

Le traitement des troubles dépressifs unipolaires : Mise à jour 2025 Partie 1

Le traitement aigu des épisodes dépressifs

Dr. med. Josef Hättenschwiler^a, Prof. Dr. med. Annette Brühl^{a,b,c}, Prof. em. Dr. med. Martin Hatzinger^{a,b,d}, Prof. em. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler^a, PD Dr. med. et Dr. phil. Ulrich Michael Hemminger^{a,b,c}, Dr. med. Stefan Rennhard^a, Dr. med. Rosilla Bachmann^c, Prof. Dr. med. Guido Bondolfi^a, Prof. em. Dr. med. Martin Preisig^a, Prof. Dr. med. Erich Seifritz^{a,b,c,d}

Introduction

Ces recommandations de traitement (mise à jour de la version de 2016[1]) s'appuient sur la ligne directrice internationale de la « World Federation of Societies of Biological Psychiatry » (WFSBP) [2] et la ligne directrice S3 / ligne directrice nationale de soins (NVL) de la Société allemande de psychiatrie, de psychothérapie et de neurologie (DGPPN) [3] ainsi que sur la déclaration de consensus de la Société autrichienne de psychiatrie, de psychothérapie et de psychosomatique (ÖGPP) [4]. Ils résument les stratégies thérapeutiques basées sur les preuves (meilleur état des connaissances scientifiques selon les critères de la médecine basée sur les preuves) pour le traitement aigu des épisodes dépressifs selon les critères de la « Classification internationale des maladies » (CIM-11, OMS 2022) et du « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (DSM-

5). Dans les versions actualisées du DSM-5 et de la CIM-11, la classification des dépressions unipolaires s'est largement harmonisée. Selon le DSM-5 et la CIM-11, les dépressions sont classées selon le nombre et de l'intensité des symptômes, mais aussi selon le niveau du fonctionnement, et réparties en trois degrés de sévérité (léger, modéré et sévère) (tableau 1). Le tableau 2 donne un aperçu des modifications des critères diagnostiques de la CIM-10 à la CIM-11.

^a Société Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression (SSAD),

^b Société suisse de psychiatrie biologique (SSBP),

^c Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP)

^d Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP)

Nous adressons nos remerciements au Prof. Dr. méd. Dr. rer. nat. Michael Bauer, Dresden, et à em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. méd. Siegfried Kasper pour sa relecture critique et ses précieux commentaires.

Ces recommandations de traitement de la Société suisse pour l'anxiété et la dépression (SSAD) et de la Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB) ont été élaborées en collaboration avec la Société suisse de psychiatrie et de psychothérapie (SSPP) et la « Swiss Conference of Academic Psychiatry » (SCAP) sur la base des recommandations de traitement des troubles dépressifs unipolaires de 2016 [1], des lignes directrices de la « World Federation of Societies of Biological Psychiatry » (WFSBP) 2013 [2] et la directive S3 / directive nationale de soins « Dépression unipolaire » de la Société allemande de psychiatrie, de psychothérapie et de neurologie (DGPPN)[3] 2022, et la déclaration de consensus de la Société autrichienne de psychiatrie, psychothérapie et psychosomatique (ÖGPP) 2021. [4]. Le respect ou non-respect de ces recommandations n'a aucun engageant ou dégageant les médecins de quelque responsabilité.

Tableau 1 : Diagnostic de la dépression selon la CIM 11

Cluster affectif		≥ 1	
• Humeur déprimée, dépressive • Perte d'intérêt ou de plaisir			
		+	
Cluster cognitif		≥ 3	
• Diminution de la concentration et de l'attention • Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi, sentiments de culpabilité et d'inutilité • Désespoir • Pensées récurrentes de mort, pensées/action suicidaires			
Cluster neurovégétatif			
• Troubles du sommeil • Diminution ou augmentation significative de l'appétit • Agitation ou ralentissement psychomoteur • Manque de motivation, fatigabilité accrue			
Symptômes ≥ 2 semaines presque tous les jours		≥ 5	
Expression des symptômes	Aucun symptôme n'est plus prononcé	Plusieurs symptômes plus prononcés ou grand nombre de symptômes peu prononcés	Beaucoup/la plupart des symptômes sont plus prononcés ou un petit nombre de symptômes sont intensément prononcés
Fonctionnement (personnel, familial, social, scolaire, professionnel...)	Légèrement limité dans un ou plusieurs domaines	Considérablement limité dans plusieurs domaines	Sérieusement limitée dans la plupart des domaines
Degré de sévérité selon la CIM-11	Léger	Modérée	Sévère
Sans symptômes psychotiques	6A70/71.0	6A70/71.1	6A70/71.3
Avec symptômes psychotiques	–	6A70/71.2	6A70/71.4

Adapté selon NVL 2023 [3]

Tableau 2 : Formes d'épisodes dépressifs et de troubles dépressifs récurrents selon la CIM-10 et -11

Épisode dépressif			Trouble dépressif récurrent		
ICD-10	ICD-11		ICD-10	ICD-11	
F32.0	6A70.0	épisode dépressif léger	F33.0	6A71.0	épisode léger actuel
.00		sans symptômes somatiques	.00		sans symptômes somatiques
.01		avec des symptômes somatiques	.01		avec des symptômes somatiques
F32.1	6A70.1	épisode dépressif modéré	F33.1	6A71.1	épisode dépressif modéré actuel
		sans symptômes psychotiques			sans symptômes psychotiques
.10		sans symptômes somatiques	.10		sans symptômes somatiques
.11		avec des symptômes somatiques	.11		avec des symptômes somatiques
	6A70.2	avec des symptômes psychotiques		6A71.2	avec des symptômes psychotiques
F32.2	6A70.3	épisode dépressif majeur	F33.2	6A71.3	épisode dépressif majeur actuel
		sans symptômes psychotiques			sans symptômes psychotiques
F32.3	6A70.4	épisode dépressif majeur	F33.3	6A71.4	épisode dépressif majeur actuel
		avec des symptômes psychotiques			avec des symptômes psychotiques
-			F33.4		actuellement réémis
	6A70.6	actuellement en rémission partielle		6A71.6	actuellement en rémission partielle
	6A70.7	actuellement en rémission complète		6A71.7	actuellement en rémission complète
F32.8	6A70.Y	autres	F33.8	6A71.Y	autres
F32.9	6A70.Z	non précisé	F33.9	6A71.Z	non précisé

Adapté selon Lieb K. 2023 [5]

Pour qu'un épisode dépressif soit diagnostiqué, il doit y avoir au moins 5 symptômes (CIM-10 : 4), dont au moins un symptôme du cluster affectif.

Contrairement à la CIM-10, la classification de la sévérité des épisodes (léger, modéré, sévère) ne se base pas uniquement sur le nombre, mais également sur l'intensité des symptômes ainsi que sur le degré de la limitation fonctionnelle. En plus il faut tenir compte de l'évolution (épisodes antérieurs, nombre, intervalle de temps, sévérité), des tentatives de suicide et des symptômes psychotiques durant les épisodes antérieurs pour l'évaluation d'une dépression en vue des recommandations de traitement actuelles.

Une évaluation diagnostique approfondi par un médecin est recommandée. En particulier lorsqu'il s'agit d'une forme modérée ou sévère de dépression ou qu'aucune amélioration des symptômes n'est observée au bout de deux à trois mois, il convient de procéder à une évaluation et à un traitement par un spécialiste. Outre l'investigation des symptômes et de l'évolution dans le temps, il faut exclure d'autres maladies psychiques et somatiques, identifier les facteurs déclenchant la dépression (p. ex. médicaments, alcool, drogues, facteurs de stress psychosociaux, etc.) et les comorbidités [1]. Cela comprend également différents examens de laboratoire (voir tableau 4) ainsi qu'un examen somatique ciblé sur des maladies internes et neurologiques. En cas de présence d'un premier épisode dépressif, une imagerie cérébrale peut être utile (scanner, IRM). Des éventuels troubles comorbides tel le TDAH doivent également être traités. En outre, la suicidalité doit être évaluée et l'anamnèse psychosociale doit inclure les restrictions de la qualité de vie, de fonctionnement et de la participation à la vie quotidienne et sociale. Cela doit également se faire avant l'utilisation d'interventions basées sur Internet et sur des applications pour le traitement des troubles dépressifs [3].

Tableau 3 :

Diagnostic de base en cas d'épisode dépressif
Analyse de sang
Statut de la coagulation
Valeurs hépatiques et rénales
Electrolytes
CRP
Glycémie, HbA1c
Ferritine
Cholestérol,, LDL, HDL
TSH
Statut urinaire
Dépistage d'urine de drogue (en cas de suspicion)
Ev. test de grossesse
ECG de repos
EEG, scanner, IRM selon l'évaluation clinique, surtout en cas de maladie initiale à un âge avancé
Tension artérielle, pouls, poids corporel

Adapté d'après K. Lieb 2023 et L. Tebartz van Elst et al. 2024 [5, 8]

Le traitement des troubles dépressifs doit tenir compte d'objectifs à court, moyen et long terme. La phase aiguë du traitement s'étend du début du traitement jusqu'à la rémission, qui est considérée comme l'objectif thérapeutique primaire. La phase de maintien suit la phase aiguë et sert à maintenir la rémission. Il s'agit de prévenir une rechute précoce, d'éliminer les symptômes résiduels et de rétablir le niveau de fonctionnement psychosocial et professionnel. La troisième phase est la prévention des récides ou le traitement à long terme. Son objectif est d'empêcher un nouvel épisode dépressif et les conséquences possibles telle la chronicité ou même le suicide. La durée du traitement à long terme (voir Traitement des troubles dépressifs unipolaires, 2e partie) est déterminée en fonction des facteurs de risque et de l'évolution antérieure.

On distingue **cinq éléments fondamentaux du traitement psychiatrique et psychothérapeutique**. Ceux-ci comprennent:

1. L'accompagnement actif et attentif ou mesures de faible intensité (auto-assistance guidée, interventions basées sur le dialogue avec des techniques psychothérapeutiques)
2. Le traitement médicamenteux
3. Le traitement psychothérapique
4. Les méthodes de traitement interventionnelles telles la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) et la thérapie par électro convulsions (ECT), ainsi que
5. Les mesures thérapeutiques complémentaires (physiothérapie et thérapie par le sport, sociothérapie, ergothérapie, musicothérapie, luminothérapie, agrypnie).

Le traitement se compose des éléments fondamentaux suivants, en tenant compte de facteurs cliniques telle la sévérité des symptômes, l'évolution de la dépression et les préférences du patient. Le plan de traitement dépend en premier lieu du degré de sévérité de la dépression (fig. 1). Le diagnostic initial doit être documenté à l'aide d'instruments validés (questionnaires) afin de pouvoir évaluer la réponse au traitement au cours de son évolution. En cas d'épisode dépressif léger, des mesures de faible intensité doivent être proposées et l'amélioration des symptômes (réduction de 50 % des scores des échelles d'évaluation) doit être vérifiée dans un délai de deux semaines [3].

Dans le cadre d'un concept global comprenant un accompagnement thérapeutique et un suivi, des interventions basées sur Internet et des applications peuvent également être proposées (il n'existe toutefois pas encore en Suisse de concept d'évaluation et de financement de telles offres en analogie à celui des "Digitalen Gesundheitsanwendungen" (DIGA) en Allemagne : « Applications numériques pour la santé »). Les antidépresseurs ne devraient pas être instaurés de manière générale comme traitement initial des épisodes dépressifs légers, mais uniquement après une évaluation critique du rapport risques bénéfiques. Cette évaluation tient compte, entre autres, du souhait du patient, des expériences positives ou des réponses favorables aux médicaments dans le passé, de la

persistance des symptômes après d'autres interventions et des antécédents d'épisodes dépressifs modérés ou sévères. Pour le traitement des dépressions légères à modérées, une psychothérapie fondée sur des preuves doit être proposée. En cas d'épisodes dépressifs légers persistants, une pharmacothérapie par antidépresseurs est indiquée si les interventions de faible intensité et les psychothérapies n'apportent aucune amélioration dans un délai de 4 à 8 semaines. L'utilisation d'antidépresseurs est particulièrement indiquée en présence d'épisodes dépressifs modérés à sévères. La relation de confiance entre le patient et le praticien est un élément/aspect essentiel du traitement. Pour cette raison toute pharmacothérapie doit s'accompagner de discussions avec le thérapeute et d'un cadre de traitement approprié. Le degré de recommandation des différentes thérapies est indiqué par niveaux selon les lignes directrices S-3 (tableau 3). Le degré de recommandation tient également compte de critères méthodologiques tels l'évaluation des risques et bénéfices potentiels, de la qualité des preuves, la pertinence des résultats

cliniques (outcomes) pour les patients et la faisabilité de l'application du traitement dans la pratique clinique (voir rapport méthodologique et règlement de l'AWMF) [3].

Le monitoring, tant dans le cadre d'un traitement de faible intensité que dans le cadre d'un traitement médicamenteux, psychothérapique ou psychosocial complémentaire, devrait inclure l'évaluation structurée des symptômes, y compris la suicidalité, les effets secondaires, le contexte psychosocial et la participation à la vie quotidienne, ainsi que l'adhésion au traitement (↑) [3].

En Suisse, la théorie et la pratique psychiatriques et psychothérapeutiques dans le diagnostic et le traitement des troubles psychiques (cf. programme de formation continue et charte de la SSPP) **reposent sur une approche biopsychosociale** (voir figure 1).

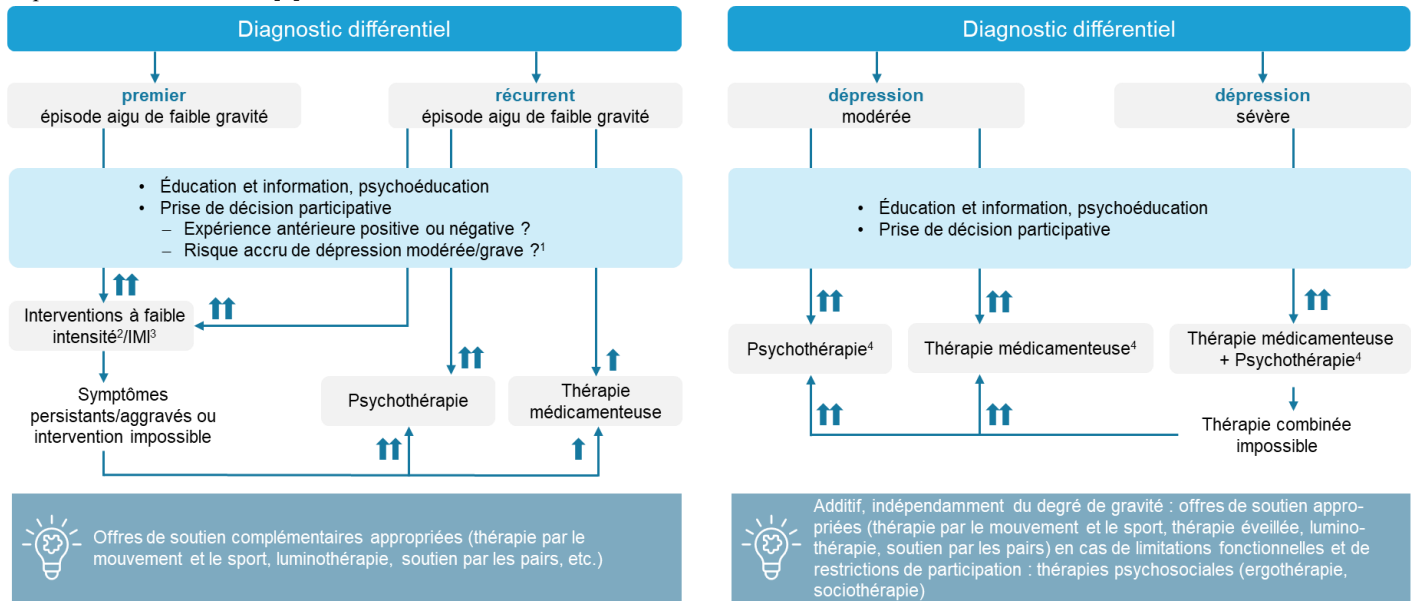
La section suivante décrit les options thérapeutiques actuellement disponibles pour le traitement de la dépression unipolaire (algorithme de traitement, figure 1).

Tableau 4 : Échelle de recommandation

	Formulation		Symbole	
Forte recommandation	Doit	(Ne doit pas)		
Recommandation atténuée	Devrait	(Ne devrait pas)		
Recommandation ouverte	Peut			

Adapté selon la directive S3 / Directive nationale de prise en charge « Dépression unipolaire » de la DGPPN [3]

Fig. 1 : Schéma thérapeutique en cas d'épisode dépressif aigu. Adapté d'après la directive S3 / directive nationale de prise en charge « Dépression unipolaire » de la DGPPN [3]



¹Par exemple, antécédents d'épisodes modérés/sévères, facteurs de risque psychosociaux, comorbidité
²Auto-assistance guidée, soins de base (psychosomatiques) prodigués par le médecin de famille ou traitement psychiatrique, psychosomatique ou psychothérapeutique de base
³Les interventions basées sur Internet et les technologies mobiles (IMI) doivent être proposées aux patients présentant des épisodes dépressifs légers, dans le cadre d'un concept thérapeutique de base (bien que recommandées par les directives S3, il n'existe encore en Suisse aucune offre pouvant être prise en charge par l'assurance maladie).
⁴Interventions basées sur Internet et les technologies mobiles
Peuvent être proposées aux patients atteints d'épisodes dépressifs modérés en complément d'un traitement par antidépresseurs ou d'une psychothérapie, dans le cadre d'un concept thérapeutique global.
Doivent être proposées aux patients atteints d'épisodes dépressifs modérés comme approche thérapeutique alternative lorsque la psychothérapie et les antidépresseurs sont refusés.
Peuvent être proposées aux patients atteints d'épisodes dépressifs sévères en complément d'un traitement par antidépresseurs et/ou d'une psychothérapie.

Aperçu des antidépresseurs

Il existe une multitude de substances disponibles pour le traitement pharmacologique de la dépression (tableau 5) qui ne diffèrent pas significativement en termes d'efficacité/d'effet antidépresseur. Il existe toutefois des différences au niveau du profil neurochimique des effets et des effets secondaires [6]. L'objectif du traitement de tout épisode dépressif aigu est la rémission complète (fig. 1) et, au-delà, le rétablissement fonctionnel, c'est-à-dire en termes de qualité de vie, d'intégration sociale et professionnelle. Il est indispensable d'informer le patient et ses proches sur les options thérapeutiques disponibles, la latence d'action, les effets indésirables des médicaments et les moyens de les atténuer [1].

Pour le **traitement aigu des troubles dépressifs modérés à sévères** (fig. 1), les antidépresseurs (tableau 5) constituent, avec l'électroconvulsivothérapie (ECT, anciennement appelée électrochocs), les méthodes thérapeutiques les plus efficaces et les mieux documentées. Des méta-analyses montrent ainsi que les symptômes dépressifs sont réduits en 4 à 8 semaines plus efficacement par un traitement antidépresseur que par un placebo. Outre les antidépresseurs tricycliques classiques (ATC), que l'on utilisait autrefois, on privilégie aujourd'hui des antidépresseurs plus modernes. Il s'agit notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline, ainsi que d'autres substances plus récentes ayant différents principes actifs : la mirtazapine comme antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique (NaSSA), la duloxétine, la venlafaxine et la desvenlafaxine comme inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), la réboxétine comme inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (NARI), la trazodone, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et inhibiteur de la recapture (SARI), le moclobémide, inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (MAO-A) (RIMA), le bupropion, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline/dopamine (SNDRI). Parmi les développements récents, on trouve l'agomélatine, un agoniste des récepteurs de la mélatonine 1 et 2 et des antagonistes contre des récepteurs 5-HT-2C, et l'antidépresseur multimodal vortioxétine, qui agit sur différents sous-types de récepteurs de la sérotonine et inhibe le transporteur de la sérotonine (tableau 5). Pour le traitement des dépressions légères à modérées, mais non pour des dépressions sévères, le principe actif végétal *Hypericum* est également disponible en Suisse [1].

Un épisode dépressif peut être associé à des symptômes psychotiques tels que des idées délirantes et/ou des hallucinations. Les patients présentant des symptômes psychotiques durant un épisode dépressif répondent mieux à un traitement combinant un antidépresseur et un neuroleptique qu'une monothérapie avec l'une ou l'autre de ces substances (↑↑). Les antipsychotiques atypiques plus récents sont préférables aux antipsychotiques classiques (par exemple l'halopéridol) en raison de leur risque diminué d'effets secondaires extrapyramidaux [1].

Les avantages d'un traitement par anxiolytiques doivent être soigneusement pesés contre le risque potentiel de dépendance, de

chutes et d'accidents. L'association d'un antidépresseur et d'un anxiolytique est particulièrement efficace en cas de stupeur, d'anxiété, d'agitation, de forte nervosité et d'insomnie. Elle est également recommandée durant d'initiation d'un traitement par antidépresseurs. La durée de l'administration de benzodiazépines et de substances Z chez les patients dépressifs ne doit normalement pas dépasser 2 à 4 semaines. Il est important de vérifier régulièrement l'indication de la co-médication par benzodiazépines [1]. Chez les patients ayant des antécédents de dépendance, les benzodiazépines ne doivent être administrées qu'après évaluation minutieuse des risques bénéfiques.

Le choix d'un antidépresseur doit se faire en fonction des symptômes prédominants, du profil de sécurité et d'interaction, des préférences du patient (notamment en ce qui concerne les effets secondaires), des expériences antérieures avec un antidépresseur donné, de l'expérience du médecin traitant et d'autres critères tels la comorbidité et la comédication. Avant de commencer un traitement médicamenteux, il faut convenir avec le patient du moment où l'efficacité du traitement sera évaluée et la suite du traitement sera déterminée. En raison de la latence de l'effet, il est judicieux de procéder à l'évaluation 3 à 4 semaines après avoir atteint la dose standard. L'évaluation doit être effectuée à l'aide d'un quantitatif standardisé, de préférence une échelle d'autoévaluation et/ou d'hétéroévaluation validée et reconnue (BDI, HAMD/MADRS). Il existe également des recommandations spécifiques pour les examens initiaux indiqués pour chaque médicament avant le début du traitement et pour le suivi. Le traitement antidépresseur doit être commencé avec la dose quotidienne appelée « dose initiale », puis augmenté dès que possible jusqu'à la dose standard recommandée, en tenant compte de la tolérance individuelle. Pour les patients hospitalisés et/ou les patients atteints de dépression sévère, la dose peut être augmentée avec prudence jusqu'à la dose maximale, conformément aux informations spécialisées [7]. Pour le suivi sous traitement médicamenteux, il est recommandé de s'informer régulièrement et activement des effets et des effets secondaires typiques et, dans certaines conditions (traitement à la dose maximale, problèmes de tolérance, absence de réponse, etc.), de contrôler également les taux sériques [3].

Les directives S3 fournissent des instructions détaillées concernant les examens recommandés avant le début et pendant le traitement avec différents antidépresseurs. Ces recommandations n'étant pas encore étayées par des preuves, il s'agit donc de valeurs indicatives dont il est possible de s'écarter dans des cas justifiés [3].

Tolérance et efficacité

La tolérance des ISRS et des antidépresseurs plus récents est généralement meilleure que celle des ATC, de sorte que les taux d'arrêt du traitement sont nettement plus faibles avec les ISRS/antidépresseurs plus récents (↑↑) [9]. Les ISRS et les antidépresseurs plus récents présentent également un profil de sécurité plus favorable que les substances tricycliques et tétracycliques, car ils ont moins d'effets secondaires anticholinergiques, d'effets métaboliques et pratiquement aucune toxicité cardiovasculaire (↑↑) [10]. C'est pourquoi les ISRS et autres antidépresseurs récents constituent le traitement de première intention dans les cas de dépression légère à modérée,

en particulier chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires. Cependant, selon la dose, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la venlafaxine, la miansérine, la mirtazapine, la trazodone et le bupropion présentent un risque d'allongement de l'intervalle QTc, de sorte que des contrôles ECG sont quand-même indispensables à des doses supérieures à la dose standard. [1, 7]. Pour traiter une dépression sévère, les ISRS, les IRSN et les ATC (↑) devraient être utilisés (pour des informations détaillées et régulièrement mises à jour, voir www.swissmedicinfo.ch [7]).

Le taux et le profil des effets secondaires varient selon les classes d'antidépresseurs et selon les principes actifs (tableau 6). En cas de présence de comorbidités somatiques, le choix de type d'antidépresseur doit tenir compte des effets secondaires spécifiques des antidépresseurs des différentes classes. Les effets secondaires les plus fréquents des ATC et des antidépresseurs tétracycliques sont anticholinergiques/antimuscariniques, cardiovasculaires, antihistaminiques et neurologiques (tableau 6). Pour cette raison les ATC et les antidépresseurs tétracycliques ne sont pas recommandés chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, de troubles cognitifs, d'épilepsie et de délire. Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont l'agitation interne, les dysfonctionnements sexuels, ainsi que les effets secondaires gastro-intestinaux et neurologiques (tableau 6) [1, 7].

L'utilisation de ISRS/IRSN et d'autres médicaments à effet sérotoninergique en association avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut également survenir en cas de prise simultanée de plusieurs substances à effet sérotoninergique

(comme le tramadol), ce qui nécessite une surveillance étroite [1, 7].

Phytomédicaments

Les préparations à base de plantes sont appréciées dans la population générale et sont mieux acceptées par certains patients que les antidépresseurs synthétiques, car elles sont considérées comme « produits naturels ». Des études contrôlées ont démontré l'efficacité antidépressive des extraits de la plante *Hypericum perforatum* (millepertuis) dans le traitement des troubles dépressifs légers à modérés par rapport au placebo (↑) [11]. Les évidences quant au millepertuis supportent une efficacité modérée pour le traitement des symptômes dépressifs. Si un traitement médicamenteux est envisagé pour un épisode dépressif léger, une première tentative thérapeutique avec un médicament autorisé à base de millepertuis peut être proposée après avoir informé le patient des effets secondaires et interactions spécifiques (⇔) [3]. On suppose que son mécanisme d'action comprend le blocage de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. En raison de l'induction enzymatique du CYP3A4, la prise de millepertuis peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments (pour plus d'informations, voir [NVL 2023](#)). En Suisse, trois antidépresseurs à base de millepertuis sont autorisés pour le diagnostic de « dépression légère à modérée ». Ces trois antidépresseurs se distinguent par leur teneur en hyperforine, qui est associée à des interactions. Les données d'une étude randomisée contrôlée récente pourraient indiquer qu'outre le millepertuis, d'autres phytomédicaments pourraient également avoir leur place dans le traitement individualisé des dépressions légères et modérées [12].

Tableau 5 : Antidépresseurs – Classification et posologies standard.

Nom générique ^{a,b} (ordre alphabétique)	Dose initiale ^a (mg/d)	Dose standard (mg/d)
ATC		
Amitriptyline ^{e,f}	10–50	50–150
Clomipramine ^{e,g,h,i}	25–75	100–250
Doxépine	25–50	25–300
Imipramine ^d	25–50	50–300
Trimipramine ^f	25–75	50–300
Antidépresseurs tétracycliques		
Miansérine	30	60–90
IRDN		
Bupropion	150	150–300
ISRS		
Citalopram ^{g,i}	20	20–40
Escitalopram ^{g,i,k,l}	10	10–20
Fluoxétine ^m	20	20–60
Fluvoxamine ⁿ	25–50	100–200
Paroxétine ^{g,i,k,l,n}	20	20–40
Sertraline ^{g,h,k,n}	50	50–200
IRSN		
Desvenlafaxine	50	100
Duloxétine ^{o,p}	30–60	60–120
Milnacipran ^{d,l,p}	50–100	100
Venlafaxine ^{e,k,l}	37.5–75	75–300
Inhibiteurs MAO		
Moclobémide ^k (inhibiteur réversible)	300	300–600
Tranylcypromine ^d	10	20–40
Modulateurs de glutamate		
Tianeptine ^d	12.5	25–37.5
NaSSA		
Mirtazapine	15–30	15–45
NARI		
Reboxétine	4–8	6–8
Antidépresseur multimodal		
Vortioxétine	5–10	5–20
AIRS		
Trazodone ^q	75–150	200–300
MASSA		
Agomélatine	25	25–50
Phytopharmaceutique		
Millepertuis / <i>Hypericum</i>	50–100 mg extrait secs	

^a Abréviations : AIRS = antagoniste de la sérotonine et inhibiteur de la recapture ; ATC = antidépresseurs tricycliques ; IRDN = inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine ; IRSN = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; MAO = monoamine oxydase ; MASSA = agoniste de la mélatonine et antagoniste spécifique de la sérotonine, agoniste MT = agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT1 et MT2) ; NARI = inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ; NaSSA = antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique .

^b La disponibilité sur le marché varie d'un pays à l'autre.

^c Chez les personnes âgées (> 60 ans) ou chez les patients présentant des comorbidités physiques (en particulier des maladies cardiovasculaires), des doses initiales plus faibles peuvent être nécessaires.

^d Non autorisé en Suisse.

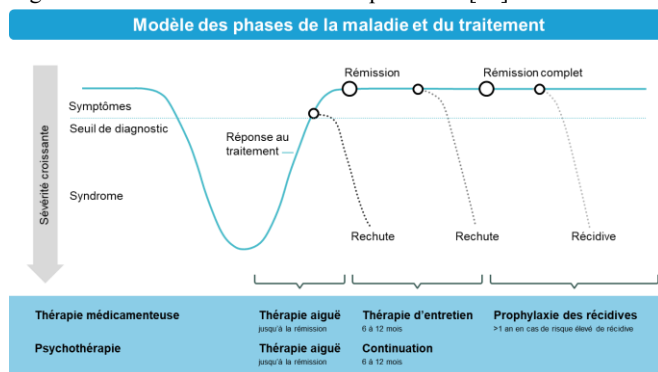
Autres indications que la dépression (éprouvées dans certains pays) ou domaines d'application fréquents : ^e douleurs chroniques, ^f prophylaxie de la migraine, ^g troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ^h crises de panique et phobies, ⁱ cataplexie dans le cadre de la narcolepsie, ^j troubles paniques ± agoraphobie, ^k phobie sociale, ^l troubles anxieux généralisés, ^m boulimie nerveuse, ⁿ trouble de stress post-traumatique, ^o douleurs causées par une neuropathie diabétique, ^p fibromyalgie (pour la duloxétine, uniquement autorisée par la FDA).

^q Différentes formes galéniques disponibles

La tianeptine et la tranylcypromine ne sont pas autorisées en Suisse, mais elles le sont en Allemagne et en Autriche. Elles peuvent être obtenues auprès d'une pharmacie internationale.

Adapté d'après [1, 7]

Fig. 2: Phases de la maladie selon Kupfer 1991 [13]



Suicidalité

Le risque de suicide doit être évalué non seulement au début, mais aussi régulièrement pendant le traitement des patients dépressifs. Les principaux facteurs de risque sont les tentatives de suicide antérieures, présence de suicides dans les antécédents familiaux, la toxicomanie et le manque de soutien social [1]. En cas de risque suicidaire aigu, un plan d'urgence doit être établi avec le patient (↑↑). En plus de l'intervention psychothérapeutique de crise, une électroconvulsivothérapie (ECT) peut être proposée au patient. Le spray nasal à base d'eskétagamine est également autorisé pour le traitement aigu des urgences psychiatriques en milieu hospitalier (suicidalité). En cas de suicidalité aiguë sévère, un traitement hospitalier est souvent indiqué, et la nécessité d'un placement à fin d'assistance doit être évaluée. Pour les patients présentant un risque d'auto-intoxication il est recommandé de prescrire un antidépresseur à faible toxicité et de lui donner seulement la quantité suffisante pour une semaine. Dans tous les cas, le patient doit faire l'objet d'un monitoring étroit. En fonction de la sévérité de l'état du patient, une à plusieurs consultations hebdomadaires doivent avoir lieu et les soignants doivent être facilement joignables [1].

Évaluation de l'efficacité du traitement

Afin de pouvoir évaluer l'efficacité de la thérapie, la réponse au traitement (« réponse », amélioration des symptômes dépressifs de 50 %) doit être évaluée cliniquement et, si nécessaire, à l'aide d'échelles d'évaluation spécifiques, par exemple le « Beck Depression Inventory » (BDI) [14]. Le monitoring doit être hebdomadaire pendant les 4 premières semaines de traitement, toutes les 2 à 4 semaines au cours des 2e et 3e mois en fonction de l'évolution, voire plus fréquemment si nécessaire, puis à intervalles plus espacés (↑). En cas de réponse insuffisante après un traitement antidépresseur de 2 à 4 semaines, des stratégies d'optimisation du traitement doivent être discutées et décidées avec le patient (fig. 3).

Avant de modifier la stratégie thérapeutique, il convient de vérifier le diagnostic et d'évaluer tous les facteurs pharmacologiques susceptibles d'influencer l'efficacité d'un antidépresseur (↑) [1]. Cela comprend la surveillance thérapeutique des médicaments et les biomarqueurs pharmacogénétiques.

Surveillance thérapeutique des médicaments (STM)

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STM) sert à déterminer la concentration plasmatique d'un médicament. Il s'agit d'un moyen simple de détecter un ralentissement ou une accélération du métabolisme. En outre, le STM peut également détecter des facteurs d'influence tels les interactions avec d'autres médicaments ou avec le tabagisme, la consommation de caféine ou de pamplemousse, ainsi que l'adhésion au traitement [3]. Le STM est utilisé pour de nombreux antidépresseurs. Dans le cas des ATC, l'utilité du STM pour améliorer la sécurité des patients en raison d'effets secondaires potentiellement graves est généralement reconnue. Pour les IRSR, les recommandations du groupe de travail sur la neuropsychopharmacologie et la pharmacopsychiatrie en matière de STM varient : le citalopram a obtenu une recommandation de catégorie 1 (fortement recommandé), l'escitalopram, la paroxétine, la fluvoxamine et la sertraline une recommandation de catégorie 2 (recommandé) et la fluoxétine une recommandation de catégorie 3 (utile) [5]. Les IRSN, en particulier la venlafaxine et la duloxétine, appartiennent à la catégorie de recommandation 2. Pour les autres antidépresseurs, les preuves de l'utilité du STM sont encore limitées. La mirtazapine présente une faible relation entre la concentration plasmatique et la dose orale. Le STM pour le bupropion peut améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement, mais n'est pas effectué de manière systématique. La mesure des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la MAO est complexe et donc rarement réalisable. La vortioxétine est classée dans la catégorie 2, mais les données sur les bénéfices du STM pour cette substance sont encore insuffisantes [15]. La NVL allemande a également publié des recommandations concernant le STM des antidépresseurs. Les seules substances pour lesquelles le STM n'est pas recommandé sont la tranylcypromine et l'agomélatine. Quant à l'*Hypericum perforatum*, cette pratique n'est pas établie en raison des concentrations et de la composition variables des principes actifs dans les différentes préparations. La directive recommande le STM pour optimiser le traitement et éviter les effets secondaires indésirables dans certaines situations. Il s'agit notamment du traitement à la dose maximale, des problèmes de tolérance, de l'insuffisance hépatique ou rénale, de la polymédication ou des patients multimorbides, de l'aggravation des symptômes malgré une dose stable, de l'absence de réponse, des particularités génétiques du métabolisme et du manque de coopération des patients (↑) [3]. Étant donné que la concentration plasmatique des antidépresseurs peut varier considérablement d'un patient à l'autre, il faut veiller à ne pas accuser à tort les patients de non-observance. En cas de non-réponse à un traitement antidépresseur, le monitoring de la concentration sérique est désormais bien établi pour la plupart des antidépresseurs (voir ci-dessus). Une optimisation du traitement peut souvent être obtenue simplement en augmentant la dose de l'antidépresseur [16]. Le STM est généralement effectué le matin avant la prise de la prochaine dose d'antidépresseur [17].

Marqueurs pharmacogénétiques

Certains gènes pharmacogénétiques candidats disposent aujourd'hui de preuves suffisantes pour être pris en compte comme biomarqueurs dans les décisions thérapeutiques. Les biomarqueurs pharmacocinétiques jouent notamment un rôle important : dans le métabolisme des médicaments, les variantes génétiques du système des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) sont significatives. Malgré la prise régulière d'une dose standard, cela peut entraîner une diminution significative (métaboliseur ultra-rapide) ou une augmentation (métaboliseur lent) du taux sérique, ce qui peut avoir une influence potentielle sur l'efficacité d'un médicament ainsi que sur la fréquence et la sévérité des effets secondaires. Pour cette raison l'utilisation de tests pharmacogénétiques pour certaines analyses génétiques CYP (CYP2D6, CYP2C19) est aujourd'hui considérée comme justifiée dans le cadre d'une stratégie thérapeutique progressive [18, 19]. En ce qui concerne la distribution des

principes actifs, plusieurs études ont été menées sur le transporteur P-glycoprotéine au niveau de la barrière hémato-encéphalique : le gène ABCB1 qui code pour cette protéine présente des variantes susceptibles d'influencer la disponibilité des antidépresseurs dans le cerveau et donc la réponse au traitement [20]. Les premières études prometteuses, qui montraient une association entre une variante génétique et la réponse clinique, n'ont pu être que partiellement reproduites. De ce fait, il n'est actuellement pas possible de recommander un tel test avant le choix initial d'un antidépresseur [21, 22]. Toutefois, dans le cadre d'une stratégie progressive pour traiter les dépressions difficiles à soigner, un tel test peut être envisagée afin de ne pas priver le patient d'une possibilité d'optimisation thérapeutique. Diverses bases de données fournissent des informations sur l'utilisation et le dosage des antidépresseurs en fonction du génotype :

<https://cpicpgx.org/guidelines>, <https://pharmgkb.org>

Tableau 6 : Antidépresseurs : effets secondaires et interactions, contre-indications

Groupe de substances actives	Effets indésirables importants ¹	Interactions importantes ^{1,2}	Contre-indications importantes
ATC (Amitriptyline, Clomipramine etc.)	Effets anticholinergiques, sédation; prise d'appétit et de poids; troubles de la conduction cardiaque/arythmie cardiaque; intolérance orthostatique, céphalées, vertiges et hypotension; nausées, sécheresse de la bouche; confusion, troubles de l'accommodation; délire CAVE: marge thérapeutique étroite	Substances ayant un profil d'action anticholinergique; alcool; sympathomimétiques, substances ayant des effets d'allongement de l'intervalle QT, antimycosiques	Rétention urinaire/hyperplasie prostatique; glaucome à angle fermé; maladies cardiaques graves, y compris troubles de la conduction et arythmies; démence, délire
ISRS (Citalopram, Fluoxétine, Sertraline etc.)	Nausées, diarrhée, agitation et augmentation de la motivation, troubles du sommeil, dysfonctionnement sexuel, transpiration, tremblements; hyponatrémie/SIADH; pour certaines substances, allongement de l'intervalle QT	Médicaments anticoagulants, substances ayant des effets d'allongement de l'intervalle QT (surtout citalopram, escitalopram), autres substances ayant un profil d'action sérotoninergique	Allongement connu de l'intervalle QT, tendance accrue aux saignements; insuffisance hépatique sévère (surtout sertraline); prise d'inhibiteurs de la MAO irréversibles
IRSN (Venlafaxine, Duloxétine)	Nausées, agitation et augmentation de la motivation, troubles du sommeil, dysfonctionnement sexuel, transpiration, tremblements; hypertension; sécheresse de la bouche, hyponatrémie/SIADH CAVE: symptômes d'arrêt parfois prononcés (→ à diminuer lentement)	Médicament anticoagulants, substances ayant un profil d'action sérotoninergique, substances ayant des effets d'allongement de l'intervalle QT	Allongement connu de l'intervalle QT, tendance accrue aux saignements, trouble grave de la fonction hépatique; prise d'inhibiteurs irréversibles de la MAO
Inhibiteurs MAO (Moclobémide, Tranylcypromine)	Vertiges, troubles du sommeil; nausées, sécheresse de la bouche; intolérance orthostatique; éruption cutanée Tranylcypromine: crises hypertensives (→ régime pauvre en tyramine)	Substances ayant un profil d'action sérotoninergique	Tranylcypromine: Insuffisance hépatique, hypertension sévère, phéochromocytome, maladies vasculaires cérébrales, malformations vasculaires à risque de rupture
Antagonistes α2R (Miansérine, Mirtazapine)	Sédation, augmentation de l'appétit et du poids, œdème, sécheresse de la bouche, céphalées, nausées, intolérance orthostatique, confusion, cauchemars	Substances ayant un profil d'action sérotoninergique	Troubles graves de la fonction hépatique et rénale; réduction de la dose en cas de troubles de la fonction rénale; prise simultanée d'inhibiteurs de la MAO
Trazodone	Fatigue, sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux, intolérance orthostatique	Substances sédatives, substances ayant des effets d'allongement de l'espace QT, substances bloquant les α2R	Risque d'intoxication avec d'autres substances sédatives, infarctus aigu du myocarde
Bupropion	Agitation, troubles du sommeil, hypertension; sécheresse de la bouche, perte d'appétit, troubles gastro-intestinaux, maux de tête, tremblements, vertiges, urticaire, troubles du goût et de la vision, acouphènes	Substances qui abaissent le seuil des convulsions, inhibiteurs de la MAO, substances dopaminergiques	Hypertension sévère, épilepsie, cirrhose du foie sévère, sevrage aigu, troubles alimentaires, prise d'inhibiteurs de la MAO
Agomélatine	Troubles de la fonction hépatique; fatigue, maux de tête, nausées, prise de poids, anxiété, cauchemars	Tabagisme, fluvoxamine (inhibiteurs du CYP1A2)	Maladie du foie, prise d'inhibiteurs du CYP1A2
Tianeptine	Diminution de l'appétit, troubles du sommeil; CAVE: utilisation abusive	Syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des inhibiteurs de la MAO, plus faible en cas d'ISRS, d'IRSN	Maladie de la dépendance, prise d'inhibiteurs de la MAO
Vortioxétine	Nausées, diarrhée, vertiges, cauchemars, prurit	Inhibiteurs de la MAO, substances ayant un profil d'action sérotoninergique, substances abaissant le seuil des convulsions	Prise d'inhibiteurs de la MAO

Situation en mars 2025. Liste non exhaustive ; avant la prescription, il convient de consulter les informations spécialisées actuelles ; adapté d'après la directive S3 et le Compendium suisse des médicaments [3, 7].

La tianeptine et la tranylcypromine ne sont pas autorisées en Suisse, mais elles le sont en Allemagne et en Autriche. Elles peuvent être obtenues auprès d'une pharmacie internationale.

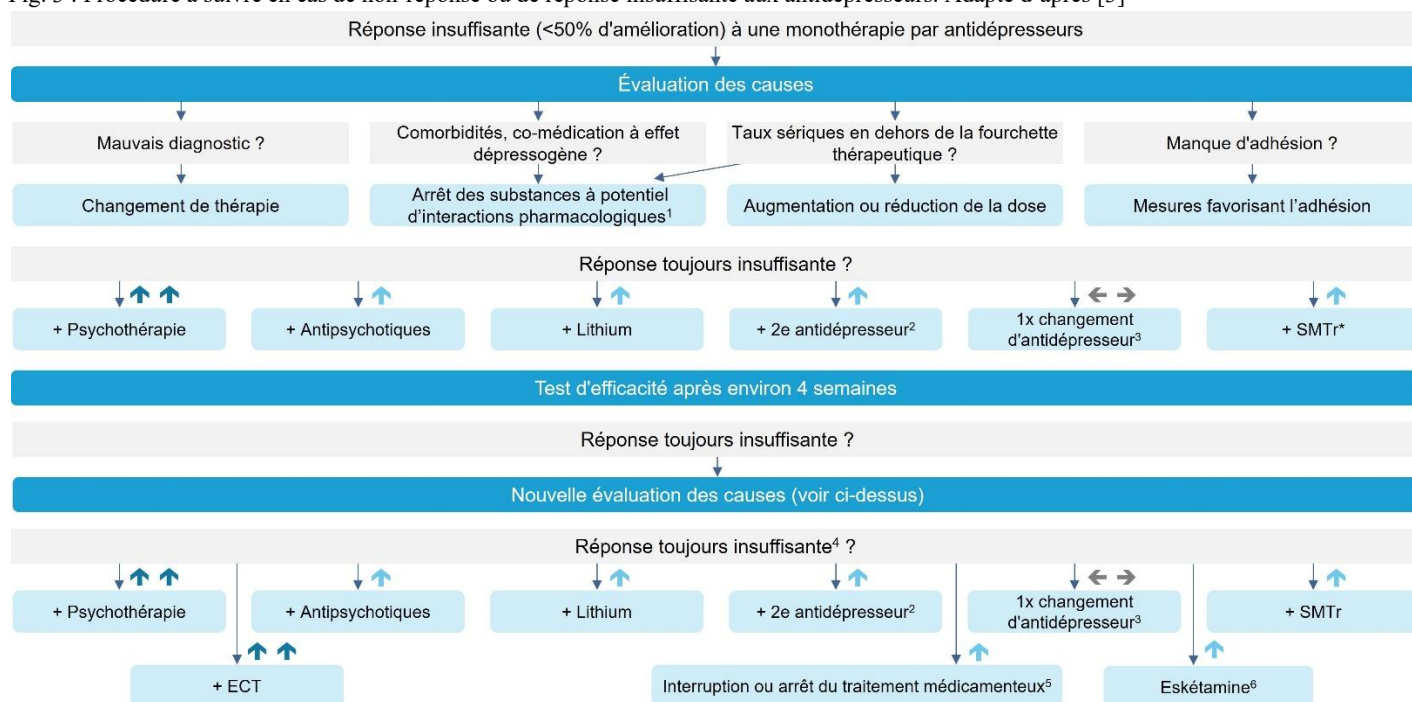
Psychothérapie

En cas d'épisode dépressif léger à modéré, une psychothérapie doit être proposée (↑↑). La combinaison d'antidépresseurs et d'une psychothérapie est plus efficace que la pharmacothérapie seule dans les cas d'épisodes modérés [23]. La psychothérapie est également recommandée en association avec des antidépresseurs en cas de dépression modérée à sévère ou en cas de réponse partielle à un traitement antidépresseur. Si une thérapie combinée est refusée en présence d'un épisode dépressif aigu sévère, une psychothérapie ou un traitement médicamenteux en monothérapie peuvent être proposés. Avant de commencer la psychothérapie, il est important, comme pour la pharmacothérapie, d'informer le patient des effets secondaires possibles, et les effets indésirables qui peuvent survenir au cours du traitement doivent être discutés avec lui. Les effets secondaires possibles d'une psychothérapie comprennent notamment une aggravation et/ou une extension (à court terme) des symptômes, ainsi qu'un lien émotionnel fort avec le psychothérapeute pouvant aller jusqu'à la dépendance. La thérapie peut également avoir une influence négative sur l'environnement du patient ou induire des souvenirs erronés. Ces effets secondaires peuvent aussi survenir dans le cadre d'une psychothérapie qui est menée soigneusement et selon les règles de l'art [24]. Si, après 8 à 12 semaines, les objectifs thérapeutiques déterminés avant le début du traitement entre le patient et le thérapeute ne sont pas atteints par la psychothérapie seule (monitoring régulier à l'aide d'outils/questionnaires validés), il est recommandé de discuter avec le patient d'un ajustement de l'approche psychothérapeutique et/ou d'un passage à une

pharmacothérapie ou d'une combinaison des deux, et de prendre une décision en fonction de la discussion [3].

Il existe une multitude de méthodes psychothérapeutiques différentes. La Société suisse de psychiatrie et psychothérapie reconnaît les méthodes psychothérapeutiques suivantes, qui sont scientifiquement fondées : la thérapie psychodynamique, la thérapie cognitive et comportementale ainsi que la thérapie systémique. Ces trois méthodes contribuent de différentes manières au traitement de la dépression, bien qu'il existe des différences notables en termes d'efficacité prouvée [1, 25]. Il a été démontré que les psychothérapies structurées de courte durée sont efficaces dans la phase aiguë du traitement d'un épisode dépressif et peuvent prévenir les rechutes pendant la phase d'entretien. Les preuves les plus solides pour l'efficacité de la psychothérapie existe actuellement pour le traitement cognitivo-comportemental (TCC), la thérapie interpersonnelle et l'Analyse Cognitive Comportementale Systémique de Psychothérapie (CBASP, *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*) pour la dépression chronique. La méthode psychothérapeutique la plus adaptée au patient peut être déterminée dans le cadre d'une prise de décision participative avec le patient, en tenant compte des facteurs d'efficacité et d'influence communs à toutes les méthodes de psychothérapie. La décision de mettre fin à une psychothérapie doit être prise en fonction de critères propres au patient. Cette décision doit être bien préparée afin de prévenir des rechutes [3].

Fig. 3 : Procédure à suivre en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante aux antidépresseurs. Adapté d'après [3]



¹ Si l'arrêt du traitement n'est pas possible en raison d'une comorbidité prioritaire, passer éventuellement à un antidépresseur appartenant à une classe de substances sans interaction

² Association d'un ISRS, d'un IRSN ou d'un ATC d'une part avec la miansérine et la mirtazapine ou la trazodone d'autre part

³ Changement maximal une fois pour un antidépresseur ayant un autre mécanisme d'action au cours du même épisode

⁴ En cas de non-réponse répétée, c'est-à-dire en cas de non-réponse à une monothérapie initiale et à au moins une autre stratégie de traitement, les six options énumérées comme première stratégie de traitement (à l'exception du double changement d'antidépresseur) ainsi que trois autres options peuvent être envisagées

⁵ Le nombre de lignes thérapeutiques avant d'envisager cette option peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Dans le cadre d'un traitement conforme aux lignes directrices, toutes les autres stratégies peuvent, mais ne doivent pas nécessairement, être épuisées en cas de non-réponse, y compris l'augmentation avec du lithium et des antipsychotiques

⁶ Depuis la clôture de la rédaction de la NVL allemande, une série d'autres études non financées par le fabricant ont été publiées, confirmant un effet favorable et justifiant ainsi une recommandation plus forte

* Depuis la clôture de la rédaction de la directive S3, les preuves concernant la SMT se sont renforcées

Sociothérapie

La sociothérapie est définie comme un soutien psychosocial coordonné à long terme et une aide à l'action dans l'environnement domestique et social. L'indication d'une sociothérapie doit être évaluée en cas de symptômes sévères entraînant une altération significative des activités ou de la participation à la vie quotidienne. Un accompagnement sociothérapeutique peut favoriser les aptitudes et les compétences sociales, l'initiative personnelle, la qualité de vie et l'adhésion au traitement [3].

Options thérapeutiques en cas de réponse partielle ou d'absence de réponse

Indépendamment du choix initial de l'antidépresseur, au moins 50-60 % des patients avec une dépression présentent une réponse insuffisante au traitement initial [26, 27]. Avant de modifier la stratégie thérapeutique, il est important d'examiner les causes possibles de l'absence de réponse. Si la présence de comorbidités pouvait être exclue ou prise en compte de manière appropriée et si la prise régulière de médicaments a été confirmée, le taux sérique doit être contrôlé (↑). Différentes stratégies thérapeutiques sont proposées pour les dépressions avec réponse insuffisante (après exclusion des causes liées au diagnostic différentiel et autres raisons expliquant l'absence de réponse) (figure 3). Les plus importantes sont les suivantes : 1. Association de deux antidépresseurs de classes différentes (p. ex. association d'un ISRS avec la mirtazapine). 2. Augmentation ou ajout d'un médicament avec un autre principe actif (p. ex. lithium, antipsychotiques atypiques ou kétamine/eskétamine) afin d'augmenter l'effet antidépresseur (voir ci-dessous la section « Augmentation »). 3. Passage à un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique (p. ex. d'un ISRS à un antidépresseur à double action). 4. Une psychoéducation adaptée au patient, un accompagnement psychothérapeutique de soutien ou une psychothérapie spécifique font partie des éléments de base de tout traitement, qui doivent également être évalués et, le cas échéant, adaptés (voir ci-dessous la section « Psychothérapie »).

Tableau 7: Stratégies en cas de non-réponse ou de réponse partielle, adaptées d'après [1]

Stratégie 1 association de deux antidépresseurs de classes différentes

Il existe peu de données contrôlées en faveur de l'utilité de cette stratégie, mais certaines preuves sont concluantes (par exemple, la mirtazapine avec les ISRS) (↑↑). La combinaison d'antidépresseurs avec un inhibiteur irréversible de la MAO ou avec du L-tryptophane doit être évitée en raison de complications potentiellement graves (syndrome sérotoninergique).

Stratégie 2 augmentation de la dose d'antidépresseur et stratégie complémentaire

La thérapie d'augmentation consiste à ajouter un deuxième principe actif (qui n'est pas un antidépresseur classique) dans le but de renforcer l'effet antidépresseur et d'optimiser ainsi le traitement. L'augmentation avec du lithium est la stratégie la plus importante et la mieux documentée, et donc le traitement de premier choix (↑↑, revue [28]). Une autre intervention consiste à augmenter la dose d'antipsychotiques atypiques à faible dosage [29]. Des effets positifs ont été démontrés pour la quétiapine (autorisée), l'aripiprazole, le brexpiprazole, l'olanzapine et la rispéridone (chacun hors AMM) à des doses plus faibles que celles habituellement utilisées dans le traitement de la schizophrénie aiguë. Depuis 2020, l'eskétamine est autorisée en Suisse sous forme de spray nasal en tant que traitement d'appoint (troisième ligne).

Stratégie 3 passer à un antidépresseur d'une autre classe

Le passage d'un ISRS à un antidépresseur à double action ou à un principe actif noradrénergique/dopaminergique peut également s'avérer efficace. En cas de passage d'un inhibiteur irréversible de la MAO à un autre médicament ou inversement, il convient de respecter une période de sevrage de deux semaines entre les deux médicaments (voire de cinq semaines en cas de passage de la fluoxétine) (↑).

Autres options thérapeutiques

Pour le traitement complémentaire des épisodes dépressifs, des stratégies d'augmentation, des stratégies Add-on et des traitements complémentaires non pharmacologiques ont été étudiés. Les thérapies non pharmacologiques comprennent, entre autres, les thérapies par neurostimulation et les procédures chronobiologiques (luminothérapie et privation de sommeil) ainsi que les thérapies par l'exercice et le sport.

Augmentation

Lithium

Des études cliniques contrôlées par placebo ont montré de bons résultats pour l'augmentation avec le lithium, tant pour l'augmentation des antidépresseurs tricycliques que pour celle des ISRS [28, 29]. C'est le produit d'augmentation le plus éprouvé [30]. Cependant, il est trop rarement utilisé bien qu'il devrait être envisagé en premier lieu, tout en tenant compte de ses effets secondaires (voir tableau 6 : stratégie 3). De plus, son efficacité contre la suicidalité a été prouvée. Pour ces raisons le lithium devrait être privilégié, en particulier en cas de dépression sévère avec un risque élevé de suicide. Le taux cible 12 heures après la prise doit être compris entre 0,4 et 0,6 mmol/l, tant pour l'augmentation que pour la prévention des récurrences dans le cadre d'une dépression récurrente. Une prise unique quotidienne réduit probablement le risque de lésions rénales lié à un traitement à long terme (30). Le NNT est de 5. La latence de l'effet thérapeutique pour la dépression (au moins 2 semaines pour la manie) après avoir atteint le niveau cible est de 4 à 6 semaines. De ce fait il faut envisager assez tôt une augmentation par le lithium, en particulier chez les patients ayant connu plusieurs épisodes (> 2) dans le passé. Chez ces patients l'augmentation par le lithium vise non seulement à renforcer l'effet, mais aussi à prévenir les rechutes et à maintenir l'effet thérapeutique.

Le lithium est connu pour des effets secondaires, en particulier lors d'une utilisation prolongée (généralement pour prévenir les rechutes), concernant notamment les reins (néphropathie au lithium) et la thyroïde (hypothyroïdie, y compris développement d'un goitre). Ces deux effets secondaires doivent être surveillés au cours du traitement d'entretien par des examens de laboratoire incluant les taux de créatinine/clairance, électrolytes, TSH, taux sérique de lithium. Si des modifications de taux apparaissent, elles doivent faire l'objet d'un diagnostic différentiel spécifique en faisant appel aux spécialistes de la discipline correspondante (néphrologie, endocrinologie). Plus rarement, une hyperparathyroïdie (contrôle annuel du taux de calcium) ou un diabète insipide néphrogénique (question sur la polyurie, la polydipsie) peuvent survenir. L'effet secondaire le plus redouté par les patients, à savoir les tremblements, dépend clairement du taux sérique et doit d'abord faire l'objet d'un diagnostic différentiel lorsque le taux sérique de lithium se situe dans la fourchette cible (0,4-0,6 mmol/l) (type de tremblements : fins = plutôt typiques du lithium vs grossiers, situationnels, associés à l'anxiété, etc.). Si le lithium est efficace et que les tremblements gênants persistent malgré un taux sérique normal, un traitement au propranolol peut être envisagé. La prise de poids n'est pas un effet secondaire direct du traitement au lithium, mais peut

être due au fait que les patients luttent contre une éventuelle sécheresse buccale ou une altération du goût (salé) causée par le lithium par des boissons caloriques, ce qui peut entraîner une prise de poids. Dans ce cas, il faut conseiller le patient à ce sujet et envisager éventuellement de reporter la prise du médicament au soir (pour éviter l'effet secondaire de sécheresse buccale pendant le sommeil). Quant aux interactions du lithium, il faut prêter attention particulièrement aux médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (AINS tels que le diclofénac ou l'ibuprofène) ou influencer la réabsorption rénale (inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques). Cela vaut en particulier lors d'un nouveau traitement ou d'une modification de la posologie.

Antipsychotiques

Dans le cadre d'augmentation d'un antidépresseur, il existe de plus en plus d'évidence pour des effets positifs des antipsychotiques atypiques. La quétiapine est déjà autorisée pour cette indication, et il existe également des évidences hors AMM pour l'aripiprazole, le brexpiprazole, l'olanzapine et la rispéridone, entre autres [31, 32].

Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) ont principalement un effet métabolique non spécifique et peuvent potentiellement avoir un effet augmentatif, de sorte qu'elles ont également été étudiées dans le traitement de la dépression chez des patients dont la thyroïde est saine. Cependant, des méta-analyses récentes n'ont pas pu démontrer d'effet significatif d'augmentation avec des hormones thyroïdiennes [33, 34].

Thérapie complémentaire

Kétamine/Eskétamine

La kétamine augmente la neurotransmission glutamatergique et a des effets sur la neuroplasticité. Elle a démontré cliniquement une efficacité rapide et élevée dans le traitement des dépressions résistantes à la thérapie après administration intraveineuse ou intranasale. Le traitement intraveineux ou intranasal à la kétamine sous forme de racémate, qui contient des proportions égales d'énantiomères S(+) et R(-), correspond à un traitement hors AMM. Le traitement intraveineux typique consiste en une perfusion de 0,5 mg/kg de poids corporel de kétamine pendant 40 minutes. Il n'existe pas de recommandations claires pour le traitement intranasal par le racémate de kétamine. Depuis 2020, l'eskétamine, l'énantiomère S de la kétamine, est autorisée en application intranasale en association avec un antidépresseur oral pour le traitement des épisodes résistants à la thérapie de dépression majeure qui n'ont pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents pour le traitement de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel. De même, l'eskétamine en association avec un antidépresseur oral peut être indiquée comme traitement aigu à court terme pour réduire rapidement les symptômes dépressifs chez les patients présentant un épisode sévère de dépression majeure (sans symptômes psychotiques) lorsque les symptômes sont classés comme une urgence psychiatrique après évaluation clinique (généralement en milieu hospitalier). La décision de prescrire l'eskétamine doit être prise par un psychiatre. Seul un nombre limité de centres en Suisse sont autorisés par l'Office

fédéral de la santé publique (OFSP) d'administrer ce traitement dans le cadre de l'assurance maladie obligatoire (AOS). Une liste actualisée est disponible sur le site de l'Office fédéral de la santé publique (lien). Avant le début du traitement, une garantie de la prise en charge des frais doit être obtenue auprès de la caisse d'assurance maladie.

En Suisse, le traitement est généralement dispensé en ambulatoire, mais l'application du spray nasal à base d'eskétamine doit être effectuée au centre même. Une séance du traitement, y compris la surveillance nécessaire, dure environ 2 heures. Ce traitement comprend une phase d'induction (2 traitements/semaine pendant 4 semaines) qui en cas de réponse au traitement est suivie d'une phase d'entretien (d'abord 1 fois/semaine, puis en diminuant progressivement). La durée de la phase d'entretien est actuellement limitée à 3 x 3 mois par l'OFSP pour l'utilisation du spray nasal à l'eskétamine. La directive S3 a évalué le traitement par spray nasal à l'eskétamine en 2021 avec une note « peut » (⇌), notamment parce qu'elle estimait que les 9 études cliniques disponibles à ce moment-là n'étaient pas encore suffisantes pour une recommandation plus forte. Entre-temps, une série d'autres études, non financées par le fabricant, ont été publiées, qui confirment l'effet thérapeutique (entre autres [35] ainsi que [36-38], etc.). De ce fait le degré de recommandation a été relevé à « devrait » (↑), mais les conditions de l'OFSP (Office Fédéral de la Santé Publique) doivent être respectées. Outre l'absence de réponse à deux antidépresseurs différents et une augmentation (lithium, antipsychotiques), celles-ci exigent également au moins la discussion avec le patient d'un traitement par neurostimulation (SMTr, ECT) comme condition pour la prise en charge des coûts.

Procédés de neurostimulation

Les traitements par neurostimulation ou interventionnelles utilisées pour traiter les épisodes dépressifs résistants au traitement comprennent les procédures convulsives tels l'ECT, les procédures transcrâniennes non invasives comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) et les procédures invasives comme la stimulation du nerf vague ou la stimulation cérébrale profonde [3].

Thérapie par électroconvulsions (ECT)

L'ECT est particulièrement indiquée dans les cas d'épisodes dépressifs résistants au traitement chez les personnes âgées et dans les cas d'épisodes dépressifs sévères accompagnés de symptômes stuporeux ou psychotiques. Elle peut être utile comme traitement d'urgence dans les situations mettant la vie en danger, par exemple en cas de d'états stuporeux ou catatoniques lorsque le patient ne peut plus s'alimenter ou s'hydrater. Elle est réalisée sous la forme d'une série initiale de séances (généralement 9 à 12 traitements en 4 à 6 semaines, voire plus en cas de réponse partielle). Une telle série de séances entraîne une réponse, voire une rémission, chez la majorité des patients. Les personnes âgées présentent un meilleur taux de rémission que les patients plus jeunes. Un traitement d'entretien par ECT est indiqué chez les patients qui ont répondu à la série initiale et doit ensuite être progressivement réduit sur une

durée d'environ 6 à 12 mois. Un traitement d'entretien à plus long terme est indiqué chez les patients qui ont fait une rechute sous un autre traitement préventif ou qui présentent une intolérance à un autre traitement préventif. Une meilleure connaissance des contre-indications, les progrès réalisés dans les protocoles d'ECT et de l'anesthésiologie ont augmenté la sécurité de la procédure. Les troubles cognitifs, qui affectent principalement la mémoire à court terme mais disparaissent en quelques semaines, sont considérés comme l'effet secondaire le plus important. Il n'existe pas de contre-indications absolues au traitement ECT, mais certaines maladies cérébrales et extracérébrales (en particulier les contre-indications à l'anesthésie, ainsi qu'une pression intracrânienne élevée, un anévrisme ou un infarctus cardiaque ou cérébral récent) sont considérées comme des contre-indications relatives [3]. En Suisse, l'ECT est proposée dans des centres spécialisés, en ambulatoire ou en hospitalisation (voir la liste de la SGIP-SSIP [ici](#)).

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr)

La SMTr consiste à stimuler les neurones corticaux de manière non invasive par induction magnétique. Son utilisation vise notamment à normaliser les dysrégulations du cortex préfrontal. L'efficacité aiguë de la SMTr est prouvée dans le traitement de la dépression unipolaire non psychotique (↑↑) [39]. La SMTr est indiquée dans les cas d'épisodes dépressifs résistants au traitement, c'est-à-dire en cas d'absence de réponse ou de réponse partielle à un traitement par au moins deux antidépresseurs différents, l'efficacité variant légèrement selon la méthode de SMTr utilisée. Il existe également de plus en plus d'évidence (↑) en faveur d'un traitement de deuxième intention, c'est-à-dire après une absence de réponse au premier traitement antidépresseur. La meilleure évidence concerne la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche [3]. De plus, des traitements intensifs, qui ont un effet plus intense et plus rapide, ont été développés et continuent d'être développés [40]. La SMTr peut être utilisée seule ou en association avec des antidépresseurs, une psychothérapie ou d'autres stratégies thérapeutiques en cas de non-réponse au traitement [41]. En raison du grand nombre de paramètres de stimulation possibles (par exemple, fréquence, intensité de stimulation, localisation, durée), il est recommandé que le traitement soit choisi et mis en œuvre par un psychiatre ou un centre expérimenté dans le domaine de la SMTr [42]. Les effets secondaires les plus fréquents sont des sensations désagréables à l'endroit de stimulation et des maux de tête passagers. Dans de très rares cas, une syncope ou une crise d'épilepsie peut survenir. La SMTr n'est actuellement pas prise en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Stimulation du nerf vague (VNS)

La VNS est une procédure invasive qui consiste à stimuler électriquement le nerf vague gauche dans la région du cou. Les effets secondaires possibles peuvent être des modifications de la voix, une toux, une dyspnée, des douleurs cervicales, une dysphagie, un laryngisme, des paresthésies et une pharyngite. Les études sur l'efficacité sont très hétérogènes et, en raison du manque d'études en double aveugle, les évidences pour un effet thérapeutique sont très faibles [3]. Dans certains cas, la VNS peut également être utilisée

chez les patients qui ont répondu à l'ECT, mais qui ont besoin d'un traitement d'entretien prolongé.

Stimulation transcrânienne à courant continu

La stimulation transcrânienne à courant continu (Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) consiste à appliquer un faible courant continu à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu. Le protocole de stimulation optimal pour la tDCS en termes d'intensité, d'emplacement, de durée et d'intervalle d'application est actuellement à l'étude. Les preuves en faveur de la tDCS sont faibles, en particulier dans le cas de patients résistants au traitement, et cette technique est donc considérée comme un traitement expérimental [3].

Autres possibilités de traitement

Procédés chronobiologiques

Luminothérapie

Le trouble affectif saisonnier (TAS) est un sous-type particulier du trouble dépressif récurrent qui se manifeste selon un schéma saisonnier. La dépression hivernale est la forme la plus courante de SAD. Le traitement de premier choix pour le SAD est la luminothérapie (photothérapie) (↑↑) - généralement le matin (entre 7 et 10 heures) avec des lampes d'une intensité lumineuse de 10 000 lux pendant 30 minutes ou plus longtemps avec une intensité lumineuse moindre. Même en cas de dépression sans caractère saisonnier, un essai thérapeutique par luminothérapie peut être proposé [3]. En cas d'absence de lampe thérapeutique, un traitement à la lumière naturelle en faisant une promenade quotidienne d'une heure le matin est également possible, bien que l'évidence pour l'efficacité du traitement soit meilleure pour les lampes.

Privation de sommeil (agrypnie)

Une privation de sommeil partielle ou totale (agrypnie) a un effet antidépresseur chez environ 60 % des patients dès le jour même (↑↑). Cependant, la plupart des patients font une rechute après une seule nuit de sommeil normal. L'effet antidépresseur doit être stabilisé par une agrypnie répétée (↑) ou par une combinaison d'agrypnie, de luminothérapie et/ou de pharmacothérapie antidépressive [1]. L'agrypnie est généralement utilisée en complément d'autres interventions.

Thérapies par le mouvement et le sport

Des études menées auprès de jeunes en bonne santé ont montré que l'activité physique peut avoir un effet positif sur l'humeur. De manière générale, l'OMS et l'Office fédéral du sport recommandent au moins 150 à 300 minutes d'entraînement à intensité modérée ou au moins 60 à 75 minutes d'activité physique intense par semaine [43-45]. Les analyses Cochrane montrent que le sport peut être efficace en tant que traitement d'appoint, mais qu'il ne peut remplacer un traitement antidépresseur [46]. Les patients sans contre-indication doivent être encouragés à pratiquer une activité sportive, idéalement au sein d'un groupe. Ils doivent être supervisés et soutenus dans la mise en œuvre de cette activité. Les meilleures évidences pour l'efficacité existent pour les entraînements d'endurance

aérobique, les entraînements de musculation ou une combinaison des deux [3]. Un entraînement régulier supervisé (3 fois par semaine, axé sur l'endurance et/ou la force) a un effet faible à modéré sur les symptômes dépressifs pendant plusieurs semaines et constitue donc un complément thérapeutique utile. De plus, un tel entraînement a un effet positif sur la prévention des maladies somatiques chroniques et la mortalité [47].

Interventions nutritionnelles

En l'absence de carence en micronutriments, les compléments alimentaires ne sont pas à recommander aux patients atteints de troubles dépressifs. En revanche, il faut encourager les patients à adopter une alimentation équilibrée et saine [3]. À ce sujet, nous renvoyons aux recommandations de l'OMS et des associations internationales concernant une alimentation saine pour le système cardiovasculaire, qui correspond en principe au régime méditerranéen [48, 49]. D'autres recommandations détaillées, qui n'ont pas encore valeur de lignes directrices, figurent dans les lignes directrices du groupe de travail de la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (WFSBP) et du Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) [50].

Incapacité de travail

Avant de décider si un certificat d'incapacité de travail doit être délivré en raison de troubles dépressifs, tous les avantages et inconvénients doivent être discutés avec les patients. Si un certificat d'incapacité de travail est délivré, une intervention thérapeutique appropriée doit toujours être proposée et toute prolongation répétée doit être associée à une offre de traitement intensif [3].

Dépression chronique

« Chronique » signifie que le syndrome dépressif persiste pendant plus de deux ans, indépendamment des tentatives de traitement entreprises pendant cette période. Le terme « Résistance au traitement » ne signifie pas « dépression incurable », mais il désigne une dépression qui ne répond pas immédiatement ou suffisamment aux traitements standard. Une définition courante se limite aux tentatives de traitement pharmacologique, même si le traitement médicamenteux n'est qu'une stratégie thérapeutique parmi d'autres.

Dépression résistante au traitement

La résistance au traitement est définie comme l'absence de réponse à au moins deux traitements consécutifs par des antidépresseurs de classes thérapeutiques identiques ou différentes, administrés pendant une durée suffisante (> 4 semaines) et à une dose quotidienne suffisante chez des patients observants [3]. Sur le plan psychothérapique, la CBASP a été développée comme méthode de traitement spécifique pour les dépressions chroniques. De manière générale, les dépressions chroniques doivent être traitées avec les mêmes méthodes que les épisodes aigus (pharmacothérapie, psychothérapie, méthodes interventionnelles) [3].

Traitement dans des situations particulières

Dans certaines situations particulières, le traitement d'un épisode dépressif doit être adapté individuellement. Parmi ces situations

figurent les dépressions associées à d'autres troubles psychiatriques (par exemple, troubles anxieux, toxicomanie). Les patients avec une telle comorbidité doivent être pris en charge rapidement par un médecin spécialiste en psychiatrie et psychothérapie.

Dans d'autres situations particulières, telle la dépression chez les personnes âgées, chez qui des maladies somatiques peuvent être à l'origine de la dépression, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes (dépression périnatale), un traitement multidisciplinaire incluant des psychiatres et des spécialistes d'autres disciplines (par exemple, médecine interne, gynécologie, pharmacologie) est important [1].

Dépression et comorbidité avec d'autres maladies psychiatriques

Troubles anxieux comorbides

Jusqu'à 30% des patients atteints de dépression unipolaire sont également atteints de troubles anxieux (voir également les recommandations de traitement des troubles anxieux) [51]. Les ISRS, les ISRN, les ATC, les inhibiteurs de la MAO réversibles ont aussi une indication pour les troubles anxieux et peuvent donc, tout comme le TCC, être utilisés efficacement pour le traitement. Les anxiolytiques (benzodiazépines) peuvent être utilisés pendant une période limitée (voir ci-dessus, objectif : 2 à 4 semaines maximum) si l'anxiété est un symptôme important [1].

Comorbidité de l'abus de substances et de la dépendance

L'abus de substances est très répandu chez les patients avec une dépression. Différentes substances présentent un effet dépressogène en cas d'utilisation prolongée. Il est alors particulièrement important de traiter les deux troubles de manière adéquate. Une psychothérapie adaptée à la situation particulière de ces patients s'est avérée efficace [1].

Traitement de la dépression chez les patients âgés

Avec l'âge, les changements physiologiques entraînent des modifications du métabolisme et de la pharmacocinétique des médicaments. L'efficacité et la tolérance des ISRS chez les patients âgés ont été évaluées dans une série d'études cliniques sur la sertraline, la paroxétine et la fluoxétine (↑↑) [1]. La duloxétine, le moclobémide et la trazodone sont également recommandés chez ces patients avec un bon niveau de preuve (voir Recommandations de traitement de la dépression chez les personnes âgées [52]). Pour la prévention des récives, il existe des preuves que les antidépresseurs, en particulier le citalopram, ainsi que le lithium en tant qu'augmentation sont efficaces (↑). Comme les patients âgés sont plus souvent sujets à une hypotension orthostatique et plus vulnérables à d'autres effets secondaires cardiovasculaires et anticholinergiques, les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents doivent être préférés aux ATC (↑↑) [1]. La vortioxétine, un antidépresseur multimodal, présente également un bon profil, surtout chez les patients âgés atteints de dépression et de troubles cognitifs (↑). Pour plus d'informations, voir les recommandations pour le diagnostic et le traitement de la dépression chez les personnes âgées de la SGAP-SPPA [52].

Correspondance:

Dr. med. Josef Hättenschwiler
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ
Riesbachstrasse 61
CH-8008 Zürich jhaettenschwiler@zadz.ch

Mise à jour des recommandations de traitement

Ces recommandations de traitement sont mises à jour en accord avec les lignes directrices WFSBP ainsi que les lignes directrices S3 de la DGPPN et sont publiées sur le site Internet de la SSAD (www.ssad.ch), et de la SSPP (www.psychiatrie.ch/fr).

Clause de non-responsabilité

La SSPP développe des recommandations de traitement et autres sur des questions importantes du traitement psychiatrique-psychothérapeutique afin d'aider ses membres dans leurs efforts pour assurer la qualité.

Les recommandations sont basées sur les connaissances scientifiques actuelles et sur les procédures qui ont fait leurs preuves dans la pratique. Dans certains cas, d'autres types de traitement et d'autres procédures peuvent également conduire au but recherché. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement vérifiée et la SSPP les publie avec le plus grand soin sous une forme appropriée pour les membres et, le cas échéant, pour d'autres personnes intéressées. Le respect ou le non-respect de ces recommandations n'engage ni la responsabilité du médecin ni celle de la SSPP.

Déclaration de divulgation

L'élaboration de ces lignes directrices suisses de la SSAD, de la SSPB et de la SSPP n'a été soutenue financièrement par aucune organisation commerciale.

Littérature

1. Holsboer-Trachsler, E., et al., *Die Akutbehandlung depressiver Episoden*. Swiss Medical Forum, 2016. **16**(35): p. 716-724.
2. Bauer, M., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders*. World J Biol Psychiatry, 2013. **14**(5): p. 334-85.
3. *S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*. 3. Auflage, Version 3.2, Juli 2023. (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
4. Kasper S, et al., *Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement*. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021.
5. Lieb, K., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Fischer in Elsevier, 2023. **10**.
6. Lam, R.W., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes*. Can J Psychiatry, 2024. **69**(9): p. 641-687.
7. *Swissmedic Fachinformationen*. Abrufbar unter: www.swissmedicinfo.ch. Aktueller Stand.
8. Tebartz van Elst L, Schramm E, Berger M. *Psychiatrie und Psychotherapie. Klinik und Therapie psychischer Erkrankungen*. 7. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, 2024.
9. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet, 2018. **391**(10128): p. 1357-1366.
10. Peretti, S., R. Judge, and I. Hindmarch, *Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000. **403**: p. 17-25.
11. Linde, K., et al., *St John's wort for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd000448.
12. Kasper, S., et al., *Lavender oil preparation Silexan is effective in mild-to-moderate major depression: a randomized, placebo- and reference-controlled trial*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2024.
13. Kupfer, D.J., *Long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry, 1991. **52 Suppl**: p. 28-34.
14. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
15. Bisio, L., et al., *Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Enhancing Treatment Precision and Patient Outcomes*. Pharmaceuticals (Basel), 2024. **17**(5).
16. Furukawa, T.A., et al., *Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2019. **6**(7): p. 601-609.
17. Hiemke, C., et al., *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017*. Pharmacopsychiatry, 2018. **51**(1-02): p. 9-62.
18. Bousman, C.A., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*. Clin Pharmacol Ther, 2023. **114**(1): p. 51-68.
19. Bousman, C.A., et al., *Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry*. Pharmacopsychiatry, 2021. **54**(1): p. 5-17.
20. Peters, E.J., V. Reus, and S.P. Hamilton, *The ABCB1 transporter gene and antidepressant response*. F1000 Biol Rep, 2009. **1**: p. 23.
21. Uhr, M., et al., *Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression*. Neuron, 2008. **57**(2): p. 203-9.
22. Magarbeh, L., et al., *ABCB1 Gene Variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis Including Results from the CAN-BIND-1 Study*. Clin Pharmacol Ther, 2023. **114**(1): p. 88-117.
23. Cuijpers, P., et al., *A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression*. World Psychiatry, 2020. **19**(1): p. 92-107.
24. Linden, M., et al., *[Definition and Decision-Making in the Determination and Detection of Side Effects of Psychotherapy]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2018. **68**(9-10): p. 377-382.
25. Cuijpers, P., et al., *The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review*. Psychother Res, 2020. **30**(3): p. 279-293.
26. Tranter, R., et al., *Prevalence and outcome of partial remission in depression*. J Psychiatry Neurosci, 2002. **27**(4): p. 241-7.
27. Park, L.T. and C.A. Zarate, Jr., *Depression in the Primary Care Setting*. N Engl J Med, 2019. **380**(6): p. 559-568.
28. Strawbridge, R., et al., *Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2019. **214**(1): p. 42-51.
29. Ercis, M., A. Ozerdem, and B. Singh, *When and How to Use Lithium Augmentation for Treating Major Depressive Disorder*. J Clin Psychiatry, 2023. **84**(2).
30. Gitlin, M. and M. Bauer, *Lithium: current state of the art and future directions*. Int J Bipolar Disord, 2024. **12**(1): p. 40.
31. Kishi, T., et al., *Comparison of brexpiprazole, aripiprazole, and placebo for Japanese major depressive disorder: A*

- systematic review and network meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2024. **44**(1): p. 165-175.
32. Nuñez, N.A., et al., *Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2022. **302**: p. 385-400.
 33. Lorentzen, R., et al., *Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: a systematic review and meta-analysis*. *Acta Psychiatr Scand*, 2020. **141**(4): p. 316-326.
 34. Papakostas, G.I., et al., *Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009. **24**(1): p. 19-25.
 35. Reif, A., et al., *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*. *N Engl J Med*, 2023. **389**(14): p. 1298-1309.
 36. d'Andrea, G., et al., *The rapid antidepressant effectiveness of repeated dose of intravenous ketamine and intranasal esketamine: A post-hoc analysis of pooled real-world data*. *J Affect Disord*, 2024. **348**: p. 314-322.
 37. Teeple, A., et al., *Access and real-world use patterns of esketamine nasal spray among patients with treatment-resistant depression covered by private or public insurance*. *Curr Med Res Opin*, 2023. **39**(8): p. 1167-1174.
 38. Martinotti, G., et al., *Treating bipolar depression with esketamine: Safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression*. *Bipolar Disord*, 2023. **25**(3): p. 233-244.
 39. Berlim, M.T., et al., *Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. *Psychol Med*, 2014. **44**(2): p. 225-39.
 40. Cole, E.J., et al., *Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression*. *Am J Psychiatry*, 2020. **177**(8): p. 716-726.
 41. Vida, R.G., et al., *Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials*. *BMC Psychiatry*, 2023. **23**(1): p. 545.
 42. Schlaepfer, T.E., M.S. George, and H. Mayberg, *WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry*. *World J Biol Psychiatry*, 2010. **11**(1): p. 2-18.
 43. World Health Organization (WHO). *Physical activity*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. (abgerufen am 27.09.2024).
 44. World Health Organization (WHO). *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance*. Abrufbar unter: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789240014886>. (abgerufen am 27.09.2024).
 45. Imboden, C., et al., *The Importance of Physical Activity for Mental Health*. *Praxis (Bern 1994)*, 2022. **110**(4): p. e186-e190.
 46. Mead, G.E., et al., *Exercise for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. Cd004366.
 47. Gerber, M., et al., *Cardiovascular Disease and Excess Mortality in Depression: Physical Activity as a Game Changer*. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2021. **Volume 72**(No. 6): p. 261-270.
 48. Firth, J., et al., *A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders*. *World Psychiatry*, 2020. **19**(3): p. 360-380.
 49. World Health Organization (WHO). *Healthy diet*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. (abgerufen am 27.09.2024).
 50. Sarris, J., et al., *Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce*. *World J Biol Psychiatry*, 2022. **23**(6): p. 424-455.
 51. Seifritz, E., et al., *Die Behandlung der Angsterkrankungen. Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, spezifische Phobien*. Abrufbar unter: <https://www.sgad.ch/für-fachleute/behandlungsempfehlungen> (abgerufen am 08.04.2025).
 52. Hatzinger, M., et al., *Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie der Depression im Alter. Version 2019*. <https://www.psychiatrie.ch/sgpp/fachleute-und-kommissionen/behandlungsempfehlungen> (abgerufen am 12.08.2024).