

ANNÉE 2018

N° 19

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Lucie MAHÉ

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2018

**Adhésion au traitement médicamenteux chez le patient
dépressif à l'officine**

Président : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, MCU de Pharmacologie

Membres du jury : Mme Anne-Lise RUELLAN, Praticien attaché au Centre
Régional de Pharmacovigilance de Nantes
Mr Charles-Eric LETOURNEUX, Pharmacien officinal

REMERCIEMENTS

A Mme Christine Bobin-Dubigeon,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Mme Anne-Lise Ruellan,

Merci d'avoir accepté l'encadrement de cette thèse. Merci pour le travail de relecture de cette thèse, pour vos précieux conseils et pour vous être rendue disponible pour m'accompagner dans l'écriture de ce manuscrit.

A Mr Charles-Eric Letourneux,

Merci d'avoir accepté sans hésiter de faire partie de ce jury. Merci pour tous vos enseignements durant cette période de stage de fin d'études et de me faire toujours autant aimer ce métier.

A Mme Le Corronc, Mme Etoubleau et leur équipe,

Merci d'avoir accepté de réaliser le questionnaire dans votre officine. Merci de m'avoir inculqué les bases du métier de pharmacien durant mes premiers stages.

A Mme Bammert et son équipe,

Merci d'avoir accepté de réaliser le questionnaire dans votre officine.

A toute l'équipe de la pharmacie Letourneux,

Merci pour votre accueil, votre dynamisme, votre bonne humeur et vos encouragements.

A mes amis de lycée et mes amis de Bretagne

Merci pour ces supers moments passés ensemble et de votre compréhension lors des périodes de révisions.

A Clotilde, Alexiane, Robin, Aude, Vincent, Aurélien et tous mes copains de facs,

Merci pour votre soutien au quotidien, les fous rires, les soirées. Merci pour tous ces bons moments passés ensembles.

A Mathilde,

Merci d'avoir été présente durant ces 6 années d'études, merci pour ta bonne humeur au quotidien qui fait de ces moments d'études de bons souvenirs.

A ma belle-famille, Michel, Cathy, Florian, Marine et Mathilde

Merci pour tous ces moments passés à vos côtés. Merci à vous pour votre soutien, votre écoute depuis le début de mes études.

A mes grands-parents, Fernand, Paulette, Serge et Geneviève.

Merci pour vos encouragements, pour tout votre soutien.

A ma sœur, Chloé

Merci pour tout : pour les bons moments mais aussi pour ton aide lors des moments de doutes.

A mes parents,

Ces quelques lignes ne suffisent pas à résumer tous les remerciements que je vous dois. Merci d'avoir été présents à chacun des moments de mes études, de la première année à la dernière. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir fait prendre confiance en moi et de m'avoir fait devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A Valou,

Merci d'être présent pour moi tous les jours et le job à plein temps que cela entraîne. Merci pour ta bonne humeur permanente. Cette thèse je te la dois en grande partie.

Table des matières

Liste des abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
INTRODUCTION	11
PARTIE I : La dépression	12
1. Eléments d'épidémiologie	12
1.1. Prévalence de la maladie dans le monde	12
1.2. Prévalence de la maladie en France	12
1.3. Répartition selon le sexe	12
1.4. Répartition selon l'âge.....	13
1.5. Répartition selon le niveau socio-économique	13
1.6. Facteurs associés au risque de dépression.....	14
1.7. Durée d'un épisode dépressif majeur	14
1.8. Dépression et santé publique.....	15
2. Physiopathologie	16
2.1. Hypothèses neurobiologiques.....	16
2.1.1. Hypothèse monoaminergique	16
2.1.2. Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysaire	19
2.1.3. Hypothèse inflammatoire.....	21
2.1.4. Hypothèse de neuroplasticité.....	22
2.1.5. Hypothèse mitochondriale	23
2.2. La dépression : étiologies et facteurs prédisposants discutés.....	24
2.2.1. Les gènes	25
2.2.2. Le stress	26
2.2.3. La personnalité	26
2.2.4. L'influence hormonale.....	27
2.2.5. Les médicaments	28
2.2.6. Les pathologies	29
2.3. Régions du cerveau impliquées dans la dépression	29
3. Diagnostic	30
3.1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur.....	30
3.1.1. CIM-10	30

3.1.2. Le DSM-V	31
3.1.3 Le niveau de sévérité et l'évolution.....	32
3.2. Critères diagnostiques des autres troubles dépressifs sans épisode dépressif caractérisé ..	33
3.2.1. Troubles dysthymiques.....	33
3.2.2. Trouble cyclothymique	33
3.3.3. Autres troubles dépressifs.....	34
3.3. Echelles d'évaluation des troubles dépressifs	35
3.3.1. Echelle Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	35
3.3.2. Echelle Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	35
3.3.3. Echelle Beck Depression Inventory-II (BDI-II)	35
3.3.4. Echelle Geriatric Depression Scale (GDS)	35
4. Sémiologie des troubles dépressifs	36
4.1. Humeur dépressive	36
4.2. Anxiété	36
4.3. Ralentissement psychomoteur.....	37
4.4. Retentissements somatiques associés	38
4.5. Risque suicidaire.....	39
5. Opinion vis-à-vis de la dépression.....	40
5.1. La perception générale de la dépression.....	40
5.2. Est-il possible d'en guérir selon la population générale.....	41
PARTIE II : Les antidépresseurs	43
1. Eléments d'épidémiologie	43
1.1. La prescription d'antidépresseurs en ambulatoire.....	43
1.2. La durée de prescription des antidépresseurs	44
2. Pharmacologie des antidépresseurs.....	44
2.1. Cibles thérapeutiques.....	44
2.1.1. Cibles monoaminergiques	46
2.1.2. Autres cibles	48
2.2. Pharmacocinétique	50
2.2.1. Pharmacocinétique générale des antidépresseurs.....	50
2.2.2. Précautions d'emplois d'origine pharmacocinétique	52
2.2.3. Interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique	53
2.3. Toxicité	54
2.3.1. Effets indésirables anticholinergiques.....	55

2.3.2. Effets indésirables cardiovasculaires	56
2.3.3. Effets indésirables digestifs	57
2.3.4. Effets indésirables psychiques.....	58
2.3.5. Effets indésirables neurologiques.....	60
2.3.6. Effets indésirables métaboliques.....	61
2.3.7. Effets indésirables hématologiques.....	61
2.3.8. Syndrome sérotoninergique	62
2.3.9. Troubles sexuels	62
2.3.10. Autres effets indésirables	63
2.3.11. Tableaux résumé	63
3. Recommandations.....	66
3.1. Première prescription d'un médicament antidépresseur	66
3.2. Evaluation de l'efficacité	68
3.3. Durée du traitement.....	69
3.4. Modalités d'arrêt de traitement	70
PARTIE III : Etude de l'adhésion du patient dépressif traité par antidépresseur	72
1. L'adhésion	72
1.1. Définition	72
1.2. Modalités d'évaluation.....	73
2. Objectif de l'étude.....	74
3. Matériel et méthode	74
3.1. Population étudiée	74
3.2. Support : le questionnaire	74
3.3. Traitement des données.....	76
4. Résultats	76
4.1. Profils des patients	76
4.2. Mesure de l'adhésion	78
4.2.1. Selon le profil du patient	79
4.2.2. Selon les facteurs relatifs au traitement antidépresseur	81
4.2.3. Selon les facteurs relatifs aux professionnels de santé	85
5. Discussion	88
5.1. Les facteurs prédictifs de l'adhésion	88
5.1.1. Les facteurs relatifs au patient	89
5.1.2. Les facteurs relatifs au traitement antidépresseur	91

5.1.3. Les facteurs relatifs aux professionnels de santé	92
5.2. Les limites de l'enquête.....	94
5.3. Vers une amélioration de l'adhésion.....	95
5.3.1. Informations sur le traitement au patient.....	95
5.3.2. Alliance thérapeutique	96
5.3.3. Conseils hygiéno-diététiques.....	97
5.3.4. Rôle du pharmacien d'officine.....	97
CONCLUSION.....	99
Annexes	100
Bibliographie.....	108

Liste des abréviations

ACTH : AdenoCorticoTropic Hormon (adrénocorticotrophine)

ADN : AcideDésoxyriboNucléique

ADP : Adénosine DiPhosphate

AMPC : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP : Adénosine TriPhosphate

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : Brain Derivated Neurotrophic Factor

CREB : cAMP Response Element Binding proteine

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EDM : Episode Dépressif Majeur

GDS : Geriatric Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PKA : Protéine Kinase A

TNF : Tumeur Necrosis Factor

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 (24).	30
Tableau 2 : Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le DSM-V (25)	31
Tableau 3 : Niveaux de sévérité des épisodes dépressifs caractérisés selon la CIM-10 (24) ..	32
Tableau 4 : Classification des antidépresseurs (28) (34).....	45
Tableau 5 : Isoenzymes du système enzymatique à cytochrome P450 inhibées par les antidépresseurs (36)	54
Tableau 6 : Effets secondaires résultants de perturbations des systèmes monoaminergiques	64
Tableau 7 : Propriétés monoaminergiques des antidépresseurs (33)(36)(38)	64

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence des EDM en fonction de l'âge et du sexe (4).	13
Figure 2 : Représentation schématique des différences d'activité monoaminergique à l'échelle neuronale.	18
Figure 3 : Représentation schématique de l'activation et de l'inhibition du facteur CREB par les récepteurs à protéine G aux monoamines à l'échelle cellulaire.....	19
Figure 4 : Représentation schématique de l'augmentation d'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez le sujet dépressif par rapport à un fonctionnement normal.....	21
Figure 5 : Résumé des relations entre les hypothèses neurobiologiques.....	24
Figure 6 : Risque relatif de dépression en fonction de l'âge, de la période sexuelle et du sexe (22).....	28
Figure 7 : Degré d'urgence suicidaire (28)	39
Figure 8 : Phases du traitement antidépresseur (41).....	70
Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe	76
Figure 10 : Répartition des patients selon l'âge.....	77
Figure 11 : Répartition des patients selon la catégorie socio-professionnelle	77
Figure 12 : Répartition des patients selon le niveau d'adhésion	78
Figure 13 : Pourcentage des patients ayant un score inférieur à 1 pour chacune des questions du questionnaire de Morisky parmi les patients ayant un niveau d'adhésion moyen et faible	78
Figure 14 : Raison pour laquelle le patient décide de diminuer ou d'arrêter de prendre son traitement sans le dire à son médecin (question 12)	79
Figure 15 : Niveau d'adhésion en fonction du sexe	80
Figure 16 : Niveau d'adhésion en fonction de l'âge.....	80
Figure 17 : Niveau d'adhésion en fonction de la catégorie socio-professionnelle	81
Figure 18 : Répartition des patients selon la classe de l'antidépresseur prescrit	82
Figure 19 : Niveau d'adhésion en fonction de la classe de l'antidépresseur prescrit.....	82
Figure 20 : Répartition des patients selon la durée du traitement antidépresseur.....	83
Figure 21 : Niveau d'adhésion en fonction de la durée du traitement antidépresseur.....	83
Figure 22 : Pourcentage de patients déclarant chaque effet indésirable parmi les patients présentant au moins un effet indésirable.....	84
Figure 23 : Niveau d'adhésion en fonction de la présence d'effets indésirables.....	85
Figure 24 : Niveau d'adhésion en fonction du nombre d'effets indésirables	85
Figure 25 : Répartition des patients selon le professionnel de santé prescripteur du traitement antidépresseur.....	86

Figure 26 : Niveau d'adhésion en fonction du professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur	86
Figure 27 : Répartition des patients selon la fréquence de consultation du médecin prescripteur du traitement antidépresseur	87
Figure 28 : Niveau d'adhésion en fonction de la fréquence de consultation du professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur	87
Figure 29 : Répartition des patients selon la présence de message éducatif délivré par les professionnels de santé sur le traitement antidépresseur	88
Figure 30 : Niveau d'adhésion en fonction de la présence d'informations reçues sur le traitement antidépresseur	88

INTRODUCTION

La dépression est une maladie qui se caractérise par un trouble mental associant généralement tristesse, anxiété, ralentissement psychomoteur, troubles du sommeil, fatigue, variation de l'appétit et trouble de la libido. Dans le pire des cas, la dépression entraîne une souffrance mentale tellement forte qu'elle risque de conduire au suicide. Elle concerne selon les estimations trois cent millions de personnes dans le monde et sa prévalence tend toujours à augmenter (1). Même si de nombreuses études sont publiées à ce jour, les causes et la physiopathologie de la dépression sont encore relativement mal comprises. La dépression est principalement prise en charge par la psychothérapie et les antidépresseurs. Mais malgré l'efficacité reconnue de ces traitements, seulement la moitié des sujets dépressifs bénéficient d'un suivi médical.

Plusieurs recommandations ont été réalisées par les autorités sanitaires françaises pour favoriser le bon usage des antidépresseurs. Celles-ci insistent notamment sur l'assiduité du patient à prendre le traitement antidépresseur et le respect de la durée de prescription pour limiter le risque de rechute et restaurer le fonctionnement psychique.

Les études françaises montrent une diminution de la délivrance des antidépresseurs alors que le nombre de patients dépressifs augmente (2). De plus, pour plus de 80% des patients, la durée de prescription des antidépresseurs ne respecte pas les recommandations (3). Or un traitement médicamenteux a plus de chance d'être bien conduit, et par conséquent d'être efficace, si le patient accepte et comprend sa pathologie et son traitement. C'est la définition de l'adhésion médicamenteuse. C'est pourquoi il est primordial de comprendre les facteurs influençant l'adhésion au traitement antidépresseur pour améliorer la prise en charge des patients dépressifs.

C'est dans ce contexte qu'une enquête en officine auprès de patients traités par antidépresseurs a été réalisée du 1^{er} avril 2017 au 31 octobre 2017 afin d'évaluer l'adhésion aux antidépresseurs en population générale.

PARTIE I : La dépression

1. Eléments d'épidémiologie

1.1. Prévalence de la maladie dans le monde

La dépression constitue un problème majeur de santé publique. Par ses conséquences sur la santé, elle est considérée comme la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde. Elle touche 300 millions de personnes et sa prévalence augmente de façon importante : plus 18% en 10 ans (de 2005 à 2015). La dépression est responsable de 70% des suicides. Chaque année 800 000 personnes se suicident dans le monde, la majorité concernant les pays occidentaux (1).

Il est alors primordial de mesurer l'importance de la dépression dans le monde. C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a choisi en 2017, de mettre en place des actions pour dépister les états dépressifs et améliorer la prise en charge de ces états. Les actions concernent au premier plan, les pays en voie de développement, en mettant à leur disposition des médicaments appropriés afin de permettre la prise en charge de la dépression (1).

1.2. Prévalence de la maladie en France

La France est particulièrement touchée par la dépression. L'étude « Baromètre santé » réalisée en France en 2005 sur un large panel (16 883 personnes âgées de 15 à 75 ans) estime la prévalence de la dépression en France à 10% (prévalence à douze mois). Si l'on considère tous les états dépressifs, 45% des français ont vécu ou auront un épisode de tristesse ou de perte d'intérêt d'au moins deux semaines au cours de leur existence. Et plus spécifiquement, 18% des français souffrent d'un épisode dépressif majeur (EDM) au cours de leur vie (4).

1.3. Répartition selon le sexe

L'étude épidémiologique « Anadep » réalisée en 2005 sur la population française et publiée par l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé montre que le sexe féminin constitue le plus important des facteurs de risque de développer un état dépressif. Globalement on estime la fréquence de survenue de la pathologie chez les femmes deux fois

plus grande que chez les hommes et jusqu'à 4 fois plus grande pour la tranche d'âge comprise entre 15 et 24 ans. Les femmes sont davantage touchées par les épisodes dépressifs récurrents : 10,4% des femmes contre 3,7% des hommes. Par ailleurs, les troubles dépressifs chez les femmes sont plus souvent des EDM sévères (4,7% vs 3,0% pour les EDM légers) (5).

1.4. Répartition selon l'âge

L'âge constitue également un facteur de risque de dépression. Deux pics sont observés, l'un entre 20 et 25 ans représentant 10,9% des EDM, et l'autre entre 34 et 44 ans représentant 9,5% des EDM. Cependant, il est important de noter que l'âge de survenue de l'EDM diffère en fonction des hommes et des femmes. Le pic d'EDM chez les hommes se situe entre 20 et 25 ans. La prévalence des EDM des femmes est quant à elle globalement stable de 20 à 45 ans. L'âge moyen de survenue du premier EDM est estimé à 30 ans (4)(5).

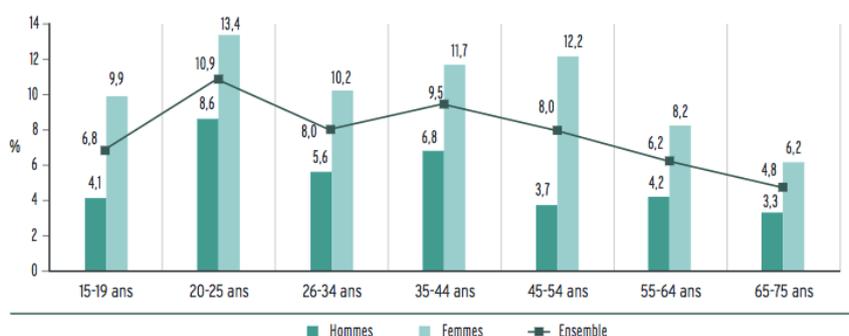


Figure 1 : Prévalence des EDM en fonction de l'âge et du sexe (4).

1.5. Répartition selon le niveau socio-économique

Selon les données du Baromètre santé et de l'étude « Anadep », le niveau socio-économique n'impacte pas significativement la survenue de dépression, même si les résultats montrent que la prévalence des EDM varie en proportion inverse au revenu du foyer. De plus, il est important de noter que 10,3% des personnes bénéficiant d'une aide sociale (signe de précarité) ont vécu un EDM, contre 4,7% des personnes n'en bénéficiant pas. Comme le revenu du foyer, le niveau de diplôme n'influence pas significativement la prévalence des EDM. Les résultats montrent tout de même une diminution des épisodes dépressifs avec l'augmentation du niveau d'étude (quatre années après le baccalauréat).

Seuls le chômage et la situation « sans activité professionnelle » accroissent significativement le risque de dépression. Plus la période d'inactivité est longue et plus la prévalence augmente avec une tendance plus forte chez les hommes. En conséquence, avoir

un statut d'emploi précaire (CDD, intérimaires et vacataires) augmente la prévalence des EDM, mais l'augmentation mesurée n'est pas significative (4)(5).

1.6. Facteurs associés au risque de dépression

Les maladies somatiques sont considérées comme des facteurs de risque important. Une étude démontre que le cancer, les infections sexuellement transmissibles (IST), les pathologies articulaires, le diabète, l'asthme et les autres maladies respiratoires sont responsables d'une augmentation significative de la prévalence des EDM (4).

Le célibat est aussi un élément associé à la dépression. Il augmente le risque d'avoir un EDM par rapport aux personnes en couple. Le risque est d'autant plus décrit si la personne est divorcée ou veuve. Etre une femme divorcée expose à un risque important de survenue d'EDM qualifié de sévère (77% contre 55% pour les autres catégories de dépression) (4)(5).

Le nombre d'enfants se présente aussi comme un facteur en relation avec les états dépressifs. Les couples avec un nombre d'enfant égal ou supérieur à 5 ont un risque supérieur de subir un EDM. Ne pas avoir eu d'enfant constitue aussi un facteur important. Ce risque varie selon l'âge et le sexe : les hommes âgés de plus 50 ans n'ayant pas d'enfant sont associés à un risque supérieur d'EDM, tandis que l'âge n'est pas corrélé à la prévalence des EDM chez les femmes n'ayant pas d'enfant (5).

D'autres facteurs sont liés au risque de dépression : le chômage, les violences physiques, les accidents et avoir réalisé une interruption volontaire de grossesse (IVG). Par ailleurs, des facteurs liés à certaines situations vécues durant l'enfance et l'adolescence sont aussi rapportés : la mésentente entre les parents, avoir eu une personne représentant un modèle pendant sa jeunesse et avoir connu des problèmes d'argent (4).

1.7. Durée d'un épisode dépressif majeur

La durée d'un EDM semble dépendre de nombreux facteurs. Ces facteurs orientent la dépression vers un caractère plus ou moins chronique. Un EDM est défini comme chronique dès lors que sa durée est supérieure à 2 ans. Les EDM chroniques représentent 20% des EDM (6). Dans le cadre de l'étude « Anadep », la durée diffère selon que l'épisode est terminé ou en cours au moment du questionnaire. Dans le cas d'épisodes terminés la durée

est majoritairement de moins d'un an, avec une médiane à 4 mois. Tandis que dans le cas d'épisodes en cours, la durée médiane est de deux années (5).

1.8. Dépression et santé publique

Comme vu précédemment, la dépression peut être liée à de nombreuses pathologies mais l'inverse est aussi vrai. La dépression est à l'origine de nombreux troubles : notamment la consommation de substances psychoactives, et certaines maladies comme le diabète et les cardiopathies (7). De façon plus grave, la dépression est associée à un important risque de suicide. Le risque suicidaire concerne 10% des personnes ayant présenté un épisode dépressif au cours des 2 dernières semaines (8). En France, le nombre de suicide est estimé à 14 000 chaque année, correspondant à 3% de la mortalité annuelle. Le trouble dépressif multiplie par 10 le risque de tentative de suicide. Enfin 15% des patients ayant été hospitalisés pour une dépression modérée ou sévère meurent par suicide (6).

Concernant les consultations, 27,7 % de la population française a consulté un professionnel de santé pour des raisons de santé mentale (problèmes émotifs, nerveux, psychologiques ou des problèmes de comportement). Toutefois, la part des sujets dépressifs qui consultent un médecin est relativement faible (60,5% des EDM à douze mois). La moitié des patients dépressifs consulte uniquement ou en partie un médecin généraliste. Pour ce qui est des psychiatres, psychologues, psychothérapeutes et psychanalystes, 23,6% des patients dépressifs en consultent. Enfin, 10% s'orientent vers une structure de soin pour les problèmes psychologiques comme le Centre Médico-Psychologique (CMP).

Les femmes ont plus souvent recours à un professionnel de santé que les hommes. Les 15-24 ans et les 65-75 ans sont les tranches d'âge pour lesquelles on observe un moindre recours aux professionnels de santé. Les consultations donnent lieu dans la majorité des cas à un traitement où à une aide comme un soutien psychologique, une psychothérapie, des informations/conseils sur la maladie, les traitements, l'hygiène de vie et la nutrition. Pour 50% des cas un traitement pharmacologique est proposé (4)(5).

La dépression impacte également l'économie de la société, elle génère de nombreux arrêts de travail. Une personne sur trois qui souffre d'un EDM a dû prendre un arrêt de travail pour des raisons psychologiques. La durée moyenne de l'arrêt de travail est d'environ 80 jours. Cependant cette durée est différente selon l'ampleur de l'EDM. Si l'EDM est sévère, l'arrêt de travail est pour 24,8% des patients de plus de 90 jours (4).

Ainsi, il est aisé de comprendre que la dépression est associée à des coûts élevés pour la société. Selon des estimations de 1997, en 2020 la dépression devrait être placée au deuxième rang des pathologies en terme de coût global après les maladies cardiovasculaires (6).

2. Physiopathologie

La physiopathologie de la dépression est complexe et n'est pas entièrement élucidée à ce jour. Plusieurs mécanismes sont évoqués dans la littérature de référence. Ces mécanismes sont connectés : ils ne s'opposent pas.

2.1. Hypothèses neurobiologiques

2.1.1. Hypothèse monoaminergique

Les monoamines sont des neurotransmetteurs localisés principalement dans le système nerveux central. Ils sont définis par le fait qu'ils comprennent un noyau aromatique et un groupement éthylamine. Les monoamines nous intéressant ici sont la sérotonine (5-Hydroxy-Tryptophane ou 5-HT) et la noradrénaline. La production et la libération des monoamines sont sous la dépendance de plusieurs systèmes, notamment des auto- ou hétéro-récepteurs. Ces récepteurs se situent soit au niveau présynaptique, soit au niveau somato-dendritique entraînant respectivement l'inhibition de la libération dans la fente synaptique et la synthèse d'une monoamine. Ils sont nommés auto-récepteurs lorsqu'ils inhibent la synthèse ou la libération de la même monoamine qui l'active, et hétéro-récepteurs lorsqu'ils inhibent une monoamine différente (9).

L'hypothèse monoaminergique est l'hypothèse physiopathologique la plus classique. Elle est basée sur des anomalies du fonctionnement sérotoninergique et noradrénergique. Plusieurs observations ont permis d'imaginer le rôle des monoamines dans la dépression.

- L'administration de réserpine, molécule entraînant la déplétion en monoamines, à des patients qui ne souffrent pas de dépression entraîne des troubles dépressifs.
- L'étude post-mortem des patients souffrant de dépression montre un déficit en monoamines par rapport aux sujets sains.
- Les patients atteints de troubles dépressifs ont une moindre production et une dégradation augmentée des monoamines.

Ces observations laissent à penser qu'un déficit en monoamines provoque des symptômes dépressifs. Or, une déplétion en sérotonine et noradrénaline ne cause pas systématiquement une dépression mais entraîne des troubles dépressifs principalement chez les personnes ayant dans leurs antécédents familiaux ou personnels des syndromes dépressifs. Ainsi cette hypothèse ne permet pas d'expliquer complètement la physiopathologie de la dépression (9)(10).

Des travaux plus récents se sont intéressés à l'influence de l'activité des récepteurs aux monoamines dans la survenue de troubles dépressifs. Ils ont rapporté une sensibilité accrue des récepteurs noradrénergiques pré-synaptiques chez les patients dépressifs. Les récepteurs pré-synaptiques noradrénergiques α_2 ont pour conséquence de diminuer la libération de la noradrénaline (auto-récepteur) ou la libération d'une autre monoamine (hétéro-récepteur). Quant aux récepteurs sérotoninergiques, l'activation du récepteur 5-HT_{2A} (impliqué dans les effets des molécules hallucinogènes) donne des effets antidépresseurs. Ces études sur les récepteurs vont dans le sens qu'une diminution de l'activité monoaminergique entraîne des troubles dépressifs. Toujours dans le sens de cette hypothèse, les traitements antidépresseurs provoquent une augmentation de la disponibilité des monoamines au niveau des synapses qui est connue pour entraîner au long terme une désensibilisation des récepteurs inhibiteurs à la sérotonine (récepteurs somato-dendritiques 5-HT_{1A} et récepteurs terminaux 5-HT_{1B}) et à la noradrénaline (α_2). La désensibilisation des récepteurs présynaptiques et somato-dendritiques provoque une augmentation de la production et de la libération des monoamines par les neurones. Certains auteurs ont aussi remarqué un rôle potentiel de la dopamine qui fait aussi partie des neurotransmetteurs monoaminergique : la mise en place d'un traitement antidépresseur chez des patients déprimés permet une potentialisation de l'activité des récepteurs D₂. En résumé, une activité monoaminergique plus élevée entraîne une action antidépressive (9)(10).

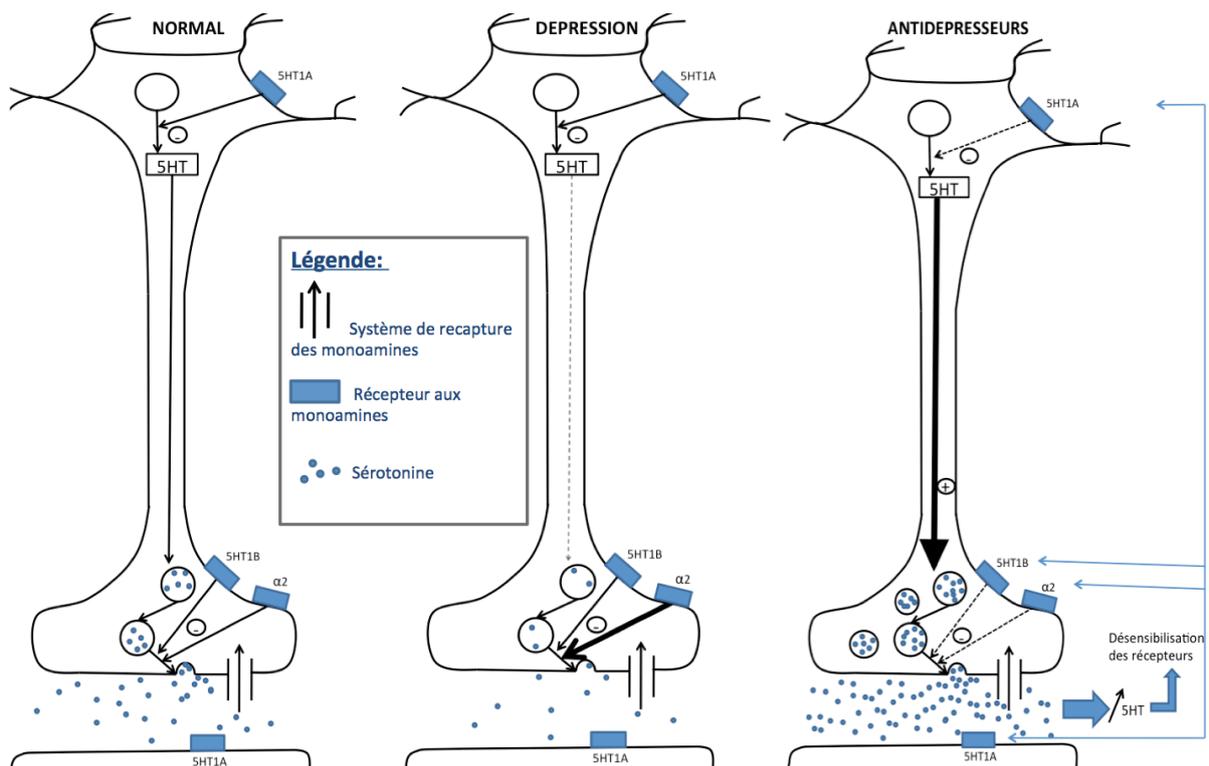


Figure 2 : Représentation schématique des différences d'activité monoaminergique à l'échelle neuronale.

Des études sur les seconds messagers montrent aussi des dysfonctionnements au niveau cellulaire chez les patients dépressifs. Les seconds messagers sont induits ou inhibés après activation d'un récepteur aux monoamines. Les récepteurs aux monoamines couplés à la protéine G régulent l'activation de l'adénylate cyclase. L'adénylate cyclase augmente le taux d'Adénosine MonoPhosphate cylique (AMPC) dans la cellule permettant de renouveler la Protéine Kinase A (PKA) qui est capable d'activer plusieurs seconds messagers dont le facteur de transcription cAMP Response Element Binding protéine (CREB). L'activation de CREB entraîne son passage dans le noyau de la cellule et l'augmentation de la transcription de certains gènes, notamment le gène codant pour le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Chez les patients traités par antidépresseur, on observe une diminution du taux d'AMPC alors que le taux de CREB est augmenté. Cette observation est étroitement liée à l'hypothèse de neuroplasticité. En effet le facteur CREB, agissant comme facteur de transcription, augmente l'expression de BDNF (10)(11).

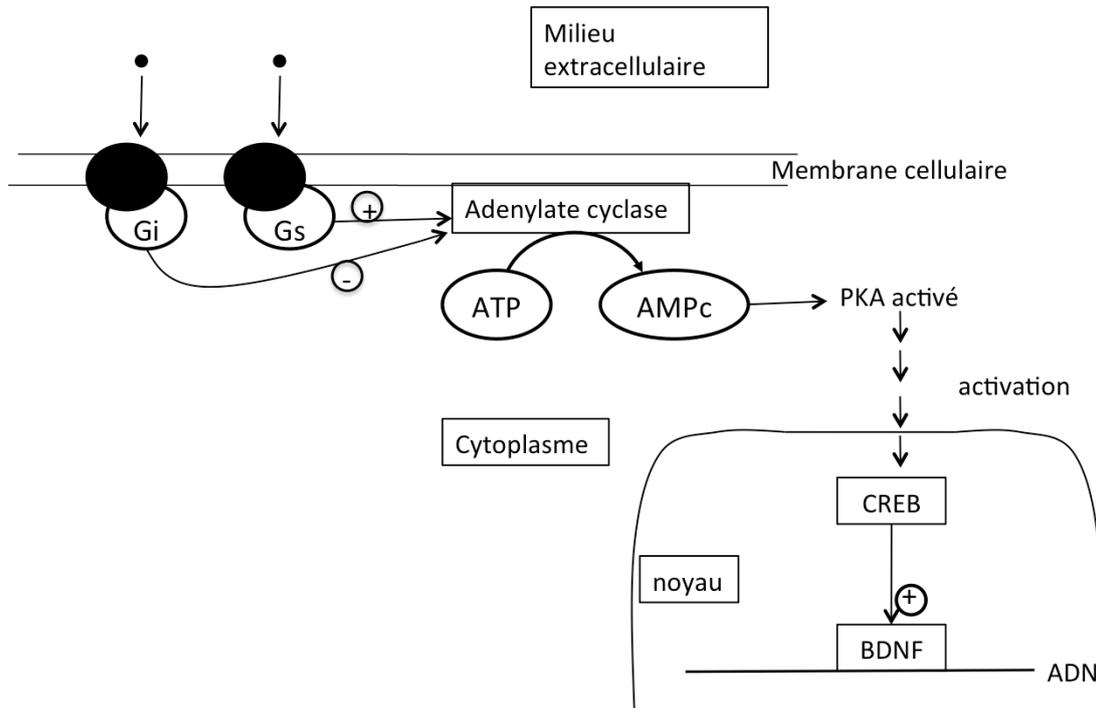


Figure 3 : Représentation schématique de l'activation et de l'inhibition du facteur CREB par les récepteurs à protéine G aux monoamines à l'échelle cellulaire.

L'hypothèse monoaminergique est bien documentée et fondée. Toutefois elle ne permet pas d'expliquer complètement la physiopathologie de la dépression et le mécanisme de survenue des troubles dépressifs.

2.1.2. Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Cette hypothèse est aussi intéressante car elle pourrait expliquer qu'une partie de la population est plus sensible à la survenue de troubles dépressifs.

Le stress est un mécanisme de protection du corps humain permettant de faire face à des situations de contrainte ou d'agression de la vie quotidienne. Ce phénomène est essentiel à la survie de l'homme. Concrètement lorsqu'une personne est face à une situation de stress, après intégration par les zones corticales du cerveau, l'hypothalamus libère la corticolibérine (CRH-Corticotropin Releasing Hormone) et la vasopressine. Ces hormones permettent la synthèse et la libération par l'hypophyse de l'adrénocorticotrophine (ACTH-AdenoCorticoTropic Hormon). L'ACTH active la libération et la synthèse de cortisol par la zone fasciculée et réticulée de la corticosurrénale. Le cortisol est un glucocorticoïde, qui grâce à ses récepteurs nucléaires, exerce une activité sur plusieurs tissus et organes dont

l'axe hypothalamo-hypophysaire où elle est responsable d'un rétrocontrôle négatif. En parallèle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, le stress active le système nerveux sympathique en provoquant la libération de l'adrénaline et de la noradrénaline responsables des signes physiques du stress comme la tachycardie (10)(12).

Des études montrent une augmentation du cortisol, des taux de CRH ainsi que de la taille et de l'activité de l'hypophyse et de la corticosurrénale chez les patients dépressifs. Cette augmentation d'activité est liée à un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur la CRH, la vasopressine et l'ACTH. Le rétrocontrôle négatif n'est pas efficace chez la moitié des patients atteints de dépression sévère. D'autres études mettent en évidence qu'un traitement par antidépresseur améliore le fonctionnement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des travaux se sont intéressés à la sécrétion du cortisol en fonction du moment de la journée. En condition normale, la corticosurrénale produit un pic de cortisol 30 minutes après le réveil. Les sujets dépressifs ont un pic après le réveil et un taux pendant la journée plus élevés que les personnes n'ayant pas de troubles dépressifs. Ces différentes études montrent alors une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les patients dépressifs. L'inhibition du rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire est médiée par l'expression et le fonctionnement des récepteurs aux glucocorticoïdes. En condition normale, l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraîne l'activation du rétrocontrôle inhibiteur provoquant finalement une diminution de la libération du cortisol par les surrénales. Des mécanismes épigénétiques survenant selon des facteurs environnementaux, comme des événements traumatiques durant l'enfance, sont incriminés dans les changements de la fonctionnalité des récepteurs aux glucocorticoïdes (10)(12).

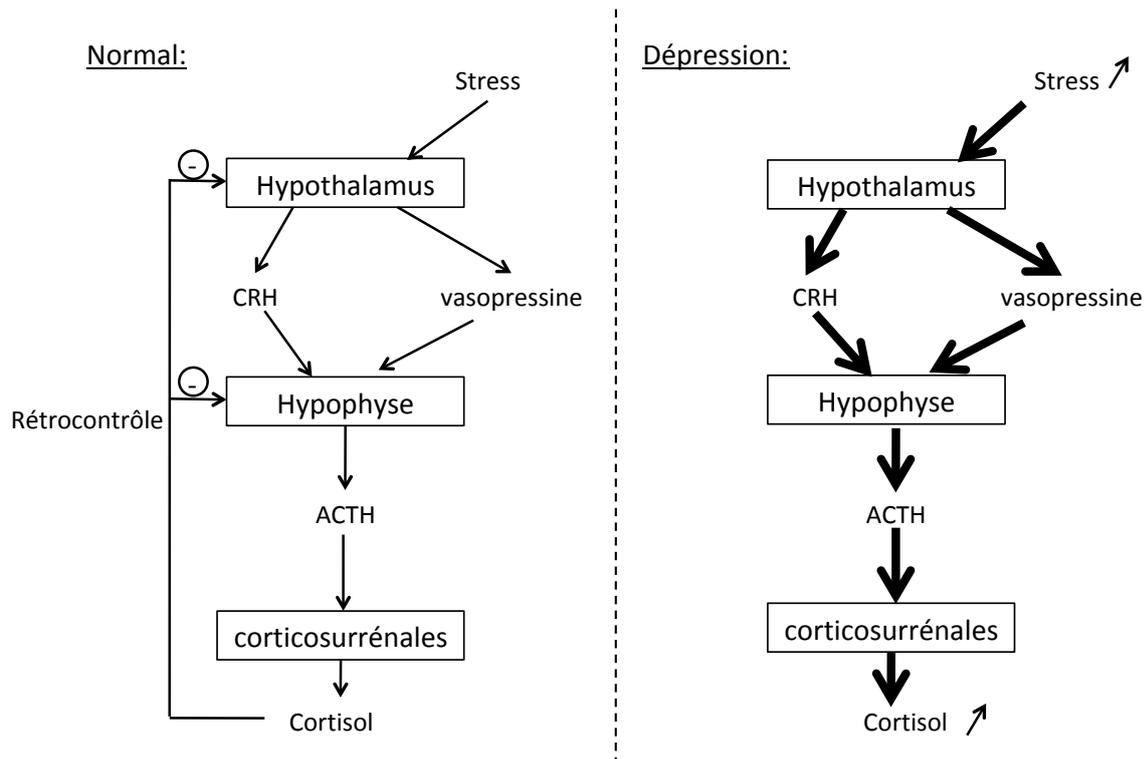


Figure 4 : Représentation schématique de l'augmentation d'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez le sujet dépressif par rapport à un fonctionnement normal.

L'hyperactivité de cet axe est impliquée dans la survenue des mécanismes neuronaux et psychologiques de la dépression. En effet, les glucocorticoïdes agissent non seulement sur le métabolisme physiologique et l'immunité mais aussi sur des fonctions neurologiques comme la survie des neurones, la neurogenèse, la taille de l'hippocampe, l'acquisition de souvenirs, et l'évaluation émotionnelle des événements (12).

Une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire est considérée comme un facteur de prédisposition dans la survenue de troubles dépressifs. En effet, par une amplification des mécanismes de réponse au stress, certaines personnes sont prédisposées génétiquement ou par des éléments de vie à une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (10)(12).

2.1.3. Hypothèse inflammatoire

Une augmentation du facteur de nécrose tumorale (TNF α -Tumeur Necrosis Factor α), des interleukines IL-1 et IL-6 est retrouvée chez les patients atteints de dépression. Par ailleurs, l'administration de cytokines chez des sujets sains provoque l'apparition de symptômes que l'on retrouve chez les patients dépressifs. Une réduction de la réponse des lymphocytes T est aussi retrouvée chez les patients dépressifs.

L'hypothèse inflammatoire est étroitement reliée à l'hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette dernière décrit une résistance des récepteurs aux glucocorticoïdes. Le cortisol est à l'origine d'une immunosuppression. Donc la diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes entraîne une diminution de l'immunosuppression. Ainsi l'hypothèse hypothalamo-hypophysaire est reliée à une activation de l'immunité. En parallèle, l'inflammation stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'action des cytokines sur le cerveau et en conduisant à une résistance aux glucocorticoïdes. L'hypothèse inflammatoire est également reliée à l'hypothèse de neuroplasticité : les cytokines inflammatoires entraînent une diminution du taux de BDNF (10)(12) (Figure 5).

2.1.4. Hypothèse de neuroplasticité

Les neurones sont soumis à des modifications et des réorganisations au cours de la vie, c'est la neuroplasticité. Ces modifications dynamiques sont permises par des facteurs neurotrophiques comme le BDNF qui exerce son activité durant la période de croissance et de la maturation neuronale. Il est aussi présent dans le cerveau adulte où son action est dépendante de plusieurs stimuli. Des études chez des patients déprimés montrent une atrophie de certaines régions du cerveau dont le cortex préfrontal et l'hippocampe. L'atrophie de ces régions est probablement reliée à une diminution de l'activité du BDNF. D'ailleurs, l'administration d'antidépresseurs augmente l'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal. Cette observation s'explique facilement : comme vu précédemment les antidépresseurs augmentent le taux du facteur CREB qui lui-même active la transcription du BDNF (10)(13)(14).

La sécrétion du BDNF est inhibée par les facteurs de stress avec l'augmentation des glucocorticoïdes. Mais il est important de souligner que la diminution du BDNF entraîne une atrophie de l'hippocampe qui régule le rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothèse de neuroplasticité est donc très étroitement liée à l'hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce lien permet d'évoquer une possible explication physiopathologique de la dépression : un stress chronique induit une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une réduction de l'activité du BDNF avec une atrophie de l'hippocampe qui a pour conséquence une altération du rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'activité du BDNF est aussi inhibée par les cytokines inflammatoires (hypothèse inflammatoire) et est activée par le facteur de

transcription CREB (hypothèse monoaminergique). En conséquence, l'action du BDNF est reliée aux trois précédentes hypothèses neurobiologiques (10)(13)(14) (Figure 5).

D'autres hypothèses semblent avoir un lien plus ou moins direct avec l'activité du BDNF. Notamment l'exposition au stress dans les premières années de vie entraîne une méthylation du gène codant pour la protéine BDNF (soit une diminution de l'expression du gène), ainsi qu'une diminution du ratio BDNF/proBDNF (précurseur inactif du BDNF) (14).

2.1.5. Hypothèse mitochondriale

La mitochondrie est un organe cytoplasmique retrouvé dans chaque cellule du corps humain hormis les érythrocytes. Elle permet la production d'Adénosine Triphosphate (ATP), qui est la principale énergie de la plupart des processus métaboliques de la cellule. La production d'ATP est générée à partir d'Adénosine DiPhosphate (ADP) par la chaîne respiratoire de la mitochondrie située sur la membrane interne. Elle possède son propre AcideDésoxyriboNucléique (ADN) dont l'origine est uniquement maternelle (15).

L'hypothèse d'une théorie mitochondriale est la théorie la plus récente dans la littérature internationale. L'origine d'un dysfonctionnement mitochondrial peut être multiple. Premièrement, les désordres mitochondriaux peuvent être liés à des mutations de l'ADN soit nucléaire soit mitochondrial. Ces mutations entraînent la présence de différentes séquences d'ADN dans les tissus de l'organisme. Deuxièmement, les dysfonctionnements peuvent être liés aux cofacteurs nécessaires à la production d'ATP au niveau de la chaîne respiratoire, en particulier une mutation entraînant une déficience du coenzyme Q10. D'autres carences sont à l'origine de dysfonctionnement. Elles concernent : les vitamines du groupe B, le sélénium et la carnitine (interagissant avec le transport lipidique entre les membranes de la mitochondrie) (15).

Le dysfonctionnement mitochondrial entraîne plusieurs symptômes généraux. Plus particulièrement si la perturbation touche le cerveau, des travaux observent des troubles cognitifs, de la mémoire, du fonctionnement exécutif, du traitement de la vision spatiale et de la psychomotricité. L'augmentation de la demande en énergie est un facteur déclenchant des symptômes liés aux troubles mitochondriaux notamment lors d'une exposition au stress (Figure 5). Des études montrent des altérations de la fonction et de l'ADN mitochondrial chez les sujets dépressifs spécifiquement au niveau du cortex frontal, préfrontal, visuel,

cingulaire antérieur et au niveau du cervelet. De plus, une diminution du nombre d'enzyme de la chaîne respiratoire ainsi que du taux d'ATP est observée dans les cellules musculaires des patients atteints de troubles dépressifs. La mitochondrie est ainsi impliquée dans la symptomatologie et probablement dans l'origine de la survenue de la dépression. Il est important de noter que la transmission de l'ADN mitochondrial muté de la mère à l'enfant peut être considérée comme une prédisposition au développement d'une dépression chez l'enfant au cours de sa vie (15).

Cette hypothèse est proche de l'hypothèse inflammatoire et de plasticité neuronale. En effet, un dysfonctionnement mitochondrial entraîne l'apoptose de la cellule par augmentation du stress oxydatif. Cette mort cellulaire mène à un processus neuro-dégénératif qui lui-même entraîne un processus inflammatoire (15).

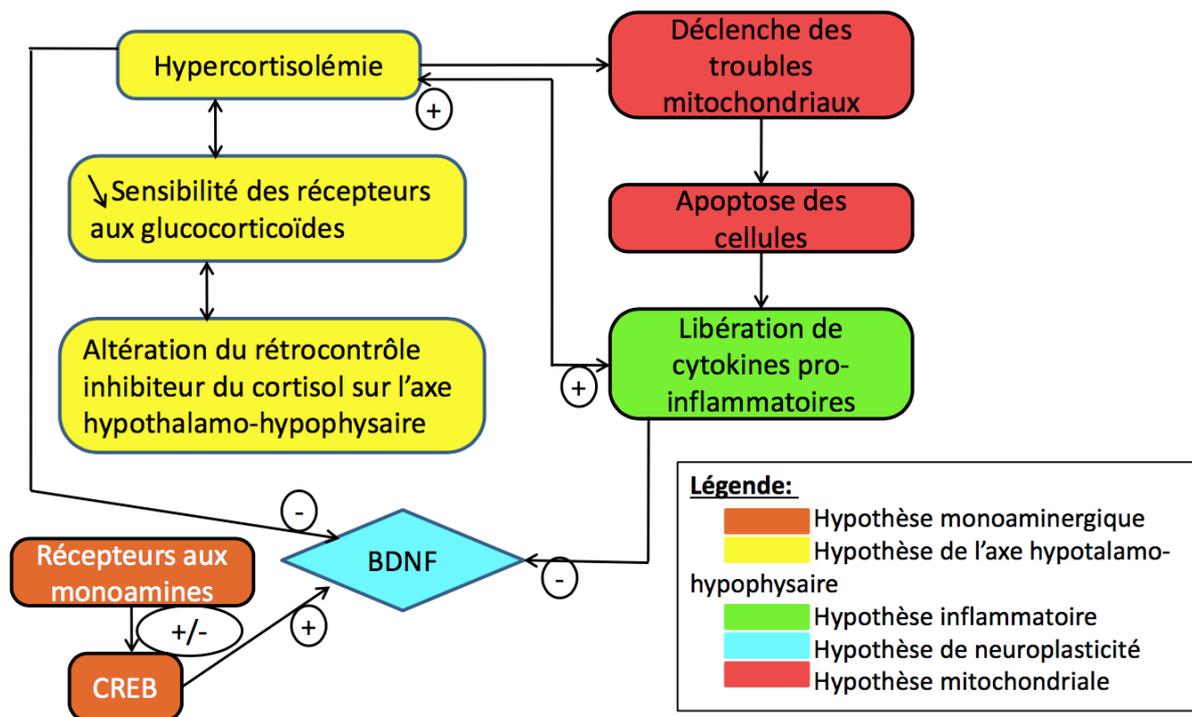


Figure 5 : Résumé des relations entre les hypothèses neurobiologiques.

2.2. La dépression : étiologies et facteurs prédisposants discutés

Les hypothèses neurobiologiques révèlent deux origines probables à la dépression : le stress et l'origine génétique. Or, plusieurs autres origines sont retrouvées dans la littérature internationale. La dépression est une pathologie neuro-développementale. C'est à dire que des dysfonctionnements neurologiques se mettent en place bien avant l'apparition des

symptômes de la pathologie et que l'ensemble du contexte environnemental conditionne la manifestation d'une dépression. Par conséquent, avoir une prédisposition à la dépression ne conditionne pas systématiquement la survenue au cours de la vie d'une dépression. Par ailleurs, il existe des dépressions pour lesquelles aucun facteur de vulnérabilité n'est retrouvé. La génétique et l'anxiété sont incriminées comme étant deux facteurs de prédisposition majeurs (16).

2.2.1. Les gènes

La composante génétique de la dépression est estimée à 40% (17). Il est important de préciser que l'on appelle facteur de vulnérabilité génétique la présence d'allèles potentiellement responsable d'une prédisposition à la dépression. La vulnérabilité génétique n'explique pas à elle seule la déclaration d'une dépression chez un sujet. En effet, les facteurs environnementaux s'ajoutent à la composante génétique. Ensemble, ils sont responsables d'une prédisposition à la dépression. Quant à la sévérité du trouble dépressif, la vulnérabilité génétique ne semble pas la déterminer : les dépressions liées à des facteurs génétiques ne sont pas plus sévères que les dépressions liées à des facteurs environnementaux (18)(19).

Les gènes impliqués dans la survenue de dépression sont peu connus : mais il y a de nombreux candidats. Parmi eux, le gène 5-HTT codant pour le transporteur de la sérotonine permettant la recapture de la sérotonine de l'espace synaptique vers l'espace présynaptique. Cette protéine est la cible des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Des travaux concernant le transporteur montrent que les individus porteurs de l'allèle « s » (allèle court du transporteur) vont présenter des changements anatomiques et une hyper-activation en situation de stress de l'amygdale. La communication entre l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal est également altérée. Du fait de ces changements, l'allèle « s » est associé à une diminution de la gestion des émotions négatives par le cerveau. Dans cette hypothèse, la vulnérabilité génétique est liée à des modifications de traitement de l'information par le cerveau. D'autres gènes s'avèrent avoir un rôle dans la prédisposition à la dépression ; notamment les gènes codants pour le BDNF, le récepteur à la CRH, et codant pour la protéine chaperonne FK506 qui régule négativement les récepteurs aux glucocorticoïdes (18)(19).

2.2.2. Le stress

Le stress est un facteur clé dans la survenue de la dépression. En effet le stress est à l'origine de l'hypothèse hypothalamo-hypophysaire. Il est également cité dans l'hypothèse de l'inflammation, de neuroplasticité et l'hypothèse mitochondriale. En résumé, le stress chronique induit une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est aussi responsable d'une activation de l'inflammation, d'une diminution de l'activité du BDNF et provoque l'apparition des symptômes liés aux troubles mitochondriaux.

Le stress peut être divisé en deux, selon la durée d'exposition : le stress chronique et le stress aigu. Les deux types d'anxiété sont associés à la dépression (11)(17).

Le stress peut être un facteur déclenchant de la présentation des symptômes dépressifs. Mais il est aussi impliqué dans la prédisposition à la dépression. Une méta-analyse rapporte que les éléments de vie occasionnant un stress important durant l'enfance et l'exposition au stress chronique (par exemple : le chômage, la pauvreté, une mésentente familiale) peuvent accélérer l'apparition des symptômes dépressifs au cours de la vie. Les deux types de facteurs de stress - le stress prédisposant et le stress déclenchant une dépression - sont liés. Plus l'individu développe une anxiété chronique ou a fait l'objet d'un événement particulièrement stressant durant son enfance, moins le seuil de stress à franchir pour déclencher une dépression est élevé. On parle alors de vulnérabilité individuelle. L'inverse est aussi avéré : moins le sujet est vulnérable plus l'événement stressant déclenchant une dépression est conséquent (11)(20).

Les événements de la vie entraînant une anxiété n'ont pas le même impact en fonction de l'âge. Les personnes les plus sensibles sont les adolescents, les jeunes adultes, les femmes en période puerpérale, et les sujets âgés (20).

2.2.3. La personnalité

La personnalité est une structure dynamique. Elle se développe au cours de la vie avec la maturité de la personne et sa génétique. Malgré tout, l'enfance est une période de la vie importante où l'exposition à des contextes particuliers comme des abus, un contact émotionnel inapproprié, un rejet social, la perte d'un parent, un parent dépressif peuvent entraîner une instabilité émotionnelle voire un état de stress post-traumatique. Donc avec les gènes et la maturité, les événements de vie ont une influence considérable sur la

personnalité de la personne. La personnalité conditionne les émotions négatives et positives ressenties par chacun. Plus une personne ressent d'émotions négatives plus elle est sujette à la dépression. Dans cette optique, la personnalité est un facteur de prédisposition dans la survenue de trouble dépressif. Trois traits de personnalité semblent conduire à une prédisposition: les sujets ayant tendance à éprouver de façon durable des émotions négatives, les sujets peu consciencieux et les sujets extravertis (11)(21).

En outre, selon chaque personne les symptômes de la dépression ne sont pas les mêmes. Les personnes ayant les mêmes traits de personnalité ont grossièrement des symptômes similaires. Par exemple, les sujets solitaires ont tendance à développer des dépressions caractérisées par une hostilité, une distance aux autres, une anhédonie, un manque de motivation. Tandis que les sujets sociables présentent une culpabilité, une anxiété, une rumination des idées, et cherchent l'attention et la tendresse d'autrui (11).

2.2.4. L'influence hormonale

La vulnérabilité aux syndromes dépressifs est augmentée durant des périodes de fortes fluctuations hormonales : pendant la phase lutéale du cycle hormonal, la période puerpérale et la période de péri-ménopause (Figure 6). Ainsi, il est légitime de se demander si la survenue d'une dépression a un probable lien avec les hormones féminines. Cette hypothèse permet d'expliquer le fait que les femmes ont deux fois plus de risque de développer une dépression au cours de leur vie par rapport aux hommes. Les femmes ont durant leur vie des fluctuations hormonales liées au cycle hormonal durant la période de maturité sexuelle. Les variations sont beaucoup plus importantes durant la période du *post-partum* par une chute brutale des estrogènes et durant la période de péri-ménopause par une production non cyclique des hormones ovariennes. Or, les estrogènes et la progestérone ont des effets centraux notamment en exerçant un rôle sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique. Une variation imprévisible des taux d'estrogènes a un impact sur la régulation de la transmission de ces deux neurotransmetteurs. Ces faits peuvent, au moins en partie, donner une explication à une observation faite par une étude menée aux Etats-Unis : les femmes sont plus sensibles aux impacts négatifs des événements stressants de la vie sur l'humeur. En conséquence les fluctuations hormonales ont un impact sur l'augmentation de la prédisposition à la dépression (20)(22).

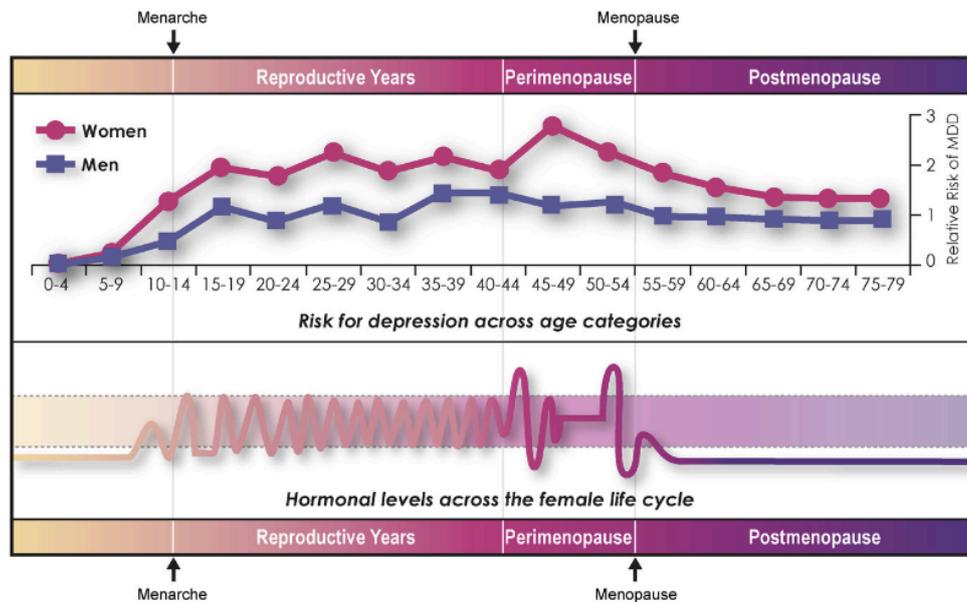


Figure 6 : Risque relatif de dépression en fonction de l'âge, de la période sexuelle et du sexe (22).

2.2.5. Les médicaments

Lorsqu'une dépression survient peu de temps après la mise en place d'un nouveau médicament, l'étiologie médicamenteuse doit être évoquée. Plusieurs médicaments sont incriminés. Voici une liste non exhaustive de plusieurs d'entre eux :

- Les médicaments de la sphère du système nerveux central : les antidépresseurs, les antiépileptiques, les neuroleptiques, les anticholinestérasiques, le baclofène, la rasagiline, la sélégiline, la varénicline
- Les rétinoïdes
- Les corticoïdes
- Le montélukast
- L'acamprosate, la naltrexone
- Les anti-infectieux : les fluoroquinolones, l'interféron α , certains antirétroviraux, la méfloquine, la cyclosérine
- Le prucalopride
- Certains médicaments antihypertenseurs
- Certains médicaments ayant un effet hormonal, notamment les progestatifs

En revanche il est difficile d'évaluer le lien de causalité entre le médicament et la survenue d'une dépression. Le mécanisme d'action des médicaments ne permet pas d'expliquer l'apparition de troubles dépressifs (23).

2.2.6. Les pathologies

La dépression est très étroitement liée à diverses pathologies. Parmi elles on retrouve : les états maniaques, le diabète de type 2, les troubles de l'artère coronaire, la maladie de Parkinson, l'épilepsie, la douleur chronique, les cancers, l'ostéoporose, le syndrome du côlon irritable et d'autres troubles chroniques. En prenant l'exemple du diabète de type 2, plusieurs articles de la littérature évoquent une relation étroite entre le diabète de type 2 et la dépression : près d'un tiers des sujets atteints d'un diabète développent une dépression. Le lien de causalité entre les deux pathologies est discuté. Dans un premier temps, le diabète de type 2 entraîne des difficultés et changements dans le quotidien. Ceux-ci sont la conséquence d'un poids psychologique pour le patient, et sont donc incriminés dans la survenue d'une dépression. Dans un second temps, d'autres liens de causalité dus aux complications du diabète sont évoqués : une glycémie non équilibrée est la source d'une diminution de la neuroplasticité, de troubles de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et d'inflammation. La relation est aussi démontrée dans le sens contraire : les patients ayant des troubles dépressifs ont une prédisposition au diabète. En conclusion, la dépression est étroitement liée à la santé physique (17)(24).

Parallèlement à ces pathologies chroniques, la dépression elle-même constitue un facteur de risque important de développer à nouveau une seconde dépression au cours de la vie. Ce risque est évalué à 50% après avoir connu un premier épisode et augmente ensuite avec le nombre d'épisode (20).

2.3. Régions du cerveau impliquées dans la dépression

Des résultats obtenus par imagerie cérébrale montrent des variations d'activité cérébrale dans un contexte de dépression. Ces modifications sont liées aux symptômes de la dépression. L'étude du flux sanguin cérébral montre des troubles au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe, et du cortex préfrontal :

- L'amygdale appartient au cerveau limbique, c'est une zone capitale dans le vécu des émotions. Cette zone est hyperactive dans la dépression. L'augmentation de son activité explique que le cerveau du patient dépressif n'arrive pas à réguler les émotions négatives produites par l'amygdale.
- L'hippocampe exerce son action principale dans les processus de mémorisation. Son activité est diminuée chez les sujets dépressifs. La diminution du volume de l'hippocampe est principalement retrouvée chez les patients qui ont subi un stress

post traumatique durant la petite enfance et les patients qui ont une dépression chronique. Elle est expliquée par le fait que le cortisol diminue le taux de BDNF qui lui-même inhibe la neurogenèse de l'hippocampe.

- Le cortex préfrontal possède un rôle dans les processus cognitifs, à savoir dans la personnalité, l'émotion et la mémoire. Son activité est diminuée dans la dépression (17)(25).

3. Diagnostic

Les principaux symptômes en lien avec la dépression sont le sentiment de tristesse prolongé, une perte d'intérêt, une fatigue inexplicée, des difficultés de concentration et des troubles du sommeil.

Plusieurs types de troubles dépressifs sont considérés. Premièrement l'épisode dépressif majeur (EDM), l'adjectif « majeur » ne qualifie pas la sévérité du trouble mais fait référence à la caractérisation du trouble par les questionnaires destinés au diagnostic des EDM. Deuxièmement les troubles dépressifs sans EDM, cette catégorie regroupe les troubles de l'humeur : dysthymiques et cyclothymiques (6).

3.1. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur

3.1.1. CIM-10

La 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies (CIM-10) présente un ensemble de critères permettant de diagnostiquer les épisodes dépressifs (26).

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 (26)

A. Critères généraux (obligatoires)
<ul style="list-style-type: none">• G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.• G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.• G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-F19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F09.
B. Le sujet présente au moins deux des trois symptômes suivants :

- 1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines
- 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables
- 3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

- 1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ;
- 2) Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée ;
- 3) Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ;
- 4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalé par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations ;
- 5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés) ;
- 6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type ;
- 7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

3.1.2. Le DSM-V

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) présente lui aussi un ensemble de critères permettant le diagnostic d'un EDM (27).

Tableau 2 : Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le DSM-V (27)

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est :

- soit une humeur dépressive
- soit une perte d'intérêt ou de plaisir

NB : ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une affection médicale

- 1) Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours signalée par la personne (sentiment de tristesse ou de vide) ou observée par les autres (pleurs)

- 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres)
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours
- 9) Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis pour se suicider

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale

D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif, d'une schizophrénie, d'un trouble schizophréniforme, d'un trouble délirant ou d'autres troubles psychotiques

E. Le sujet n'a jamais eu auparavant d'épisode manique ou hypomanique

3.1.3 Le niveau de sévérité et l'évolution

A partir des critères diagnostiques (Tableau 1), la CIM-10 définit des niveaux de sévérité (26):

Tableau 3 : Niveaux de sévérité des épisodes dépressifs caractérisés selon la CIM-10 (26)

Episode dépressif léger	Le sujet présente le minimum de symptômes nécessaires pour le diagnostic d'une dépression
Episode dépressif moyen	Le sujet présente au moins 2 symptômes du critère B + présente plusieurs symptômes du critère C pour atteindre un total de 6 symptômes
Episode dépressif sévère	Le sujet présente les 3 symptômes du critère B + présente plusieurs symptômes du critère C pour atteindre un total de 8 symptômes. Remarque : on parle d'épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques lorsque le patient ne répond pas aux critères de la

	schizophrénie ou du trouble schizo-affectif et présente des hallucinations, des idées délirantes ou de stupeur dépressive.
--	--

De la même façon, le DSM-V présente les mêmes niveaux de sévérité en fonction du nombre de symptômes correspondants aux critères diagnostiques que présente le patient. De façon générale, plus le trouble dépressif est sévère plus l'impact sur la qualité de vie du patient est important et menace de perturber la vie professionnelle, les activités sociales, et les relations avec les autres (27)(28).

L'évolution d'un trouble dépressif peut être :

- Une rémission complète : disparition complète des symptômes et retour à la normale depuis au moins 2 mois
- Une rémission partielle : certains des symptômes du dernier épisode sont toujours présents mais ne suffisent pas à conserver le diagnostic d'EDM
- Un trouble dépressif résistant : épisode n'ayant pas répondu à 2 traitements antidépresseurs successifs bien conduits
- Une rechute dépressive : réapparition de symptômes dépressifs après amélioration de la symptomatologie
- Un trouble dépressif récurrent : survenue d'un nouveau trouble dépressif caractérisé au moins 2 mois après une rémission complète (6).

3.2. Critères diagnostiques des autres troubles dépressifs sans épisode dépressif caractérisé

3.2.1. Troubles dysthymiques

Selon la CIM-10, ces troubles sont définis par un abaissement de l'humeur depuis au moins deux ans mais dont la sévérité n'est pas suffisante pour justifier un trouble dépressif. Le DSM-V regroupe la dysthymie ainsi que la dépression majeure chronique dans cette catégorie (26)(27).

3.2.2. Trouble cyclothymique

Selon la CIM-10, ces troubles sont définis par une instabilité de l'humeur persistante depuis au moins deux ans, comportant des périodes de dépression ou d'exaltation légère, mais

dont aucune n'est assez sévère ou prolongée pour justifier un trouble dépressif ou un trouble affectif bipolaire (26).

3.3.3. Autres troubles dépressifs

D'autres troubles dépressifs autres que l'EDM sont mentionnés par le DSM-V (27):

- Le trouble dépressif persistant (dysthymie)
- Le trouble dysphorique prémenstruel : qui apparaît lors de la phase lutéale et disparaît durant la semaine qui suit les règles
- Le trouble dépressif induit par une substance ou un médicament
- Le trouble dépressif dû à une autre affection médicale

Un trouble dépressif ne répondant pas aux critères de l'EDM ni aux autres troubles dépressifs peut être spécifié par un tableau clinique dans lequel prédominent des symptômes caractéristiques. Parmi eux, on retrouve (27):

- Le trouble dépressif avec détresse anxieuse : marqué par la présence d'énerverment, de tension, d'agitation, de difficultés de concentration, de peur que quelque chose d'horrible ne survienne et d'un sentiment de perte de contrôle de soi.
- Le trouble dépressif avec caractérisation mixte : marqué par la présence de symptômes maniaques ou hypomaniaques.
- Le trouble dépressif avec caractéristiques mélancoliques : avec une perte de plaisir et une absence de réactivité aux stimuli habituellement agréables.
- Le trouble dépressif avec caractéristiques atypiques : c'est une présentation clinique rare ou inhabituelle de la dépression notamment avec une réactivité de l'humeur aux stimuli, une prise de poids et une hypersomnie.
- Le trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques : avec la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations.
- Le trouble dépressif avec catatonie : défini par la présence de troubles psychomoteurs comme une diminution de la fonction motrice, une réduction de la participation du patient lors de l'interrogatoire ou par une activité motrice bizarre ou excessive.
- Le trouble dépressif avec début dans le péri-partum : concerne les troubles dépressifs dont les symptômes thymiques surviennent pendant la grossesse ou dans les 4 semaines qui suivent l'accouchement. Ce trouble concerne un accouchement sur 500 ou sur 1000. La dépression du post-partum est souvent sévère. Cet état risque d'avoir de graves conséquences sur la relation mère-enfant et donc sur le

développement psychoaffectif de l'enfant. Son diagnostic est par conséquent primordial (20).

- Le trouble dépressif avec caractère saisonnier : survient le plus souvent dans l'hémisphère nord, fin septembre – début novembre. Cette spécification s'applique à un trouble dépressif récurrent.

3.3. Echelles d'évaluation des troubles dépressifs

Ces échelles d'évaluation permettent d'évaluer l'état psycho-affectif du patient mais ne permettent pas de poser le diagnostic d'EDM. Le diagnostic peut seulement être déterminé par la CIM-10 ou le DSM-V.

3.3.1. Echelle Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

C'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer la présence de troubles dépressifs. Ce questionnaire permet également d'évaluer l'intensité des troubles dépressifs et leur évolution dans le temps. C'est l'échelle recommandée par le VIDAL® dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antidépresseur. Le questionnaire est bien validé par la communauté internationale. De nombreuses versions sont disponibles, la plus courante est celle à 17 items (29). (Annexe 1)

3.3.2. Echelle Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

L'échelle MADRS est l'échelle la plus utilisée en France et dans les pays Européens. Elle permet l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la prise en charge mises en place. La sensibilité concernant l'évaluation de la thérapeutique a été démontrée. C'est un outil d'évaluation relativement rapide puisqu'elle ne comporte que 10 items (29). (Annexe 2)

3.3.3. Echelle Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

Cette échelle est un auto-questionnaire permettant d'apprécier l'intensité de la dépression en regard des critères du DSM-IV. Le questionnaire s'est montré plus efficace que la précédente version pour différencier les sujets dépressifs des sujets témoins et anxieux. Il comporte 21 items (29). (Annexe 3)

3.3.4. Echelle Geriatric Depression Scale (GDS)

L'Echelle GDS est utilisée pour le dépistage des dépressions des sujets âgés. C'est l'une des seules échelles largement validées qui ne concerne qu'une partie de la population. Cette

échelle a été réalisée auprès de sujets âgés et permet d'éviter le biais qui consiste à considérer certains troubles fonctionnels comme troubles affectifs. Le questionnaire existe sous trois versions différentes dont la plus longue est le GDS à 30 items (29). (Annexe 4)

4. Sémiologie des troubles dépressifs

Le chapitre précédant présente l'ensemble des symptômes utilisés comme critères pour le diagnostic d'une dépression. Les critères retenus sont basés sur la sémiologie des troubles dépressifs retrouvés chez la plupart des patients dépressifs. La symptomatologie de la dépression est multiple même si on retrouve presque toujours une tristesse, une anxiété, un ralentissement psychomoteur et des retentissements somatiques.

4.1. Humeur dépressive

L'humeur dépressive est définie par un abaissement de l'humeur : c'est le principal symptôme de la dépression. Elle est caractérisée par :

- Une tristesse inhabituelle, qui est différente de la tristesse ressentie par les autres personnes et n'est pas systématiquement reliée à une « cause justifiée ».
- Une douleur morale qui n'a jamais été ressentie comme telle auparavant et vécue comme insupportable.
- Un pessimisme : perception d'une vie terne et sans espoirs.
- Un sentiment de mal être.
- Une dévalorisation de soi-même avec un sentiment de culpabilité face à la survenue d'une dépression.
- Un sentiment de solitude et d'abandon.
- Une « anesthésie affective » (le patient n'est plus capable de ressentir d'émotion), ce symptôme est responsable d'un sentiment de culpabilité et d'une gêne sociale.
- Une perte du plaisir et d'intérêt (30)(31).

La souffrance morale entraîne une augmentation des pleurs, et un retrait social progressif. La personne peut également se montrer agressive par certains moments. Le risque principal est le passage à l'acte lorsque le mal être devient insupportable (30)(31).

4.2. Anxiété

L'anxiété est une émotion ressentie lors de situations vécues comme stressantes par le sujet. Ces situations peuvent directement être reliées à la survie de l'individu, aux problèmes de la vie et à la réflexion de l'individu sur sa place dans le monde. L'anxiété n'est donc pas

systématiquement reliée à une cause évidente. Pour certaines formes de dépression l'anxiété est le symptôme prédominant. L'anxiété « gâche » la vie de la personne, elle se fait constamment du souci pour tout et rumine sans fin ses idées entraînant un état d'hypervigilance responsable d'un épuisement mental. De plus, le stress conduit à l'expression de troubles somatiques comme : un sentiment de gorge nouée, d'une boule à l'estomac, la présence de palpitations, de brûlures d'estomac et de désordres digestifs. Lors de forte anxiété le sujet peut avoir du mal à dormir, à manger et à faire preuve d'une réflexion normale. En revanche, il est important de ne pas confondre la dépression des troubles anxieux. Ils regroupent :

- Le trouble phobique, correspondant à la peur déraisonnée d'un objet, d'un animal, de situations comme la foule, l'ascenseur.
- Le trouble anxieux généralisé, correspondant à un souci permanent, excessif et invalidant.
- Le trouble obsessionnel, peurs issues des pensées de la personne dont elle mesure elle-même qu'elles sont absurdes.
- Le trouble panique, correspondant à une répétition de crises d'angoisses aiguës (30)(31).

Le diagnostic différentiel entre la dépression et les troubles anxieux est possible grâce aux critères diagnostiques de la classification du DSM-V(27).

4.3. Ralentissement psychomoteur

Les patients atteints d'une dépression ont un ralentissement de leurs mouvements et de la cognition. Chaque effort physique ainsi que chaque effort cognitif, même minime, prend beaucoup plus de temps et est plus difficile à réaliser que d'habitude. Ce ralentissement est imputé à une fatigue physique et mentale : le repos et le sommeil ne peuvent pas l'améliorer. Le sujet se sent en permanence à bout de force, dans un état d'épuisement. Concrètement cela se traduit au niveau physique par un visage peu expressif, des mouvements diminués et plus lents, une voix basse et monocorde. Au niveau psychique, on parle de bradypsychie, cela se traduit par : un trouble de l'attention, une baisse de la concentration et de la mémoire, une incapacité à prendre des décisions et à entreprendre une action, et de manière générale une difficulté à fournir un travail intellectuel alors que le sujet était capable de réaliser sans le moindre problème et sans même y réfléchir auparavant. Néanmoins dans certains types de dépression, notamment les troubles avec

détresse anxieuse, le sujet présente à l'inverse de ce qui précède une agitation psychomotrice. L'agitation psychomotrice est retrouvée dans 10% des cas (30)(31).

4.4. Retentissements somatiques associés

Les principaux signes somatiques sont :

- Les troubles du sommeil : le sujet dépressif peut présenter soit une diminution du temps de sommeil avec un réveil matinal, des difficultés à l'endormissement, des réveils en milieu de nuit (notamment à cause d'une rumination des idées) ; soit une augmentation de la durée du sommeil n'améliorant pas pour autant la fatigue ressentie durant la journée. Le sommeil est en général ressenti comme léger et non réparateur.
- La fatigue : reliée au symptôme de ralentissement psychomoteur. Sa prédominance est généralement matinale.
- Les troubles de l'appétit : dans la majorité des cas le patient présente une anorexie involontaire conduisant à une perte de poids. La perte de poids est expliquée par une altération du goût, une perte de l'envie de cuisiner et de se mettre à table. A l'inverse, pour d'autres patients, on observe une augmentation de l'appétit avec une prise de poids. La variation du poids est utilisée comme critère diagnostique des troubles dépressifs.
- La diminution de la libido : avec une impuissance ou une frigidité. Ce trouble peut être l'objet de tension dans le couple pouvant accentuer l'anxiété et le sentiment de culpabilité.
- Les troubles digestifs : avec des diarrhées, une constipation, des ballonnements abdominaux, un inconfort digestif et des gastralgies. Ces symptômes sont aussi habituellement retrouvés chez les sujets souffrants de troubles anxieux, ce qui montre le lien entre les troubles digestifs et le stress ressentis par les sujets dépressifs.
- Les douleurs diverses : les patients dépressifs se plaignent fréquemment d'algies (arthralgies, lombalgies, céphalées, myalgies...).
- Les troubles cardiovasculaires : avec des palpitations, des bouffées vasomotrices, une hypotension voire une bradycardie.

Dans de nombreux cas les perturbations physiques sont au premier plan et le patient a du mal à réaliser sa souffrance psychique et son état d'anxiété. Il est donc du devoir des

professionnels médicaux de détecter ces signes afin de pouvoir poser le diagnostic de dépression (30)(31).

4.5. Risque suicidaire

La prévalence des tentatives de suicides en France est estimée à 3,4%, et 70% des suicides concernent des patients dépressifs qui sont le plus souvent non traités ou non diagnostiqués. C'est pourquoi lors du diagnostic il est important que le professionnel évalue le risque suicidaire du patient (Figure 7). Le plus important des facteurs de risque est l'élaboration d'un plan suicidaire. Cependant, il est important de notifier que la plupart des personnes ayant déjà eu des idées suicidaires ne passent pas à l'acte. De même, les sujets ayant déjà réalisé une tentative de suicide sont les plus à risque de renouveler leur geste. De façon plus générale, le risque suicidaire est évalué comme important lorsque la sémiologie du trouble dépressif est importante. L'état précédant le passage à l'acte est appelé la crise suicidaire. C'est un état de rupture psychique avec un sentiment d'échappement, d'une insuffisance de moyens de défense psychique et d'une vulnérabilité. Le risque principal de cet état est donc le suicide. Cet état est marqué par un sentiment « d'avoir tout essayé », et qu'aucun soulagement n'est possible avec une grande souffrance psychique (28)(30)(31).

Risque suicidaire faible	Risque suicidaire modéré	Risque suicidaire élevé (urgence)
<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ est dans une relation de confiance établie avec le praticien ; ■ désire parler et est à la recherche de communication ■ cherche des solutions à ses problèmes ; ■ pense au suicide mais n'a pas de scénario suicidaire précis ; ■ pense encore à des moyens et à des stratégies pour faire face à la crise ; ■ n'est pas anormalement troublé mais psychologiquement souffrant. 	<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ envisage le suicide et son intention est claire ; ■ a envisagé un scénario suicidaire mais dont l'exécution est reportée ; ■ ne voit de recours autre que le suicide pour cesser de souffrir ; ■ présente un équilibre émotionnel fragile ; ■ a besoin d'aide et exprime directement ou indirectement son désarroi ; ■ est isolé. 	<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ est décidé : sa planification est claire et le passage à l'acte est prévu pour les jours qui viennent ; ■ est coupé de ses émotions : il rationalise sa décision ou est très émotif, agité, troublé ; ■ se sent complètement immobilisé par la dépression ou dans un état de grande agitation ; ■ a une douleur et une expression de la souffrance omniprésentes ou complètement tues ; ■ a un accès direct et immédiat à un moyen de se suicider ; ■ a le sentiment d'avoir tout fait et tout essayé ; ■ est très isolé.

Figure 7 : Degré d'urgence suicidaire (28)

5. Opinion vis-à-vis de la dépression

La dépression est une pathologie qui n'a pas de définition très claire ni d'origine bien validée par la communauté scientifique. C'est pourquoi elle est en proie à de diverses représentations à la fois par la population générale mais aussi par les sujets dépressifs ou ayant eu des troubles dépressifs. Ce sujet est abordé ici car l'opinion vis à vis de la dépression influence l'adhésion au traitement. Par exemple, lorsque l'entourage de la personne dépressive considère cette maladie comme un état facilement surmontable, cela peut amplifier le sentiment de culpabilité, d'isolement et d'être incompris. Ce sentiment peut altérer l'efficacité des traitements mis en place. De plus des croyances sur le fait que la dépression est incurable entraîne une non adhésion aux traitements mis en place qui deviennent alors inefficaces. La dépression doit donc être un sujet pour lequel chacun doit être informé afin d'éviter l'émergence de représentations et afin que chaque personne touchée par la dépression puisse en parler avec son entourage et un professionnel de santé pour que le trouble dépressif soit diagnostiqué comme tel.

5.1. La perception générale de la dépression

L'étude « santé mentale en population générale » menée sur la population française entre 1999 et 2003 montre que la dépression est perçue par une humeur triste et des pleurs réguliers (87%) et par un éloignement social (62%) (8). L'étude « Anadep » réalisée en 2005, également sur la population française montre globalement une représentation majoritairement positive et tolérante vis à vis de la dépression. En effet, 90% des personnes sondées admettent qu'une personne qui fait une dépression souffre. De plus, pour la majorité d'entre eux la dépression est une « vraie maladie ». Environ la moitié de la population pense que c'est une maladie difficile à décrire (« il n'y a pas de mot pour en parler »). Cependant il est important de noter qu'une part non négligeable des personnes sondées pense que la dépression est moins douloureuse qu'une vraie maladie physique. Cette problématique est importante à notifier : la dépression entraîne relativement peu de symptôme physique, de plus les symptômes physiques sont somatiques (d'origine psychique). En conséquence la personne dépressive peut ressentir une culpabilité envers les sujets atteints de pathologies fonctionnelles dont les symptômes semblent plus « lourds » et plus « vrais » que ceux qu'elle éprouve. Dans le même état d'esprit, 30% des personnes sondées pensent que la dépression est un « coup de blues passager ». Les causes de la dépression sont peu claires pour la plupart de la population, certains conçoivent la dépression comme résultant d'un problème social (60%), ou résultant d'un trouble

psychique (60%) ou encore comme étant une conséquence d'un manque de volonté (16%). Plus d'un tiers de la population pense que la dépression est causée uniquement par des facteurs externes. Une grande partie des personnes ayant déjà eu un trouble dépressif est d'accord avec cette affirmation. Cette réflexion est considérée comme un moyen de protection des personnes face à leur dépression en permettant d'éviter de se sentir coupable de cet état. Elle fait aussi partie des visions négatives portées sur les autres engendrées par la dépression. Par l'analyse des résultats statistiques, l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) regroupe 7 groupes dans la population en fonction de leur représentation sur la dépression. Les 7 classes sont :

1. « Les psychologisants bienveillants » (25,3%). La souffrance morale est reconnue mais n'est pas attribuée à une cause déterminée. L'état dépressif n'est pas rattaché à un tempérament de la personne.
2. « Les biologisants bienveillants » (31,8%). La dépression est reconnue comme une maladie et est attribuée à un dysfonctionnement biologique ou physiologique. Cette catégorie croit peu que des facteurs psychologiques soient à l'origine d'une dépression.
3. « Les pessimistes résignés » (13,4%). Cette catégorie est relativement fataliste concernant la guérison probable d'une dépression. Elle concerne pour une majorité, des personnes ayant un trouble dépressif. Cette représentation peut être le reflet du pessimisme induit par la dépression.
4. « Une maladie de femmes » (7,3%). Cette catégorie concerne un petit échantillon qui considère la dépression comme une maladie qui ne touche que les femmes. Les femmes étant assimilées à des personnes n'ayant pas la force nécessaire pour affronter les difficultés de la vie.
5. « Les indécis » (11,1%). Ils ne se prononcent pas sur la globalité des propositions du questionnaire.
6. « Les stigmatisateurs » (6,1%). La dépression n'est pas reconnue comme une maladie légitime et concerne uniquement les personnes qui n'ont pas de volonté.
7. « Les dénégataires » (5,1%). La dépression n'est pas reconnue comme une maladie. Cette catégorie ne reconnaît pas la souffrance psychique de la dépression (5).

5.2. Est-il possible d'en guérir selon la population générale

L'étude « Anadep » révèle que 80% de la population estime que la dépression est une maladie dont on peut guérir. Ce résultat est relativement positif : il souligne le fait que la

population générale a confiance en l'efficacité des médicaments antidépresseurs, actuellement disponibles. En revanche les sujets dépressifs considèrent de façon plus fréquente la dépression comme une maladie incurable. Ce qui souligne encore une fois le caractère pessimiste induit par la dépression (5)(8).

En regard de l'orientation aux soins, pour 60% des personnes sondées, la dépression est une maladie culpabilisante. C'est pourquoi en parler à ses collègues ou à son médecin généraliste paraît être une mauvaise idée par crainte d'une stigmatisation et peut être vécu comme un aveu de faiblesse. Pourtant 90% de la population pense que, si une personne a des troubles dépressifs, il est important d'en parler à quelqu'un dans son entourage. Le choix de la personne à solliciter est donc problématique. L'information d'un proche sur son état est importante. C'est la première étape vers une prise en charge médicale. En effet cette personne peut apporter un regard extérieur et conseiller une consultation avec un professionnel de santé. La peur du regard des autres ne doit pas devenir un frein au recours aux soins par les personnes dépressives (5)(8).

PARTIE II : Les antidépresseurs

1. Eléments d'épidémiologie

La France est loin d'être le premier consommateur d'antidépresseur dans le monde. En 2013, elle est à la 17^{ème} place avec 50 comprimés par jour pour 1000 habitants loin derrière l'Islande (premier consommateur) avec 118 comprimés et l'Australie (deuxième consommateur) avec 96 comprimés par jour pour 1000 habitants (32). De 2006 à 2009, la caisse nationale d'assurance maladie a constaté une légère baisse de la délivrance des antidépresseurs en France. Cependant le nombre de personnes dépressives continue d'augmenter (2).

1.1. La prescription d'antidépresseurs en ambulatoire

Le médecin généraliste est le premier professionnel de santé consulté en cas de dépression. Ainsi, il est régulièrement confronté à la prise en charge de ces troubles et c'est souvent à lui que revient le choix de la prise en charge médicale de la dépression. Traditionnellement les options de prise en charge sont la psychothérapie et la prescription d'antidépresseurs. Une majorité de médecins (66%) prescrit des antidépresseurs dans le cas d'une dépression. Ce résultat montre que le traitement antidépresseur est considéré comme un traitement incontournable dans la dépression. La prescription d'un antidépresseur est fréquemment associée à la prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques afin de limiter l'effet des réactions anxieuses voire suicidaires lors de l'instauration du traitement antidépresseur. La co-prescription est entrée dans les habitudes de prescription des médecins généralistes. Plus la dépression est diagnostiquée comme sévère plus la part de co-prescription est élevée : 7 sur 10 pour les dépressions sévères contre 5 sur 10 pour les dépressions légères (2).

Plusieurs études montrent que les dépressions ignorées par les médecins traitants sont majoritairement des dépressions légères avec l'expression de symptômes peu sévères. Cependant, 28% des médecins ne proposent pas d'antidépresseurs dans le cadre d'un diagnostic de dépression sévère. L'explication de ce comportement n'est pas bien connue. Il existe probablement des doutes concernant l'efficacité des traitements antidépresseurs. Mais aussi, les messages montrant une surconsommation des antidépresseurs en France sont peut-être trop internalisés. Près d'un médecin sur cinq ne prescrit qu'un traitement anxiolytique ou hypnotique dans le cadre d'une dépression. Cette prise en charge ne fait pas partie des recommandations françaises de prise en charge de la dépression (2).

1.2. La durée de prescription des antidépresseurs

D'après les guides de bonnes pratiques internationales, un traitement antidépresseur doit être continué au moins six mois après la rémission symptomatique. Cependant une étude menée en France entre 2005 et 2007 montre que la durée de prescription des antidépresseurs n'excède pas 6 mois pour 81,8% et n'excède pas 1 mois pour 58,1% des prescriptions. Plusieurs facteurs sont associés à une durée de prescription conforme aux recommandations :

- L'âge : plus la personne est âgée, plus la durée de prescription de l'antidépresseur augmente
- Le sexe féminin
- L'affection longue durée (ALD) non psychiatrique
- L'absence de couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) qui est considérée comme un marqueur de faible niveau économique
- La co-prescription de médicaments psychotropes
- La spécialité du prescripteur : les médecins généralistes sont associés à une durée de prescription plus courte par rapports aux psychiatres. Cette observation est expliquée en partie par le fait que le psychiatre est fréquemment confronté aux dépressions sévères et qu'il délivre des informations claires et complètes au sujet du traitement et de la pathologie permettant un engagement solide du patient.

D'autres facteurs peuvent également affecter la durée du traitement antidépresseur comme l'opinion du patient face aux antidépresseurs, les effets indésirables du traitement, le sentiment d'être guéri et de ne plus avoir besoin du médicament, le délai d'efficacité du traitement, le remboursement de la prise en charge et les facteurs liés au prescripteur (3).

2. Pharmacologie des antidépresseurs

2.1. Cibles thérapeutiques

Les antidépresseurs n'ont pas tous la même cible pharmacologique. Avec la structure chimique, les cibles des antidépresseurs permettent de déterminer différentes classes d'antidépresseurs (Tableau 4). D'autres classifications sont également possibles comme la classification historique, la classification biochimique et la classification selon le spectre thérapeutique (33). Tous les antidépresseurs présents sur le marché agissent sur le système monoaminergique. Cependant leur mécanisme d'action ne se limite pas aux monoamines. Ils

entraînent également des modifications sur d'autres systèmes neuronaux pouvant être à l'origine de l'amélioration de la symptomatologie dépressive mais aussi d'effets indésirables.

Tableau 4 : Classification des antidépresseurs (30) (34)

Classes	Dénominations communes internationales et spécialités	Cibles thérapeutiques
Antidépresseurs imipraminiques	<ul style="list-style-type: none"> • imipramine (Tofranil®) • clomipramine (Anafranil®) • trimipramine (Surmontil®) • amitriptyline (Laroxyl®, Élavil®) • doxépine (Quitaxon®) • dosulépine (Prothiaden®) • amoxapine (Défanyl®) • maprotiline (Ludiomyl®) 	Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	<ul style="list-style-type: none"> • IMAO non sélectif et irréversible : iproniazide (Marsilid®) • IMAO-A rapidement réversible : moclobémide (Moclamine®) 	Empêchent la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline (IMAO-A) et de la dopamine (IMAO-B)
Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)	<ul style="list-style-type: none"> • fluvoxamine (Floxyfral®) • fluoxétine (Prozac®) • paroxétine (Deroxat®) • citalopram (Séropram®) • escitalopram (Seroplex®) • sertraline (Zoloft®) 	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	<ul style="list-style-type: none"> • duloxétine (Cymbalta®) • milnacipran (Ixel®) • venlafaxine (Effexor®) 	Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Autres antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none"> • miansérine (Athymil®) 	Augmente la libération de noradrénaline centrale par effet α_2 antagoniste présynaptique. Inhibe plus faiblement la recapture de la

	noradrénaline. Interagit avec les récepteurs sérotoninergiques et antihistaminiques centraux.
• mirtazapine (Norset®)	Blocage des récepteurs α_2 présynaptiques, 5-HT2 et 5-HT3
• agomélatine (Valdoxan®)	Agoniste des récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 Antagoniste 5-HT2C
• vortioxétine (Brintellix®)	Inhibitrice de la recapture de la sérotonine Antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D Agoniste partiel des récepteurs 5-HT1B Agoniste des récepteurs 5-HT1A
• tianeptine (Stablon®)	Augmente le taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe

2.1.1. Cibles monoaminergiques

Les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique participent à la physiopathologie de la dépression. Ce sont les cibles principales des antidépresseurs commercialisés aujourd'hui. En revanche les antidépresseurs ont une action uniquement sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques. L'influence sur les systèmes monoaminergiques est possible par trois mécanismes principaux. Premièrement l'inhibition de la monoamine oxydase, enzyme responsable de la dégradation des monoamines, permet d'augmenter le taux de monoamines. Les IMAO sont découverts fortuitement suite à l'amélioration de l'humeur chez les patients prenant de l'iproniazide (IMAO non sélectif et irréversible) pour traiter la tuberculose. La monoamine oxydase peut aussi être inhibée de manière sélective et réversible par le moclobémide. Dans ce cas, seule la monoamine oxydase A (permettant la dégradation spécifique de la sérotonine et de la noradrénaline) est inhibée. Deuxièmement, l'antagonisation de récepteurs monoaminergiques présynaptiques permet d'empêcher l'inhibition de la sécrétion et de la synthèse des monoamines. La mirtazapine inhibe les récepteurs α_2 présynaptiques. Elle permet alors une augmentation

de la production et de la sécrétion de la noradrénaline (auto-récepteurs) et de la sérotonine (hétéro-récepteurs). Troisièmement, l'inhibition de la recapture des monoamines au niveau présynaptique conduit à une augmentation du taux de monoamines dans la fente synaptique. Les inhibiteurs de la recapture peuvent être sélectifs par l'inhibition de la recapture spécifique de la sérotonine (ISRS) ou non sélectifs par l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA et antidépresseurs imipraminiques). Ainsi, les antidépresseurs permettent une augmentation des systèmes sérotoninergique et noradrénergique. L'augmentation des monoamines dans la fente synaptique est la première étape d'un enchaînement de mécanismes neuronaux permettant l'action antidépressive. Elle est responsable d'une désensibilisation des auto- et hétéro-récepteurs aux monoamines. Cette désensibilisation permet l'augmentation des transmissions monoaminergiques. Le remodelage des récepteurs aux monoamines n'apparaît qu'à partir de plusieurs semaines de traitement. C'est pourquoi l'efficacité des antidépresseurs n'est pas immédiate.

D'une façon plus précise les antidépresseurs permettent une modulation de plusieurs récepteurs monoaminergiques, à savoir :

- pour les récepteurs noradrénergiques une désensibilisation des récepteurs $\alpha 2$ et une augmentation de la sensibilité des récepteurs $\alpha 1$
- pour les récepteurs sérotoninergiques une désensibilisation des récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B
- pour les récepteurs dopaminergiques une augmentation de la sensibilité des récepteurs D2.

L'inhibition spécifique du récepteur 5-HT1A permettrait d'augmenter l'effet antidépresseur et d'obtenir une action plus rapide des traitements (9).

Le tableau dépressif est variable d'un patient à l'autre. La dépression doit être considérée comme une maladie ayant plusieurs étiologies possibles mais menant à une même physiopathologie et à des symptômes similaires. Les antidépresseurs agissent par plusieurs mécanismes d'action, une partie privilégie une action sur le système sérotoninergique, alors que l'autre privilégie le système noradrénergique. Les différents modes d'action conduisent à une influence similaire sur les systèmes monoaminergiques (9). Cependant selon certains auteurs, les patients n'ont pas exactement tous la même physiopathologie. Certains ont un déficit prépondérant en sérotonine tandis que d'autres ont un manque de noradrénaline. Le traitement de ces patients est alors à évaluer différemment. Les dépressions au début

brutal, avec ralentissement psychomoteur majeur, anhédonie, anorexie, réveils précoces, aggravation matinale des troubles et avec parfois des idées délirantes sont une bonne indication pour la prescription d'antidépresseurs imipraminiques ou à tropisme noradrénergique et sérotoninergique. Pour ce qui est des dépressions avec caractéristiques atypiques (hyperphagie, hypersomnie, réactivité de l'humeur aux stimuli) on préfère la prescription d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (30).

2.1.2. Autres cibles

L'augmentation des connaissances au sujet de la physiopathologie de la dépression a permis un élargissement des cibles des antidépresseurs. Même si les traitements commercialisés à ce jour se sont concentrés uniquement sur les systèmes monoaminergiques, ils exercent par ce biais une action sur d'autres systèmes impliqués dans le mécanisme de la dépression. D'autres médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication de la dépression sont maintenant à envisager dans sa prise en charge. Les nouvelles cibles sont un espoir dans la prise en charge de la dépression en réduisant le nombre de patients non répondeurs et le délai d'action aux antidépresseurs. Mais aussi en permettant une prise en charge adaptée à chaque population cible (30).

Autres cibles des antidépresseurs classiques

Premièrement, les antidépresseurs classiques agissant sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique ont aussi une action sur d'autres systèmes en rapport avec le mécanisme de la dépression. En regard du paragraphe concernant la physiopathologie, la prise d'antidépresseurs pendant plusieurs semaines est responsable de plusieurs modifications :

- Au niveau des seconds messagers : une augmentation du facteur CREB au niveau de l'hippocampe
- Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : une normalisation de l'axe avec une restauration de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes
- Au niveau inflammatoire : une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires cérébrales (les résultats semblent varier en fonction du traitement antidépresseur)
- Au niveau de la neuroplasticité : une augmentation du BDNF permettant une augmentation de la neurogenèse (démontrée pour la région hippocampique). L'augmentation du BDNF est attribuée à la stimulation du récepteur 5-HT1A et des récepteurs noradrénergiques

- Au niveau mitochondrial : l'action des antidépresseurs sur le métabolisme mitochondrial est peu connue. Cependant l'administration d'antidépresseurs a montré des effets bénéfiques sur le comportement mitochondrial.

Ces cibles pharmacologiques des antidépresseurs sont en phase d'expliquer leurs propriétés antidépressives(11)(15).

Par ailleurs, les antidépresseurs classiques ont également montré, en plus de l'activité antidépressive, une activité sédatrice pour certains et/ou psychostimulante pour d'autres. Ceux ayant une action sédatrice sont indiqués pour les dépressions à caractère anxieux. Tandis que ceux étant psychostimulants sont à privilégier dans les dépressions où la fatigue prédomine.

- Les ISRS et les IRSNA sont des antidépresseurs intermédiaires. Ils sont sédatifs pour une partie des patients et psychostimulants pour une autre partie.
- Les IMAO sont des antidépresseurs psychostimulants.
- Une partie des antidépresseurs imipraminiques, la miansérine et la mirtazapine sont des antidépresseurs sédatifs anxiolytiques (33).

Autres cibles potentielles

La découverte de nouvelles cibles est permise par l'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques. Par exemple, la dépression entraîne des déséquilibres du rythme du sommeil. Il apparaît donc évident que les récepteurs interagissant avec le sommeil soient une cible importante dans la dépression. L'agomélatine est un agoniste des récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 (30). D'autres cibles en lien avec la physiopathologie de la dépression permettent d'imaginer l'intérêt de nouvelles molécules dans le traitement de celle-ci telles que les bêta-stimulants noradrénergiques (comme le salbutamol), les précurseurs des monoamines (L-dopa, tryptophane, 5-hydroxytryptamine), les agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), les antigluco-corticoïdes et les estrogènes. D'autre part, la découverte de nouvelles cibles peut être rendue possible par l'observation de l'usage de médicaments. Certains traitements n'ayant pas l'indication pour traiter les troubles dépressifs permettent de diminuer la symptomatologie dépressive. C'est le cas par exemple des sels de lithium, de l'acide valproïque et de ses dérivés, de la carbamazépine, de la lamotrigine et de l'alprazolam (33).

2.2. Pharmacocinétique

Les antidépresseurs peuvent tous être administrés par voie orale. Seuls la clomipramine, l'amitriptyline, la doxépine et le citalopram peuvent être administrés par voie intraveineuse. La connaissance générale de la pharmacocinétique des antidépresseurs permet de comprendre les modalités de prise, les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses et alimentaires qui en découlent. Chaque antidépresseur présente des propriétés pharmacocinétiques qui lui sont propres (6).

2.2.1. Pharmacocinétique générale des antidépresseurs

Antidépresseurs imipraminiques

La classe des imipraminiques est la plus étudiée en terme de pharmacocinétique. Les antidépresseurs imipraminiques sont rapidement résorbés au niveau digestif atteignant un pic plasmatique 2 à 8 heures après la prise. Ils sont fortement fixés aux protéines plasmatiques (environ 90%). En effet, ce sont des médicaments basiques, par conséquent ils se lient facilement à l'albumine et à l'alpha glycoprotéine 1 acide. La concentration d'antidépresseur libre circulant est donc faible. Ils sont totalement métabolisés en catabolites actifs et inactifs. Enfin, ils sont éliminés de façon majoritaire par les urines. La demi-vie d'élimination des antidépresseurs imipraminiques est variable. L'imipramine, la clomipramine, la trimipramine, l'amitriptyline, la dosuléptine et la macrotiline ne nécessitent qu'une seule prise par jour. Tandis que la doxépine nécessite deux prises et l'amoxapine trois prises par jour (6)(35).

IMAO

Le moclobémide est absorbé très rapidement au niveau digestif : le pic plasmatique est atteint dès la première heure après l'administration orale du médicament. Par rapport aux autres antidépresseurs il est relativement peu fixé aux protéines plasmatiques (50%). Son élimination (majoritairement rénale) sous forme de métabolite actif est donc rapide. Ainsi le moclobémide doit être pris deux à trois fois par jour pour que la concentration plasmatique soit supérieure à la concentration minimale efficace au cours de la journée.

Quant à l'iproniazide son absorption intestinale et son élimination sont aussi rapides. Il peut être administré jusqu'à trois fois par jour (6)(34).

ISRS

Les ISRS sont absorbés relativement rapidement atteignant un pic plasmatique 4 à 6 heures après l'absorption. La fixation aux protéines plasmatiques est très élevée pour la fluoxétine,

la paroxétine et la sertraline atteignant des taux supérieurs à 95%. Le taux de fixation est plus bas pour l'escitalopram, la fluvoxamine (80%) et pour le citalopram (50%). La métabolisation hépatique est totale mais fait intervenir moins de métabolites actifs que pour les antidépresseurs imipraminiques. Seuls la fluoxétine, le citalopram et l'escitalopram sont métabolisés en métabolites actifs. L'élimination est majoritairement rénale à l'exception de la sertraline (50%) et du citalopram (15%). La demi-vie d'élimination est encore une fois variable selon les molécules. Cependant, pour tous les ISRS, le nombre de prises se limite à une seule prise par jour. A noter que l'escitalopram est un dérivé du citalopram : il ne contient que l'énantiomère S (seule forme active) alors que le citalopram contient le racémique des deux énantiomères. Cependant malgré leur correspondance, leurs propriétés pharmacocinétiques ne sont pas tout à fait les mêmes (6)(35).

IRSNA

L'absorption est rapide pour le milnacipran et la venlafaxine (environ 2h). Elle est plus longue pour la duloxétine (6h). La fixation aux protéines plasmatiques est variable : de 13% pour le milnacipran à 96% pour la duloxétine. L'élimination est majoritairement rénale sous forme inchangée ou sous forme de métabolites inactifs (sauf pour la venfaxine). La duloxétine ne nécessite qu'une seule prise par jour, tandis que le milnacipran et la venlafaxine en nécessitent respectivement deux et trois. Du fait du nombre de prise par jour, la venlafaxine est commercialisée uniquement sous la forme de comprimé « LP » (libération prolongée) permettant une administration d'une seule prise par jour (6).

Autres antidépresseurs

Le pic plasmatique de la miansérine, la mirtazapine, l'agomélatine, et la tianeptine varie de une à trois heures après une administration orale. La vortioxétine est absorbée plus lentement : le pic apparaît 7 à 11 heures après l'administration. Leur fixation aux protéines plasmatiques est élevée (supérieure à 85%). L'élimination est majoritairement rénale sous forme inchangée ou sous forme de métabolites inactifs (à l'exception de la mirtazapine). La miansérine doit être prise une à trois fois par jour, la mirtazapine une à deux fois par jour et la tianeptine trois fois par jour. Enfin, la vortioxétine et l'agomélatine nécessitent qu'une seule prise par jour. L'agomélatine a la particularité de devoir être administrée le soir au coucher (6)(34).

2.2.2. Précautions d'emplois d'origine pharmacocinétique

La pharmacocinétique est influencée par de nombreux facteurs, par exemple les propriétés de métabolisation, les divers processus inflammatoires, le taux de masse adipeuse et l'état de fonctionnement du rein et du foie. De cette façon plusieurs groupes de population ont des propriétés pharmacocinétiques particulières. Premièrement, les personnes âgées, ont d'une façon générale une diminution de leur masse corporelle avec une réduction de l'hydratation des tissus, une augmentation de la masse adipeuse et une diminution de la fonction rénale par une baisse du débit de filtration glomérulaire. La demi-vie de l'antidépresseur est donc augmentée. Deuxièmement, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques ont un temps d'élimination du médicament plus long par rapport à la population. Tous les antidépresseurs (sauf exception) doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de leur fonction hépatique ou rénale. Cinq d'entre eux peuvent être utilisés sans faire l'objet de recommandations particulières. Le moclobémide, la sertraline et la miansérine peuvent être utilisés sans adaptation posologique particulière chez l'insuffisant rénal. L'insuffisant hépatique n'a qu'une influence négligeable sur la pharmacocinétique du milnacipran, de la miansérine et de la tianeptine. Troisièmement, parmi les populations à risque, les enfants ont une fonction métabolique différente de celle des adultes : certaines voies métaboliques sont beaucoup plus actives. Il convient alors d'être prudent lors de l'administration d'antidépresseurs aux enfants. D'autant plus que ces médicaments sont relativement peu étudiés chez cette population. Enfin l'alcool et le tabac ont aussi une influence sur le métabolisme. Le tabac a la caractéristique de pouvoir induire et inhiber plusieurs enzymes du métabolisme oxydatif. La consommation chronique d'alcool est quant à elle responsable de l'induction du métabolisme de plusieurs médicaments. Il faut toutefois préciser que la prise aiguë d'alcool chez un sujet sain ainsi que chez un sujet alcoolo-dépendant peut réduire la métabolisation des antidépresseurs. La prescription d'un antidépresseur chez une personne « à risque » doit donc être particulièrement rigoureuse et peut nécessiter des adaptations posologiques afin d'éviter des problèmes de tolérance et/ou d'inefficacité du médicament (6)(35).

En dehors des populations à risque, les concentrations d'antidépresseurs retrouvées au niveau plasmatique peuvent être différentes d'un patient à l'autre. Ces différences sont expliquées principalement par l'étape de métabolisation. Les enzymes responsables de la métabolisation des antidépresseurs ont leur synthèse sous la dépendance de gènes. On distingue des métaboliseurs lents et rapides. Les métaboliseurs lents présentent des

concentrations plasmatiques en molécule mère plus importante que la normale. Par conséquent l'efficacité mais également les effets indésirables des traitements peuvent être majorés. Dans la population caucasienne, 7 à 10% sont considérés comme métaboliseurs lents. A l'inverse les métaboliseurs rapides présentent une biodisponibilité réduite par rapport à la normale. Pour cette population l'efficacité de l'antidépresseur peut être diminuée. Les différences de propriétés de métabolisation permettent d'expliquer en partie les variations d'efficacité et de tolérance des antidépresseurs. Afin d'éviter ces inégalités, le dosage de la concentration plasmatique en molécule mère pourrait être envisagé afin de pouvoir déterminer pour chaque patient une posologie adaptée (35).

2.2.3. Interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique

Les interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir au cours des quatre étapes suivantes : absorption, distribution, métabolisation, et élimination. L'étape de métabolisation hépatique est la principale étape au cours de laquelle des interactions pharmacocinétique sont susceptibles de se produire. Lors de cette phase les antidépresseurs sont pris en charge par deux systèmes pour faciliter leur élimination dans les urines. D'abord ils subissent une biotransformation par les enzymes de phase I : c'est le métabolisme oxydatif. Puis ils sont à nouveau transformés en molécules conjuguées par les enzymes de phase II. Lors du métabolisme oxydatif, le système enzymatique à cytochromes P450 permet la biotransformation de l'antidépresseur en métabolites. Les cytochromes P450 représentent une famille de plusieurs isoenzymes. Les principales isoenzymes intervenant dans la métabolisation des antidépresseurs sont les enzymes : 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 et 2D6. Il existe des médicaments et des aliments capables d'inhiber ou d'induire ces systèmes enzymatiques. L'induction enzymatique a pour effet d'augmenter la vitesse d'élimination du médicament métabolisé par le système enzymatique concerné. L'inhibition enzymatique a l'effet inverse. Par exemple, le jus de pamplemousse est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4. La prise de jus de pamplemousse avec la sertraline ou la vortioxétine, métabolisées par le cytochrome 3A4, peut induire un surdosage de ces deux antidépresseurs. Ainsi, l'inhibition ou l'induction des systèmes enzymatiques à cytochrome P450 a pour conséquence d'altérer la pharmacocinétique normale du médicament substrat de ces enzymes. Certains antidépresseurs sont connus pour avoir la caractéristique d'inhiber certaines isoenzymes du système enzymatique à CYP P450 (Tableau 5). Entre autre, les ISRS (à l'exception de la fluvoxamine) inhibent le cytochrome 2D6 intervenant dans la métabolisation de plusieurs molécules dont les antidépresseurs imipraminiques, la phénytoïne, la vortioxétine, la

codéine, le tramadol, le nébivolol, le métoprolol, la risperidone, le tamoxifène et la carbamazépine. Les patients déprimés étant souvent polymédiqués, il convient donc d'être attentif lors de la délivrance de leur ordonnance pour prévenir le risque d'augmentation des effets indésirables des médicaments métabolisés par l'isoenzyme inhibée par l'antidépresseur (35)(36).

Tableau 5 : Isoenzymes du système enzymatique à cytochrome P450 inhibées par les antidépresseurs (36)

Famille	Dénomination commune internationale	Isoenzyme inhibée				
		3A4	1A2	2C9	2C19	2D6
IMAO	Moclobémide					
ISRS	Fluvoxamine					
	Fluoxétine					
	Paroxétine					
	Citalopram					
	Escitalopram					
	Sertraline					
IRSNA	Duloxétine					
	Venlafaxine					

2.3. Toxicité

Les effets indésirables des antidépresseurs sont généralement dose-dépendants. C'est à dire que plus la concentration plasmatique en antidépresseur est élevée plus le risque de survenue d'effet indésirable est important. De plus, une grande partie des effets indésirables disparaissent après plusieurs semaines de traitement. Par conséquent l'arrêt d'un traitement antidépresseur associé à la survenue d'effets indésirables doit toujours être discuté avec un professionnel de santé. En effet, une diminution du dosage ou la persévérance du traitement pendant quelques semaines peuvent être suffisantes pour observer une régression des effets constatés. Enfin, les effets indésirables ne doivent pas être confondus avec la symptomatologie dépressive ni avec l'effet nocebo de la prescription médicamenteuse. La chronologie d'apparition et l'évolution de l'effet peuvent être étudiés afin d'éviter d'attribuer à tort l'effet au médicament. Si l'effet est déjà présent avant la mise en place d'un traitement alors la probabilité qu'il soit lié au médicament est faible.

Une partie des effets indésirables peut être expliquée par l'activité biologique du médicament rendant ainsi plus facile leur mise en évidence. Cependant pour d'autres, le lien entre l'effet indésirable et l'antidépresseur n'est pas évident. Il est donc important de suivre chaque patient pour un traitement antidépresseur donné. De nombreux effets indésirables ont été mis en évidence durant les essais cliniques, mais le prescripteur doit rester vigilant tout au long de la durée du traitement, afin de rapporter tout effet indésirable suspecté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement.

Les antidépresseurs n'ont pas tous les mêmes effets indésirables et ne les induisent pas tous à la même fréquence. Des études montrent que les arrêts précoces de traitement sont plus souvent observés avec les antidépresseurs imipraminiques. Or, les interruptions de traitement précoces sont le reflet d'une intolérance au médicament. Ainsi, les imipraminiques sont jugés comme les antidépresseurs ayant le moins bon profil de tolérance. Le profil d'effets indésirables des antidépresseurs est donc important à prendre en compte : la présence d'effets indésirables considérés comme gênants par le patient peut nuire à la bonne observance du traitement.

Enfin, la toxicité des antidépresseurs peut être associée à des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, des susceptibilités individuelles et/ou des précautions d'emploi non respectées. La connaissance des effets indésirables permet d'éviter les associations médicamenteuses contre-indiquées et la prescription d'antidépresseurs chez des populations à risque (6).

2.3.1. Effets indésirables anticholinergiques

Les imipraminiques (dont particulièrement l'amitriptyline) sont souvent associés aux effets indésirables anticholinergiques. Ce type d'effet ne concerne pas ou très peu les IMAO, les ISRS, les IRSNA et les autres antidépresseurs.

Les effets atropiniques comprennent plusieurs symptômes comme :

- Une sécheresse buccale accompagnée d'une sensation de soif pouvant être à l'origine de caries dentaires, d'une inflammation de la langue et de la muqueuse buccale
- Une constipation et une diminution de la motricité intestinale
- Une rétention urinaire, des difficultés à uriner
- Une vision trouble, des troubles de l'accommodation et une mydriase
- Une hyperthermie

- Une augmentation de la pression intraoculaire pouvant mener à un glaucome à angle fermé
- Une tachycardie
- Des effets psychiques avec une confusion, une désorientation, des troubles de la mémoire et des troubles du comportement

Certains effets peuvent être diminués par l'apprentissage de conseils hygiéno-diététiques et par l'administration d'autres médicaments dont l'indication est de traiter ces effets. La sensation de bouche sèche est atténuée par la mastication d'un corps étranger, par l'ingestion régulière de boisson pendant la journée et par la prescription de cholérétiques. La constipation survient particulièrement chez les personnes âgées et les personnes ayant une hypothyroïdie. Une activité physique régulière et un régime riche en fibres permettent de diminuer cet effet. Dans certaines situations la prescription de laxatifs est parfois nécessaire.

Compte tenu des effets indésirables atropiniques, les antidépresseurs concernés sont contre-indiqués chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate à cause du risque de rétention aigue d'urine. Ceux-ci sont également contre-indiqués chez les patients ayant un glaucome par le risque d'augmentation de la pression intraoculaire. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant une constipation chronique.

De la même façon, l'administration concomitante d'autres médicaments pouvant entraîner des symptômes anticholinergiques doit au minimum faire l'objet de précautions médicamenteuses (6)(36)(37).

2.3.2. Effets indésirables cardiovasculaires

La tachycardie est le trouble cardiovasculaire le plus fréquent. Elle est liée aux propriétés atropiniques des antidépresseurs. Par conséquent il concerne en priorité les imipraminiques. Les imipraminiques ont des propriétés anticholinergiques, adrénolytiques et présentent une action sur la conductibilité cardiaque et le myocarde. Par conséquent, ils sont également à l'origine d'hypotension, d'une diminution de la contractilité et de la conduction cardiaque (37).

D'autres antidépresseurs, dont les ISRS, peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque par une augmentation de l'espace QT sur l'électrocardiogramme. L'augmentation de l'espace QT est due à une inhibition des canaux sodiques. Ce mécanisme d'action est le

même que les anti-arythmiques de classe I, on parle alors d'antidépresseurs « *quinidine like* ». L'augmentation de l'espace QT est souvent asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle concerne en particulier des intoxications aux antidépresseurs et des personnes ayant déjà une arythmie cardiaque. Les signes de l'arythmie sont variés : une bradycardie, une tachycardie, une fibrillation auriculaire, une arythmie ventriculaire ou des extrasystoles. La venlafaxine entraîne aussi une augmentation de l'espace QT. Par ailleurs, elle présente également de nombreux autres effets sur la fonction cardiovasculaire entraînant aussi une tachycardie, des troubles du rythme et une augmentation de la pression artérielle. Ainsi, par une exposition à des risques cardio-vasculaires importants la venlafaxine a une balance bénéfice-risque considérée comme défavorable. De la même façon, le citalopram et l'escitalopram ont aussi une balance bénéfice-risque défavorable compte tenu du risque de torsade de pointe. L'association d'antidépresseurs responsables d'une augmentation du QT est à éviter avec les médicaments entraînant le même effet (30)(36)(38).

Au niveau vasculaire, les antidépresseurs peuvent causer une hypotension ou une hypertension. L'hypotension est expliquée par l'effet adrénolytique de l'antidépresseur. Cet effet n'implique pas ou peu la maprotiline, les ISRS et l'agomélatine. En revanche, les imipraminiques et les IMAO sont connus pour augmenter le risque d'hypotension. Le risque est à prendre en compte chez les personnes âgées pour éviter le risque de chute (30)(37). L'hypertension est régulièrement observée avec les antidépresseurs IRSNA et notamment avec la venlafaxine. Ce risque est lié à une augmentation de l'activité adrénérgique induite par ces antidépresseurs (6).

Les effets indésirables cardiovasculaires sont particulièrement importants et sont souvent la cause de mortalité lors de tentative de suicide par intoxication aiguë volontaire (6).

2.3.3. Effets indésirables digestifs

Les troubles digestifs sont divers. Premièrement, une partie d'entre eux sont la conséquence des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs : la sécheresse buccale, les glossites, les stomatites et la constipation. Les glossites et les stomatites sont elles-mêmes secondaires à la sécheresse buccale. Il faut toutefois noter qu'elles peuvent aussi être le signe d'une carence en vitamines du groupe B qui sont régulièrement observée chez les dépressifs. Ces carences concernent notamment la vitamine B9 (acide folique) et B12

(cobalamine) (39). Deuxièmement d'autres effets sont décrits sans que leur mécanisme d'apparition soit expliqué : les douleurs épigastriques, les diarrhées, les nausées et les vomissements. Les nausées et les vomissements sont régulièrement observés avec les antidépresseurs inhibiteurs de monoamines et les ISRS (37).

Tous les antidépresseurs peuvent être la cause de perturbations du bilan hépatique voire d'hépatites. Le risque est majoré lorsque le patient concerné consomme de l'alcool de façon chronique et lorsque que la prescription de l'antidépresseur est associée à des médicaments inducteurs enzymatiques. L'iproniazide et les imipraminiques sont les antidépresseurs qui causent le plus souvent des troubles hépatiques. Leur métabolisation hépatique entraîne l'apparition de catabolites hépatotoxiques (37).

2.3.4. Effets indésirables psychiques

Les effets secondaires psychiques sont souvent observés avec les antidépresseurs. Il est relativement difficile de les différencier des symptômes de la dépression. Ils ne sont donc pas systématiquement associés au traitement. Les effets psychiques comprennent plusieurs symptomatologies : fatigue, augmentation de l'anxiété, troubles du sommeil, levée de l'inhibition psychomotrice, virage maniaque, confusion et délires. Un virage maniaque et une confusion peuvent justifier l'interruption d'un traitement antidépresseur.

La fatigue est un effet secondaire fréquent des antidépresseurs. L'apparition d'une fatigue est encore plus marquée avec les antidépresseurs ayant des propriétés sédatives. Les antidépresseurs classés comme sédatifs sont : les imipraminiques, la miansérine et la mirtazapine. Dans le même temps, les antidépresseurs sédatifs sont généralement anxiolytiques. Ces antidépresseurs ont la capacité d'antagoniser les récepteurs histaminiques de type 1 expliquant alors la sédation qu'ils provoquent. Cependant d'autres récepteurs agissent dans le sens contraire. Les anticholinergiques augmentent la vigilance et donc contrent l'effet de fatigue. Par conséquent les molécules n'agissant que sur le système histaminique comme la miansérine et la mirtazapine sont plus sédatives que les imipraminiques qui agissent aussi sur le système cholinergique. Les récepteurs adrénergiques sont également impliqués dans la sédation. Les molécules sédatives sont donc aussi des antagonistes des récepteurs alpha 1. La fatigue est un effet indésirable gênant. Elle provoque des troubles de la concentration, une somnolence diurne et une gêne dans les activités de tous les jours. Elle s'ajoute donc à la symptomatologie de

ralentissement général de la dépression. L'effet s'estompe généralement après quelques semaines de traitement. Deux hypothèses sont en mesure d'expliquer la diminution de l'effet suite à la prise chronique de l'antidépresseur : la tolérance au traitement et l'amélioration de la symptomatologie dépressive par l'antidépresseur (33)(37).

L'augmentation de l'anxiété peut se traduire par une nervosité et une irritabilité. Elle est plus souvent observée avec les antidépresseurs psychostimulants et intermédiaires : les IMAO, les imipraminiques, les ISRS et IRSNA. Ce symptôme peut aussi être lié à l'amélioration de la dépression du patient par une diminution du ralentissement psychique. L'anxiété est souvent accompagnée de troubles du sommeil et d'insomnies. Dans ce cadre, la prescription d'hypnotiques peut être justifiée. Concernant le sommeil, certains patients observent une augmentation des rêves et des cauchemars pendant leur sommeil (33)(37).

Tous les antidépresseurs entraînent de façon transitoire une levée de l'inhibition psychomotrice. La conséquence la plus grave de cet effet est le passage à l'acte suicidaire. Pendant les premières semaines de traitement, le ralentissement psychomoteur s'améliore de façon plus rapide que l'humeur triste. Le rétablissement du niveau de fatigue à un niveau normal sans amélioration de l'humeur est à l'origine de l'augmentation du taux de passage à l'acte en début de traitement. L'effet est plus souvent observé avec des antidépresseurs psychostimulants. Les antidépresseurs sédatifs étant responsables d'une fatigue, alors le ralentissement physique et psychologique s'améliore d'une façon plus faible. Or, la prise d'antidépresseurs a pour finalité de rétablir un niveau émotionnel normal et donc de supprimer les idées suicidaires. Ainsi le syndrome d'inhibition s'estompe progressivement par la prise de l'antidépresseur sur une durée prolongée. Afin de limiter la survenue de cet effet, la prescription d'anxiolytiques, d'antihistaminiques à visée anxiolytique et hypnotique peut être conseillée lors de la mise en place du traitement. La surveillance des signes d'une diminution du ralentissement psychomoteur comme une agitation, une anxiété, une irritabilité et une insomnie peuvent aider à prévenir une levée d'inhibition (6)(37).

Le virage maniaque de l'humeur n'est pas un effet secondaire du traitement mais plutôt un effet secondaire au rétablissement progressif. Les sujets bipolaires sont les plus exposés à un virage maniaque de l'humeur. Dans les cas où le virage maniaque concerne une dépression unipolaire le rôle de l'antidépresseur dans la survenue de cet effet est discuté (37).

Des états confusionnels peuvent être observés suite à la prise d'antidépresseurs. Particulièrement lors d'intoxication aiguë ou lors de l'administration concomitante d'autres antidépresseurs, de médicaments sédatifs, de médicaments ralentissant le métabolisme des antidépresseurs et de médicaments aux propriétés atropiniques. Les groupes de populations ayant des propriétés pharmacocinétiques altérées (sujets âgés, insuffisants hépatiques et insuffisant rénaux) sont aussi plus à risque de développer un état confusionnel. En effet, une confusion est généralement observée lorsque les concentrations plasmatiques en antidépresseur sont élevées. Les premiers signes d'un syndrome confusionnel sont l'apparition de cauchemars et d'insomnies (37).

Enfin, l'apparition de délires est généralement à mettre en relation avec des personnalités psychotiques ou prépsychotiques. Les antidépresseurs peuvent altérer l'équilibre psychique des patients et ainsi rendre un trouble psychotique symptomatique alors qu'il ne l'était pas avant la mise en place du traitement antidépresseur. Les patients atteints de troubles psychotiques doivent faire l'objet d'une co-prescription avec des antipsychotiques. La manifestation de délires comprend majoritairement des hallucinations visuelles (37).

2.3.5. Effets indésirables neurologiques

Des tremblements sont possibles avec les traitements antidépresseurs. Ceux-ci sont attribués à des propriétés anticholinergiques et donc sont fréquemment observés avec les antidépresseurs imipraminiques. Ils se traduisent généralement par un tremblement fin des mains pouvant causer une gêne dans la vie quotidienne (37).

Des troubles neurovégétatifs comme des bouffées de chaleur peuvent être une contrainte à la prise d'antidépresseur. Les sueurs se manifestent surtout la nuit (37).

Des crises d'épilepsie sont également décrites avec les antidépresseurs. Elles sont soit en rapport avec une épilepsie déjà présente avant la mise en place du traitement, soit en rapport avec un risque majoré de survenue de crise d'épilepsie chez certains patients (antécédents familiaux, tracé de l'électroencéphalogramme anormal, alcoolisme). Ainsi les antidépresseurs semblent être à l'origine d'une augmentation des crises d'épilepsie chez les sujets épileptiques et être à l'origine de révélation d'épilepsie chez les patients à risque. La diminution du seuil épileptogène par les antidépresseurs explique cet effet. Une prudence est donc exigée lors de la délivrance des antidépresseurs chez les épileptiques. L'instauration

du traitement peut nécessiter l'augmentation des doses d'antiépileptiques. Cependant des crises d'épilepsie sont aussi observées chez des patients ni épileptique, ni à risque de déclaration d'épilepsie. Les antidépresseurs imipraminiques, la fluoxétine, et la miansérine sont régulièrement incriminés dans la survenue d'épilepsie. Le risque est d'autant plus élevé quand le médicament antidépresseur est retrouvé à des concentrations plasmatiques élevés (37).

La survenue de céphalées sous antidépresseurs est associée à une augmentation des taux de sérotonine. Les céphalées sont souvent retrouvées avec les imipraminiques, ISRS et IRSNA (36).

D'autres effets neurologiques sont aussi observés. Des dyskinésies et syndromes parkinsoniens sont décrits avec les antidépresseurs tricycliques. Des akathisies (personne qui ressent constamment l'envie de bouger) peuvent apparaître, particulièrement chez les patientes ayant une estrogénothérapie. L'effet est probablement lié aux propriétés antidopaminergiques des antidépresseurs potentialisées par l'action des estrogènes sur le système dopaminergique. Des polynévrites et névrites sont aussi mentionnées comme effets secondaires des IMAO et quelques imipraminiques. Celles-ci seraient également reliées à une carence en vitamines du groupe B. Des effets neuromusculaires surviennent aussi avec les antidépresseurs : des hypo- ou hypertonies musculaires, des myoclonies, des fasciculations musculaires et des hyperréflexivités ostéotendineuses (37).

2.3.6. Effets indésirables métaboliques

Les antidépresseurs aux propriétés antihistaminiques (présentés comme sédatifs) sont à l'origine d'une prise de poids (37).

Des syndromes de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique sont décrits avec tous les antidépresseurs. L'hormone antidiurétique permet la réabsorption d'eau sans réabsorption des ions sodium au niveau rénal. Ainsi, l'augmentation de la production de cette hormone par hypothalamus entraîne une hyponatrémie (37).

2.3.7. Effets indésirables hématologiques

Les effets secondaires hématologiques sont rares. La sérotonine est impliquée dans l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, les antidépresseurs augmentant le système

sérotoninergique sont susceptibles de conduire à des hémorragies. Les saignements déclarés sont souvent d'origine digestive ou cutanée. Le risque de saignement est accru lorsque les antidépresseurs sont associés à un autre médicament perturbant l'agrégation plaquettaire comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acide acétylsalicylique (40).

Par ailleurs, des leucopénies, thrombopénie et agranulocytoses peuvent être signalés avec les antidépresseurs. Ceux-ci concernent plutôt la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine (36)(37).

2.3.8. Syndrome sérotoninergique

Ce syndrome se manifeste lorsque la sérotonine est en excès au niveau cérébral. Le plus souvent ce symptôme apparaît avec l'association de deux médicaments réputés pour leur propriété sérotoninergique ou lors d'un surdosage. Le syndrome sérotoninergique n'a pas de définition bien établie. L'apparition d'un ensemble de symptômes de façon séquentielle ou simultanée est considérée comme suffisante pour poser le diagnostic de syndrome sérotoninergique. Ces symptômes sont :

- Psychologiques : agitation, confusion, hypomanie, coma
- Végétatifs : hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation
- Neuromusculaires : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité
- Digestifs : diarrhées.

L'évolution peut être grave voire mortelle. La prise en charge médicale est uniquement symptomatique. Les médicaments pouvant être associés à un syndrome sérotoninergique sont nombreux. La principale classe pharmacologique concernée est la classe des psychotropes avec l'ensemble des antidépresseurs et le lithium. Les opioïdes, les triptans, le tryptophane et les sétrons peuvent aussi être responsables d'un syndrome sérotoninergique (36).

2.3.9. Troubles sexuels

Tous les antidépresseurs sont à l'origine de troubles de la fonction sexuelle. Ces troubles comprennent une diminution de la libido, une anorgasmie, des troubles de l'érection, des dysménorrhées et des aménorrhées. Les antidépresseurs à tropisme sérotoninergique entraînent de façon plus importante ces effets par rapport aux antidépresseurs à tropisme noradrénergique. Ces troubles sont déclarés par 59% des patients. Néanmoins, ils sont aussi

partie de la symptomatologie de la dépression. Ils ne doivent donc pas être considérés à tort comme un effet indésirable du traitement (30)(37).

2.3.10. Autres effets indésirables

Les IMAO peuvent causer l'apparition d'une hypertension et d'hallucinations par la diminution de la dégradation des monoamines. Ces effets indésirables peuvent devenir graves. Notamment avec l'iproniazide qui inhibe de façon irréversible et non spécifique la monoamine oxydase. L'enzyme de dégradation des monoamines est alors inhibée pour une durée de deux semaines (demi-vie de l'enzyme monoamine oxydase). La monoamine oxydase dégrade aussi une amine retrouvée dans de nombreux aliments : la tyramine. Lorsqu'elle est en excès, la tyramine est à l'origine d'hypertension pouvant devenir grave. Les aliments contenant de la tyramine sont donc déconseillés avec la prise d'IMAO, par exemple les fromages, les aliments fermentés, le foie (poulet, bœuf et porc), la viande fumée, les extraits de viandes et de levure. L'ensemble des aliments et médicaments contre-indiqués avec les IMAO est présenté en Annexe 5. Ces contre-indications sont importantes à suivre lors d'un traitement par iproniazide et pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Elles sont moins importantes pour le moclobémide qui inhibe seulement la monoamine oxydase A de façon réversible (6)(36).

Les effets indésirables immunologiques à type d'allergies surviennent avec tous les antidépresseurs. Les réactions allergiques prennent des formes variées : rash cutané, urticaire, photosensibilisation, prurit, œdème de Quincke. De façon plus grave l'agomélatine et la duloxétine peuvent causer un syndrome de Steven Johnson. La tianeptine peut être responsable d'acné et d'éruptions bulleuses parfois mortelles (36)(37).

2.3.11. Tableaux résumé

Comme vu précédemment certains d'effets indésirables liés à la prise d'un antidépresseur sont directement reliés à leur activité sur les systèmes monoaminergiques. Ces effets sont résumés dans le Tableau 6. En revanche les antidépresseurs ont des affinités différentes vis-à-vis de ces systèmes monoaminergiques. Par conséquent le profil d'effets indésirables qu'ils entraînent varie d'une classe à l'autre. Par exemple les antidépresseurs imipraminiques sont bien connus pour être à l'origine d'effets secondaires atropiniques. Les propriétés anticholinergiques sont bien plus faibles pour les autres classes d'antidépresseurs. Les antidépresseurs imipraminiques, avec la miansérine et la mirtazapine sont aussi

antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 1 et possèdent donc des propriétés sédatives. La sédation masque un autre effet induit par les antidépresseurs : l'anxiété et les troubles du sommeil. Par conséquent les antidépresseurs non antagoniste histaminergique augmentent l'anxiété et les troubles du sommeil. La connaissance générale des effets secondaires des antidépresseurs, des conséquences de la modulation des systèmes monoaminergiques et du profil monoaminergique des antidépresseurs permet d'avoir une vision générale des effets indésirables des antidépresseurs (Tableau 7).

Tableau 6 : Effets secondaires résultants de perturbations des systèmes monoaminergiques

Mode d'action	Système monoaminergique	Effets secondaires résultants
Agonistes	Noradrénergique	Hypertension
	Sérotoninergique	Syndrome sérotoninergique
	Dopaminergique	Hallucination
Antagonistes	Récepteur histaminique 1	Sédation, augmentation de l'appétit
	Cholinergique	Diminution des sécrétions salivaires, ralentissement du transit intestinal, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, glaucome, hyperthermie, tachycardie, confusion
	Récepteur alpha 1	Hypotension, sédation

Tableau 7 : Propriétés monoaminergiques des antidépresseurs (33)(36)(38)

		Agonistes			Antagonistes		
		Nadr	5HT	DA	H1	Ach	alpha 1
Imipraminiques	imipramine						
	clomipramine						
	trimipramine		*				
	amitryptiline						
	doxépine		*				
	dosuleptine		*				*
	amoxapine						
	maprotiline						
IMAO	iproniazide				*	*	*

	moclobémide				*	*	*
ISRS	fluvoxamine						
	fluoxétine						
	paroxétine						
	citalopram						
	escitalopram						
	sertraline						
IRSNA	duloxétine						
	milnacipran						
	venlafaxine						
Autres antidépresseurs	miansérine						
	mirtazapine						
	agomélatine	*					
	vortioxétine						
	tianeptine	*					

** Affinité pour les systèmes monoaminergiques non décrite ;
Remplissage en bleu : affinité pour le système monoaminergique correspondant*

En dehors des effets indésirables prévisibles par leur action sur les systèmes monoaminergiques, tous les antidépresseurs peuvent entraîner :

- Un risque de convulsion par abaissement du seuil épileptogène
- Des sudations
- Une hépatotoxicité
- Des troubles sexuels
- Une levée d'inhibition en début de traitement
- Un virage maniaque

La balance bénéfico-risque d'un médicament est l'évaluation du profil de ses effets indésirables et de leur fréquence de survenue face à l'efficacité dont il fait preuve. L'exposition à des effets indésirables importants, notamment cardiovasculaires, est responsable d'une balance bénéfico-risque défavorable pour le citalopram, l'escitalopram et les IRSNA. L'agomélatine et la tianeptine ont aussi une balance bénéfico-risque défavorable en raison de leur efficacité non démontrée et de leur effets indésirables graves (36).

3. Recommandations

L'efficacité des traitements antidépresseurs n'est pas totale. Même si 2 personnes sur 5 ont une rémission dans les 3 mois qui suivent le début du traitement et 4 sur 5 dans l'année, une partie des patients peut développer une dépression résistante aux traitements médicamenteux classiques. Pour d'autres patients l'absence d'efficacité est liée à un traitement antidépresseur mal conduit. Or, l'observance du traitement conditionne l'efficacité de celui-ci. Par exemple la probabilité de rémission est d'autant plus importante que le traitement est débuté tôt (27). Mais d'après une enquête menée en France en 2009, moins d'une personne sur quatre est diagnostiquée et traitée de façon appropriée par son médecin généraliste (2). La durée de prescription d'un traitement antidépresseur est souvent insuffisante. Ainsi le travail concernant le suivi des recommandations de prescription et de délivrance des médicaments antidépresseurs est encore conséquent. L'agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont chacun publié, respectivement en 2006 et 2017, un rapport concernant les recommandations concernant la prise en charge de la dépression (6)(28).

3.1. Première prescription d'un médicament antidépresseur

La première prescription d'un médicament antidépresseur doit faire l'objet d'un bilan pré-thérapeutique. Ce bilan pré-thérapeutique permet de considérer :

- La symptomatologie dépressive et le risque suicidaire
- L'absence de contre-indications spécifiques à chaque classe d'antidépresseurs
- Les précautions à prendre liées :
 - o à des terrains particuliers concernant la pharmacocinétique du médicament (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, alcoolisme)
 - o à des terrains allergiques
 - o à d'éventuelles maladies psychologiques du patient
 - o au bilan médical concernant le risque d'accumulation d'effets indésirables cardiaque, neurologique, urologiques et ophtalmologiques.

Le choix du médicament antidépresseur est réalisé en fonction de la conclusion du bilan pré-thérapeutique : contre-indications, risque d'effets indésirables, symptomatologie et importance de la symptomatologie dépressive. Les antidépresseurs sont indiqués qu'en cas de dépression modérée à sévère. D'après les recommandations de l'HAS, les ISRS, les IRSNA et les « autres antidépresseurs » à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine sont indiqués en première intention (sauf cas particuliers) en raison de leur meilleur profil de

tolérance. Les imipraminiques sont indiqués en seconde intention en raison du risque cardiovasculaire. L'agomélatine et la tianeptine peuvent être prescrites en troisième intention en raison du risque hépatotoxique de l'agomélatine et du risque d'abus et de dépendance de la tianeptine. Enfin les IMAO ne sont indiqués qu'en dernier recours, en raison de leur profil d'effet indésirable important et du risque d'interaction médicamenteuse. Lorsque le risque suicidaire est élevé ou lorsque la dépression est excessivement symptomatologique le médecin doit mettre en place une surveillance étroite de façon concomitante à l'initiation du traitement antidépresseur, l'admission dans un service spécialisé est également fortement recommandée dans ce contexte. Pour éviter le risque d'intoxication aiguë volontaire chez les patients à risque, le choix du traitement doit si possible être un antidépresseur pour lequel le danger lié au surdosage est faible (6)(28).

Ensuite, le choix de la posologie est aussi important. Elle doit être suffisante pour que les concentrations plasmatiques soient supérieures à la concentration minimale efficace. La prescription de doses inférieures à celles préconisées peut être responsable d'une absence d'efficacité du traitement. Cependant, la concentration plasmatique doit rester inférieure à la limite de concentration pouvant entraîner un risque de toxicité. La posologie doit donc prendre en compte les variations pharmacocinétiques prévisibles chez le patient comme l'insuffisance rénale. Comme vu précédemment, certaines variations pharmacocinétiques ne sont pas prévisibles (par exemple les variations génétiques entraînant un phénotype de métaboliseur lent ou rapide). C'est pourquoi il est recommandé d'introduire de façon progressive les antidépresseurs entraînant de nombreux effets indésirables (notamment les imipraminiques et les IMAO). L'augmentation de la posologie est effectuée par paliers pendant trois jours à une semaine en surveillant la tolérance du médicament antidépresseur. Quant au nombre de prise par jour, il dépend de la demi-vie du médicament. Les médicaments à demi-vie longue comme la majorité des antidépresseurs ne nécessitent qu'une seule prise par jour (6)(28). (Annexe 6)

L'une des premières causes d'inefficacité d'un traitement antidépresseur est la non observance du traitement. L'ANSM insiste donc sur l'alliance thérapeutique à mettre en place dès la première prescription (6).

3.2. Evaluation de l'efficacité

La mise en place d'un traitement par antidépresseur a pour but de diminuer la symptomatologie de la dépression : humeur dépressive, anxiété, ralentissement psychomoteur, risque suicidaire et les troubles somatiques associés. L'amélioration des symptômes est progressive. En premier, l'anxiété et les troubles du sommeil se résolvent dès les premiers jours de traitement. Après les deux premières semaines de traitement, une diminution du ralentissement psychomoteur et des idées suicidaires est visible. Enfin, l'amélioration de l'humeur dépressive apparaît en général après deux à quatre semaines de traitement. L'évaluation de l'efficacité peut donc être réalisée après un mois de traitement. L'amélioration de la symptomatologie est évaluée grâce aux échelles d'évaluation notamment l'échelle HDRS. Une réponse thérapeutique complète est généralement observée après six à dix semaines de traitement. L'amélioration de la symptomatologie dès les deux premières semaines de traitement est un facteur prédictif d'une bonne réponse thérapeutique après six à dix semaines de traitement. Les dépressions graves et l'augmentation rapide des doses sont aussi en faveur d'une réponse thérapeutique rapide. En revanche, les dépressions chroniques et l'association de comorbidités prédisent une réponse thérapeutique plus lente (6).

L'antidépresseur est jugé comme efficace si la réponse thérapeutique est supérieure à 50% après six à huit semaines de traitement menées correctement. Si la diminution des symptômes dépressifs est inférieure à 25% le traitement est considéré comme inefficace. La réponse est dite partielle, si cette diminution est comprise entre 49% et 24%. Dans ces deux derniers cas l'augmentation de la posologie, le changement d'antidépresseur et l'association d'antidépresseurs peuvent être envisagés. La prescription d'une psychothérapie et d'électroconvulsivothérapie peut être une alternative voire une stratégie à associer au traitement antidépresseur (6). L'association de thérapies non pharmacologiques aux antidépresseurs (comme la luminothérapie) est aussi une alternative proposée par des recommandations internationales (World Federation of Societies of Biological Psychiatry - 2013). Peu d'études sont réalisées pour démontrer l'efficacité de ces solutions alternatives (41).

Des travaux concernant l'efficacité des traitements antidépresseurs démontrent que les traitements par antidépresseurs sont efficaces dans le traitement des dépressions modérées à sévères. Certains imipraminiques (amitriptyline et clomipramine) et la venlafaxine ont

montré une efficacité supérieure chez les patients souffrants d'une dépression sévère. D'autres résultats indiquent que les ISRS ont une efficacité similaire à celle des antidépresseurs imipraminiques. Malgré ces résultats, le consensus retenu est qu'il n'y a pas de différence d'efficacité significative entre les différentes classes d'antidépresseurs. En revanche, des taux de réponse au traitement différents sont observés au sein de mêmes classes pharmacologiques. Des travaux révèlent que l'escitalopram, la sertraline, la venlafaxine et la mirtazapine sont plus efficaces que la duloxétine, la fluvoxamine, la fluoxétine et la paroxétine (28)(41).

Par ailleurs des études se sont intéressées aux facteurs liés au patient correspondant à une mauvaise réponse thérapeutique. Parmi eux, les polymorphismes génétiques des protéines suivantes sont fréquemment retrouvés : enzymes du cytochrome CYP P450, glycoprotéine P (transporteur retrouvé au niveau de différents tissus, dont la barrière hémato-encéphalique), protéine co-chaperone du récepteur aux glucocorticoïdes et transporteur de la sérotonine (codé par le gène 5HTTLPR) (41).

3.3. Durée du traitement

Le traitement antidépresseur comporte une phase d'attaque et une phase de consolidation (Figure 8). La phase d'attaque dure deux à trois mois. L'objectif principal est d'obtenir une réponse thérapeutique complète à la fin de cette phase. Pendant cette étape le rythme des consultations doit être élevé (une consultation dès la première semaine puis une consultation au bout de la deuxième semaine) pour évaluer l'observance, le risque lié à une levée d'inhibition et l'efficacité. Ensuite, la phase de consolidation permet de prévenir le risque de rechute, d'éliminer les symptômes résiduels et de restaurer le fonctionnement psychologique comme il l'était avant la dépression. Cette phase dure entre quatre à six mois après le rétablissement complet du patient. La mise en place d'un traitement antidépresseur peut être envisagée pour réduire le risque de récurrence de troubles dépressifs lorsque le patient a déjà fait l'objet de plusieurs épisodes dépressifs avec une durée rapprochée entre chacun ou lorsque la symptomatologie dépressive n'est pas complètement résolue au terme du traitement (6)(28).

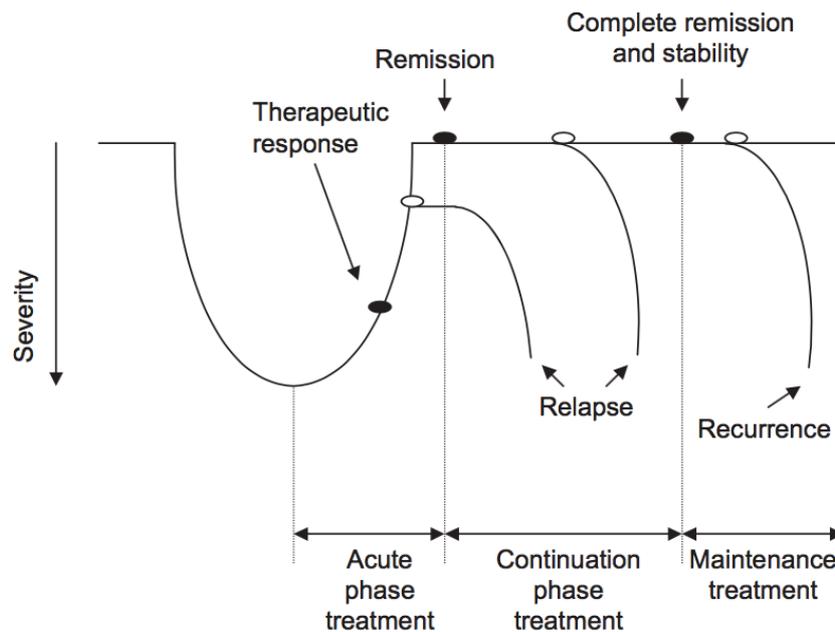


Figure 8 : Phases du traitement antidépresseur (41).

La durée de prescription totale d'un médicament antidépresseur ne fait pas l'objet de recommandations précises. Le choix de la durée du traitement dépend de l'évaluation de la réponse thérapeutique et des antécédents de chaque patient. Par exemple pour les patients faisant l'objet de nombreuses récurrences, un traitement à vie peut être décidé (6). Lorsque la réponse au traitement est complète, alors une durée de traitement de six mois à un an peut être suffisante (28). En revanche, dès lors que le patient a des antécédents de longs épisodes dépressifs ou présente des symptômes résiduels, le traitement doit être administré sur une durée supérieure à la durée du traitement de consolidation : c'est le traitement « d'entretien » (Figure 8). Au total, il est recommandé pour les patients à risques de récurrence de continuer la prise du traitement sur une durée de neuf mois au minimum après la phase d'attaque (41).

3.4. Modalités d'arrêt de traitement

L'arrêt du traitement peut être consécutif à une rémission de la dépression, à la survenue d'effets indésirables ou à un changement d'antidépresseur. Le traitement antidépresseur doit toujours être arrêté de façon progressive. Plusieurs protocoles de diminution progressive sont possibles. Si le médicament a été administré pendant une durée de moins d'un an, alors l'arrêt peut être conduit sur plusieurs semaines. Si le traitement est pris depuis plus d'un an, la posologie journalière est réduite progressivement chaque mois. L'arrêt brutal d'un antidépresseur est responsable de syndrome de discontinuation (ou

sevrage) dans la semaine qui suit l'arrêt pour 93% des patients (6)(28). Les symptômes apparaissant à l'arrêt du traitement antidépresseur sont en général sans gravité et ont une évolution favorable dans les 15 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Les signes se manifestent essentiellement par des malaises, des céphalées, une hypersudation, une rhinorrhée, des nausées et diarrhées, des douleurs musculaires, des troubles sensoriels, une irritabilité, une agitation et des troubles du sommeil. Un certain nombre d'entre eux reflète un rebond d'activité cholinergique. La manifestation de signes d'arrêt ne renvoie pas à une dépendance physique ou psychologique aux antidépresseurs. En effet, peu d'entre eux sont incriminés dans des cas d'abus et d'addiction même si la tianeptine est incriminée de façon rare (principalement chez des patients ayant des antécédents de conduites addictives). La survenue d'un syndrome de discontinuation semble dépendre des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antidépresseurs. Une forte activité anticholinergique (comme les antidépresseurs imipraminiques) et une demi-vie courte de la molécule mère avec l'absence de métabolites actifs (comme la paroxétine) sont associés à des risques élevés de symptômes de sevrage. Par ailleurs, la prise chronique d'antidépresseurs est responsable d'un effet de tolérance. L'effet de tolérance est particulièrement marqué pour les antidépresseurs imipraminiques : après plusieurs jours de traitement les effets indésirables neurovégétatifs et la sédation sont moins marqués qu'à l'instauration du traitement. Il en est de même avec les nausées induites par les ISRS (38)(42).

Par ailleurs le patient doit être informé qu'une rechute ou qu'une rémission incomplète est possible après l'arrêt du traitement. L'augmentation de la fréquence des consultations permet de détecter les signes précoces d'une rechute dépressive (6).

PARTIE III : Etude de l'adhésion du patient dépressif traité par antidépresseur

1. L'adhésion

1.1. Définition

L'adhésion médicamenteuse est l'acceptation du traitement par le malade. Elle sous-entend que le malade accepte sa pathologie et qu'il comprend l'intérêt du traitement proposé. Ainsi, l'adhésion permet une bonne participation du patient dans la prise en charge de sa pathologie à la fois dans le traitement médicamenteux, mais aussi dans l'application des règles d'hygiène de vie proposées par les professionnels de santé. Le patient est un acteur à part entière dans sa prise en charge médicale. L'adhésion médicamenteuse dépend fortement des capacités intellectuelles du patient, de ses croyances, de la transmission de l'information et de l'alliance thérapeutique. Elle est différente de la notion d'observance. L'observance consiste à respecter parfaitement la prescription médicale par le patient (dose et durée de prescription). En d'autres mots, un patient qui prend tous les jours son traitement comme indiqué sur sa prescription est observant. L'observance ne nécessite pas que le patient réalise l'intérêt de son traitement dans la prise en charge de sa maladie. L'adhésion et l'observance ne s'opposent pas. L'adhésion médicamenteuse a souvent pour conséquence une bonne observance (43). Cinq groupes de facteurs sont susceptibles d'influencer l'adhésion :

- Facteurs socio-économiques : un statut socio-économique faible, un faible niveau d'étude, l'analphabétisme, le chômage, des conditions de vie instables, une culture et des croyances sur le traitement et des problèmes familiaux prédisent une faible adhésion.
- Facteurs dépendants du système de soin et des professionnels de santé : un manque de formation des professionnels, des consultations de courte durée, une absence d'information au patient sur sa maladie et son traitement, un défaut de suivi et un manque de connaissance sur l'adhésion présagent aussi une mauvaise adhésion.
- Facteurs liés à la maladie : la sévérité des symptômes, le niveau de handicap (physique, psychologique, social et professionnel), le rétablissement de la symptomatologie sous traitement sont les déterminants d'une bonne adhésion.

- Facteurs liés au traitement : la durée du traitement, les échecs de traitements antérieurs, les changements réguliers de traitement, le temps de réponse avant d'observer l'efficacité du médicament, les effets secondaires du traitement sont les principaux facteurs réputés pour avoir une influence sur l'adhésion.
- Facteurs liés au patient : les ressources, les croyances vis à vis de la maladie et du médicament, les connaissances, les attitudes, les perceptions du risque lié à la maladie et les attentes du patient sont susceptibles de modifier l'adhésion au traitement (43)(44).

1.2. Modalités d'évaluation

L'adhésion peut être évaluée par plusieurs méthodes. Cependant, aucune stratégie unique n'est considérée comme idéale dans son estimation. Le rapport publié par l'OMS en 2003 sur l'adhésion aux traitements chroniques déplore la difficulté d'estimer l'adhésion médicamenteuse aux traitements antidépresseurs. Les résultats sont très dépendants de la méthode de mesure de l'adhésion ainsi que de la population étudiée. Premièrement l'adhésion implique généralement une bonne observance, plus facile à évaluer. C'est pourquoi, l'adhésion peut être estimée à partir du pourcentage de conformité à la prescription par le patient. Celle-ci s'apprécie par la durée entre chaque délivrance du médicament par la pharmacie, le dénombrement des unités restantes lors des visites médicales et l'utilisation de piluliers électroniques. Mais, ces méthodes peuvent être biaisées : la délivrance du médicament par la pharmacie ne garantit pas sa prise (le patient peut se rendre dans plusieurs pharmacies) et le contrôle des unités restantes et des piluliers surestiment souvent l'observance. Le dosage sanguin du médicament est la seule méthode permettant de garantir la bonne évaluation de l'observance du médicament. L'adhésion peut être aussi être évaluée par une estimation de celle-ci par le personnel soignant. Cependant les professionnels de santé surestiment souvent la mesure selon laquelle les patients suivent leurs recommandations. Les questionnaires standardisés (comme le questionnaire de Morisky) représentent aussi une technique d'évaluation de l'adhésion. Enfin des stratégies d'évaluation de la personnalité sont étudiées pour prédire l'adhésion au traitement. Cette dernière méthode ne permet pas une évaluation efficace de l'adhésion. En conclusion, quelle que soit la méthode utilisée, l'évaluation de l'adhésion n'est qu'une estimation du comportement du patient (44).

2. Objectif de l'étude

L'enquête réalisée a pour objectif d'étudier l'adhésion aux antidépresseurs dans deux pharmacies d'officine. La finalité de l'étude est d'appréhender la réalité de l'adhésion au traitement antidépresseur à l'échelle officinale. Un échantillon de 101 patients a été interrogé du 1^{er} avril 2017 au 31 octobre 2017. L'évaluation de l'adhésion est ici réalisée par le questionnaire à huit items de Morisky. Cette méthode d'évaluation dépend de la sincérité des patients concernant leur comportement vis-à-vis de la prise de leur traitement antidépresseur. Elle ne permet donc pas une objectivation du comportement d'adhésion. C'est pourquoi, lors de chaque étape du questionnaire ce biais a été pris en considération afin d'en minimiser l'impact. Le comportement d'adhésion est mis en relation avec plusieurs facteurs analysés par le questionnaire. Ces facteurs sont peu nombreux. En effet, le questionnaire étant réalisé au comptoir, il se doit d'être succinct. Il se limite donc aux facteurs paraissant essentiels dans l'analyse des résultats.

3. Matériel et méthode

3.1. Population étudiée

Les personnes interrogées sont les patients se présentant à l'officine avec une ordonnance d'antidépresseur. Le questionnaire s'est déroulé dans deux pharmacies d'officine de la région Loire-Atlantique : l'une à La Chapelle Des Marais et l'autre à Missillac. Le choix des pharmacies a été conditionné par mon expérience professionnelle dans chacune d'entre elles. Ce sont des pharmacies de communes proches de leur patientèle.

Le questionnaire a été soumis à chaque pharmacie avec différentes propositions de présentation de l'étude aux patients. Plusieurs méthodes ont été mises en place en fonction du profil du patient, des conditions de confidentialité et du temps de disponibilité de l'équipe officinale et du patient. Trois modalités ont ainsi été suivies : le questionnaire est rempli directement avec le pharmacien ou le préparateur en pharmacie, le pharmacien ou le préparateur laisse le patient répondre seul pendant qu'il réalise la délivrance des médicaments, ou le questionnaire est transmis au patient et est rendu par celui-ci lors d'un renouvellement.

3.2. Support : le questionnaire

La présentation du questionnaire au comptoir impose l'élaboration d'un questionnaire relativement court pour éviter un taux de refus de réponse important par les patients pressés et pour éviter d'augmenter la charge de travail de l'équipe officinale. De cette façon

le questionnaire se présente sur une seule page et se compose de 17 questions (Annexe 7).

Le questionnaire a été construit autour de trois types de facteurs :

- Les facteurs relatifs aux patients : de la question 1 à la question 4
- Les facteurs relatifs aux éléments susceptibles de modifier l'adhésion : de la question 5 à la question 9
- Les facteurs relatifs à l'adhésion médicamenteuse : de la question 10 à la question 17

Les questions relatives aux patients permettent d'éviter les doublons : 3 premières lettres du nom, date de naissance, sexe et catégorie socio-professionnelle. Le sexe, la catégorie professionnelle du patient et l'âge sont aussi des facteurs qui seront interprétés en fonction de l'adhésion médicamenteuse. Les questions se rapportant aux éléments pouvant modifier le comportement d'adhésion concernent le traitement antidépresseur, le professionnel consulté, la fréquence des consultations, la durée de traitement, les effets indésirables perçus et la présence ou l'absence d'informations thérapeutiques transmises par les professionnels de santé. Enfin les questions permettant d'évaluer l'adhésion au traitement médicamenteux sont extraites du questionnaire de Morisky à 8 items. Ce questionnaire est largement validé dans le cadre de l'évaluation de l'adhésion médicamenteuse. Il est initialement validé dans le cadre de l'évaluation de l'adhésion médicamenteuse des patients hypertendus avec bonne sensibilité (93%) et une spécificité moyenne (53%) (45). Par ailleurs, le questionnaire de Morisky à 4 items (ayant une sensibilité plus faible par rapport au questionnaire à 8 items) a révélé une bonne sensibilité (72,2%) et une bonne spécificité (74,1%) chez les patients traités par antidépresseurs imipraminiques (45)(46). Toutes les questions ont une réponse par « oui » ou par « non » sauf la dernière question qui est à choix multiple avec cinq propositions. Chaque réponse « non » correspond à 1 point et chaque réponse « oui » correspond à zéro point (à l'exception de la question 14 pour laquelle la réponse « oui » compte pour 1 point et la réponse « non » pour zéro point). La dernière question à choix multiple est notée de façon graduelle : 1 = « jamais », 0,75 = « de temps en temps », 0,75 = « parfois », 0,25 = « fréquemment », zéro = « tout le temps ». La somme des points obtenus à chaque réponse correspond à un niveau d'adhésion :

- Une somme **inférieure à 6** correspond à un **faible niveau d'adhésion**
- Une somme **entre 6 et 7,75** correspond à un **niveau d'adhésion moyen**
- Une somme **de 8** correspond à un **niveau d'adhésion fort** (47).

3.3. Traitement des données

Le questionnaire a permis l'extrapolation de données qualitatives. Après codification, les données ont été saisies sur le logiciel tableur Microsoft Excel®. Une codification particulière a été mise en place pour la question concernant la date de début de traitement. Plusieurs patients indiquent seulement l'année ou le mois et l'année de début de prise. Dans ce cas, la date de début de traitement saisie dans le tableur est le premier janvier de l'année indiquée ou le premier du mois de la date indiquée. Un biais lié au traitement de cette question peut donc être présent en surestimant la durée depuis laquelle le traitement antidépresseur est pris par le patient.

L'absence de réponse à certaines questions du test est aussi traitée de façon particulière. D'après les travaux concernant le questionnaire de Morisky, le questionnaire peut être pris en compte si au moins 6 questions sur 8 ont une réponse. Dans le cas où le questionnaire peut être pris en compte, la question sans réponse cote pour 0,5 points (47).

Les résultats d'adhésion sont ensuite mis en relation avec chaque facteur étudié grâce à des tableaux de contingence. L'analyse de l'indépendance entre les différentes variables est effectuée par le test statistique de Fisher grâce au site BiostaTGV au risque fixé à 5%. En d'autres mots, lorsque le résultat du test statistique de Fisher est inférieur à 0,05 la variable évaluée est considérée comme ayant une influence sur l'adhésion médicamenteuse au traitement antidépresseur.

4. Résultats

4.1. Profils des patients

La grande majorité des patients interrogés sont des femmes : 73,3% (n=74) de femmes contre 26,7% (n=27) d'hommes (Figure 9).

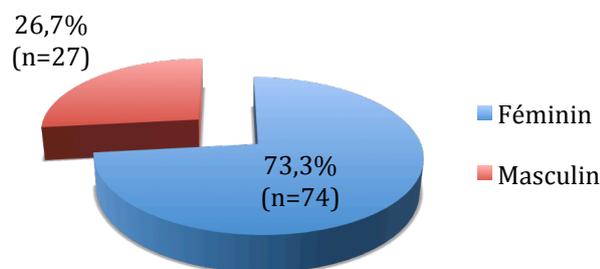


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe

La moyenne d'âge de l'échantillon est 57 ans (âge mini de 25 ans, âge maxi de 94 ans, écart type de 15,4). Les deux tranches d'âges les plus représentées correspondent aux patients âgés de 40 à 59 ans (45,5%, n=46) et ceux âgés de 60 à 74 ans (27,7%, n=28). En revanche, les patients âgés de 75 ans ou plus et de 20 à 39 ans sont minoritaires, représentant respectivement 15,8% (n=15) et 10,9% (n=11) des personnes interrogés (Figure 10).

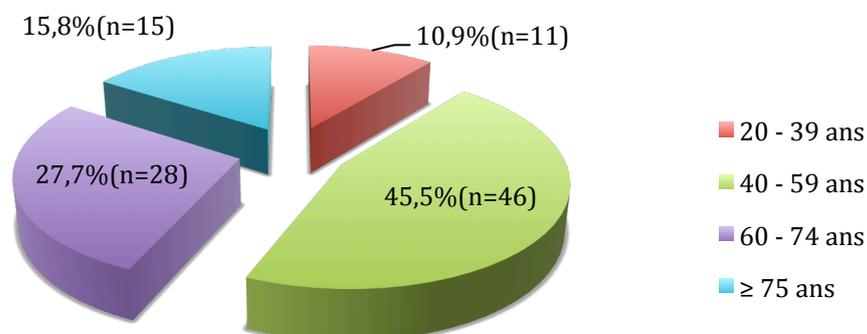


Figure 10 : Répartition des patients selon l'âge

La majorité des patients sont des personnes retraitées (41,6%, n=42). Deux catégories socio-professionnelles se détachent ensuite parmi les patients encore actifs : les salariés (25,7%, n=26) et les autres personnes sans activité (14,9%, n=15) (Figure 11).

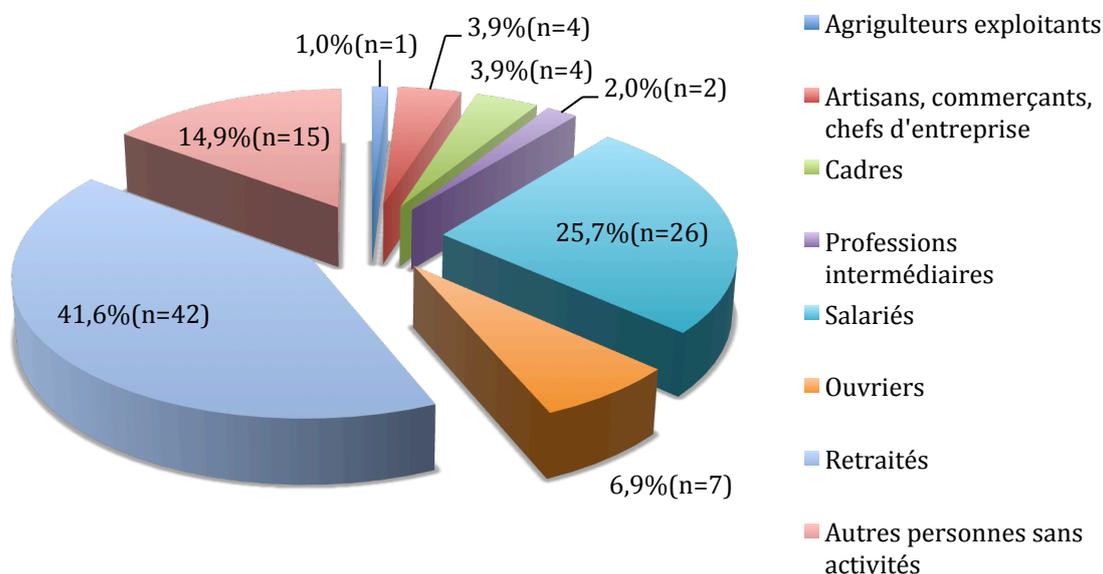


Figure 11 : Répartition des patients selon la catégorie socio-professionnelle

4.2. Mesure de l'adhésion

46,5% (n=47) des patients interrogés ont un niveau d'adhésion fort (score = 8). Par conséquent 53,5% (n=54) des patients ont un niveau d'adhésion moyen ou faible selon le questionnaire de Morisky (Figure 12).

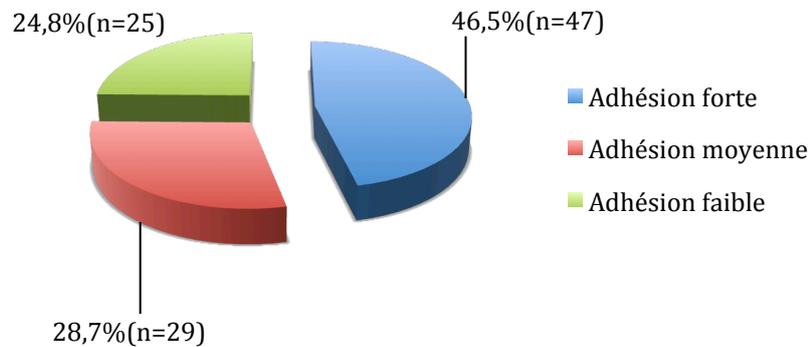


Figure 12 : Répartition des patients selon le niveau d'adhésion

Parmi les patients ayant un niveau d'adhésion moyen et faible, plus de la moitié (53,7%, n=29) estiment avoir « tous le temps », « fréquemment », « parfois » et « de temps en temps » des difficultés à se rappeler la prise de leur traitement antidépresseur (question 17). Pour 42,6% (n=23) d'entre eux, ils leur arrivent d'oublier leur traitement antidépresseur (question 10). Enfin, 48,1% (n=26) de ces patients ont déjà diminué ou arrêté leur traitement antidépresseur sans le dire à leur médecin (question 12) (Figure 13).

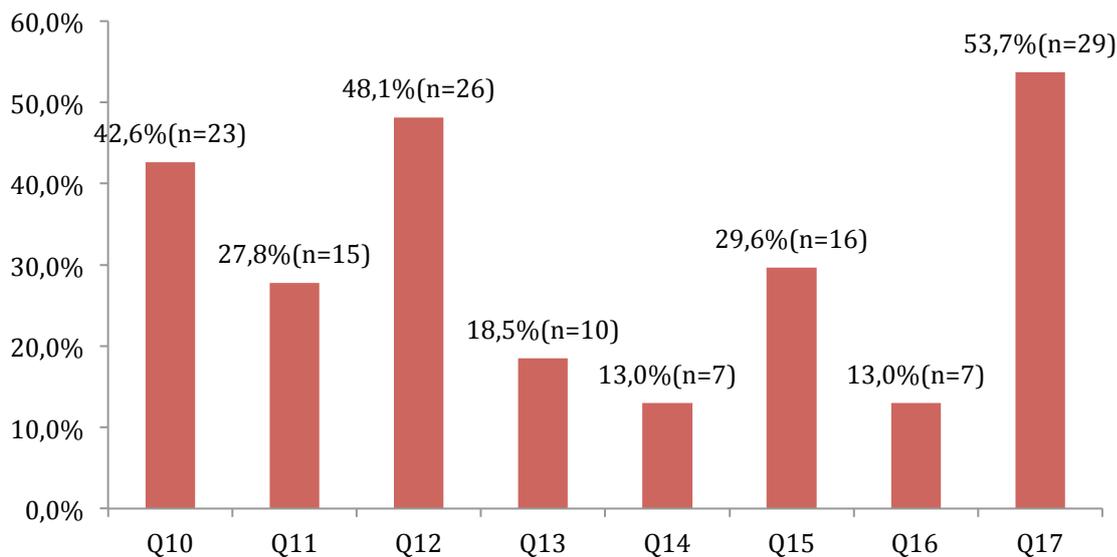


Figure 13 : Pourcentage des patients ayant un score inférieur à 1 pour chacune des questions du questionnaire de Morisky parmi les patients ayant un niveau d'adhésion moyen et faible

Concernant les patients ayant répondu avoir déjà essayé de diminuer ou arrêter leur traitement sans en parler à leur médecin (question 12), soit 25,7% (n=26), 50,0% (n=13) d'entre eux exposent comme raison principale le souhait d'arrêter leur traitement, arrive ensuite la présence d'effets indésirables (23,1%, n=6). L'inefficacité du traitement est mentionnée seulement par 2 patients sur 26, soit 7,7% (Figure 14).

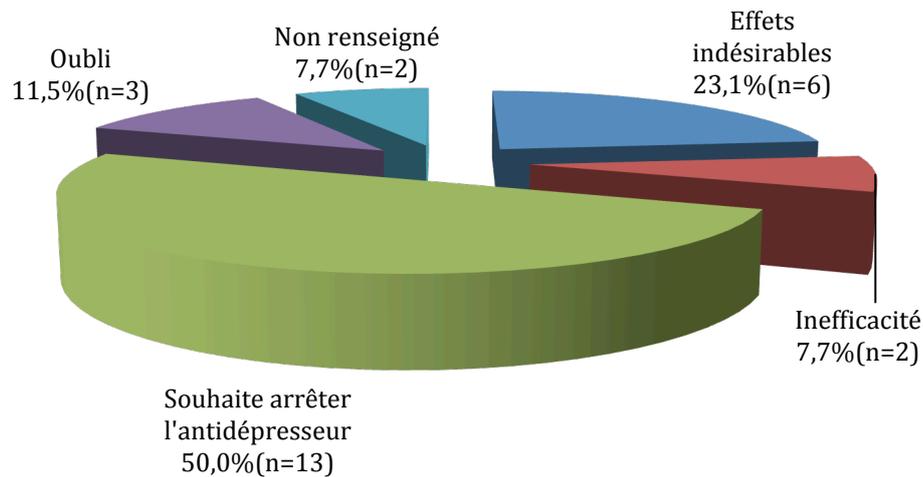


Figure 14 : Raison pour laquelle le patient décide de diminuer ou d'arrêter de prendre son traitement sans le dire à son médecin (question 12)

4.2.1. Selon le profil du patient

Concernant le niveau d'adhésion en fonction du sexe : 48,6% (n=36) des femmes et 40,7% (n=11) des hommes ont un fort niveau d'adhésion. 51,4% (n=38) des femmes présentent un niveau d'adhésion moyen (25,7%, n=19), voir faible (25,7%, n=19). En revanche, les hommes sont moins adhérents que les femmes, avec une adhésion moyenne ou faible estimée à 59,2% (n=16) (Figure 15).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable sexe du patient est de 0,546.

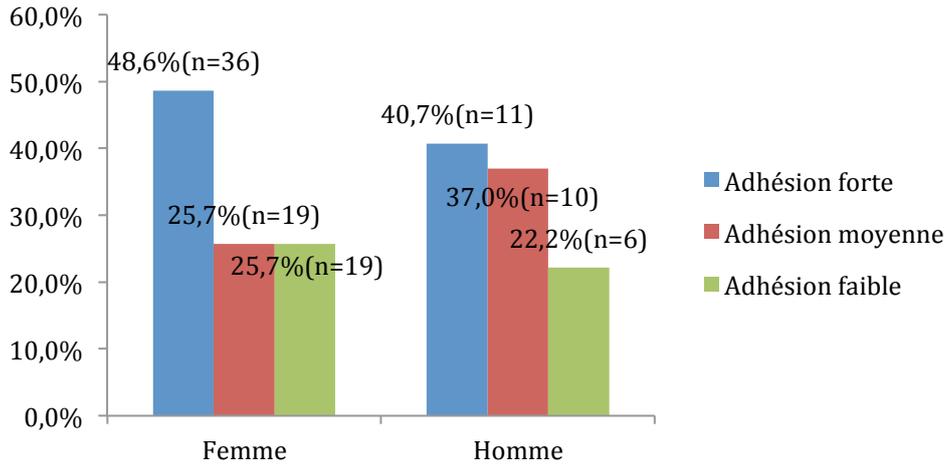


Figure 15 : Niveau d'adhésion en fonction du sexe

Ensuite, concernant le niveau d'adhésion en fonction de l'âge, une majorité des 75 ans ou plus ont un niveau d'adhésion fort (68,8%, n=10). En revanche, les 20-39 ans, les 40-59 ans et les 60-74 ans sont moins nombreux à répondre aux critères d'une forte adhésion (45,5%, n=6 ; 45,7%, n=21 et 35,7%, n=10 respectivement). D'ailleurs, parmi les 60-64 ans, 39,3% (n=11) d'entre eux ont une adhésion faible au traitement (Figure 16).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable âge du patient est de 0,016.

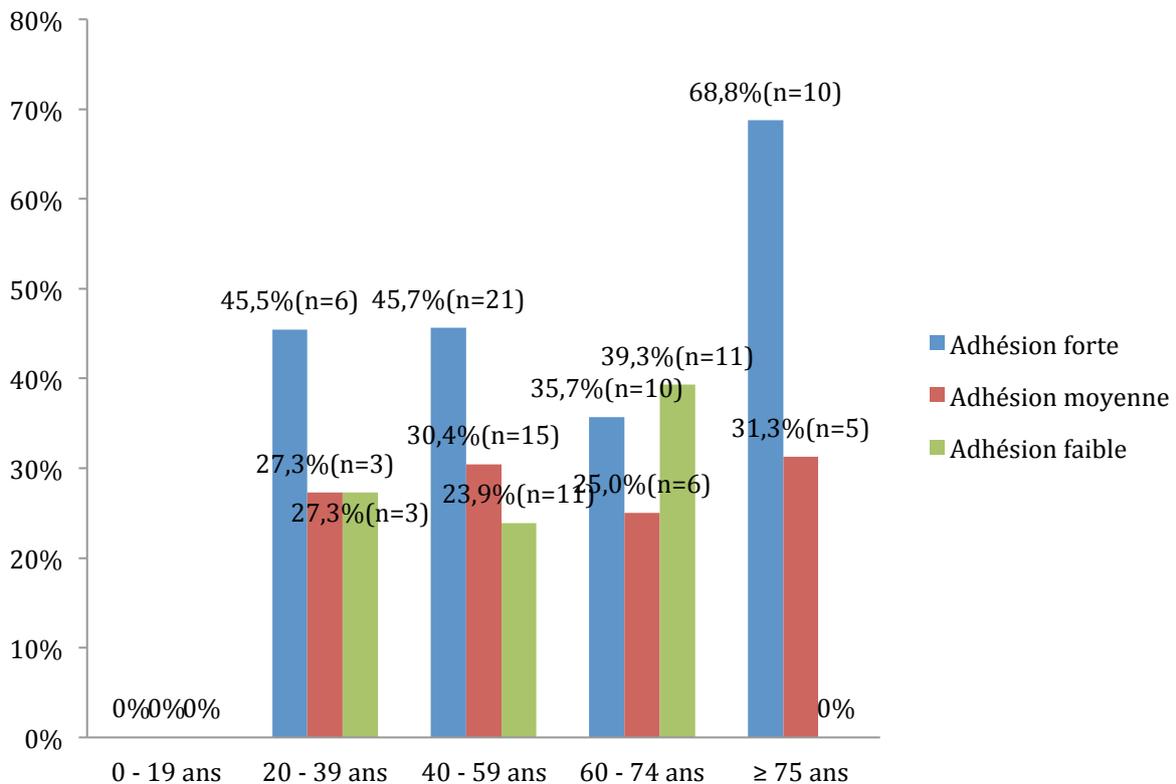


Figure 16 : Niveau d'adhésion en fonction de l'âge

Enfin, concernant le niveau d'adhésion en fonction de la catégorie socio-professionnelle, j'ai choisi de ne présenter que les catégories socio-professionnelles dont le nombre de patients est supérieur à 15 afin que les résultats soient plus clairs. Plus de 50% des salariés (n=14) et des retraités (n=22) présentent une forte adhésion. Tandis que seulement 13,3% (n=2) des patients ayant répondu à la catégorie « autres personnes sans activité » ont une forte adhésion (Figure 17).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable catégorie socio-professionnelle du patient est de 0,010.

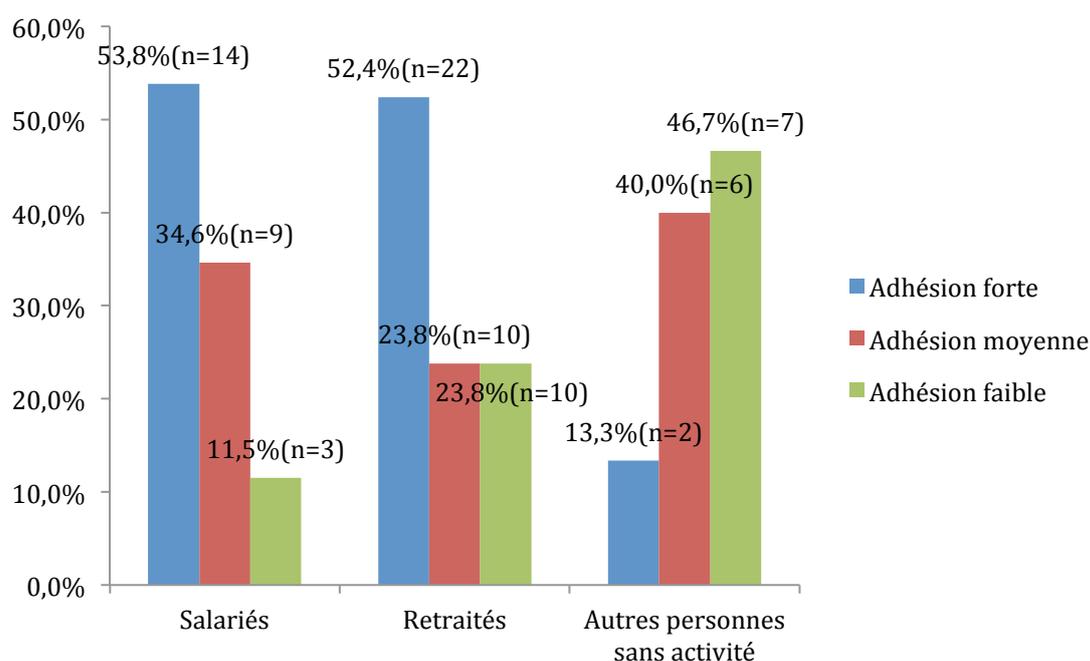


Figure 17 : Niveau d'adhésion en fonction de la catégorie socio-professionnelle

4.2.2. Selon les facteurs relatifs au traitement antidépresseur

Adhésion en fonction de la classe thérapeutique de l'antidépresseur (Figure 18, Figure 19)

La majorité des patients ayant répondu au questionnaire est traitée par un antidépresseur de la classe des ISRS (64,4%, n=65).

Le niveau d'adhésion est faible pour 75,0% (n=3) des patients traités par un antidépresseur imipraminiques. 49,2% (n=32) et 43,3% (n=13) des patients respectivement traités par un antidépresseur ISRS et IRSNA ont un niveau d'adhésion fort. Le niveau d'adhésion des patients traités par un autre antidépresseur sera difficilement interprétable compte tenu de la faible proportion de patients interrogés (2 patients : un ayant un niveau d'adhésion fort et un ayant un niveau d'adhésion moyen).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable classe thérapeutique de l'antidépresseur est de 0,416.

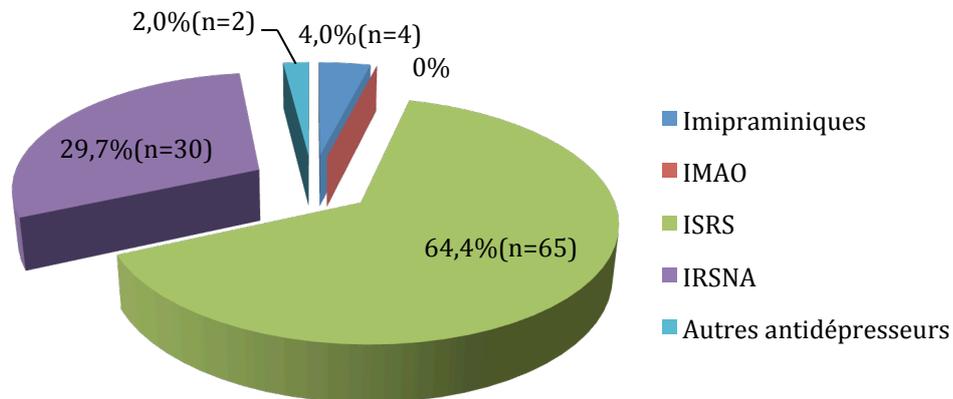


Figure 18 : Répartition des patients selon la classe de l'antidépresseur prescrit

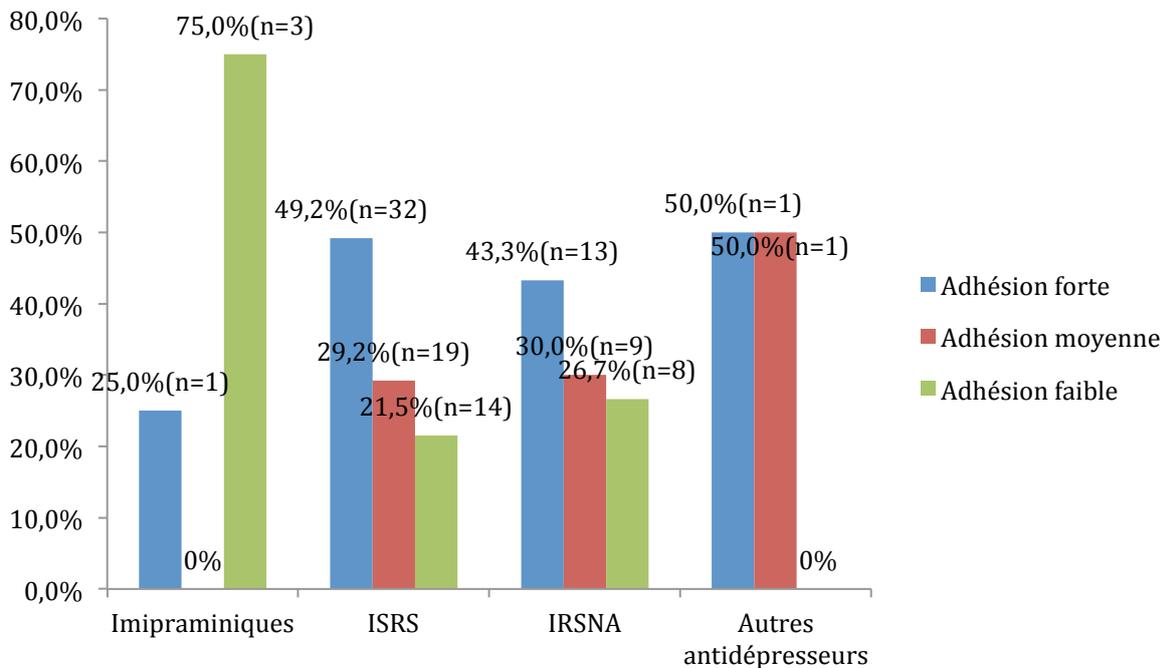


Figure 19 : Niveau d'adhésion en fonction de la classe de l'antidépresseur prescrit

Adhésion en fonction de la durée du traitement antidépresseur (Figure 20, Figure 21)

Pour 48,5% (n=49) des patients interrogés, l'antidépresseur est prescrit pour une durée supérieure à 2 ans.

La majorité des patients prenant un antidépresseur depuis moins de 3 mois sont fortement adhérents (9 patients sur 14). Une baisse de l'adhésion est observée chez les patients prenant leur traitement antidépresseur depuis 4 à 6 mois (42,9%, n=3). Un nouveau pic de forte adhésion est constaté chez les patients prenant leur traitement antidépresseur depuis

7 à 12 mois (63,6%, n=7) et depuis 13 à 24 mois (60,0%, n=6). Enfin le pourcentage de patients présentant un niveau d'adhésion fort baisse chez la catégorie des patients prenant leur traitement depuis une durée supérieure à 25 mois (42,9%, n=21).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable durée du traitement antidépresseur est de 0,036.

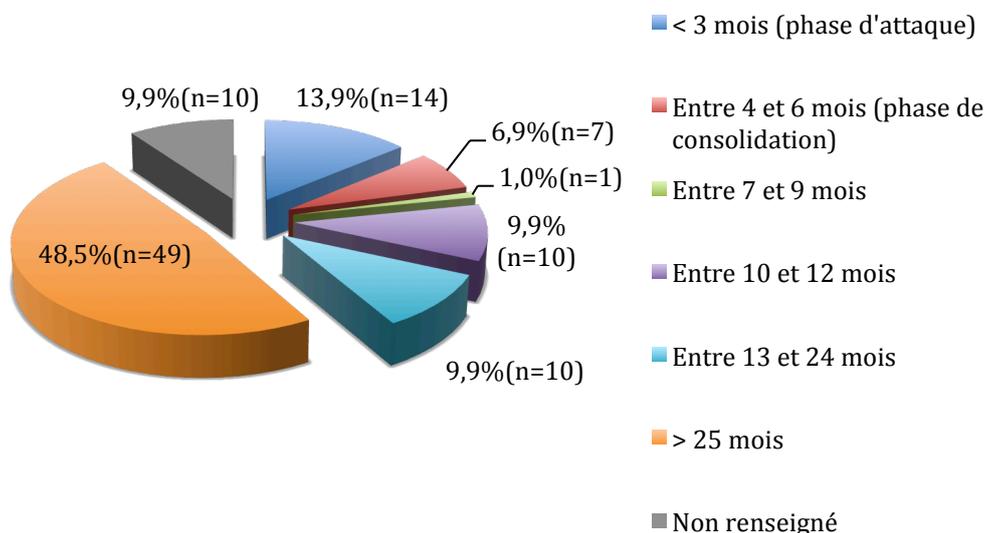


Figure 20 : Répartition des patients selon la durée du traitement antidépresseur

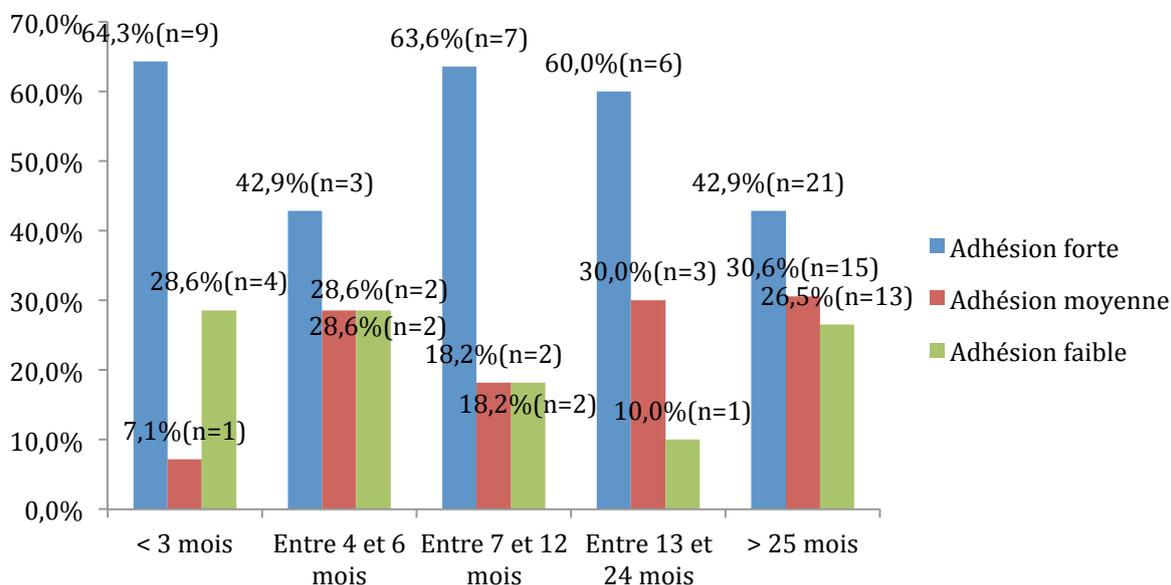


Figure 21 : Niveau d'adhésion en fonction de la durée du traitement antidépresseur

Adhésion en fonction de présence d'effets indésirables (Figure 22, Figure 23, Figure 24)

62,4% (n=63) des patients sondés déclarent présenter au moins un effet indésirable. D'après les patients qui déclarent au moins un effet indésirable, les 3 effets secondaires les plus

souvent rapportés sont des troubles du sommeil (52,4%, n=33), une variation du poids (41,3%, n=26) et une bouche sèche (30,2%, n=19).

De façon générale, une part plus importante des patients ne mentionnant aucun effet indésirable présente un niveau d'adhésion fort par rapport aux patients ayant mentionné au moins un effet indésirable (52,6%, n=20 vs 42,9%, n=27). De façon plus spécifique, le pourcentage de niveau d'adhésion fort, baisse avec l'augmentation du nombre d'effets indésirables attribué au traitement antidépresseur par le patient : 42,9% (n=21) de niveau d'adhésion fort pour les patients présentant au moins 2 effets indésirables contre 36,4% (n=12) de niveau d'adhésion fort pour les patients présentant au moins 3 effets indésirables. La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable effet indésirable du traitement antidépresseur est de 0,056.

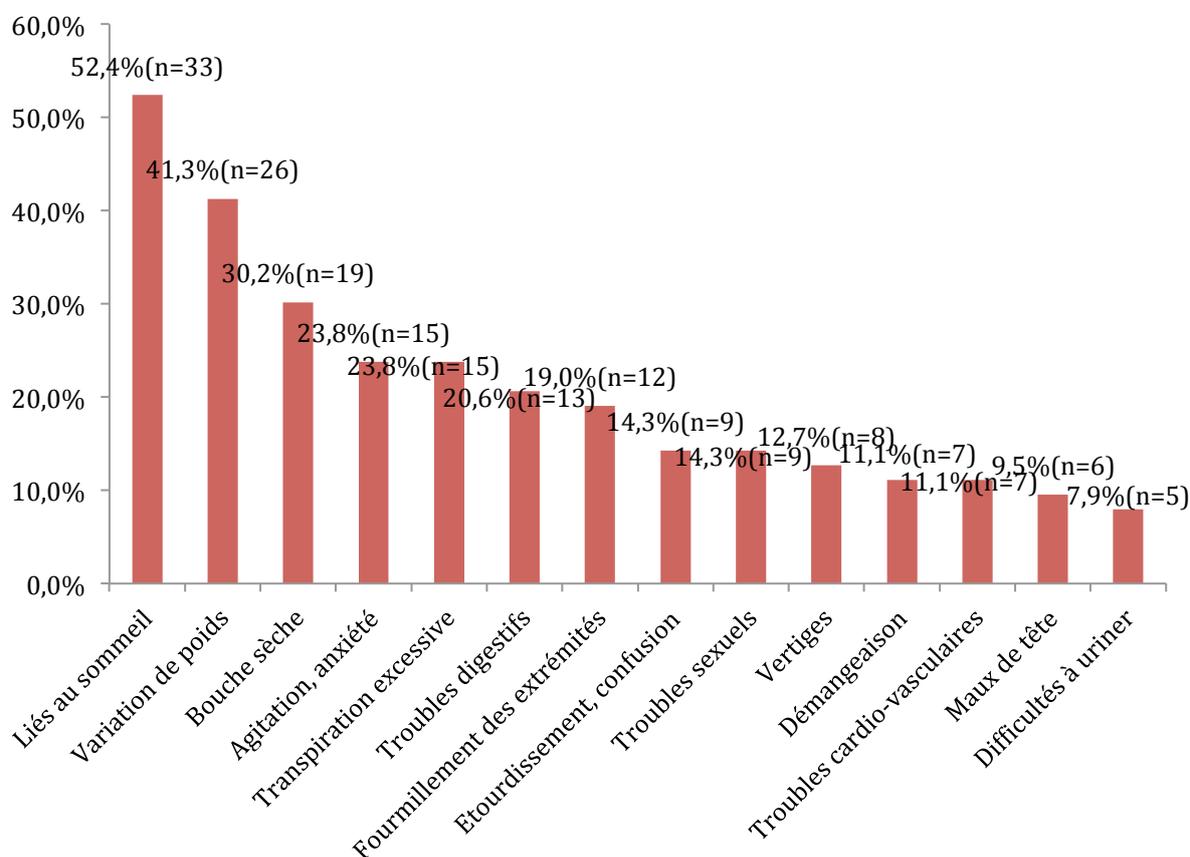


Figure 22 : Pourcentage de patients déclarant chaque effet indésirable parmi les patients présentant au moins un effet indésirable

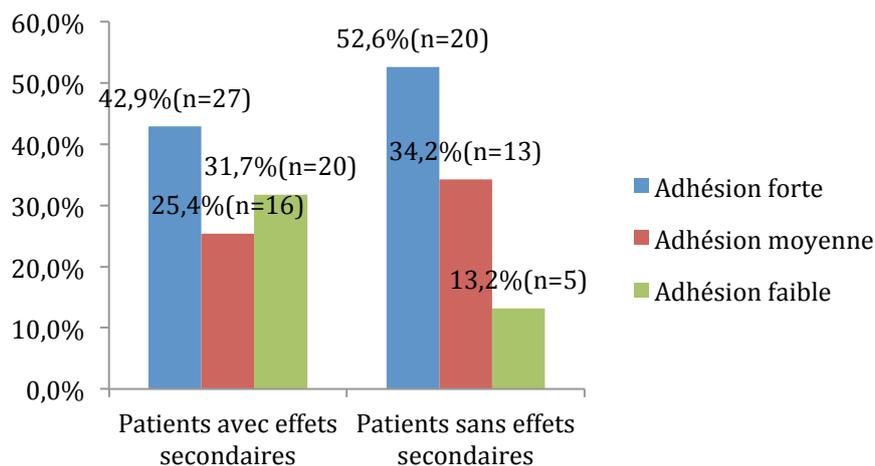


Figure 23 : Niveau d'adhésion en fonction de la présence d'effets indésirables

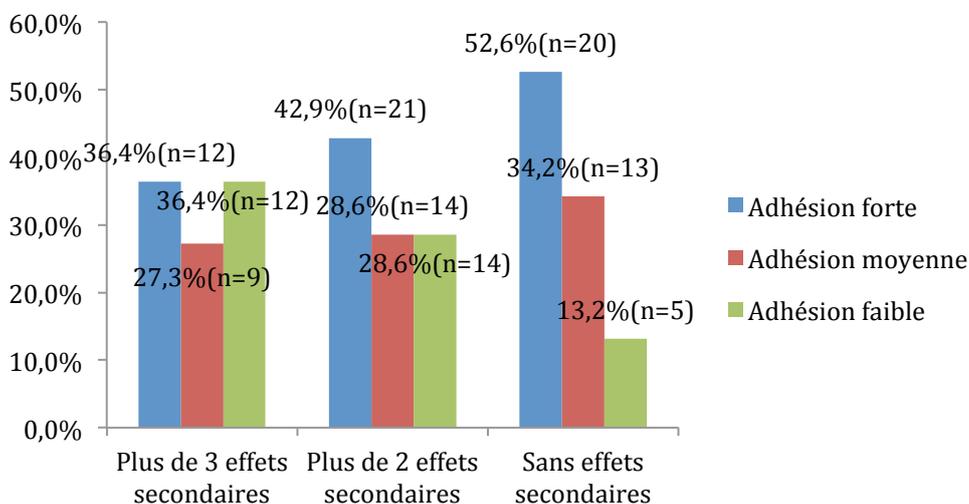


Figure 24 : Niveau d'adhésion en fonction du nombre d'effets indésirables

4.2.3. Selon les facteurs relatifs aux professionnels de santé

Adhésion en fonction du professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur (Figure 25, Figure 26)

La majorité des patients déclare consulter un médecin généraliste (61,4%, n=62). Seul 26,7% (n=27) des patients consultent un psychiatre.

Plus de la moitié (54,8%, n=34) des patients consultant un médecin généraliste a un niveau d'adhésion fort. Quant aux patients consultant un psychiatre, la part de niveau d'adhésion fort représente moins de la moitié d'entre eux (40,7%, n=11). Enfin, 1 seul patient sur les 6 patients ayant répondu la réponse « médecin spécialiste » présente un niveau d'adhésion fort.

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur est de 0,263.

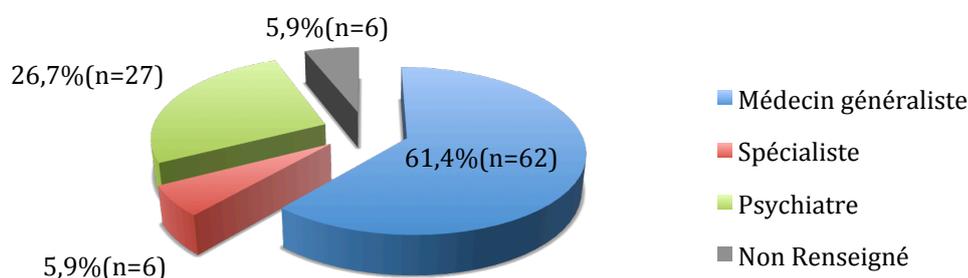


Figure 25 : Répartition des patients selon le professionnel de santé prescripteur du traitement antidépresseur

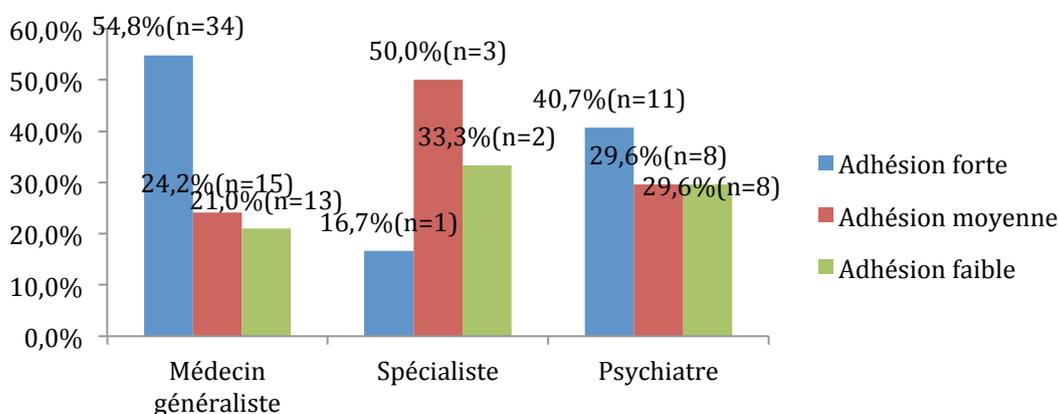


Figure 26 : Niveau d'adhésion en fonction du professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur

Adhésion en fonction de la fréquence de consultation du médecin prescripteur de l'antidépresseur (Figure 27, Figure 28)

Pour 40,9% (n=41) des patients interrogés, le professionnel de santé prescripteur du médicament antidépresseur est consulté tous les 3 mois. 21,8% (n=22) des patients le consultent tous les mois. Toutefois, 52,4% (n=11) des patients prenant un traitement antidépresseur depuis une durée inférieure à 6 mois consulte tous les mois son médecin prescripteur.

Plus de la moitié des patients consultant leur médecin tous les mois (54,5%, n=12) et tous les 6 mois (50,0%, n=2) ont un niveau d'adhésion fort. En revanche, les patients consultant tous les 3 mois leur médecin ont pour 41,5% (n=17) d'entre eux un niveau d'adhésion fort.

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable fréquence de consultation du prescripteur de l'antidépresseur est de 0,935.

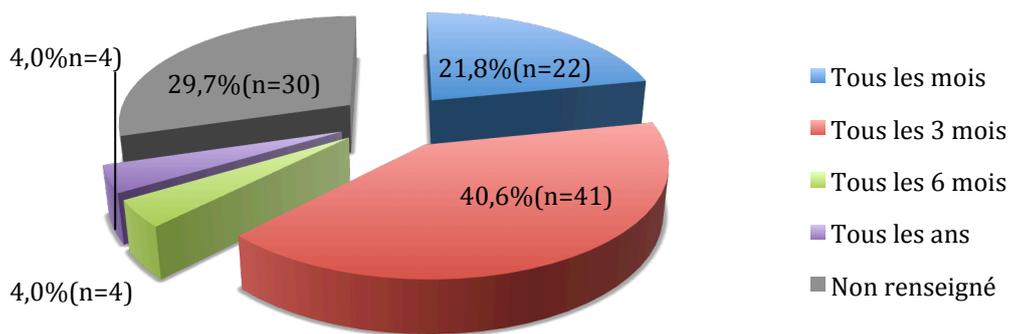


Figure 27 : Répartition des patients selon la fréquence de consultation du médecin prescripteur du traitement

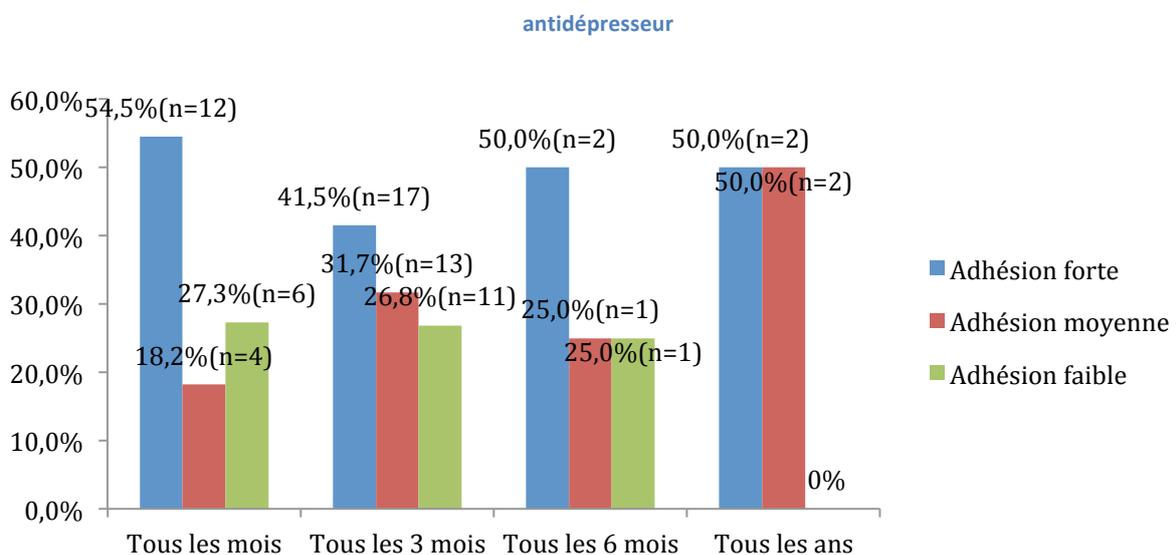


Figure 28 : Niveau d'adhésion en fonction de la fréquence de consultation du professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur

Adhésion en fonction de la présence de messages éducatifs délivré par les professionnels de santé sur le traitement antidépresseur (Figure 29, Figure 30)

La majorité des patients a déjà reçu des informations médicales sur son traitement antidépresseur (58,4%, n=59). Ces informations sont délivrées par le médecin généraliste (54,2%, n=32), par le psychiatre (28,8%, n=17) et par le pharmacien (16,9%, n=10). Concernant les 10 patients ayant reçus des informations sur le traitement par le pharmacien, pour 5 d'entre eux le traitement est prescrit par le médecin généraliste et pour les 5 autres, le traitement est prescrit par le psychiatre.

Le pourcentage de niveau d'adhésion fort est plus élevé chez les patients ayant reçus des informations médicales au sujet de leur traitement antidépresseur (50,8%, n=30 vs 41,5%, n=17).

La p-value du test statistique de Fisher concernant la variable présence de message éducatif délivrée par un professionnel de santé est de 0,552.

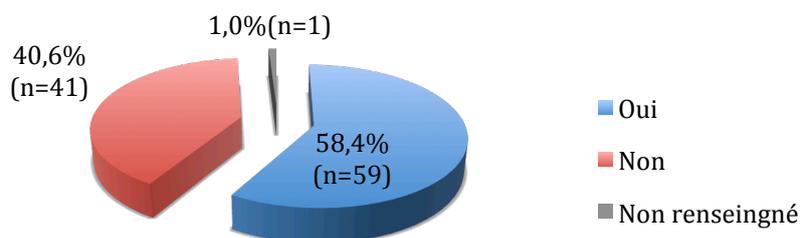


Figure 29 : Répartition des patients selon la présence de message éducatif délivré par les professionnels de santé sur le traitement antidépresseur

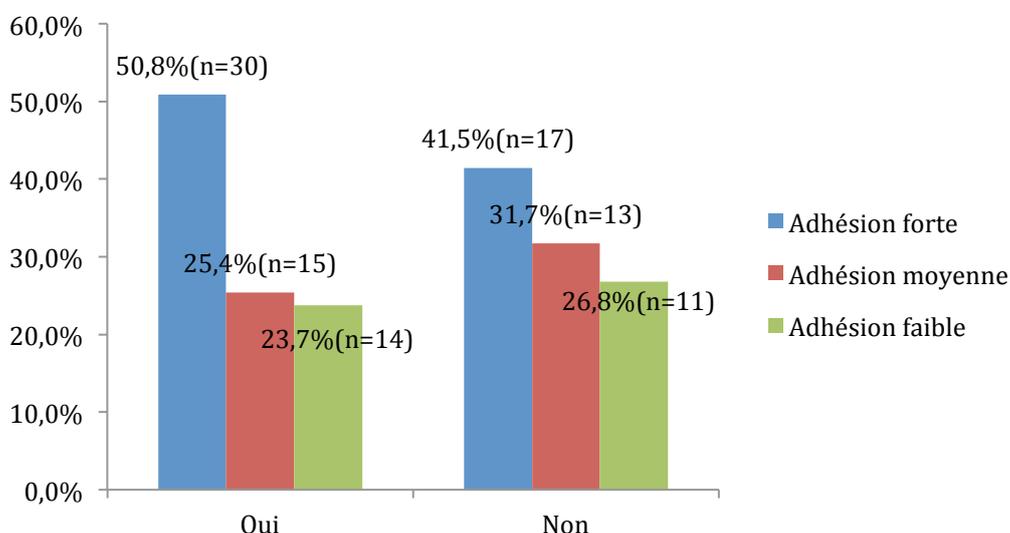


Figure 30 : Niveau d'adhésion en fonction de la présence d'informations reçues sur le traitement antidépresseur

5. Discussion

5.1. Les facteurs prédictifs de l'adhésion

Peu d'études en France sont menées pour connaître l'adhésion aux traitements antidépresseurs. C'est pourquoi, je compare ici les résultats d'adhésion obtenus avec des résultats d'observance d'autres études compte tenu de leur réciprocity. Les résultats, que nous avons obtenu durant notre enquête, sont du même ordre de grandeur que ceux d'une enquête également menée en officine en 2001 durant 5 mois sur un échantillon de 110 patients dans le cadre d'un travail de thèse d'exercice de pharmacie visant à quantifier l'observance médicamenteuse des patients traités par antidépresseurs par une étude sociologique. Nous avons trouvé un niveau d'adhésion fort de 46,5% (n=47) alors que les

résultats du travail mené en 2001 montre 48% de patients observant dans leur traitement (48).

Une enquête téléphonique française, de *Gasquet et al.* en 2001 sur un échantillon de 423 individus s'intéressant à l'adhésion aux antidépresseur et aux facteurs l'influençant, montre que 36,9% des patients ne sont pas adhérents à leur traitement antidépresseur (49). Deux types de non-adhésion sont prises en compte au cours de cette enquête : l'interruption prématurée du traitement antidépresseur et l'oubli de la prise du médicament. Ce choix se confirme par les résultats de notre enquête qui montre que l'oubli (question 10) et l'arrêt prématuré du traitement antidépresseur (question 12) sont 2 des 3 principales raisons de non adhésion auxquelles s'ajoute la difficulté de penser à prendre son traitement (question 17).

Plus précisément, les réponses obtenues par le questionnaire mettent en avant les principales raisons d'un arrêt prématuré de traitement : le souhait du patient de ne plus prendre d'antidépresseurs pour 50,0% (n=13) et la présence d'effets secondaires pour 23,1% (n=6). Tandis que l'inefficacité du traitement ne représente que 7,7% (n=2) des réponses des patients ayant déjà arrêté ou diminué leur traitement d'eux même. L'analyse des raisons pour lesquelles le patient est amené à arrêter son traitement est très importante. En effet, une analyse des revues de la littérature, réalisée par *Demyttenaere et al.* datant de l'année 2000 s'intéressant aux facteurs influençant l'adhésion médicamenteuse, montre que 52% des patients arrêtent leur traitement antidépresseur durant les 12 premières semaines de traitement. Selon cette revue, l'arrêt serait aussi à mettre en relation avec l'apparition d'effets indésirables et le manque d'efficacité du traitement. Les arrêts plus tardifs sont liés au sentiment de guérison perçu par le patient, à la peur d'une dépendance au traitement ou à un manque de confiance vis à vis de l'efficacité du traitement (42). Afin d'éviter l'arrêt prématuré du traitement lié à un sentiment de mieux-être, il est primordial d'expliquer au patient la nécessité de continuer le traitement après la phase d'amélioration de l'humeur.

5.1.1. Les facteurs relatifs au patient

Le rapport publié par l'OMS en 2003 ne fait pas mention d'un lien probable entre les facteurs sociodémographiques et l'adhésion médicamenteuse (44).

Cependant d'après les réponses obtenues à partir de notre questionnaire, les femmes présentent un niveau d'adhésion plus élevé que les hommes : 46,8% (n=36) de femmes ayant un niveau d'adhésion forte contre 40,7% (n=11) des hommes. Les femmes représentent 73,3% (n=74) de l'échantillon interrogé. Cet échantillon semble représentatif

de la réalité de la consommation d'antidépresseur. En effet, une étude française, menée en ambulatoire par A. *Hérique et al.* en 2007 sur 632 patients visant à évaluer les pratiques médicales au regard des recommandations de bonnes pratiques et à mettre en évidence les causes d'éventuels écarts, montre que 70% des patients prenant des antidépresseurs sont des femmes. Cette même étude met aussi en avant un pourcentage d'adhésion au traitement plus fort chez les femmes que chez les hommes : 39,5% des femmes sont adhérentes au traitement alors que seulement 30,4% des hommes le sont (50). Cependant, le test de Fisher n'a pas montré de relation significative entre le sexe et le niveau d'adhésion (p -value = 0.546) dans le cadre de notre enquête.

Ensuite concernant l'âge, la moyenne d'âge de l'échantillon de 57 ans (âge mini de 25 ans, âge maxi de 94 ans, écart type de 15,4) est supérieure à la moyenne d'âge obtenue par l'enquête réalisée en 2007 par A. *Hérique et al.* de 48,6 ans (50). Cette moyenne est aussi supérieure à la moyenne d'âge de survenue du premier épisode dépressif de 30 ans. L'âge élevé de la population étudiée peut s'expliquer par le fait que le questionnaire est réalisé dans deux pharmacies rurales, correspondant à une population vieillissante. Malgré tout, les données recueillies permettent d'affirmer, au risque de 5%, qu'il y a un lien entre l'âge du patient et l'adhésion au traitement (p -value = 0.016). Les patients âgés de 60-74 ans sont majoritairement faiblement adhérent au traitement médicamenteux : 39,3% (n=11) d'entre eux contre 24,8% (n=25) sur la totalité de l'échantillon interrogé. De plus cette catégorie d'âge représente une part importante de l'échantillon (27,7%, n=28). Compte tenu de ce résultat, chaque professionnel de santé se doit d'être particulièrement vigilant pour favoriser une bonne adhésion dans cette catégorie de patients probablement moins adhérents au traitement prescrit. A l'opposé, la catégorie de patient de 75 ans ou plus est plus adhérente au traitement : 10 patients sur les 15 interrogés sont fortement adhérents et aucun d'entre eux n'est faiblement adhérent. Ce résultat va à l'encontre de plusieurs études qui suggèrent que les personnes âgées ont un risque plus élevé de non-observance lié à la polymédication : avoir plus de trois traitements est reconnu comme un facteur participant à une non-observance (43). La cause de ce résultat peut être multiple, mais il faudra toutefois retenir que les personnes âgées peuvent être amenées à utiliser des piluliers pour la prise de leur(s) traitement(s) chronique(s). Le pilulier permet une prise régulière du traitement en évitant les oublis, autrement dit il aide à une bonne observance. Cependant, il ne sous-entend pas forcément une bonne adhésion au traitement : la personne âgée peut prendre son traitement tous les jours sans comprendre la raison pour laquelle le médecin le lui

prescrit. C'est pourquoi l'évaluation de l'adhésion chez cette catégorie de patient est possiblement surévaluée.

Enfin, concernant la catégorie socio-professionnelle, la majorité des personnes interrogées sont retraitées (41,6%, n=42), salariées (25,7%, n=26) et sans activité (14,9%, n=15). Ces résultats correspondent avec le fait que les situations précaires (personnes sans activité) augmentent le risque de survenue d'un épisode dépressif (5). D'après les résultats du test statistique de Fisher que nous avons réalisé et au risque de 5%, les personnes sans activité professionnelle présentent une plus faible adhésion au traitement antidépresseur par rapport aux autres patients en activité et à la retraite (p-value =0.010). La situation professionnelle du patient a donc une influence sur l'adhésion au traitement antidépresseur. En effet, comme vu précédemment, un statut socio-économique faible (ressources financières, logement, environnement familial et social) peut impacter le bon suivi des traitements (43).

5.1.2. Les facteurs relatifs au traitement antidépresseur

Le test statistique de Fisher n'a pas permis de démontrer un lien entre la classe thérapeutique du traitement antidépresseur et l'adhésion médicamenteuse (p-value = 0.416). La majorité des patients interrogée est traitée par un antidépresseur appartenant à la classe des ISRS ou des IRSNA (95 sur 101 patients) ce qui valide la conformité de prescription des ISRS et IRSNA en première intention dans l'épisode dépressif selon les nouvelles recommandations de l'HAS, publiées en octobre 2017 (28). Néanmoins, 3 patients sur les 4 traités par un antidépresseur imipraminiques ont une adhésion faible au traitement. Ce résultat va dans le sens de l'enquête réalisée en 2007 par A. Hérique et al. : les antidépresseurs imipraminiques ne sont pas conformes aux recommandations de traitement en terme de durée et de posologie (50). Les antidépresseurs imipraminiques étant connus pour être associés à plus d'effets indésirables que les ISRS et les IRSNA, l'étude va dans le sens d'une meilleure adhésion au traitement antidépresseur lorsqu'il est bien toléré par le patient. Le faible nombre de patients interrogés traités par antidépresseurs imipraminiques (4 personnes) n'a pas permis de mettre en évidence un lien avec l'adhésion par le biais du test statistique.

La durée de prise de l'antidépresseur est quant à elle un facteur déterminant de l'adhésion médicamenteuse (p-value = 0.036). Plus le traitement est pris depuis longtemps plus

l'adhésion au traitement semble diminuer. En effet, 59,5% (n=25) des patients prenant un antidépresseur depuis une durée inférieure à deux ans a une bonne adhésion. Tandis que seulement 42,9% (n=21) des patients prenant l'antidépresseur depuis plus de deux ans a une bonne adhésion. L'enquête française de 2001, de *Gasquet et al.*, a montré également que les interruptions du traitement antidépresseur étaient plus fréquentes lorsque l'antidépresseur était pris depuis une durée supérieure à 6 mois (49). Notre questionnaire a également mis en évidence que 4 patients sur 7 prenant le traitement depuis 4 à 6 mois sont moyennement ou faiblement adhérents au traitement. A partir de 2 à 3 mois de traitement le patient peut déjà observer une amélioration de son état voire une rémission complète. C'est peut-être la raison pour laquelle il décide par lui-même d'arrêter son traitement ou d'en diminuer la posologie. C'est pourquoi, il est primordial de prévenir le patient que l'antidépresseur doit être poursuivi même après amélioration de son état (phase d'attaque) pendant une durée pouvant aller de 4 à 6 mois pour prévenir le risque de rechute, éliminer les symptômes résiduels et restaurer le fonctionnement psychologique comme il l'était avant la dépression (phase de consolidation) (6)(28).

La présence d'effets indésirables semble aussi être un facteur responsable d'une mauvaise adhésion. Or, la p-value obtenue par le test statistique estimée à 0,056 ne permet pas d'affirmer que la survenue d'effets indésirables a un lien avec une moins bonne adhésion au traitement. Toutefois, d'après les résultats de notre questionnaire : les effets secondaires peuvent être la cause d'un arrêt prématuré du traitement. En effet, 23,1% (n=6) des personnes ayant déjà essayé d'arrêter ou de diminuer leur traitement antidépresseur l'ont fait à cause d'effets indésirables. Cette valeur se confirme aussi par l'étude française de 2007 de *A. Hérique et al.* qui signale que la présence d'effets secondaires liés au traitement est responsable de 23,6% des arrêts de traitement prématuré. D'après la même étude, les effets indésirables sont mieux tolérés lorsque le patient est préalablement informé de leur possible survenue (50). La gravité et la durée des effets indésirables notées par les patients ne sont pas connues dans le cadre du questionnaire. Le pharmacien peut avoir un rôle majeur dans la prévention des arrêts prématurés du traitement en prévenant le patient du risque de survenue d'effets indésirables lié au traitement.

5.1.3. Les facteurs relatifs aux professionnels de santé

Pour 61,4% (n=62) des patients interrogés, le médecin généraliste est le professionnel de santé ayant prescrit l'antidépresseur. Cette donnée va dans le sens du constat que le

médecin généraliste est souvent le premier, voire le seul professionnel de santé consulté en cas de dépression. Dans ce sens, c'est à lui que revient la prise en charge et donc la prescription d'un antidépresseur (2). D'un point de vue statistique, le type de professionnel de santé prescripteur de l'antidépresseur n'a pas d'influence sur l'adhésion au traitement antidépresseur (p-value = 0.263). Pourtant, le niveau d'adhésion fort au traitement des patients suivis par leur médecin généraliste dans le cadre de la prescription de l'antidépresseur est plus élevé que le niveau d'adhésion global de l'échantillon (54,8% vs 46,5%). La plus grande proximité du médecin généraliste par rapport au médecin psychiatre et spécialiste peut justifier ce résultat. D'ailleurs, l'analyse de l'observance médicamenteuse par l'académie nationale de pharmacie ne révèle pas non plus le type de prescripteur comme déterminant dans les résultats d'observance. Néanmoins, l'analyse met avant un lien entre l'observance et l'attitude de médecin vis à vis des médicaments, mais aussi avec le temps passé avec le patient (43).

Concernant la fréquence de consultation du médecin prescripteur, le test statistique ne met encore une fois pas en évidence de lien avec l'adhésion à l'antidépresseur (p-value = 0.935). La majorité des patients interrogés consultent leur médecin tous les 3 mois (40,6%, n=41), parmi eux 41,5% (n=17) ont une bonne adhésion au traitement et 26,8% (n=11) une faible adhésion au traitement. Ces chiffres sont dans le même ordre de grandeur que le niveau d'adhésion observé pour l'échantillon total interrogé. En ce qui concerne les patients consultant tous les mois, une part importante d'entre eux a un niveau d'adhésion fort (54,5%, n=12). La fréquence élevée des consultations pourrait ainsi permettre d'améliorer l'adhésion médicamenteuse du traitement.

Enfin, les résultats obtenus grâce au questionnaire ne permettent pas d'affirmer que la délivrance d'informations sur le traitement antidépresseur a un lien avec une bonne adhésion au traitement (p-value = 0.552). Toutefois le nombre de patients fortement adhérents au traitement est plus élevé lorsque des messages éducatifs sur son traitement lui ont été transmis (50,8%, n=30 vs 41,5%, n=17). L'enquête de 2007 apporte le même constat : l'observance augmente avec le nombre de sources d'informations sur le traitement. Accorder le temps nécessaire à l'éducation du patient sur son traitement paraît alors primordial pour améliorer l'adhésion aux antidépresseurs (50). La place du pharmacien dans l'information est encore relativement faible : 16,9% (n=10) des patients ont reçus l'information par leur pharmacien contre 54,2% (n=32) par leur médecin généraliste. L'étude de A. Hérique et al. en 2007, met également en avant la faible part d'information au patient

par le pharmacien : les sources d'informations du patient sont la notice (33,5%), le médecin (22,9%), l'entourage (1,6%) et en dernière position le pharmacien (0,3%). D'après cette même étude, le niveau d'observance médicamenteuse « s'améliore avec le nombre de sources d'informations disponibles sur le traitement » (50). La marge de progression de l'information et l'éducation du patient sur son traitement par le pharmacien peut être forte dans les années à venir. De plus le patient semble toujours prêt à recevoir une éducation sur le traitement puisque 93,2% (n=55) d'entre eux ayant déjà reçu l'information se disent satisfaits de ces informations.

5.2. Les limites de l'enquête

Premièrement, la population interrogée peut représenter un biais dans cette étude. L'enquête étant réalisée en officine, l'étude de l'adhésion est alors objectivée uniquement grâce au patient venant chercher leur traitement. Les patients qui n'acceptent pas la décision de prescription d'antidépresseur par le médecin et qui par conséquent, ne se rendent pas en pharmacie pour la délivrance des médicaments ne sont donc pas pris en compte dans l'étude. L'évaluation globale de l'adhésion aux antidépresseurs en officine est donc probablement surestimée dans cette enquête. De la même façon, les patients arrêtant précocement leur traitement antidépresseur ne sont plus suivis par l'officine par l'absence de renouvellement de l'ordonnance. Ces patients ont ainsi moins de chance de répondre au questionnaire par l'équipe officinale.

Ensuite, les deux pharmacies ont relativement la même patientèle avec une majorité de personnes provenant d'un milieu rural et de personnes âgées. Il serait intéressant de comparer les résultats obtenus avec ceux d'une enquête dans une pharmacie de ville ou de quartier.

Deuxièmement, les données obtenues par l'enquête sont limitées.

La raison pour laquelle le traitement antidépresseur est introduit n'est pas demandée au patient. L'étude ne permet alors pas de disposer du diagnostic clinique justifiant la prise de l'antidépresseur. En effet, les antidépresseurs peuvent être prescrits pour d'autres indications que la dépression comme dans les troubles anxieux et les algies rebelles. Un biais lié au manque de cette information peut alors être présent dans les résultats.

Concernant le traitement de la question 7 (« depuis quand ce médicament vous est-il prescrit ? »), la sur-estimation de la durée depuis laquelle le traitement antidépresseur est

pris dans le cas où le patient indique seulement l'année plus ou moins le mois du début de prise est à prendre en compte.

Concernant les effets indésirables, un manque d'information concernant la durée et la gravité des effets indésirables est à noter. Cette donnée manquante aurait peut-être conditionné l'adhésion au traitement chez certains patients.

Enfin, concernant l'analyse statistique des résultats, la fiabilité des résultats peut être remise en cause par le faible nombre de personnes interrogées (101 patients).

5.3. Vers une amélioration de l'adhésion

Les patients dépressifs ont trois fois plus de risque d'être non-observant par rapport aux patients non déprimés. Or, comme vu précédemment l'adhésion médicamenteuse dépend de plusieurs facteurs. Un certain nombre d'entre eux ne peuvent pas être modifiés. C'est le cas notamment des facteurs socio-économiques, des facteurs liés aux patients et des facteurs liés au traitement. En regard des facteurs socio-économiques et des facteurs liés au patient, la dépression est une pathologie qui fait face à des représentations particulières. Le rôle d'une chimiothérapie dans le traitement de la dépression n'est pas toujours bien compris et accepté. Concernant les facteurs liés au traitement, le temps de réponse avant d'observer l'efficacité du traitement, les nombreux effets indésirables possibles et la durée du traitement sont considérés comme des éléments pouvant altérer l'adhésion. Mais d'un autre côté, les antidépresseurs les plus couramment prescrits selon l'étude réalisée en officine peuvent être administrés une seule fois par jour. Cet élément est en faveur d'une bonne observance médicamenteuse (6).

Les facteurs liés au système de soin sont les plus faciles à corriger. Transmettre les informations liées au traitement et à la pathologie au patient peut permettre d'éviter un arrêt prématuré du traitement. Les nouvelles recommandations de l'HAS mettent en avant l'importance de l'information sur le traitement et l'alliance thérapeutique pour permettre une meilleure adhésion au traitement (28).

5.3.1. Informations sur le traitement au patient

L'adhésion au traitement est principalement conditionnée lors de la première prescription de l'antidépresseur. Au moment de la première prescription plusieurs notions doivent être

expliquées au patient pour sa sécurité, sa compréhension et pour une bonne adhésion au traitement :

- La raison de la mise en place d'un traitement antidépresseur et les effets bénéfiques attendus
- Des stratégies simples pour gérer les effets indésirables
- Des informations sur les antidépresseurs (pouvant être écrites ou orales) :
 - La durée de prise du traitement avant de pouvoir observer l'amélioration de l'état dépressif
 - L'aggravation transitoire de la symptomatologie dépressive durant les premières semaines de traitement
 - La durée totale probable du traitement et la nécessité de poursuivre le traitement même si la symptomatologie s'améliore
 - Les effets secondaires prévisibles : ceux diminuant progressivement au cours des premières prises du traitement et ceux pouvant être modifiés en changeant le schéma de prise et ou en ajustant le dosage
 - La nature des symptômes de sevrage
- L'importance d'une bonne observance médicamenteuse et de ne pas arrêter le traitement sans un avis médical.

Pour améliorer la prise en charge du patient et par conséquent son adhésion médicamenteuse le pharmacien pourrait vérifier que ces informations sont bien comprises par le patient et les expliquer à nouveau dans le cas où le patient semble ne pas les avoir assimilés.

Les consultations répétées au cours du premier mois de traitement pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement sont aussi l'occasion d'évaluer l'observance médicamenteuse et de refaire le point sur le ressenti du patient sur son traitement antidépresseur par le pharmacien. Il peut aussi clarifier les perceptions erronées du patient sur son traitement comme par exemple l'addiction aux antidépresseurs (6)(28).

5.3.2. Alliance thérapeutique

La relation entre le professionnel de santé et le patient est importante afin de limiter la non-observance. Les recommandations de l'HAS et de l'ANSM insistent sur le fait que le professionnel de santé doit développer une attitude d'empathie, de compréhension, de soutien, et se doit de se montrer à l'écoute du patient pour que celui-ci se sente en

confiance. Cette relation de confiance est la clé d'une bonne adhésion médicamenteuse (6)(28).

5.3.3. Conseils hygiéno-diététiques

Des conseils simples en rapport avec une bonne hygiène de vie permettent d'accompagner efficacement le patient dans sa prise en charge médicamenteuse (6)(28) :

- Respecter un rythme nyctéméral
- Avoir une activité physique régulière
- Pratiquer une méthode de relaxation et/ou de méditation
- Consolider sa vie sociale ou créer de nouveaux liens sociaux
- Encourager les activités plaisirs
- Eviter la consommation d'alcool et de substances toxiques
- Diminuer la consommation de caféine chez les patients anxieux

5.3.4. Rôle du pharmacien d'officine

Peu d'études sont menées en France pour objectiver le rôle du pharmacien d'officine dans l'amélioration de l'adhésion médicamenteuse. L'académie nationale de pharmacie a publié un rapport concernant l'observance des traitements médicamenteux en 2015 en étudiant plus particulièrement le rôle du pharmacien. Ce rapport souligne le fait que le pharmacien tient une place importante dans la détection de non-observance et l'amélioration de l'observance. En effet, le pharmacien dispose d'outils informatiques qui lui permettent d'apprécier l'observance médicamenteuse. Le dossier pharmaceutique du patient et l'historique médicamenteux disponible grâce au logiciel informatique adapté à la dispensation du médicament sont des outils qui peuvent être utilisés pour connaître la fréquence à laquelle le patient vient chercher son traitement. Même si cet outil n'est pas totalement fiable, puisque le patient peut venir régulièrement à la pharmacie sans le prendre une fois chez lui, il reste un moyen rapide d'évaluation de l'observance. Le patient ou son entourage peuvent aussi se confier au pharmacien concernant un arrêt prématuré, l'ajustement de posologie ou la prise par intermittence du traitement sans l'avis du prescripteur. A la suite d'une constatation de non-observance le pharmacien peut informer le prescripteur dans le cadre de la procédure d'information avec l'opinion pharmaceutique qui reste soumise au secret médical. L'opinion pharmaceutique permet d'alerter le prescripteur à chaque fois que le pharmacien l'estime nécessaire pour qu'il puisse réagir en temps utile (43)(51).

Ensuite, le pharmacien occupant la place de dispensateur et de professionnel de santé de proximité peut modifier l'adhésion médicamenteuse en accompagnant le patient dans sa prise en charge. Ce rôle est largement mis en avant par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST). En participant à «l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients» il peut améliorer l'adhésion aux médicaments antidépresseurs (52). La présence d'un espace de confidentialité dans la pharmacie aide à rassembler de bonnes conditions pour recevoir les actions d'accompagnement du patient dépressif. De plus, les résultats médicaux obtenus suite à la mise en place des entretiens pharmaceutiques des sujets traités par anti-vitamines K sont encourageants. Le pharmacien a donc une place importante dans la prise en charge, le suivi et l'augmentation de l'adhésion médicamenteuse du patient. Pour cela il peut :

- Informer le patient des notions importantes à connaître sur son traitement antidépresseur
- L'aider à s'organiser dans la prise de son traitement notamment en établissant un plan de prise lors de la mise en place et lors de l'arrêt du traitement
- Développer les compétences du patient : gestion des effets indésirables, et conduite à tenir lors d'évènements non prévus (stress importants, oubli de prise)
- L'accompagner dans son changement de comportement vers une bonne observance du traitement (43).

En conclusion, le pharmacien peut évaluer les facteurs déterminants de l'adhésion au traitement et proposer une intervention éducative adaptée au patient (43).

CONCLUSION

L'adhésion au traitement antidépresseur affecte de façon importante le suivi du traitement. Cinq types de facteurs peuvent influencer l'adhésion médicamenteuse : les facteurs socio-économiques, les facteurs liés au patient, les facteurs liés aux professionnels de santé, les facteurs liés à la maladie et les facteurs liés au traitement. Dans le cas de la dépression plusieurs éléments peuvent compromettre une bonne adhésion médicamenteuse. La dépression est un trouble mental qui fait l'objet de stigmatisation sociale, même si celle-ci est de moins en moins forte, elle reste encrée dans les esprits et peut affecter le patient et peut entraîner un refus ou un arrêt prématuré du traitement. D'autre part, les contraintes (une durée relativement longue du traitement, les effets indésirables qu'il entraîne et une efficacité non immédiate) liés au traitement antidépresseur sont susceptibles d'altérer l'adhésion.

L'enquête réalisée dans le cadre de cette thèse a permis de montrer que 46,5 % des patients ont un niveau d'adhésion fort, et 24,8% un niveau d'adhésion faible. L'étude des résultats de l'enquête a mis en avant l'influence de plusieurs facteurs sur l'adhésion : l'âge, la catégorie socio-professionnelle et la durée de prise de l'antidépresseur. L'enquête révèle aussi les principales raisons d'un arrêt prématuré de traitement : le souhait du patient de ne plus prendre de traitement antidépresseur (50,0%) et la présence d'effets indésirables (23,1%). D'ailleurs, la présence d'effets indésirables semble aussi être un des facteurs responsables d'une diminution de l'adhésion médicamenteuse : plus les effets indésirables sont nombreux moins l'adhésion au traitement est forte. Les facteurs liés au système de soin sont les plus faciles à corriger. Transmettre les informations liées au traitement et à la pathologie peut permettre au patient de mieux comprendre l'intérêt d'un traitement médicamenteux dans le cadre de sa dépression. Les rôles d'éducation et d'évaluation de l'adhésion du pharmacien sont mis en avant par la loi HPST qui développe ses nouvelles missions. Le pharmacien participe dorénavant à la promotion de l'éducation du patient et à la coopération entre professionnels de santé. Ainsi, le pharmacien, dans ses domaines de compétences, peut améliorer l'adhésion aux antidépresseurs en informant le patient sur le traitement antidépresseur et en détectant les arrêts précoces de traitement.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire HDRS à 17 items (53)

<p style="text-align: center;">Echelle de dépression de Hamilton</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">*****</p> <p style="text-align: center;"><i>Pour chacun des 17 items, choisir la définition qui caractérise le mieux le malade.</i></p> <p>Humeur dépressive <i>(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)</i></p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Absent.<input type="radio"/> 1 - Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.<input type="radio"/> 2 - Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.<input type="radio"/> 3 - Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par exemple par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.<input type="radio"/> 4 - Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales. <p>Sentiments de culpabilité</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Absent.<input type="radio"/> 1 - S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.<input type="radio"/> 2 - Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.<input type="radio"/> 3 - La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.<input type="radio"/> 4 - Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes. <p>Suicide</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Absent.<input type="radio"/> 1 - A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.<input type="radio"/> 2 - Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.<input type="radio"/> 3 - Idées ou geste de suicide.<input type="radio"/> 4 - Tentatives de suicide (cocher pour toute tentative sérieuse). <p>Insomnie du début de la nuit</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Pas de difficulté à s'endormir.<input type="radio"/> 1 - Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par exemple de mettre plus d'une demi-heure.<input type="radio"/> 2 - Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir. <p>Insomnie du milieu de la nuit</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Pas de difficulté.<input type="radio"/> 1 - Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.<input type="radio"/> 2 - Il se réveille pendant la nuit (cocher pour toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner). <p>Insomnie du matin</p>	<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Pas de difficulté.<input type="radio"/> 1 - Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.<input type="radio"/> 2 - Incapable de se rendormir s'il se lève. <p>Travail et activités</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Pas de difficulté.<input type="radio"/> 1 - Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.<input type="radio"/> 2 - Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).<input type="radio"/> 3 - Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : cocher si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).<input type="radio"/> 4 - A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, cocher si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé. <p>Ralentissement <i>(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice).</i></p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Langage et pensée normaux.<input type="radio"/> 1 - Léger ralentissement à l'entretien.<input type="radio"/> 2 - Ralentissement manifeste à l'entretien.<input type="radio"/> 3 - Entretien difficile.<input type="radio"/> 4 - Stupeur. <p>Agitation</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Aucune.<input type="radio"/> 1 - Crispations, secousses musculaires.<input type="radio"/> 2 - Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.<input type="radio"/> 3 - Bouge, ne peut rester assis tranquille.<input type="radio"/> 4 - Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres. <p>Anxiété psychique</p> <ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> 0 - Aucun trouble.<input type="radio"/> 1 - Tension subjective et irritabilité.<input type="radio"/> 2 - Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.<input type="radio"/> 3 - Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.<input type="radio"/> 4 - Peurs exprimées sans qu'on pose de questions. <p>Anxiété somatique <i>Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration.</i></p>
---	---

- 0 - Absente.
- 1 - Discrète.
- 2 - Moyenne.
- 3 - Grave.
- 4 - Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 - Aucun.
- 1 - Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 - A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

Symptômes somatiques généraux

- 0 - Aucun.
- 1 - Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 - Cocher dans le cas où n'importe quel symptôme est net.

Symptômes génitaux

symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.

- 0 - Absents.
- 1 - Légers.
- 2 - Graves.

Hypocondrie

- 0 - Absente.
- 1 - Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 - Préoccupations sur sa santé.
- 3 - Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4 - Idées délirantes hypochondriques.

Perte de poids : (coter soit A, soit B)

A : D'après les dires du malade

- 0 - Pas de perte de poids.
- 1 - Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 - Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B : Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées

- 0 - Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 - Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 - Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

Prise de conscience

- 0 - Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 - Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 - Nie qu'il est malade.

Score :

- De 0 à 7 : pas de dépression
- De 8 à 17 : dépression légère
- De 18 à 25 : dépression modérée
- De 26 à 52 : dépression sévère

Annexe 2 : Questionnaire MADRS (54)

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Score :

- < 15 : score normal
- 15 : Seuil de dépression

Annexe 3 : Questionnaire BDI-II (55)

0- Je ne me sens pas triste.
 1- Je me sens triste.
 2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.
 3- Je suis si triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter.

0- Je ne me sens pas particulièrement découragé(e) en pensant à l'avenir.
 1- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir.
 2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.
 3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.

0- Je n'ai pas l'impression d'être une(e) raté(e).
 1- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens.
 2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.
 3- Je suis un(e) raté(e).

0- Je tire autant de satisfaction de ma vie qu'autrefois.
 1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.
 2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.
 3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.
 1- Je me sens coupable une grande partie du temps.
 2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.
 3- Je me sens constamment coupable.

0- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).
 1- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).
 2- Je m'attends à être puni(e).
 3- Je sens parfaitement que je suis puni(e).

0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.
 1- Je suis déçu(e) de moi-même.
 2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.
 3- Je me hais.

0- Je ne crois pas être pire que les autres.
 1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.
 2- Je me blâme constamment de mes défauts.
 3- Je suis à blâmer pour tout ce qui arrive de déplaisant.

0- Je ne pense jamais à me tuer.
 1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais.
 2- J'aimerais me tuer.
 3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.

0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.
 1- Je pleure plus qu'autrefois.
 2- Je pleure constamment.
 3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.

0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.
 1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.
 2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.
 3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.
 1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.
 2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.
 3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.
 1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.
 2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.
 3- Je suis incapable de prendre des décisions.

0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.
 1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).
 2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).
 3- Je crois que je suis laid(e).

0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.
 1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.
 2- Je dois me forcer vraiment très énergiquement pour faire quoi que ce soit.
 3- Je suis absolument incapable de travailler.

0- Je dors aussi bien que d'habitude.
 1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.
 2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.
 3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.
 1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.
 2- Un rien me fatigue.
 3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

0- Mon appétit n'a pas changé.
 1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.
 2- Mon appétit a beaucoup diminué.
 3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.
 1- J'ai maigri de plus de cinq livres (2.2 kg).
 2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).
 3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.
 1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou des vertiges.
 2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.
 3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma sexualité.
 1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.
 2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.
 3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

Score :

- De 0 à 11 : pas de dépression
- de 12 à 19 : dépression légère
- de 20 à 27 : dépression modérée
- > 27 : dépression sévère

Annexe 4 : Questionnaire GDS 30 items (56)

La GDS-30		
1. En somme, êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	oui	non (1)
2. Avez-vous abandonné de nombreuses activités ou de nombreux intérêts ?	oui (1)	non
3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui (1)	non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui (1)	non
5. Avez-vous espoir en l'avenir ?	oui	non (1)
6. Êtes-vous dérangé(e) par des pensées que vous ne pouvez pas sortir de votre tête ?	oui (1)	non
7. Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	oui	non (1)
8. Avez-vous peur qu'un malheur vous arrive ?	oui (1)	non
9. Vous sentez-vous heureux la plupart du temps ?	oui	non (1)
10. Vous sentez-vous souvent impuissant(e) ?	oui (1)	non
11. Vous sentez-vous souvent nerveux(se) et agité(e) ?	oui (1)	non
12. Préférez-vous rester à la maison plutôt que sortir et faire quelque chose ?	oui (1)	non
13. Vous faites-vous souvent du souci pour l'avenir ?	oui (1)	non
14. Avez-vous le sentiment d'avoir davantage de problème de mémoire que la plupart des gens ?	oui (1)	non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre maintenant ?	oui	non (1)
16. Vous sentez-vous découragé(e) et triste ?	oui (1)	non
17. Avez-vous le sentiment que vous ne valez pas grand-chose en ce moment ?	oui (1)	non
18. Vous faites-vous beaucoup de souci à propos du passé ?	oui (1)	non
19. Trouvez-vous la vie excitante ?	oui	non (1)
20. Vous est-il difficile de vous lancer dans de nouveaux projets ?	oui (1)	non
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non (1)
22. Pensez-vous que votre situation est sans espoir ?	oui (1)	non
23. Pensez-vous que la plupart des gens sont meilleurs que vous ?	oui (1)	non
24. Êtes-vous facilement bouleversé(e) par les moindres choses ?	oui (1)	non
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	oui (1)	non
26. Avez-vous du mal à vous concentrer ?	oui (1)	non
27. Êtes-vous heureux(se) de vous lever le matin ?	oui	non (1)
28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales ?	oui (1)	non
29. Vous est-il facile de prendre des décisions ?	oui	non (1)
30. Avez-vous l'esprit aussi clair qu'avant ?	oui	non (1)

Score :

- Entre 0 et 10 : absence de dépression
- A partir de 11 : probabilité d'une dépression

I.M.A.O.

Monsieur ou Madame

est traité(e) par

<p><i>Précautions à prendre durant un traitement par IMAO :</i></p>
--

ALIMENTS INTERDITS :

- Tous les fromages et les aliments contenant du fromage (pizza, fondue, etc...). Les fromages frais de campagne, les fromages blancs et les petits suisses ne présentent aucun danger s'ils sont consommés en quantité modérée ;
- Tous les aliments fermentés ou vieillis (corned-beef, salami, saucisses fermentées ou pimentées, harengs en saumure) ;
- Viande fumée ;
- Foie (poulet, bœuf ou porc) ;
- Gros haricots en cosse ; fèves ;
- Extraits de viande, de levure (le pain est sans danger) ;
- Fruits gâtés ou trop mûrs (banane, ananas, avocats) ; les fruits frais sont sans danger.
- Poissons macérés dans du vinaigre ;
- Framboises.

BOISSONS A EVITER :

- Vins rouges, liqueurs, vermouth, cognac, toutes les bières ;
- Autres boissons alcoolisées en quantité modérée (gin, vodka, whisky).

AVEC PRUDENCE :

Chocolat, anchois, caviar, coca-cola, figues, raisin, dattes, choucroute, champignons, betteraves, rhubarbe, curry, lait caillé, worcester sauce, sauce soja, réglisse, escargots et yaourts.

MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES :

Sympathomimétiques et amines vasopressives (attention aux gouttes nasales), anesthésiques locaux et généraux (dérivés de la procaïne et de la lidocaïne), analgésiques centraux naturels ou de synthèse, hypotenseurs (réserpiniques, bêta-bloquants), amphétamines et anorexigènes, barbituriques.

En règle générale, ne prendre AUCUN AUTRE MEDICAMENT que ceux prescrits. Informez votre médecin traitant (et éventuellement votre dentiste) et montrez-lui cette fiche.

Annexe 6 : Indications et posologies recommandées des antidépresseurs (6)

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé).	75	75-150
	Amoxapine Défanyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	100	100-400
	Amitriptyline Elavil® Laroxyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Maprotiline Ludomil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Dosulépine Prothiaden®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Doxépine Quitaxon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		10-300 IVL : 100-150
	Trimipramine Surmontil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Imipramine Tofranil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séropram®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-60
	Escitalopram Seroplex®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	10	10-20
	Fluoxétine Prozac®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	20	20-60
	Fluvoxamine Floxyfral®	- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).	50-100	100-300
	Paroxétine Deroxat® Divarius®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-50
	Sertraline	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	50	50-200
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
	Zoloft®	- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.		Prévention des récurrences : 50
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ixel®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.		100
	Venlafaxine Effexor® Effexor LP®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.	75	75-150 EDM sévère : 150-225 ; jusqu'à 375 mg/j à l'hôpital. Prévention des récurrences : même posologie qu'en phase aiguë
IMAO non sélectif	Iproniazide Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.	Posologie progressive jusqu'à une dose d'attaque de 50-100-150 mg/j	25-50 mg/jour ou tous les deux jours
	sélectif A	Moclobémide Moclamine®	300-450	300-600
« Autres antidépresseurs »	Miansérine Athyml®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	30	30-90
	Mirtazapine Norset®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	15 ou 30	15-45
	Tianeptine Stablon®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		37,5

Annexe 7 : Questionnaire pour l'évaluation de l'adhésion au traitement médicamenteux chez le patient dépressif à l'officine

Enquête sur l'adhésion aux antidépresseurs

Le questionnaire suivant est anonyme et est réalisé dans le but d'une thèse d'exercice en Pharmacie encadrée par le Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU de Nantes. Merci par avance pour vos réponses. Lucie Mahé

1. Trois premières lettres du nom : _ _ _
2. Sexe : H F
3. Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _
4. Catégorie socio-professionnelle :
 - Agriculteurs exploitants
 - Artisans, commerçants, Chefs d'entreprise
 - Cadres
 - Professions intermédiaires
 - Employés
 - Ouvriers
 - Retraités
 - Autres personnes sans activité
5. Nom du/des traitement(s) antidépresseur(s) pris au moment du questionnaire : _____
6. Quel professionnel vous a prescrit votre traitement ? Médecin généraliste spécialiste psychiatre
A quelle fréquence le consultez vous ? Tous les mois les 3 mois tous les 6 mois tous les ans
7. Depuis quand ce médicament vous est-il prescrit ? _ _ / _ _ / _ _ _ _
8. Avez-vous eu des effets indésirables liés au traitement antidépresseur ? (*plusieurs réponses possibles*)
 - Liés au sommeil (sommolence, fatigue, insomnie, rêves anormaux)
 - Agitation, anxiété
 - Etourdissement, confusion des idées
 - Vertiges
 - Maux de tête
 - Transpiration excessive
 - Nausées, Vomissement, Diarrhée, Constipation
 - Bouche sèche
 - Fourmillement des extrémités
 - Variation de poids (prise ou perte de poids)
 - Démangeaison
 - Difficultés à uriner
 - Troubles sexuels
 - Baisse de tension, augmentation du rythme cardiaque
9. Avez vous déjà reçu des informations sur votre traitement antidépresseur par un professionnel de santé ?
Oui Non
Si Oui : Par quel professionnel de santé ? _____
Etes vous satisfait de ces informations ? Oui Non
10. Vous arrive-t-il parfois d'oublier votre traitement antidépresseur ? Oui Non
11. Les deux dernières semaines : vous est t-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre votre traitement antidépresseur ? Oui Non
12. Vous est t-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement sans le dire à votre médecin ?
Oui Non
Si oui, pour quelles raisons : Effet(s) indésirable(s) du traitement Inefficacité
Autre(s) raison(s) : _____
13. Vous arrive t-il d'oublier d'emporter avec vous votre traitement antidépresseur (par exemple lors de voyages, week-end,...) ? Oui Non
14. Avez vous pris votre/vos médicament(s) hier ? Oui Non
15. Lorsque vous avez un meilleur moral, vous arrive t-il d'arrêter votre traitement antidépresseur ?
Oui Non
16. Une prise quotidienne de votre traitement antidépresseur est-elle compliquée à maintenir dans le temps ?
Oui Non
17. Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement antidépresseur ?
 Jamais De temps en temps Parfois Fréquemment Tout le temps

Bibliographie

1. OMS | La dépression [Internet]. WHO. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>
2. La prise en charge de la dépression en médecine générale de ville - Études et résultats - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 juill 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/la-prise-en-charge-de-la-depression-en-medecine-generale-de-ville>
3. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S, VERDOUX H. Étude sur la durée des traitements antidépresseurs en France et ses déterminants à partir des bases de données de l'Assurance maladie. *L'Encéphale*. 2011;37:S36-S41.
4. Morvan Y, Prieto A, Briffault X, Blanchet A, Dardennes R, Rouillon F, et al. La dépression: prévalence, facteurs associés et consommation de soins. *Baromètre Santé 2005*. 2005;487-506.
5. La dépression en France - Enquête Anadep 2005 - 1210.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf>
6. Traitement par antidépresseurs - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/(offset)/0)
7. OMS | «Dépression: parlons-en» déclare l'OMS, alors que cette affection arrive en tête des causes de morbidité [Internet]. WHO. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/world-health-day/fr/>
8. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale : premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale - er347.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er347.pdf>
9. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mai 2004;28(3):435-51.
10. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 10 août 2016;
11. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2013;37(10 Pt 1):2331-71.
12. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. sept 2008;31(9):464-8.

13. Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2010;64(5):447-59.
14. Bondar NP, Merkulova TI. Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: Multifaceted interplay. *J Biosci*. déc 2016;41(4):751-8.
15. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29 avr 2011;35(3):730-43.
16. Dépression [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/depression>
17. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):494-504.
18. Gorwood P. Dépressions sévères : gènes et environnement. *L'Encéphale*. 1 déc 2009;35:S306-9.
19. Bosch OG, Seifritz E, Wetter TC. Stress-related depression: neuroendocrine, genetic, and therapeutical aspects. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. déc 2012;13(8):556-68.
20. Gourion D. Événements de vie et sévérité de la dépression aux différents âges de la vie. *L'Encéphale*. 1 déc 2009;35:S250-6.
21. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Råback L, Virtanen M, Kivimäki M, Jokela M. PERSONALITY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS: INDIVIDUAL PARTICIPANT META-ANALYSIS OF 10 COHORT STUDIES. *Depress Anxiety*. juill 2015;32(7):461-70.
22. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*. 1 janv 2008;33(1):3-17.
23. Dépression d'origine médicamenteuse en bref. *La Revue Prescrire*. mars 2017;(Suppl. Interactions Médicamenteuse):736.
24. Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep*. juin 2014;14(6):491.
25. Jollant F. Dépressions sévères: neuro-anatomie fonctionnelle. *L'Encéphale*. 2009;35:S301–S305.
26. santé O mondiale de la, Charles-Bernard P. Classification internationale des maladies, dixième révision Chapitre V (F) Troubles mentaux et troubles du comportement critères diagnostiques pour la recherche. Genève Paris Milan Barcelone: OMS; 1994. 1 vol. (XVI-226

p.).

27. association A psychiatric, Marc-Antoine C, Julien-Daniel G, Patrice B, Charles-Bernard P, Marie-Claire P-E. DSM-5® manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 1 vol. (LVII-1114 p.).

28. Haute Autorité de Santé - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours

29. Bouvard M, Jean C. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. 4e édition. Paris: Masson; 2005. 1 vol. (VIII-327 p.). (Collection Pratiques en psychothérapie).

30. Peretti C-S, Maurice F. Comprendre et soigner la dépression. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013. 1 vol. (XII-226 p.). (Collection médecine et psychothérapie).

31. Inpes - La dépression chez l'adulte : en savoir plus pour en sortir [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/cp/07/cp071009.asp>

32. OECD. Panorama de la santé 2015 [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2015 [cité 25 juill 2017]. Disponible sur: http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health_glance-2015-fr

33. Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Chauchot F, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):246-54.

34. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

35. Lôo H, Poirier M-F, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F, Krebs M-O, et al. Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. EMC-Psychiatr. 2004;1(4):260-265.

36. Prescrire - Interactions Médicamenteuses - Éviter les effets indésirables [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/123/513/49138/0/PositionDetails.aspx>

37. Lôo H, Olié J-P. Effets secondaires des antidépresseurs. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):294-305.

38. Petit P. Précis de psychopharmacologie médicale. Montpellier: Sauramps médical; 2011. 1 vol. (205 p.).

39. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. J Psychopharmacol (Oxf). 2005;19(1):59-65.

40. de Abajo FJ, Montero D, Rodríguez LAG, Madurga M. Antidepressants and risk of

- upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. mars 2006;98(3):304-10.
41. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, 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 Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. juill 2013;14(5):334-85.
 42. Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(S403):50–56.
 43. Académie Nationale de Pharmacie - Publications [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.acadpharm.org/publications/index.php?zn=40&lang=fr&rub=27&id=&ref=Rapports%20d%20%E9tudes>
 44. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
 45. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 1 mai 2008;10(5):348-54.
 46. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol*. 1 août 2000;50(2):166-71.
 47. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults. *J Clin Hypertens*. 1 juill 2012;14(7):429-34.
 48. Alabeatrix V. L'observance médicamenteuse des patients sous antidépresseurs : une enquête en officine. 28 oct 2002;230.
 49. Gasquet I, Bloch J, Cazeneuve B, Perrin E, Bouhassira M. [Determinants of compliance with antidepressive drugs]. *L'Encephale*. févr 2001;27(1):83-91.
 50. Hérique A, Kahn J-P. [Guidelines and reality in practical use of and compliance to antidepressants in the treatment of depression: incidence survey in Lorraine and Champagne-Ardenne (France)]. *L'Encephale*. févr 2009;35(1):73-9.
 51. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>
 52. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
 53. Medicalcul - Echelle de dépression de Hamilton ~ Psychiatrie [Internet]. [cité 17 juill

2017]. Disponible sur: <http://medicalcul.free.fr/depressionhamilton.html>

54. MADRS fr.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/MADRS%20fr.pdf>

55. Questionnaire de BECK.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/Questionnaire%20de%20BECK.pdf>

56. Haute Autorité de santé - argumentaire_art_53_depression_sujets_ages_vf_2015-02-16_15-33-53_53.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/argumentaire_art_53_depression_sujets_ages_vf_2015-02-16_15-33-53_53.pdf

Vu, le Président du jury,



Mme Christine BOBIN-
DUBIGEON

Vu, le Directeur de thèse,



Mme Anne-Lise RUELLAN

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : MAHÉ Lucie, Emilie

Titre de la thèse : Adhésion au traitement médicamenteux chez le patient dépressif à l'officine

Résumé de la thèse :

La dépression est un trouble mental caractérisé par une profonde tristesse, une anxiété et un ralentissement psychomoteur.

Les antidépresseurs sont les seuls médicaments recommandés dans la prise en charge de la dépression. Leur efficacité est conditionnée par le respect de ces recommandations, notamment en évitant les prises ponctuelles et les arrêts prématurés.

Une enquête a été réalisée dans deux pharmacies de Loire-Atlantique afin de connaître la réalité de l'adhésion au traitement antidépresseur grâce au questionnaire de Morisky à 8 items. Un total de 101 patients traités par antidépresseurs a été interrogé.

L'échantillon était composé à 73,3% de femmes et l'âge moyen était de 57 ans. Le nombre de patients fortement adhérents au traitement était de 46,5% et le nombre de patients faiblement adhérents était de 24,8%. Plusieurs facteurs ont montré une influence sur le niveau d'adhésion : l'âge, la catégorie socio-professionnelle, et la durée de prise de l'antidépresseur. L'enquête a aussi révélé les principales raisons d'un arrêt prématuré du traitement : le souhait du patient de ne plus prendre de traitement antidépresseur (50,0%) et la présence d'effets indésirables gênants (23,1%).

Après analyse des résultats de l'enquête, un état des lieux des moyens pour améliorer l'adhésion aux antidépresseurs en officine a été réalisé.

MOTS CLÉS :

ADHESION, ANTIDEPRESSEUR, OFFICINE

JURY

**PRÉSIDENT : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, MCU Pharmacologie -
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Anne-Lise RUELLAN, Praticien attaché au Centre
Régional de Pharmacovigilance de Nantes -
CHU Nantes**

**Mr Charles-Eric LETOURNEUX, Pharmacien
23 Boulevard de Gaulle, 44350 Guérande**

Adresse de l'auteur : 16 domaine du grand baud, 56130 NIVILLAC