

ANNEE 2012

N°018

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Emilie Bossis

Présentée et soutenue publiquement le 02 avril 2012

**Le rôle des œstrogènes dans la dépression chez la
femme.**

Président : Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences des
Universités - Praticien Hospitalier de Biochimie

Membres du jury : Mme Sylvie PIESSARD, Professeur des Universités de Chimie
Thérapeutique

M Philippe CHENU, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
I. GENERALITES	6
1 Physiopathologie de la dépression	6
2 Critères diagnostiques de la dépression.....	7
2.1 DSM IV et CIM-10.....	7
2. 1. 1 DSM-IV(1994)	8
2. 1. 2 CIM-10 (1992)	8
3 Caractéristiques diagnostiques selon le DSM-IV-TR.....	9
4 Caractéristiques diagnostiques selon la CIM-10.....	10
4.1 Épisodes dépressifs	10
4.2 Trouble dépressif récurrent	11
4.3 Correspondance entre les critères diagnostiques des deux classifications: DSM-IV et CIM-10	11
II. DEPRESSION CHEZ LA FEMME.....	12
1 Les différences entre hommes et femmes au niveau de la dépression.....	12
1.1 Prévalence.....	13
1.1.1 Les enquêtes de santé mentale : questionnaires standardisés	14
1.1.2 En France	15
1.1.3 Aux Etats-Unis.....	16
1.1.4 Au niveau mondial	18
1.2 Symptomatologie	22
1.3 Taux d'incidence des épisodes au cours de la vie	24
1.4 Réponse au traitement antidépresseur	28
1.4.1 Différences entre les sexes.....	28
1.4.1.1 IMAOs	28

1.4.1.2 Antidépresseurs tricycliques	29
1.4.1.3 ISRSs	30
1.4.1.4 ISRS versus Antidépresseurs Tricycliques	32
1.4.2 Influence de l'âge et de l'état hormonal	35
2. Episodes dépressifs de la femme et les fluctuations hormonales associées.....	40
2.1 Syndrome prémenstruel	41
2.1.1 Définition	41
2.1.2 Prévalence.....	43
2.1.3 Fluctuations hormonales.....	44
2.2 Puerperalité.....	52
2.2.1 Dépression gravidique	52
2.2.2 Blues du post-partum	52
2.2.3 Dépression du post-partum.....	53
2.2.3.1 Définition.....	53
2.2.3.2 Prévalence	55
2.2.3.3 Fluctuations hormonales	58
2.2.4 Psychose puerpérale.....	65
2.3 Ménopause.....	66
2.3.1 Définition	66
2.3.2 Prévalence et facteurs prédisposants	67
2.3.3 Fluctuations hormonales.....	73
III. LA PLACE DES OESTROGENES.....	76
1 Rappel sur les œstrogènes.....	77
1.1 L'Estradiol, E2.....	78
1.2 L'Estrone, E1	79
1.3 L'Estriol, E3	79
2. Leurs Effets.....	80
3. Les récepteurs aux œstrogènes et leur distribution au niveau cérébral.....	82

4. Le rôle des œstrogènes dans l'étiologie et l'évolution des troubles dépressifs.....	84
4.1 Effets sur l'humeur	84
4.2 Effets sur le système monoaminergique	87
4.2.1 Effets oestrogéniques sur le système sérotoninergique	87
4.2.2 Effets oestrogéniques sur le système noradrénergique	90
4.2.3 Effets oestrogéniques sur le système dopaminergique	91
5. La place des œstrogènes dans le traitement de la dépression chez la femme.....	92
CONCLUSION.....	97
ANNEXES	99
BIBLIOGRAPHIE.....	115

INTRODUCTION

Dès Hippocrate et la publication de la « théorie des humeurs », l'homme est défini par l'équilibre fragile de ces humeurs, alors représentées par des fluides, dont l'atrabile ou « bile noire » correspondant à la mélancolie et la « bile jaune » au caractère anxieux.

C'est au début du XXème siècle que les humeurs font place aux hormones.

En effet dès la fin du XIXe siècle, le biologiste Claude Bernard commence à travailler sur les sécrétions internes et le physiologiste Charles-Edouard Brown propose une première définition de celles que l'on n'appelle pas encore hormones : « Principe sécrété par un groupe de cellules agissant à distance sur un autre groupe de cellules avec différents effets. »

Le terme hormone (du grec « j'excite ») fait son apparition en 1905 avec la découverte d'extraits ovariens produisant l'œstrus chez des animaux castrés et la découverte deux décennies plus tard des premiers œstrogènes par Allen et Doisy (notamment l'œstrone).

Elles suscitent alors de nombreuses recherches qui démontrent la régulation de ces dernières par le système nerveux central. Celui-ci serait également la cible de ces hormones.

Les œstrogènes présents chez la femme de la puberté jusqu'à la ménopause jouent un rôle central. Elles sont à la fois neurotransmetteurs, neurorégulateurs voir neurotrophiques en plus d'agir sur des processus physiologiques mieux connus.

La connaissance de ces différentes propriétés vient appuyer plusieurs observations épidémiologiques et cliniques qui tendent à suspecter une relation entre les œstrogènes et la dépression chez la femme.

La prévalence de la dépression plus élevée chez la femme que chez l'homme ainsi qu'une incidence plus élevée durant la période de reproduction, suggèrent que l'environnement hormonal du cerveau peut moduler le risque dépressif. On distingue en particulier les épisodes dépressifs de la femme, au premier rang desquelles on retrouve le syndrome prémenstruel, la dépression du post-partum et la périménopause, dont la spécificité est d'apparaître lors des fluctuations hormonales notamment oestrogéniques.

Les œstrogènes et les neurotransmetteurs mis en cause dans la dépression possèdent également des voies et des récepteurs présents dans des régions communes du cerveau reliées à l'humeur.

Cette question de l'existence d'un lien entre les œstrogènes et la dépression chez la femme reste malgré tout sans réponse. Cette thèse est un tour d'horizon des études les plus actuelles s'attaquant au sujet encore controversé du rôle des œstrogènes dans la dépression chez la femme, à savoir son rôle étiologique et aussi thérapeutique.

I. GENERALITES

1 Physiopathologie de la dépression

La dépression est liée à une altération des systèmes de neurotransmission, notamment au niveau du cortex cérébral et du système limbique. Doué de neuroplasticité, le cerveau connaît d'incessants remaniements structuraux et fonctionnels. La dépression s'associe à une diminution de cette plasticité affectant notamment l'hippocampe (troubles cognitifs), le cortex préfrontal (inhibition psychomotrice) et l'amygdale (anxiété, tristesse, agressivité).

Les symptômes de la dépression peuvent être améliorés par des agents qui agissent, par différents mécanismes, en augmentant la concentration des monoamines et la transmission synaptique de celles-ci. Cette constatation a conduit à l'adoption de l'hypothèse monoaminergique de la dépression, proposée il y a 40 ans.

Hypothèse monoaminergique : La dépression serait due à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques : 5 HT, NA...

Problème : sur le plan chronologique, les antidépresseurs permettent d'augmenter directement le taux de neurotransmetteurs alors que l'effet thérapeutique met du temps à apparaître.

Conséquence : on a déplacé la cause de la dépression vers les récepteurs de ces monoamines.

Hypothèse des récepteurs aux neurotransmetteurs : La baisse du taux de neurotransmetteurs entraîne une « up-régulation » du nombre de récepteurs.

Conséquence : hypersensibilisation anormale des récepteurs post-synaptiques.

Hypothèse monoaminergique de l'expression génique : La dépression serait due à un défaut du signal de transduction permettant la synthèse du BDNF (maintient la viabilité des neurones).

Si le gène est déprimé, le défaut entraîne l'atrophie des neurones de l'hippocampe.

(Hirschfeld 2000)(Stahl 2002)

La sérotonine et la noradrénaline sont localisées dans des régions du cerveau dites limbiques. Elles sont impliquées dans les aspects clés du comportement dépressif tels que l'humeur, la cognition et l'anxiété. Le dérèglement de ces circuits est connu pour interférer également avec le système dopaminergique, impliqué dans l'anhédonie.(Dunlop et Nemeroff 2007)

Par ailleurs, la sérotonine, la noradrénaline et la monoamine oxydase (MAO) sont les cibles principales des médicaments antidépresseurs.

2 Critères diagnostiques de la dépression

2.1 DSM IV et CIM-10

Depuis 1992 avec la CIM-10(Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision) de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), et 1994 avec le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) de l'APA (American Psychiatric Association), le praticien dispose de deux classifications des troubles mentaux (pratiquement compatibles), comportant des critères opérationnels pour le diagnostic.(American Psychiatric Association DSM-IV 1994)

2. 1. 1 DSM-IV(1994)

La quatrième édition du DSM (DSM-IV) est publiée en 1994 et reconnaît 410 troubles psychiatriques. La version actuellement utilisée est une révision mineure de ce texte, le DSM-IV-TR, publiée en 2000. Cette édition prolonge et approfondit le travail entamé avec le DSM-III. Ce manuel de classification des troubles mentaux a été conçu par les équipes de l'Association américaine de psychiatrie (APA).(American Psychiatric Association DSM-IV 1994)

2. 1. 2 CIM-10 (1992)

La dixième révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10), élaborée par l'OMS, a été publiée en 1992.

La CIM-10 se compose d'un système officiel de codage et autres documents et instruments cliniques et de recherche.

Les nombreuses consultations entre les développeurs du DSM-IV et du CIM-10 ont été extrêmement utiles dans l'augmentation de la congruence et la réduction des différences entre les deux systèmes.(American Psychiatric Association DSM-IV 1994)

3 Caractéristiques diagnostiques selon le DSM-IV-TR

Le DSM-IV-TR définit le trouble dépressif majeur comme suit :

« Le trouble dépressif majeur se caractérise essentiellement par une évolution clinique consistant en un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, sans antécédent d'épisode maniaque, mixte, ou hypomaniaque. »

L'épisode dépressif est caractérisé par la présence d'au moins cinq symptômes suivants pendant une durée de 2 semaines et ayant représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur :

- 1) Humeur dépressive.
- 2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités..
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit.
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur.
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée.
- 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 ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. »

NB : Lors d'un épisode dépressif, au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

« Si au cours de l'évolution du trouble dépressif majeur surviennent des épisodes maniaques, mixtes, ou hypomaniaques, le diagnostic est modifié en celui de trouble bipolaire. [...] » (American Psychiatric Association DSM-IV 1996)

Des spécifications telles que léger, moyen, sévère, avec caractéristiques atypiques ou avec début lors du post-partum peuvent être utilisées pour décrire l'épisode dépressif majeur actuel. (American Psychiatric Association DSM-IV 1996)

4 Caractéristiques diagnostiques selon la CIM-10

4.1 Épisodes dépressifs

La CIM-10 définit les épisodes dépressifs comme suit :

« Dans les épisodes typiques de dépression le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères.

L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits "somatiques", par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido.

Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère. » (Organisation Mondiale de la Santé CIM-10/ICD-10 1994)

4. 2 Trouble dépressif récurrent

La CIM-10 définit le trouble dépressif récurrent comme « la survenue répétée d'épisodes dépressifs [...]Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois.

Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus.

Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire. »(Organisation Mondiale de la Santé CIM-10/ICD-10 1994)

4.3 Correspondance entre les critères diagnostiques des deux classifications:DSM-IV et CIM-10

Le DSM-IV-TR(American Psychiatric Association DSM-IV 2000) précise qu'« outre les différences de définition de l'épisode dépressif majeur, les seuils adoptés dans les critères de la CIM-10 pour caractériser l'existence d'un épisode unique par rapport à deux épisodes récurrents indépendants sont différents.

Les critères diagnostiques pour la recherche de la CIM-10 précisent qu'une période diagnostique libre sans symptômes thymiques significatifs d'au moins deux mois doit exister alors que les critères du DSM-IV exigent une période d'au moins deux mois consécutifs sans que soit rempli l'ensemble des critères d'un épisode dépressif majeur. »

II. DEPRESSION CHEZ LA FEMME

1 Les différences entre hommes et femmes au niveau de la dépression

La prévalence de la dépression plus forte chez la femme que chez l'homme fait partie des données épidémiologiques maintenant admises. En dépit de cela, ce n'est que récemment que l'intérêt se porte sur la différence entre hommes et femmes au niveau des symptômes, de l'évolution de la maladie ou de leur réponse au traitement.(Harrison et Brumfield 1996)

Dans les années 1950 et 1960 les conséquences des essais cliniques effectués avec le thalidomide et le DES (diethylstilbestrol) ayant été désastreuses, la FDA (Food and Drug Administration) avait adopté, par crainte de causer du tort au fœtus, une politique visant à exclure de la phase I de la recherche pharmaceutique toute candidate de sexe féminin, considérant que les femmes sont toutes potentiellement enceintes. Cette recommandation visant à l'origine uniquement les essais de phase I, a finalement abouti à une pratique plus large de faible inclusion des femmes dans la recherche sur les médicaments.(Lippman 2006)

Ainsi avant les deux dernières décennies, l'inclusion des femmes en âge de procréer dans les essais cliniques était souvent limitée ou interdite.(Harrison et Brumfield 1996)(Merkatz, et al. 1993)

Au cours des années 1990, différents groupes de pression en santé des femmes accompagnés de professionnels de santé ont commencé à exiger que l'on intègre des sujets féminins aux essais cliniques. Un consensus s'est rapidement établi alors : les femmes doivent participer aux essais cliniques afin d'en retirer, elles aussi, les bienfaits.

Parmi les essais incluant des femmes, la différence entre les sexes n'était pas pour autant prise en compte dans l'interprétation des résultats. C'est en 1997 qu'est publiée une directive canadienne intitulée « l'inclusion des femmes dans les essais cliniques » visant à encourager l'inclusion des femmes et stipulant en outre que « des patients des deux sexes devraient être inclus dans les mêmes essais cliniques en nombre suffisant pour permettre de déceler les différences, liées au sexe, cliniquement significatives ». Pour ces raisons seules des études récentes étudient la différence entre hommes et femmes au cours de cette maladie et de son traitement.(Harrison et Brumfield 1996)(Lippman 2006)(Merkatz, et al. 1993)

1.1 Prévalence

De nombreuses études épidémiologiques(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)(Lippman 2006)(Sapino, Chan Chee et Beck 2005)(Van de Velde, Bracke et Levecque 2010)(Van de Velde, Bracke, et al. 2010)(Weissman, Bland et Canino 1996)ont depuis toujours démontré un plus fort taux de maladies dépressives chez la femme que chez l'homme.

Aujourd'hui cette prédominance féminine du syndrome dépressif se retrouve dans les ouvrages d'enseignement médical comme une des données épidémiologiques de la dépression.(Gasman 2008)(Pasquier de Franclieu 2006)

Cette prédominance se vérifie à travers les pays, les cultures, les groupes de population et dans des études utilisant différentes méthodes et instruments de mesure.(Van de Velde, Bracke et Levecque 2010)(Van de Velde, Bracke, et al. 2010)

1.1.1 Les enquêtes de santé mentale : questionnaires standardisés

Dans le cadre d'enquêtes à grande échelle, des questionnaires standardisés ont été élaborés pour quantifier les troubles mentaux en population générale.

Ces entretiens diagnostiques structurés de psychiatrie ont été développés en parallèle aux classifications internationales (DSM IV et CIM 10) suite à la nécessité de rationaliser les processus d'évaluation classique.(Kessler, Abelson, et al. 2004)

Historiquement le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) fut le premier de ces questionnaires. Au début des années 1990, l'OMS et les auteurs du DIS l'ont fait évoluer donnant naissance au « *Composite International Diagnostic Interview* » (CIDI), l'actuel questionnaire de référence en matière d'évaluation des troubles mentaux en population générale.(Kessler et Ustun 2004)

Cet outil fait l'objet d'importants travaux pilotés par l'OMS au niveau mondial afin d'améliorer sa pertinence clinique et la comparabilité des troubles affectant la santé mentale à travers les différents pays.(Kessler, Abelson, et al. 2004)(Kessler et Ustun 2004)C'est dans l'enquête *National Comorbidity Survey* (NCS) aux Etats-Unis qu'a eu lieu la première utilisation à grande échelle.(Kessler, Wittchen, et al. 1998)

Dans l'enquête Anadep, présentée après, l'instrument de questionnaire est une version courte du CIDI « *Composite International Diagnostic Interview-short form* » (CIDI-SF) relativement efficace pour représenter les phénomènes décrits par la version longue et qui repose sur une opérationnalisation des critères diagnostiques du DSM-IV pour l'évaluation de l'épisode dépressif majeur.(Sapino, Chan Chee et Beck 2005)

1.1.2 En France

D'après l'enquête Anadep(Sapino, Chan Chee et Beck 2005) menée en 2005 au sein d'un échantillon représentatif de 6498 personnes ayant entre 15 et 75 ans et vivant en France, un pourcentage plus élevé de femmes que d'hommes(respectivement 54 ,5% de femmes et 35,3 % d'hommes) déclarent avoir vécu une période de tristesse ou de perte d'intérêt pendant au moins deux semaines consécutives au cours de leur vie.

Dans ce même échantillon 17,8% des individus aurait vécu au cours de leur vie un épisode dépressif majeur (EDM) tel que défini par le CIDI-SF, c'est-à-dire le symptôme décrit précédemment accompagné d'au moins trois symptômes secondaires et d'un retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

Ce type d'événement est déclaré deux fois plus souvent par les femmes que par les hommes (23,5% contre 12,0%).

Enfin parmi les individus repérés comme ayant eu un EDM au cours de leur vie, 27,8% ont déclaré avoir connu au moins un tel épisode au cours des 12 derniers mois avec une prévalence chez les femmes de plus du double de celle observée chez les hommes (respectivement 7,1% et 2,7%).(Tabl. 1)

	Hommes (n = 2 849)				Femmes (n = 3 649)				Total (n = 6 498)			
	Vie entière		12 derniers mois		Vie entière		12 derniers mois		Vie entière		12 derniers mois	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Épisode dépressif majeur	372	12,0	82	2,7	891	23,5	277	7,1	1 263	17,8	359	5,0
Léger/modéré	206	7,0	49	1,7	413	11,2	111	3,0	619	9,1	160	2,4
Sévère	165	5,0	32	1,0	476	12,3	165	4,1	641	8,7	197	2,6
Trouble dépressif récurrent	122	3,7	36	1,1	402	10,4	123	3,3	524	7,1	159	2,2
Trouble dépressif chronique	—	—	29	0,9	—	—	105	2,5	—	—	134	1,7

Les pourcentages sont redressés sur la structure par sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle et grande région de la population française. Les effectifs ne sont pas redressés.

Tableau 1. Prévalence des troubles dépressifs au cours de la vie et dans les 12 derniers mois selon le sexe.(Sapino, Chan Chee et Beck 2005)

1.1.3 Aux Etats-Unis

Les données épidémiologiques concernant de larges populations sont pour des raisons historiques essentiellement nord-américaines.

Une des enquêtes les plus fréquemment citées sur la prévalence des épisodes dépressifs majeurs dans la population générale est l'enquête *National Comorbidity Survey* (NCS)(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993).

Il s'agit d'une étude du Congrès chargé des troubles psychiatriques aux Etats-Unis visant à fournir des données sur la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences de la morbidité et de la comorbidité psychiatrique.

Le NCS est la première enquête nationale représentative de la population générale des Etats-Unis ayant réalisé un entretien psychiatrique structuré et la première à utiliser les critères de diagnostic du DSM lors d'une enquête à grande échelle.

Entre 1990 et 1992, 8098 répondants d'un échantillon national, âgés entre 15 et 54 ans, ont été interrogés. Le taux de réponse a été de 82,4%.(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)(Kessler RC 1994)

Dans cette étude (Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993) les femmes sont 1,7 fois plus sujettes que les hommes à déclarer des antécédents d'épisodes dépressifs selon le DSM-III-R.

Cette enquête rapporte une prévalence sur la vie égale à 12,7% chez les hommes contre 21,3% chez les femmes (Fig. 1) et une prévalence sur les 12 derniers mois de 7,7% chez les hommes contre 12,9 % chez les femmes.

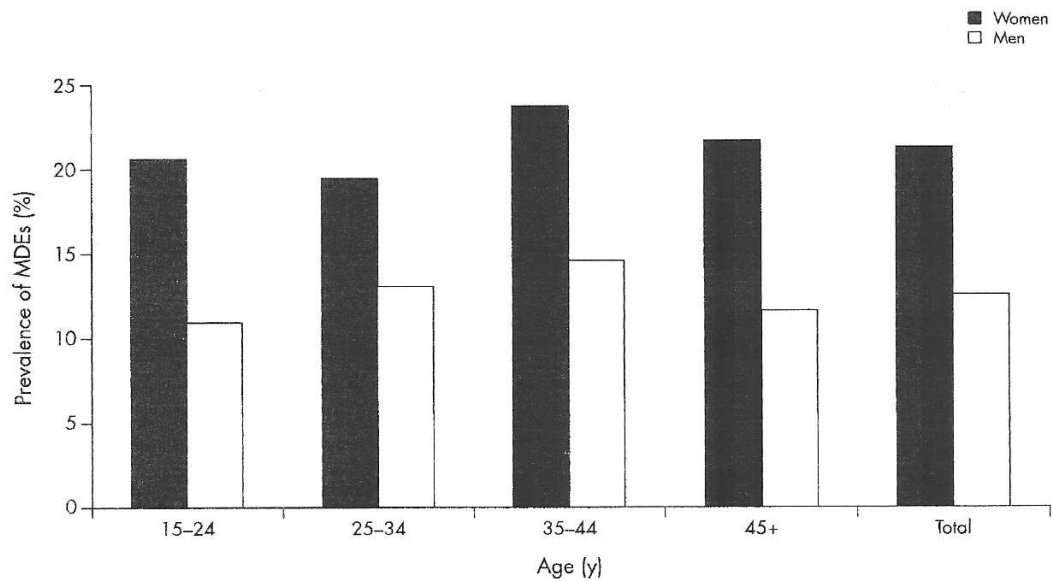


Figure 1. Prévalence des épisodes dépressifs majeurs au cours de la vie aux Etats-Unis fonction du sexe et de l'âge du sujet. Adapté de Kessler et al.(Gorman 2006)

Plus récemment une nouvelle enquête nationale sur les troubles mentaux basée sur l'introduction des critères du DSM-IV a été menée : The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). (Kessler, Berglund, et al. 2003)

Le NCS-R est une interview représentative effectuée aux Etats-Unis auprès de 9090 sujets âgés de 18 ans et plus entre Février 2001 et Décembre 2002. Le taux de réponse a été de 73,0%.

Un nombre de cas significativement élevé au cours de la vie et sur les 12 derniers mois a été noté chez les femmes et non chez les hommes.

Dans cette enquête (Kessler, Berglund, et al. 2003) le degré de dépendance entre le sexe et l'apparition de troubles dépressifs a été calculé.

Chez la femme ce degré est significatif au cours de la vie et sur les douze derniers mois tandis qu'il ne l'est pas chez l'homme. (Tabl. 2)

Correlates	MDD Cases, Odds Ratio (95% CI)		
	Lifetime (n = 9083)	12-Month Among Lifetime (n = 1530)	12-Month Severe Among 12-Month (n = 514)*
Sex			
Female	1.7 (1.5-2.0)†	1.4 (1.1-1.8)†	1.3 (1.0-1.9)
Male	1.0	1.0	1.0
	$\chi^2_1 = 47.8†$	$\chi^2_1 = 9.8†$	$\chi^2_1 = 3.5$

†Significant at the .05 level, 2-sided test.

Tableau 2 extrait du tableau NCS-R (Kessler, Berglund, et al. 2003) représentant, par le biais d'odds ratio, les risques de développer un trouble dépressif majeur en fonction du sexe.

1.1.4 Au niveau mondial

Malgré de nombreux efforts pour comparer les taux de maladies dépressives au travers des différents pays, cette comparaison est parfois problématique car elle repose sur des données publiées dans des études indépendantes utilisant différentes méthodes d'échantillonnage, de diagnostic et d'analyse statistique (Van de Velde, Bracke, et al. 2010) (Weissman, Bland et Canino 1996).

L'utilisation d'études épidémiologiques (Van de Velde, Bracke et Levecque 2010) (Van de Velde, Bracke, et al. 2010) (Weissman, Bland et Canino 1996) (M. Weissman, R. Bland, et al. 1993) qui, au travers de plusieurs pays ont utilisé des méthodes similaires, a rendu possible une telle comparaison.

Les taux de dépression selon le sexe sont ainsi comparés à partir d'enquêtes épidémiologiques effectuées aux Etats Unis, au Canada, en Allemagne et en Nouvelle Zélande. (M. Weissman, R. Bland, et al. 1993)

Ces enquêtes ont utilisé des méthodes d'échantillonnage et de diagnostic similaires. La dépression majeure y est définie telle que dans le DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual - Troisième révision) et les données ont été standardisées par rapport à la distribution de l'échantillon aux Etats Unis (hommes et femmes âgés entre 26 et 64 ans) afin de simplifier la comparaison.

Les taux de dépression majeure sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes et cette tendance est constante dans les quatre pays. (fig 2)

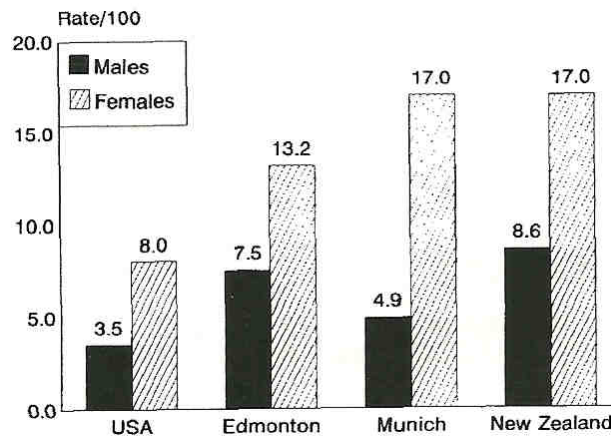


Figure 2. Taux de dépression majeure chez l'homme et chez la femme au travers des quatre pays étudiés.(M. Weissman, R. Bland, et al. 1993)

A plus grande échelle,(Weissman, Bland et Canino 1996) le *Cross-National Collaborativegroup* réunit dans une étude les enquêteurs de 10 pays (Etats-Unis, Alberta, Puerto Rico, France, Allemagne, Italie, Lebanon , Taiwan, Corée, Nouvelle Zelande) où les études épidémiologiques sont toutes basées sur le *Diagnostic Interview Schedule, version III (DIS) and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition (DSM-III)*. Il en résulte des taux d'épisodes dépressifs majeurs allant de 1,5 à Taiwan à 19,0 à Beirut.(Weissman, Bland et Canino 1996)

Dans chaque pays le taux de dépression majeure est plus élevé chez la femme que chez l'homme avec un ratio allant de 1,6 à Beirut et Taiwan à 3,1 en Allemagne de l'ouest. (Tabl. 3)

	Annual Rate/ 100 (SE)†	Lifetime Rate/100 (SE)				Mean Age at Onset, y (SE)
		Overall	Females	Males	F/M Ratio	
United States	3.0 (0.18)	5.2 (0.24)	7.4 (0.39)	2.8 (0.26)	2.6 (.11)	25.6 (0.30)
Edmonton, Alberta	5.2 (0.45)	9.6 (0.60)	12.3 (0.93)	6.6 (0.73)	1.9 (.13)	24.8 (0.52)
Puerto Rico	3.0 (0.49)	4.3 (0.59)	5.5 (0.91)	3.1 (0.72)	1.8 (.29)	29.5 (1.19)
Paris, France	4.5 (0.65)	16.4 (1.16)	21.9 (1.80)	10.5 (1.39)	2.1 (.16)	29.2 (0.52)
West Germany‡	5.0 (1.13)	9.2 (1.50)	13.5 (2.46)	4.4 (1.56)	3.1 (.39)	29.7 (1.18)
Florence, Italy	...	12.4 (1.33)	18.1 (2.16)	6.1 (1.40)	3.0 (.26)	34.8 (1.12)
Beirut, Lebanon	...	19.0 (1.76)	23.1 (2.63)	14.7 (2.25)	1.6 (.19)	25.2 (1.00)
Taiwan	0.8 (0.09)	1.5 (0.12)	1.8 (0.19)	1.1 (0.16)	1.6 (.17)	29.3 (1.04)
Korea	2.3 (0.22)	2.9 (0.24)	3.8 (0.38)	1.9 (0.29)	2.0 (.18)	29.3 (0.88)
Christchurch, New Zealand	5.8 (0.70)	11.6 (0.96)	15.5 (1.51)	7.5 (1.14)	2.1 (.18)	27.3 (0.58)

*Figures standardized to US age and sex distribution.

†Ellipses indicate data not available.

‡Data from former Federal Republic of Germany (West Germany) based on ages 26 to 64 years.

Tableau 3. Taux de dépression au cours d'une vie au travers de 10 pays.(Weissman, Bland et Canino 1996)

De même en Europe une enquête(Van de Velde, Bracke, et al. 2010) a été réalisée en 2010 cherchant à définir la différence entre les sexes dans la dépression au travers de 25 pays Européens et ceci après avoir éliminé les biais de mesure existants. En utilisant les informations de l'ESS-3 (European Social Survey Third Wave) cette enquête tente de combler l'absence de données comparables au travers des différents pays.

L'European Social Survey (ESS) est une enquête académique sociale visant à expliquer l'interaction entre l'évolution des institutions de l'Europe et les attitudes, les croyances et les comportements de ses diverses populations. Dans la ESS-3, la dépression est mesurée avec une version à 8 items de la CES-D (Center of Epidemiological Studies-depression scale).

Comme le montre le tableau ci-après, dans tous les pays, à l'exception de l'Irlande et la Finlande, les femmes interrogées ont un score significativement plus élevé sur l'échelle CES-D 8 que les répondants de sexe masculin.(Van de Velde, Bracke, et al. 2010)

L'impact du modèle utilisé pour éliminer les biais n'a pas modifié le rang des pays face à la dépression et les différences entre les sexes sont confirmées, avec des scores significativement plus élevés chez les femmes que les hommes dans tous les pays, sauf l'Irlande.(Tabl. 4)

	Observed means					latent means					Ranking observed → latent	
	Male		Female		Δ ; p	Male		Female		Δ ; p	Country mean	Gender difference
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		Mean	S.D.	Mean	S.D.			
Austria	13.23	3.77	13.75	4.16	0.53; 0.001	1.34	0.41	1.49	0.41	0.14; 0.000	10 → 10	5 → 8
Belgium	12.74	3.77	14.07	4.34	1.33; 0.000	1.32	0.41	1.56	0.41	0.23; 0.000	9 → 11	18 → 16
Bulgaria	15.25	4.79	16.54	5.02	1.29; 0.000	1.71	0.60	1.91	0.60	0.20; 0.000	22 → 22	17 → 15
Switzerland	12.39	3.14	13.08	3.51	0.69; 0.000	1.17	0.31	1.34	0.31	0.18; 0.000	3 → 4	7 → 11
Cyprus	12.47	3.14	14.02	3.90	1.57; 0.000	1.11	0.29	1.41	0.29	0.30; 0.000	7 → 5	22 → 24
Germany	13.65	3.47	14.49	3.92	0.84; 0.000	1.32	0.37	1.51	0.37	0.19; 0.000	15 → 9	10 → 12
Denmark	12.50	3.12	13.02	3.51	0.53; 0.002	1.12	0.31	1.25	0.30	0.13; 0.000	2 → 1	6 → 6
Estonia	14.32	3.77	15.16	4.14	0.85; 0.000	1.46	0.41	1.63	0.41	0.17; 0.000	17 → 16	11 → 10
Spain	12.86	3.81	14.35	4.53	1.49; 0.000	1.40	0.45	1.67	0.45	0.27; 0.000	12 → 15	21 → 21
Finland	12.82	3.14	13.11	3.48	0.29; 0.057	1.13	0.30	1.26	0.30	0.13; 0.000	5 → 2	2 → 7
France	12.90	3.74	14.25	4.63	1.35; 0.000	1.31	0.41	1.59	0.41	0.28; 0.000	11 → 12	19 → 23
United Kingdom	13.44	4.03	14.16	4.30	0.72; 0.000	1.40	0.43	1.52	0.43	0.13; 0.000	14 → 13	8 → 5
Hungary	16.13	4.98	17.08	5.21	0.95; 0.000	1.91	0.63	2.06	0.63	0.15; 0.000	24 → 25	13 → 9
Ireland	12.84	3.67	12.93	3.61	0.10; 0.579	1.28	0.40	1.31	0.40	0.02; 0.230	4 → 6	1 → 1
Latvia	15.48	3.85	16.21	3.77	0.73; 0.000	1.68	0.45	1.72	0.45	0.05; 0.018	21 → 20	9 → 2
Netherlands	12.71	3.50	13.88	3.95	1.17; 0.000	1.28	0.37	1.47	0.37	0.19; 0.000	8 → 8	16 → 14
Norway	12.04	3.01	12.49	3.22	0.46; 0.002	1.16	0.32	1.25	0.32	0.09; 0.000	1 → 3	3 → 3
Poland	13.92	4.43	15.29	5.15	1.36; 0.000	1.52	0.51	1.78	0.51	0.26; 0.000	16 → 19	20 → 20
Portugal	14.64	3.95	16.47	4.74	1.83; 0.000	1.56	0.47	1.88	0.47	0.33; 0.000	20 → 21	25 → 25
Romania	14.78	3.83	15.92	4.02	1.14; 0.000	1.46	0.42	1.65	0.42	0.19; 0.000	18 → 17	15 → 13
Russian Fed.	15.12	4.35	16.83	4.67	1.71; 0.000	1.70	0.52	1.95	0.52	0.26; 0.000	23 → 23	23 → 19
Sweden	12.46	3.41	13.52	4.15	1.06; 0.000	1.17	0.34	1.42	0.34	0.25; 0.000	6 → 7	14 → 18
Slovenia	13.33	3.28	14.21	4.23	0.88; 0.000	1.33	0.34	1.58	0.34	0.25; 0.000	13 → 14	12 → 17
Slovakia	15.18	3.82	15.69	4.08	0.51; 0.007	1.53	0.41	1.65	0.41	0.13; 0.000	19 → 18	4 → 4
Ukraine	15.69	4.67	17.44	5.07	1.75; 0.000	1.73	0.55	2.00	0.55	0.27; 0.000	25 → 24	24 → 22
Total	13.67	3.96	14.81	4.50	1.14; 0.000	1.40	0.47	1.61	0.55	0.22; 0.000		

Tableau 4 comparant les moyennes CES-D 8 observées chez l'homme et chez la femme au travers de 25 pays européens. (Van de Velde, Bracke, et al. 2010)

Enfin d'après le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association DSM-IV 2000), le risque de présenter un trouble dépressif majeur sur la vie dans la population générale est de 10 à 25% chez la femme et de 5 à 12% chez l'homme avec une prévalence ponctuelle de ce trouble dans la population adulte variant de 5 à 9% pour les femmes contre 2 à 3% chez les hommes. Il est également précisé que ces taux de prévalence ne paraissent être liés ni à l'ethnie, ni à l'éducation, ni aux revenus, ni au statut marital. (American Psychiatric Association DSM-IV 2000)

Outre la comparaison de ces données, un constat récurrent dans la littérature internationale est qu'il existe une prévalence 1,5 à 3 fois plus forte de la dépression chez les femmes comparativement aux hommes. (Burt et Stein 2002) (Martenyi, et al. 2001) (Gérard et Guedj 2003) (Gorman 2006) (Merkatz, et al. 1993) (Soares et Zitek 2008) (Van de Velde, Bracke et Levecque 2010)

1.2 Symptomatologie

La différence entre les sexes semble avoir également une influence sur l'expression clinique de la dépression. Tandis que les hommes présentent le plus souvent les symptômes classiques de la dépression, telles que l'insomnie et la perte d'appétit, les femmes sont plus prédisposées à souffrir de dépression avec caractéristiques atypiques. Celle-ci se caractérise par une réactivité de l'humeur et les principaux symptômes sont la tendance à trop manger, l'hypersomnie, l'impression de membres de plomb et la présence d'une sensibilité extrême au rejet dans les relations interpersonnelles.(Tabl. 5)(Burt et Stein 2002)(Gérard et Guedj 2003)(American Psychiatric Association DSM-IV 1996)

Women with major depression are more likely than men to
Have atypical symptoms (mood reactivity, hypersomnia,
hyperphagia, leaden paralysis, rejection sensitivity)
Report more symptoms
Have a seasonal pattern of depression
Experience comorbid anxiety
Have a family history of psychiatric disorders
Attempt suicide
Have failed suicide attempts
Report recent stressful life events
Develop depression after a major stressor
Become depressed in response to sex-related hormonal changes

Tableau 5 représentant les caractéristiques de la dépression chez la femme d'après(Burt et Stein 2002)

Le DSM-IV décrit les troubles dépressifs majeurs avec caractéristiques atypiques comme touchant deux à trois fois plus les femmes.(American Psychiatric Association DSM-IV 1996)

D'après l'enquête Anadep(Sapino, Chan Chee et Beck 2005), les femmes présentent plus de symptômes qui accompagnent la période de tristesse ou d'anhédonie. Tous les symptômes ont été déclarés systématiquement plus souvent par les femmes que par les hommes, les différences significatives concernant notamment les fluctuations de poids, l'épuisement et les pensées de mort récurrentes alors qu'elles n'apparaissent pas significativement différentes pour les troubles du sommeil et les problèmes de concentration.(Tabl. 6)(Sapino, Chan Chee et Beck 2005)

	Hommes n = 523		Femmes n = 1196		p	Total n = 1719	
	n	%	n	%		n	%
Perte d'intérêt	357	68,6	885	73,7	*	1 242	72,0
Prise ou perte de poids ≥ 5 kg	183	35,1	574	45,2	***	757	41,7
Sommeil difficile	373	72,2	911	75,6	ns	1 284	74,5
Épuisement, manque d'énergie	416	79,8	1 091	92,4	***	1 507	88,1
Problèmes de concentration	436	83,7	1 033	86,1	ns	1 469	85,3
Perte de confiance	342	65,2	847	71,2	*	1 189	69,1
Pensées de mort récurrentes	335	63,7	854	70,5	**	1 189	68,2
Nombre de symptômes secondaires					***		
Moins de 3 symptômes	60	10,8	53	4,1		113	6,4
3-4 symptômes	142	28,1	286	24,9		428	26,0
5 symptômes et plus	321	61,1	857	71,0		1 178	67,6

: p<0,05; **: p<0,01; *** : p<0,001; ns : non significatif. Les pourcentages sont redressés sur la structure par sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle et grande région de la population française. Les effectifs ne sont pas redressés.

Tableau 6 représentant la distribution des symptômes selon le sexe.(Sapino, Chan Chee et Beck 2005)

Une enquête menée sur les symptômes dépressifs auprès d'un échantillon de 1766 personnes âgées de 18 à 69 ans et ayant toutes souffert d'un épisode dépressif majeur dans l'année (CIDI) montre là aussi de manière significative un nombre plus élevé de symptômes déclarés chez la femme.(Romans, et al. 2007)

Cette étude(Romans, et al. 2007) rapporte également des différences significatives pour divers symptômes dont les plus grandes furent trouvées pour l'item « appétit augmenté » (15,5% vs 10,7%) et « souvent en larmes » (82,6% vs 44,0%). De plus petites différences mais statistiquement significatives ont été notées pour les items « pertes d'intérêt » et « pensée de mort ».

On retrouve dans une autre enquête(Burt et Stein 2002) menée auprès de 170 patients ambulatoires diagnostiqués avec une dépression majeure, le fait que les femmes souffrant d'un trouble dépressif présentent plus fréquemment que les hommes un trouble du comportement alimentaire pouvant se traduire par une augmentation de l'appétit, une prise de poids et une forte envie de sucres.

Il est noté également une tendance plus importante à déclarer des symptômes tels que l'anxiété ou à connaître des dépressions saisonnières et associées à des périodes de stress.(Burt et Stein 2002)

1.3 Taux d'incidence des épisodes au cours de la vie

Concernant la dépression, l'écart de taux noté entre les sexes émerge à la jeune adolescence, la puberté et s'annihile à la ménopause.(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)(Mazure, Keita et Blehar 2002)(Stahl 2002)

Dans l'enquête du NCS(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)cette différence est la plus prononcée au moment de la jeune adolescence.

Un pic du taux de premier épisode est observé chez la femme durant toute la période d'activité génitale avec une prévalence maximale vers 30 ans (Burt et Stein 2002) et se terminant au-delà de 45 ans.En dehors de cette période les taux de dépression observés chez l'homme et la femme se rejoignent.(Stahl 2002)

Comme le montre le tableau suivant tiré de l'enquête NCS(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)le taux d'incidence des épisodes dépressifs au cours de la vie augmente avec l'âge jusqu'à l'âge de 45 ans et régresse parmi les sujets plus âgés. Les résultats montrent que cela est vrai pour les hommes et les femmes.(Tabl. 7)

Sex	Age	Lifetime		12-month		12-month/ lifetime	
		%	SE	%	SE	%	SE
Males	15-24	11.0	1.8	9.5	1.7	86.4	3.5
	25-34	13.1	1.3	7.9	1.2	60.6	5.0
	35-44	14.7	1.6	8.1	1.4	55.4	4.9
	45+	11.8	1.9	4.0	1.0	33.6	7.2
	Total	12.7	0.9	7.7	0.8	60.1	3.1
Females	15-24	20.8	1.9	16.3	1.9	78.4	3.8
	25-34	19.4	1.3	11.6	1.3	59.6	4.6
	35-44	23.8	1.9	12.7	1.5	53.4	3.5
	45+	21.8	2.3	11.0	1.6	50.6	5.2
	Total	21.3	0.9	12.9	0.8	60.5	1.9
Total	15-24	15.7	1.3	12.8	1.4	81.3	3.1
	25-34	16.5	0.9	9.9	0.9	60.0	3.6
	35-44	19.2	1.4	10.4	1.1	54.2	2.9
	45+	16.7	1.5	7.4	1.1	44.5	4.9
	Total	17.1	0.7	10.3	0.6	60.3	1.8

Tableau 7. Taux de dépression par tranche d'âge et par sexe.(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)

Cette étude(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)permet de constater qu'il n'y a aucune différence d'âge moyen d'apparition d'un épisode dépressif majeur entre les sexes mais que les femmes ont un risque plus élevé que les hommes dès l'âge de 10 ans et ce jusqu'à la cinquantaine.

(Fig. 3)

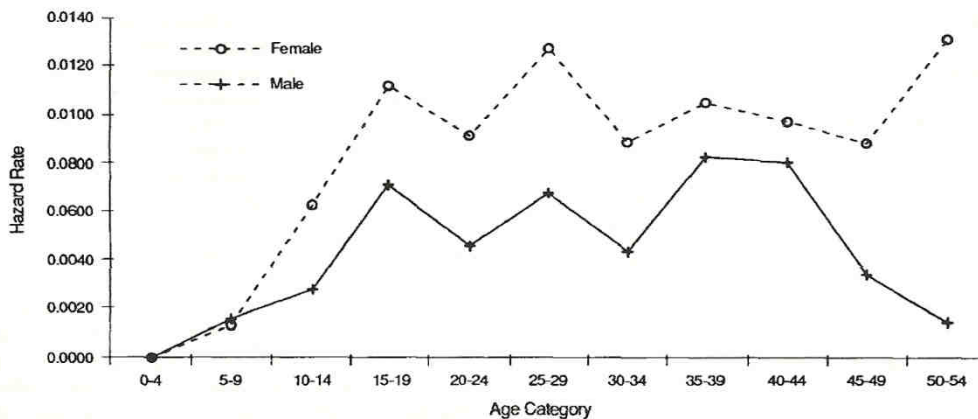


Figure 3. Taux de dépression majeure par âge et sexe.(Kessler, Mc Gonagle et Swartz 1993)

Il est à noter que la forte divergence des tendances dans la gamme d'âge 50-54 ans est basé sur un échantillon très restreint et que ces tendances ne sont pas fiables.

L'évolution du taux d'incidence avec l'âge, tel que décrit précédemment, soulève la question du rôle éventuel des facteurs biologiques, notamment des hormones sexuelles.(Burt et Stein 2002)(Gérard et Guedj 2003)(Mazure, Keita et Blehar 2002)(Noble 2005)(Soares et Zitek 2008)

Partant de l'hypothèse que les hormones pourraient jouer un rôle dans l'apparition des épisodes dépressifs au cours de la vie,Stahl la compare pour chacun des sexes aux fluctuations hormonales.(Stahl 2002)

Chez l'homme l'incidence augmente au cours de la puberté puis stagne tout au long de la vie, ceci malgré la déclin constant du taux de testostérone à partir de l'âge de 25 ans. (Fig.4)

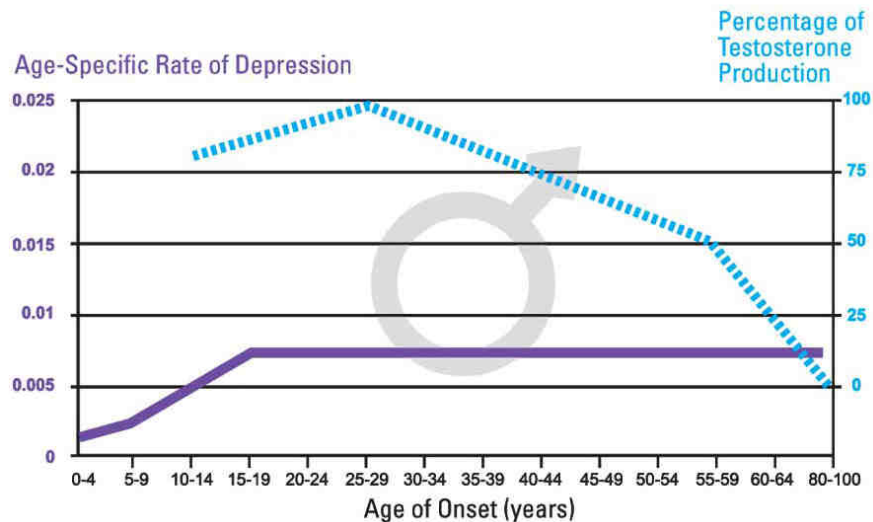


Figure 4. Taux de dépression spécifiquement lié à l'âge comparé à la production de testostérone au cours de la vie de l'homme. (Stahl, Spécificité de la psychopharmacologie fonction du genre 2002)

Tandis que chez la femme l'incidence de la dépression suit des modifications tout au long du cycle de la vie correspondant aux fluctuations des taux d'œstrogène. (Fig. 5)

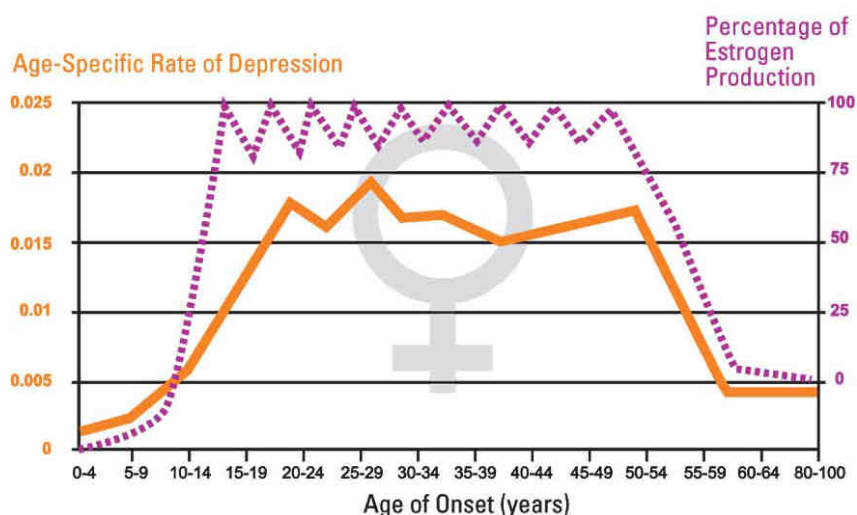


Figure 5. Taux de dépression spécifiquement lié à l'âge comparé à la production d'œstrogènes au cours de la vie d'une femme. (Stahl, Spécificité de la psychopharmacologie fonction du genre 2002)

1.4 Réponse au traitement antidépresseur

1.4.1 Différences entre les sexes

On a longtemps pensé que les hommes et les femmes répondaient de la même manière aux traitements utilisés dans les troubles de l'humeur. Quelques études (Hamilton, Grant et Jensvold 1996) (Kornstein, et al. 2000) (Martenyi, et al. 2001) tentent de démontrer aujourd'hui qu'il existe des différences de réponse aux traitements psychotropes en fonction du sexe et de la classe pharmacologique utilisée.

1.4.1.1 IMAOs

Dans l'étude de M Quitkin F et al. (Quitkin, et al. 2002) les données de 1746 patients ont été analysées afin de déterminer si le sexe et l'âge affectaient la réponse aux antidépresseurs tricycliques, aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs), ou à la fluoxétine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ISRS). Les échelles de variation utilisées afin de mesurer l'efficacité des traitements sont l'échelle de dépression de Hamilton à 21 items, l'échelle de sévérité et d'amélioration CGI (Clinical Global Impression) et l'échelle SCL-90 (Symptoms check list).

Les IMAOs ont été étudiés dans cinq essais en double aveugle, contrôlés contre placebo sur un total de 363 sujets et parmi lesquels 210 étaient des femmes. Les médicaments étudiés dans ces essais étaient la phénelzine, la tranylcypromine (IMAOs de référence aux Etats Unis, non disponibles sur le marché français) et la sélégiline (non utilisé comme antidépresseur en France mais au Canada et aux Etats-Unis).

Les jeunes femmes (n = 98) avaient une réponse supérieure, par rapport aux jeunes hommes (n = 74). Il n'y avait aucune preuve d'une différence de réponse entre les hommes âgés (n = 19) et les femmes âgées (n = 19). Cependant, parce que 19 sujets seulement ont été inclus dans chaque groupe, l'analyse est insuffisante.

Le résultat indique une différence d'efficacité des IMAO entre les hommes et les femmes, les femmes présentant un taux de réponse plus important à ce traitement.

1.4.1.2 Antidépresseurs tricycliques

Les essais sur les tricycliques de l'étude citée ci-dessus (Quitkin, et al. 2002) incluent un total de 602 sujets dont 312 d'entre eux ont reçu le traitement antidépresseur et 290 un placebo. Les antidépresseurs utilisés dans ces essais sont l'imipramine et la desipramine (dont la commercialisation a été arrêtée en France en 2003).

Les résultats du traitement antidépresseur tricyclique pour les quatre groupes (fonction de l'âge et du sexe) étaient assez similaires. Aucune différence n'a été trouvée pour les hommes (n = 109) et les femmes (n = 146) de moins de 50 ans ou pour les hommes (n = 28) et les femmes (n = 29) de 50 ans ou plus. La réponse des femmes âgées a été supérieure à celle des femmes plus jeunes. Les hommes, quel que soit leur âge, ne présentaient pas de différence dans les résultats.

Une étude plus récemment menée par Wohlfarth en 2004 (Wohlfarth, et al. 2004) a intégré 32 études soumises entre 1979 et 1991 à la commission d'évaluation des médicaments dans le cadre d'un dossier d'enregistrement pour les différents médicaments en cours de développement. Les études se composaient de trois branches de traitement: un composé expérimental, un contrôle actif (antidépresseurs tricycliques), et un placebo.

Parmi les 32 études présentées, deux n'avaient aucune information sur le sexe des répondants et, par conséquent ont dû être exclues de l'analyse. Sur les 30 autres études ont été inclus un total de 3886 patients, dont 60% étaient des femmes, et 40% étaient des hommes. La majorité des femmes avait moins de 50 ans.

L'imipramine a été le comparateur actif dans 27 des 30 études et l'amytritptiline le comparateur actif dans les trois autres.

Les résultats en termes d'efficacité ont été mesurés grâce à l'échelle de variation de Hamilton.

Aucune n'a souligné de différence de genre dans la réponse aux antidépresseurs tricycliques. L'estimation (par méta-analyse) de l'efficacité de ces derniers, versus placebo, a été similaire entre les hommes et les femmes.

Ces résultats corroborent ceux de Quitkin et al., vus précédemment, cette fois-ci sur un échantillon plus large et au sujet de deux antidépresseurs possédant l'AMM en France.

1.4.1.3 ISRSs

Entre 1996 et 2003, un centre de recherche clinique à Washington a coordonné 29 essais cliniques randomisés, en double aveugle, d'antidépresseurs chez les patients adultes réunissant les critères du DSM-IV pour des dépressions d'intensité modérée à sévère.

A partir de cela et pour explorer plus avant les différences potentielles entre les sexes en ce qui concerne la réponse aux médicaments Khan, Amy, Brodhead et al. (Khan, et al. 2005) ont effectué une méta-analyse basée sur les données de ces 323 patients traités par placebo, ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline, le citalopram, l'escitalopram) ou IRSNa (venlafaxine) au cours de ces essais cliniques.

Les analyses ont révélé des différences significatives lors de la prise d'un ISRS entre hommes et femmes en termes d'améliorations des scores sur l'échelle de Hamilton à 17 items (HAM-D-17) et l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg (MADRS). Le traitement par ISRS était plus efficace chez les femmes.

Le résultat n'a pas indiqué de différences significatives entre les hommes et les femmes recevant l'IRSNa.

Les résultats n'ont pas non plus conduit à des différences significatives entre les hommes et les femmes recevant le placebo.

L'objectif de cette étude était d'examiner si les hommes et les femmes répondaient de façon similaire aux différentes classes d'antidépresseurs (ISRS et IRSNa). Leur conclusion renforce les études antérieures (Kornstein, et al. 2000) et postérieures (Young et al. 2009) qui suggèrent que les hommes et les femmes montrent une réponse différente aux ISRS. L'ampleur de la réponse aux ISRS a été deux fois plus élevée chez les femmes comparativement aux hommes.

En 2009 l'analyse réalisée par Young et al. (Young et al. 2009) a été conçue pour déterminer s'il existait, en fonction du sexe, des réponses différentes au traitement antidépresseur par citalopram (ISRS). Cette analyse utilise les données de l'étude Sequenced Treatment Alternative to Relieve Depression (* STAR D), la plus grande étude sur la dépression majeure jamais réalisée aux Etats-Unis et la plus importante à aborder les différences entre les sexes dans le traitement de la dépression. Brièvement, STAR*D vise à définir de façon prospective lequel parmi plusieurs traitements est le plus efficace chez des patients ambulatoires souffrant de troubles dépressifs majeurs et qui présentent un résultat clinique insatisfaisant suite à un traitement initial ou, si nécessaire, à un traitement ultérieur.

Basé sur l'échelle de Hamilton à 17 items (critère principal) les femmes étaient significativement plus susceptibles d'obtenir une rémission sous citalopram que les hommes (29,4% vs 24,1%).

1.4.1.4 ISRS versus Antidépresseurs Tricycliques

Une étude randomisée (Kornstein, et al. 2000), en double aveugle pilotée par Kornstein et al. a évalué les différences entre les sexes dans la réponse au traitement par imipramine (antidépresseur tricyclique) et sertraline (ISRS). A chaque visite, les échelles d'évaluation suivantes ont été utilisées: l'échelle de dépression de Hamilton à 24 items, l'échelle de sévérité et d'amélioration CGI, et l'inventaire de dépression de Beck.

L'analyse de la réponse montre une interaction statistiquement significative entre les sexes et le traitement, avec le taux de réponse le plus élevé en fin d'étude (dernière visite) observé chez les femmes qui ont pris la sertraline et les hommes qui ont pris l'imipramine.

Les femmes (n=400) ont mieux répondu à la sertraline qu'à l'imipramine (57% vs 46%), tandis que les hommes (n=235) ont mieux répondu à l'imipramine (62% vs 45%).

Une étude semblable a consisté à comparer l'effet de la maprotiline (antidépresseur tricyclique) et la fluoxétine (IRSS) fonction du sexe. (Martenyi, et al. 2001) Il s'agit d'une étude multicentrique menée dans quatre centres d'études en ex-Yougoslavie.

Les mesures d'efficacité comprennent le classement sur l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items (HAMD 17) et l'échelle CGI-S de sévérité clinique.

Des différences significatives ont été observées entre les femmes traitées par fluoxétine et celles traitées par maprotiline et mesurées aussi bien par les variations sur l'échelle de Hamilton que sur l'échelle CGI-S. Aucune différence significative n'a été observée entre les hommes traités par fluoxétine et ceux traités par maprotiline et ce d'après l'échelle de Hamilton et CGI-S.

L'ensemble des résultats des études précédemment citées concernant l'influence du sexe sur la réponse aux différents antidépresseurs peut être résumé comme suit : (Tabl. 8)

Class	Response: Male vs female
Monoamine oxidase inhibitors	M<F
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	M=F
Selective serotonin reuptake inhibitors	Age <50: M< F Age ≥50: M=F
Tricyclic antidepressants	M=F

Tableau 8. Différence entre les sexes dans la réponse aux antidépresseurs.(Marsh, Deligiannidis et al. 2010)

Toutefois si certaines études tendent à démontrer qu'il existe une différence de réponse aux traitements antidépresseurs, fonction de la classe pharmacologique utilisée et du sexe des sujets traités, d'autre trouvent des résultats contraires.

Ainsi dans son étude Quitkin et al.(Quitkin, et al. 2002) (citée précédemment) constatent que peu importe l'âge, les hommes et les femmes ont des taux équivalents de réponse aux antidépresseurs tricycliques et à la fluoxétine.

Une autre étude menée par le Danish University Antidepressant Group(Hildebrandt, et al. 2003) a analysé rétrospectivement cinq semaines de données sur 292 patients hospitalisés (196 hommes, 96 femmes) qui avaient participé à une étude randomisée en double aveugle. Le traitement standard était la clomipramine (Tricyclique) et les comparateurs étaient le citalopram, la paroxétine (ISRSs), et le moclobémide (IMAO A sélectif).

Les hommes et femmes ont eu des taux de rémission similaires lorsqu'ils ont été traités avec la clomipramine, et des taux de rémission significativement plus élevée avec la clomipramine qu'avec les comparateurs.

L'obligation relativement récente d'inclure des femmes en âge de procréer dans les études de santé mentale et dans les essais cliniques pharmaceutiques a permis de mettre l'accent sur de potentielles différences entre les sexes dans les maladies psychiatriques.

Ainsi un nombre croissant de journaux spécialisés se concentre sur la relation existant entre le sexe et la réponse aux traitements.

Toutefois les moyens et le nombre d'études se concentrant sur cette relation restent faibles. Plus d'études sont nécessaires pour attester de l'existence ou non d'une différence entre hommes et femmes dans la réponse aux traitements antidépresseurs. Pour l'instant, en raison de ces informations contradictoires, il est impossible de savoir si ces différences existent réellement.

Il faut noter, cependant, que la réponse à cette question pourrait ne pas avoir beaucoup d'effet sur le choix des médecins en termes de prescription.

En effet les ISRS sont souvent prescrit en première intention, en raison de leurs moindres effets secondaires et de leur meilleure tolérance par rapport aux tricycliques et IMAOs.

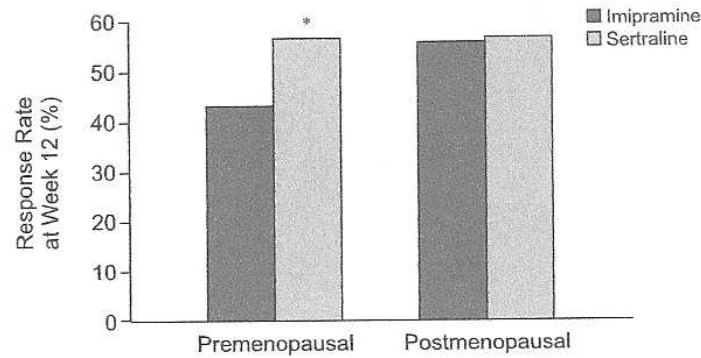
1.4.2 Influence de l'âge et de l'état hormonal

Selon plusieurs études, il semblerait que les différences de réponse aux traitements antidépresseurs, lorsqu'elles existent, ne s'appliqueraient pas aux femmes ménopausées.

Quelques-unes ont donc cherché à étudier ce phénomène en prenant en compte le statut ménopausique ou l'âge dans l'analyse de leurs données.(Kornstein, et al. 2000)(Martenyi, et al. 2001)(Thase, et al. 2005)

Sur les 400 femmes de l'étude de Kornstein citée précédemment, 301 étaient pré-ménopausées, 74 étaient post-ménopausées et 25 dont l'état ménopausique n'a pu être déterminé.(Kornstein, et al. 2000)

L'analyse de la réponse fonction de l'état ménopausique a montré que les femmes pré-ménopausées répondaient significativement plus au traitement par sertraline qu'au traitement par imipramine (57% vs 43%) tandis que les taux de réponse à la sertraline et à l'imipramine chez les femmes ménopausées sont similaires (57% vs 56%). (Fig. 6)



^aData from Kornstein et al.²⁷

^bLast observation carried forward; intention to treat. Response defined as a decrease in Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) score of 50% or more from baseline to endpoint, and a HAM-D score of 15 or less, and a Clinical Global Impressions Scale–Severity score of 3 or less, and a Clinical Global Impressions Scale–Improvement score of 1 or 2.

* $p = .01$, response rate for the sertraline-treated group vs. response rate for the imipramine-treated group.

Figure 6. Réponse au traitement par Imipramine et par Sertraline dans la dépression en fonction de l'état ménopausique, interprétation graphique des résultats de l'étude Kornstein et al. 2000.(L. Cohen 2003)

De même les hommes et les femmes de l'échantillon(Kornstein, et al. 2000) ont été répartis selon leur âge en sous-groupe de moins de 40 ans, entre 40 et 50 ans et enfin de plus de 50 ans.

Pour les hommes, les taux de réponse à l'imipramine ont été trouvés, de manière cohérente, plus élevés que les taux de réponse à la sertraline dans tous les groupes d'âge, mais les différences n'ont pas atteint une significativité statistique.

Pour les femmes, les taux de réponse à la sertraline et à l'imipramine ont été à peu près identiques dans les groupes d'âge > 40ans et 40-50 ans, alors que le taux de réponse à la sertraline et à l'imipramine dans les <40ans était de 61% et de 40% respectivement, et la différence était statistiquement significative. Il est à noter que la quasi-totalité des femmes de ce sous-groupe étaient en pré-ménopause, ce qui confirme les résultats précédents.

Dans ce même contexte, l'investigation de Martenyi et al.(Martenyi, et al. 2001) a comparé l'effet de l'âge sur la réponse à la fluoxétine et à la maprotiline. Les femmes de moins de 44 ans ont significativement mieux répondu à la fluoxétine qu'à la maprotiline tel qu'évalué par le changement des scores sur l'échelle de notation de Hamilton. Tandis qu'aucune différence significative n'a été observée chez les femmes de plus de 44ans. Aucune différence similaire n'a été détectée entre les groupes traités par fluoxétine et ceux traités par maprotiline chez les hommes.(Fig. 7)

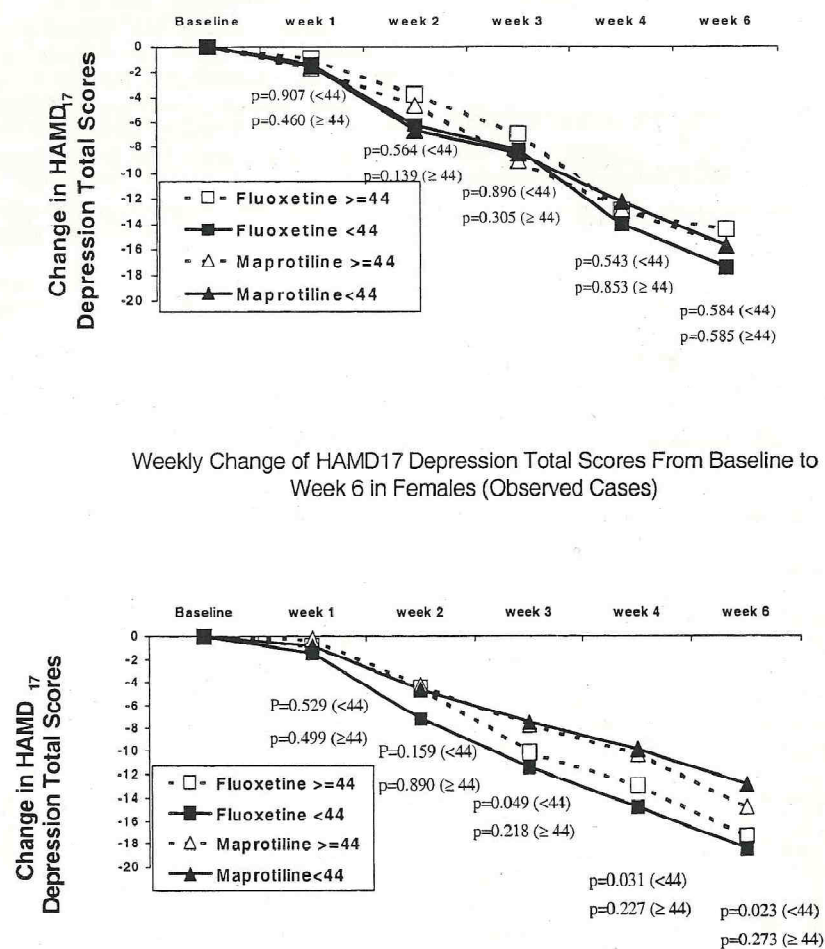


Figure 7. Variations hebdomadaires du score HAMD 17 chez les hommes (en haut) et les femmes (en bas) fonction de l'âge.(Martenyi, et al. 2001)

Concernant les mesures par variation sur l'échelle CGI-S, les femmes de moins de 44 ans traitées par fluoxétine ont montré une amélioration significativement plus importante à la 3ème et 4ème semaine de traitement que les femmes traitées par maprotiline du même groupe d'âge. À la semaine 6, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Les traitements par fluoxétine et maprotiline n'ont pas montré de différences significatives d'efficacité selon l'échelle CGI-S chez les femmes de 44 ans et plus.

Aucune interaction n'a été observée dans le groupe des hommes entre les groupes traités par les différents traitements et l'âge des patients.

Les résultats d'une analyse groupée de huit essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité de la venlafaxine (IRSNa) et de la fluoxétine, paroxétine ou fluvoxamine (ISRSs) (Thase et Enthsuah 2001) ont indiqué que la thérapie à base de venlafaxine entraînait des taux de rémission significativement plus élevés que la thérapie avec un des ISRS précédemment cités. Chaque étude a été réalisée en double-aveugle, en groupes parallèles de conception pour comparer la venlafaxine (à libération immédiate, n = 474; à libération prolongée, n = 377) et l'un des trois IRSS: fluoxétine (n = 554), paroxétine (n = 160), ou fluvoxamine (n = 34). Quatre des sept études ambulatoires incluaient un groupe placebo (n = 446); l'unique essai hospitalier (n = 68) n'en a pas.

Cependant, les interactions liées au sexe par groupe d'âge n'ont pas été évaluées. Par conséquent, les données ont été réexaminées dans la présente enquête (Thase, et al. 2005) après stratification du groupe d'étude en fonction de l'âge (<50 et > 50 ans) afin d'approximer le statut non ménopausée et ménopausée.

Les échelles d'évaluation utilisées sont l'échelle HAM-D, CGI-S et l'échelle de dépression MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale).

En ce qui concerne les effets des traitements spécifiques, les taux de rémission à travers les sous-groupes d'âge et de sexe traités par la venlafaxine ont varié de 41% à 48% et ne différaient pas significativement.

En revanche, la comparaison des taux de rémission des groupes traités par ISRS a révélé une interaction significative entre le traitement et le sexe. Plus précisément, alors que les femmes les plus âgées n'avaient que 28% de chances de rémission par un ISRS, les jeunes femmes et les hommes des deux groupes d'âge avaient des taux de rémission significativement plus élevés (36%, 36% et 35% respectivement).(Tabl. 9)

Subgroup	Women			Men		
	PBO ^a	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT –	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA ^b	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	35% (9/26)	44% (15/34)	NA	NA	NA

^aPBO, placebo; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; VEN, venlafaxine; HRT, hormone replacement therapy.
^bNA, nonapplicable.

Tableau 9. Efficacité relative de la venlafaxine et des ISRSs: taux de rémission fonction de l'âge et du sexe.(Thase, et al. 2005)

En ce qui concerne l'efficacité relative de la venlafaxine et des ISRS, les différences en termes de rémission ont été modestes chez les hommes des deux groupes d'âge et chez les femmes les plus jeunes.

Parmi les femmes plus âgées, cependant, la différence dans le taux de rémission a été de 20% et favorisait la venlafaxine.

Discussion :

Certaines recherches citées précédemment ont suggéré une variation liée à l'âge et à l'état ménopausique dans la réponse des femmes à différents types d'antidépresseurs. Plus précisément, les jeunes femmes sembleraient mieux répondre aux IMAO et aux ISRS, tandis que les hommes et les femmes âgées auraient tendance à avoir des réponses relativement meilleures aux antidépresseurs tricycliques (ATC).

Une des différences majeures entre ces classes d'antidépresseurs est l'action au niveau des neurotransmissions, exclusivement sérotoninergique pour les ISRS alors que les ATC ont des effets principalement noradrénergiques.

Toutes les études, toutefois, ne s'accordent pas au sujet de ces conclusions et c'est pourquoi il serait intéressant de pousser plus loin les recherches en multipliant les études concernant les hypothèses du facteur hormonal dans la dépression et dans la réponse à certains antidépresseurs.

2. Episodes dépressifs de la femme et les fluctuations hormonales associées

En se basant sur la perspective que la biologie peut expliquer, en partie, la plus forte prévalence de la dépression chez les femmes, des chercheurs ont mis l'accent sur le rôle des hormones sexuelles dans l'apparition de certains épisodes dépressifs chez celles-ci.

La correspondance entre le début de la vie hormonale et l'augmentation du taux d'incidence de ces épisodes suggèrent que les hormones sexuelles pourraient contribuer à l'émergence des troubles dépressifs chez la femme.

Un intérêt tout particulier est porté sur l'interaction entre les hormones sexuelles et la modulation de certains neuromédiateurs comme la sérotonine, entraînant une plus grande sensibilité des femmes à des facteurs psychosociaux, environnementaux, ou physiologiques et à développer une dépression.

Cette hypothèse est étayée par des données indiquant que les épisodes dépressifs chez la femme sont associés à des périodes où les hormones gonadiques sont en pleine mutation, principalement durant la période prémenstruelle, la période post-partum et l'initiation de la ménopause.(Mazure, Keita et Blehar 2002)(Gérard et Guedj 2003)(Noble 2005)(Soares et Zitek 2008)

2.1 Syndrome prémenstruel

2.1.1 Définition

L'idée d'une association entre troubles menstruels et troubles psychologiques est très ancienne et l'histoire du concept de "Syndrome prémenstruel" retrace l'évolution des connaissances médicales au sujet des rapports entre le cycle menstruel, le système nerveux central et l'histoire psychoaffective de la femme.

En 1890, le psychiatre français S. Icard édite un ouvrage ("La femme pendant la période menstruelle") contenant une étude clinique détaillée des rapports entre troubles psychiques et cycle menstruel. Il rapporte de nombreuses observations cliniques et différencie déjà les symptômes essentiels du syndrome prémenstruel (SPM): "La menstruation s'annonce pendant huit jours par des coliques, des picotements aux seins, des maux de tête. La fille devient méchante, irascible, furieuse à la moindre objection. L'époque terminée, tout rentre dans l'ordre".

Quelques dizaines d'années plus tard, l'article de Frank "The hormonal causes of premenstrual tension" (1931) marque la véritable entrée du syndrome prémenstruel dans le monde de la recherche médicale en évoquant pour la première fois l'existence d'une relation entre cycle menstruel et troubles thymiques.

En 1953, R. Greene et K. Dalton utilisent pour la première fois la notion de "Premenstrual Syndrome". Celle-ci sera largement acceptée, pendant plus de trente ans, par la presse spécialisée.

En 1987 avec le DSM-III-R le terme de LLPDD (late luteal phase dysphoric disorder) apparaît. Il sera remplacé par le terme de PMDD (premenstruel dysphoric disorder) ou TDPM (trouble dysphorique prémenstruel) avec l'arrivée de la 4^{ème} version du DSM. (Tabl. 10)

A. Au cours de la plupart des cycles menstruels de l'année écoulée, cinq ou plus des symptômes suivants ont été présents la plupart du temps lors de la dernière semaine de la phase lutéale. Ils se sont améliorés au cours des premiers jours de la phase folliculaire et sont demeurés absents pendant la première semaine après les règles.

L'un des symptômes doit être 1), 2) ou 3) :

- 1) Humeur dépressive marquée, sentiments de désespoir ou autodépréciation (idées de dévalorisation).
- 2) Anxiété marquée, tensions, impression d'être nouée, tendue, nerveuse.
- 3) Labilité émotionnelle marquée (p. ex., brusque sentiment de tristesse, envie de pleurer, hypersensibilité au rejet).
- 4) Colère ou irritabilité marquée et persistante ou augmentation des conflits interpersonnels.
- 5) Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles (p. ex., travail, école, amis, loisirs).
- 6) Difficultés subjectives à se concentrer.
- 7) Léthargie, fatigabilité excessive ou perte d'énergie marquée.
- 8) Modifications marquées de l'appétit, hyperphagie, envie impérieuse de certains aliments.
- 9) Hypersomnie ou insomnie.
- 10) Sentiment d'être débordée ou de perte de contrôle.
- 11) Autres symptômes physiques tels que tension ou gonflement des seins, céphalées, douleurs articulaires ou musculaires, impression d'« enfler », prise de poids.

N.B. : Au cours du cycle menstruel, la phase lutéale correspond à la période comprise entre l'ovulation et le début des règles. Chez les femmes non réglées (p. ex., en cas d'hystérectomie), la datation des phases lutéales et folliculaires peut nécessiter le dosage des hormones circulantes.

B. La perturbation interfère nettement avec le travail ou l'activité scolaire, les activités sociales habituelles et les relations avec les autres (p. ex., évitement des activités sociales, diminution de la productivité ou de l'efficacité au travail ou à l'école).

C. La perturbation ne correspond pas seulement à l'exacerbation des symptômes d'un autre trouble comme un trouble dépressif majeur, un trouble panique, un trouble dysthymique ou un trouble de la personnalité (bien qu'elle puisse se surajouter à chacun de ces troubles).

D. Des évaluations quotidiennes prospectives réalisées pendant au moins deux cycles symptomatiques consécutifs doivent confirmer la présence des critères A, B et C (avant cette confirmation, le diagnostic peut être porté à titre provisoire).

Le caractère cyclique des symptômes doit être confirmé de manière prospective par des évaluations quotidiennes des symptômes pendant au moins deux mois consécutifs. Les cotations quotidiennes des symptômes doivent être effectuées par la femme et peuvent l'être également par quelqu'un vivant avec elle.

Tableau 10. Critères diagnostiques du TDPM d'après le DSM-IV. (Gérard et Guedj 2003)

2.1.2 Prévalence

Les enquêtes épidémiologiques (Angst, et al. 2001) (Endicott 2000) (Wittchen, et al. 2002) ont été relativement nombreuses et ont porté sur la détermination de la prévalence et sur le taux de comorbidité du TDPM.

Les recherches effectuées ont donné, cependant, des résultats forts discordants en raison de problèmes méthodologiques qui étaient en rapport avec la définition diagnostique du syndrome, l'appréciation des symptômes et le type de population étudiée.

Toutefois on estime que plus de 75% des femmes rapportent des signes mineurs au cours de la période prémenstruelle, 20 à 50% des signes majeurs et 3 à 8% des femmes des signes majeurs et un handicap fonctionnel, remplissant les critères diagnostiques du DSM-IV. (Endicott 2000) (Angst, et al. 2001) (Gérard et Guedj 2003) (Mazure, Keita et Blehar 2002)

Une étude (Wittchen, et al. 2002) portant sur 1488 femmes âgées de 14 à 24 ans et qui ont été suivies prospectivement pendant 48 mois a démontré une prévalence sur 12 mois de 5,8% et une incidence cumulative de 7,4%. Cette même étude a révélé que les femmes avec un trouble dysphorique prémenstruel étaient susceptibles de développer des comorbidités psychiatriques. (Tabl. 11)

	12-months (%weighted) estimates at each assessment and overall cumulative incidence T0/T1/T2								
	12 mos T0			Incident cases T2			Cum. incidence T0-T2		
	Nw	%w	95 %CI	Nw	%w	95 %CI	Nw	%w	95 %CI
Group by age at T0									
14-17	13	5.8	3.5-9.3	8	2.3	1.3-4.3	30	6.7	4.9-9.0
18-24	61	5.8	4.2-7.8	22	2.6	1.6-4.2	83	7.7	6.0-10.0
Total	74	5.8	4.4-7.5	30	2.5	1.7-3.7	113	7.4	6.0-9.1

Tableau 11 représentant la prévalence du trouble dysphorique prémenstruel chez des sujets âgés de 14 à 24 ans selon l'étude (Wittchen, et al. 2002)

Les taux de comorbidités telles que l'anxiété, les troubles affectifs et somatiques étaient de 47%, 30% et 28%, respectivement. Seulement 27% des participantes présentant un trouble dysphorique prémenstruel n'avait pas d'autres troubles psychiatriques.(Wittchen, et al. 2002)

A la même période L.S Chen et al.(L. S. Cohen, C. N. Soares, et al. 2002) dirigeaient une enquête examinant la prévalence du trouble dysphorique prémenstruel au sein d'une large communauté de sujets. Cette étude menée auprès de femmes américaines utilise une évaluation prospective basée sur un journal quotidien et des évaluations poussées et rigoureuses.

Les symptômes prémenstruels de 4164 femmes ont été rétrospectivement évalués par le Moos Premenstrual Inventory. Au final un total de 513 femmes ayant présenté des symptômes prémenstruels et rempli les critères d'inclusion ont accepté de participer à l'évaluation prospective durant un cycle menstruel complet afin d'identifier par la suite celles souffrant d'un trouble dysphorique prémenstruel. Trente-trois femmes répondaient aux critères de ce troublece qui représente 6,4% et parmi elles 42,4% ne possédaient pas d'histoire de dépression soit 2,7% de toutes les femmes ayant participé à l'étude prospective.

2.1.3 Fluctuations hormonales

Au sein de la population des patientes rapportant fréquemment des plaintes physiques et psychologiques au cours de la période prémenstruelle, un sous-groupe semble être particulièrement affecté par les symptômes tels que la labilité de l'humeur, une humeur dépressive ou une irritabilité et une tension accrue. Ces symptômes caractérisent le noyau du trouble dysphorique prémenstruel (TDPM).

Ils commencent généralement à se produire pendant la phase lutéale tardive du cycle menstruel (c'est à dire les 7-10 derniers jours) et se poursuivent jusqu'aux premiers jours de la phase folliculaire ultérieure. Bien que limitée à une courte période de temps, les symptômes du TDPM peuvent affecter le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie.(American Psychiatric Association DSM-IV 1994)

Les fluctuations hormonales sont particulièrement intenses durant la phase lutéale tardive du cycle menstruel et les premiers jours des règles. La phase lutéale témoigne d'un changement cyclique capital : la diminution brutale du taux d'œstrogènes dont la sécrétion se maintient de façon pulsatile et dont l'imprégnation se retrouve dominée par la sécrétion progestative. Durant la phase lutéale tardive on observe de nouveau une chute de l'œstradiol permettant la transition lutéo-folliculaire(J. Young 2000).(Fig.8)

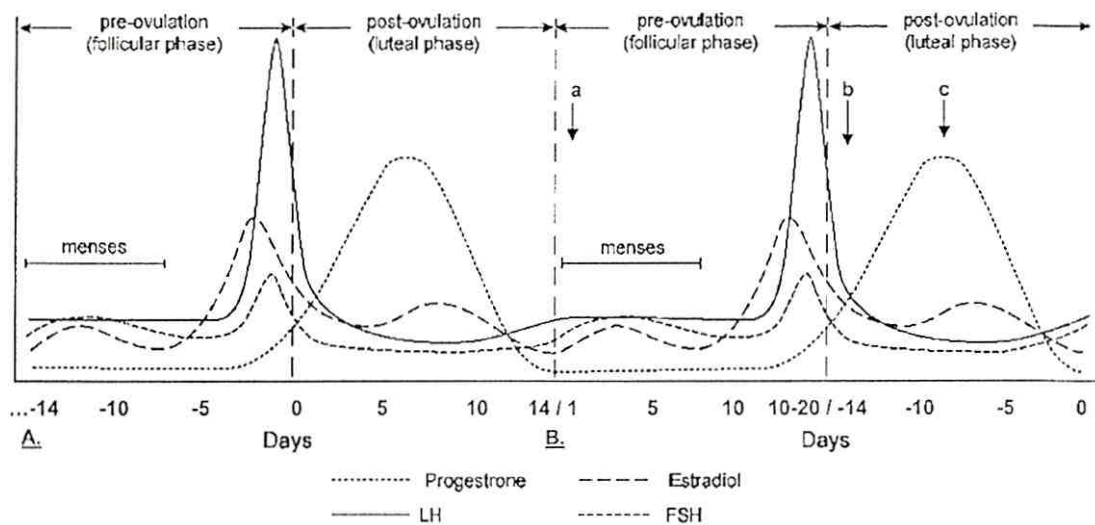


Figure 8 Fluctuations hormonales d'un cycle menstruel normal schématisées.(Halbreich 2003)

C'est pourquoi différentes hypothèses concernant les hormones ovariennes ont été postulées pour expliquer l'apparition de ce trouble.

Cette idée est soutenue par le fait que les symptômes sont absents pendant les cycles anovulatoires et qu'ils peuvent être efficacement soulagés par des moyens tels que l'ovariectomie ou le traitement par des analogues de la GnRH (Gonadotropin-releasing hormones) inhibiteurs de l'ovulation.(P. Schmidt, et al. 1998)(Cronje, Vashisht et Studd 2004)

Pour tester cette possibilité, P.J.Schmidt, L.K Nieman and al.(P. Schmidt, et al. 1998) ont effectué des "ovariectomies médicales" en administrant de l'acétate de leuproréline(analogue de la GnRH)dans une étude contrôlée versus placebo de 20 femmes présentant un syndrome prémenstruel. La leuproréline, et non le placebo, a été très efficace à la fois dans l'élimination de la sévérité des symptômes et de leur cyclicité. (10/18 femmes ont répondu à la leuproréline et 0 / 10 répondu à un placebo).

De même, au sein des hopitaux de Chelsea et Westminster,W.H.Cronje, A.Vashisht et J.W.W Studd(Cronje, Vashisht et Studd 2004)ont épluché,au sein de leurs services,les dossiers de tous les patients ayant subi une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie bilatérale (HAT/SOB) entre 1994 et 2000. Le but de cette étude particulière était d'évaluer comment les femmes, avec un diagnostic clinique du syndrome prémenstruel, ont évalué leur santé et leur qualité de vie après une HAT/SOB.

Un total de 47 femmes ayant subi une hystérectomie et une ovariectomie(HAT/SOB) pour un syndrome prémenstruel grave ont été identifiés. Cette étude rétrospective montre que 96% des patientes étaient satisfaites des résultats de la chirurgie HAT/SOB pour leurs troubles prémenstruels.

Dans une recherche dirigée par I. Blum et al. (Blum, et al. 2004) 10 patientes présentant des symptômes compatibles avec un trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) ont été recrutées. En parallèle dix volontaires sans symptôme ont servi de témoins. Des échantillons de sang pour les estimations du taux d'estradiol (E2) ont été recueillis.

Toutes les patientes du TDPM ont montré de façon significative des changements cycliques symptomatiques, notamment thymiques, remplissant les critères du diagnostic de trouble dysphorique prémenstruel.

Pendant la phase folliculaire du cycle menstruel, les mesures montrent un taux d'E2 plus élevé dans le groupe TDPM par rapport au groupe témoin. A partir de l'ovulation jusqu'à la fin de la phase lutéale, la tendance est inversée et les niveaux de E2 sont inférieurs dans le groupe TDPM. (Fig. 10)

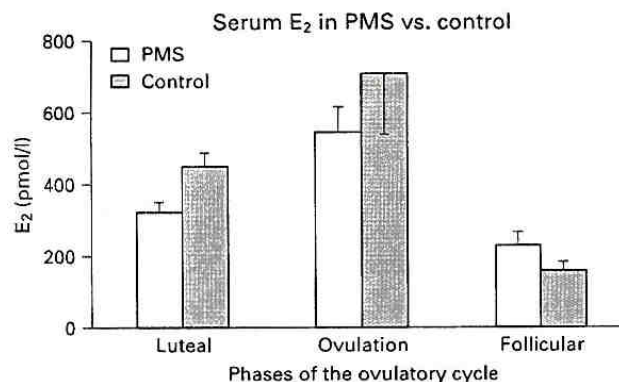


Figure 9 Mesure de l'E2 dans le sérum au cours du cycle ovulatoire de patientes atteintes de PMS comparée à celle de patientes "contrôle". (Blum, et al. 2004)

Les patients ont été évalués pour plusieurs catégories de symptômes : somatiques, psychologiques ainsi que pour la somme totale. Dans le groupe TDPM, les scores obtenus pour chaque catégorie étaient inversement proportionnels aux taux de E2 mesurés.

Les symptômes ayant obtenus les scores les plus élevés étaient les suivants : augmentation de l'appétit, envie de dormir, arthralgies et myalgies, sautes d'humeur brusques, humeur dépressive, solitude, anxiété, irritabilité.

Les résultats de l'étude ci-dessus sont en partie similaires à ceux de Woods et al.(Woods, et al. 1998) qui a décrit une corrélation négative entre les symptômes et l'excrétion urinaire de E2 pendant la phase lutéale du cycle menstruel.

L'étude plus récente de Susan Thys-Jacobs, Don McMahon et John P. Bilezikian(Thys-Jacobs S 2008) a consisté à mesurer le taux des hormones ovariennes (œstrogène, progestérone et la Sex Hormone-binding globulin (SHBG) (globuline se liant aux hormones sexuelles)) au cours du cycle menstruel de plusieurs femmes présentant ou non les symptômes d'un trouble dysphorique prémenstruel (TDPM).

Un total de 890 sujets ont été inclus dans l'étude pour le suivi et l'évaluation des symptômes journaliers et 115 (68 femmes présentant un TDPM et 47 témoins) ont rempli tous les critères d'inclusion.

Les résultats de cette étude montrent une concentration et un pourcentage d'estradiol libre significativement différents, lors de la phase lutéale, chez les femmes présentant un trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) et celles n'en présentant pas. Ceux-ci sont plus faibles chez les femmes présentant un TDPM.

Aucune différence, durant la phase lutéale, n'a été notée concernant la concentration en progestérone entre les différents groupes.

Une étude(Hsiao, Liu et Hsiao 2004) comprenant un total de 43 femmes avait pour but de prélever des échantillons de sang pour déterminer les niveaux d'œstrogènes et, en parallèle, d'évaluer les scores de dépression au cours d'un cycle pour chaque sujet afin d'obtenir un résultat prémenstruel et un résultat post-menstruel. Ces calculs ont été effectués pour déterminer les relations entre les changements hormonaux et les changements d'humeur. Les évaluations des scores de dépression ont été faites par des psychiatres utilisant le HAM-D à 21 items.

Le taux de dépression prémenstruelle a été corrélé à la concentration plasmatique d'œstrogènes prémenstruelle et à la différence entre les taux d'œstrogènes plasmatiques pré- et post-menstruels. La différence entre les scores HAM-D pré-et post-menstruels a également été corrélée à la différence entre les niveaux d'œstrogènes pré- et post-menstruels.

Cependant cette étude ne comptait qu'un nombre restreint de femmes et ne comparait pas les résultats trouvés chez des femmes présentant le dit trouble dépressif prémenstruel et des résultats ayant pu être trouvés chez des femmes témoins n'en présentant pas.

Puisque les symptômes du syndrome prémenstruel apparaissent spécifiquement durant la phase lutéale du cycle menstruel, il est tentant de suggérer qu'ils sont liés à un trouble de la sécrétion hormonale ovarienne. Cette idée est soutenue par le fait que les symptômes sont absents pendant les cycles anovulatoires et qu'ils peuvent être efficacement soulagés par l'ovariectomie ou par traitement avec un analogue de la GnRH.

Les études précédentes ont montré, en effet, un taux d'estradiol inférieur chez les femmes présentant un TDPM comparativement aux autres.

Mais même si cette hypothèse semble être le lien évident, la majorité des études n'a pu trouver une telle différence, comme le montre le tableau ci-dessous. (Tabl. 12).

Study	Patients, N	Hormone levels	Differentiate PMDD/no PMDD
Bäckström, et al, 1983 ¹	36	Estrogen, progesterone	No
Rubinow, et al, 1988 ²	26	Estrogen, progesterone	No
Dennerstein, et al, 1993 ³	83	Estrogen, progesterone	No
Redei, et al, 1995 ⁴	18	Estrogen, progesterone	No
Rapkin, et al, 1997 ⁵	71	Progesterone	No
Lentz, et al, 2007 ⁶	72	Estrogen, progesterone	No
			Related to depression score
Bäckström, et al, 1983 ¹	12	Estrogen, progesterone	No
Redei, et al, 1995 ⁴	18	Estrogen Progesterone	No Yes
Hsiao, et al, 2004 ⁷	43	Estrogen, progesterone	No

PMDD indicates premenstrual dysphoric disorder.

1. Bäckström T, Sanders D, Leask R, et al. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom Med.* 1983;45:503-527.
2. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, et al. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:5-11.
3. Dennerstein L, Brown JB, Gotts G, et al. Menstrual cycle hormonal profiles of women with and without premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1993;14:259-268.
4. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20:259-267.
5. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90:709-714.
6. Lentz MJ, Woods N, Hentkemper M, et al. Ovarian steroids and premenstrual symptoms: a comparison of group differences and intra-individual patterns. *Res Nurs Health.* 2007;30:238-249.
7. Hsiao CC, Liu CY, Hsiao MC. No correlation of depression and anxiety to plasma estrogen and progesterone levels in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:593-599.

Tableau 12 Taux d'hormones et Troubles prémenstruels au travers de diverses publications sur le sujet.(Zweifel 2010)

Dans l'étude citée plus haut de Schmidt, Nieman et al.(P. Schmidt, et al. 1998) les 18 femmes comprenant celles dont les symptômes ont réussi à être atténués ou éliminés par la suppression ovarienne induite ont ensuite continué la leuproréline et reçu en plus, de l'œstradiol (quatre semaines suivies d'une cinquième semaine en combinaison avec de la progestérone pour entraîner l'apparition des saignements) et de la progestérone (quatre semaines). 5 d'entre elles ont reçu un mois de placebo.

Le même schéma a été reproduit sur 15 femmes témoins, chez lesquels l'absence de perturbations de l'humeur liées au cycle avait été confirmée.

Les femmes dont les symptômes avaient été éliminés (ou atténués) par hypogonadisme induit ont connu un retour des symptômes suite à la prise d'œstradiol, mais pas dans le groupe placebo. De façon caractéristique, les symptômes réapparaissaient dans les deux semaines suivant le début du traitement hormonal substitutif et s'atténuaient au cours de la 4^e semaine d'administration.

Chez les témoins, ni l'hypogonadisme, ni les conditions de remplacement hormonal n'ont été associés à une quelconque perturbation de l'humeur.

Chaque femme de cette étude est exposée à une même dose d'estradiol. On constate pourtant le maintien des symptômes chez les femmes atteintes de TDPM, à l'administration de l'hormone.

L'apparition des symptômes du trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) ne peut être due à un trouble de la sécrétion hormonale.

Les femmes présentant un trouble dysphorique prémenstruel réagissent de façon anormale à un taux normal d'œstrogènes.

Schmidt et Nieman concluent qu'il existe chez ces dernières une sensibilité particulière aux variations, finalement ordinaires, de cette hormone.

Là encore, l'hypothèse amenée par Schmidt et Nieman à la suite des résultats de cette étude manque d'études similaires aux résultats concordant pouvant appuyer cette théorie.

2.2 Puerperalité

2.2.1 Dépression gravidique

Les caractéristiques cliniques du trouble dépressif majeur apparaissant au cours d'une grossesse sont identiques à ceux retrouvés pendant tout autre épisode de la vie de la femme.

Les dépressions gravidiques sont relativement rares et leur intensité est généralement modérée. Elles surviennent préférentiellement au premier trimestre de la grossesse et sont plus fréquentes en cas de grossesse non désirée, en cas de conflit conjugal ou d'isolement social. Elles associent tristesse de l'humeur, asthénie, dévalorisation, anxiété et troubles du sommeil.(American Psychiatric Association DSM-IV 2000)(Marcus 2009)

Les femmes ayant souffert de dépression au cours de leur grossesse ont plus de risque de développer une dépression du post-partum (risque multiplié par trois) et doivent par conséquent être particulièrement suivies durant cette période post-natale.(Gérard et Guedj 2003)

2.2.2 Blues du post-partum

Le blues du post-partum est le trouble de l'humeur périnatal le plus courant. Il survient du 1er au 10e jour suivant l'accouchement et dure de 24 heures à 2 semaines. Il affecte peu ou prou la majorité des femmes. Généralement, les femmes atteintes sont des mères heureuses qui réagissent de façon plus « émotive » aux stimuli. Elles peuvent rapidement passer de la joie aux larmes, devenir brusquement irritables, être anxieuses et vivre des perturbations sur le plan du sommeil et de l'appétit. Elles peuvent également développer des sentiments d'incapacité concernant le nouveau-né et de dépersonnalisation. Ce tableau se distingue de celui de la psychose par son caractère rapidement résolutif.(Dayan 2007)(Gérard et Guedj 2003)

La banalité du blues du post-partum ne conduit pas le clinicien à négliger son évolution. La persistance de symptômes au-delà de 2 semaines doit amener à reconsidérer le diagnostic, car une petite proportion de blues évolue vers une dépression caractérisée. Cela peut se produire à la suite de l'aggravation des symptômes du « baby blues », soit plus tard, après que la mère se soit remise de son blues. (Gérard et Guedj 2003)

2.2.3 Dépression du post-partum

2.2.3.1 Définition

Bien avant que la dépression postpartum ne soit identifiée, on observait que certaines femmes pouvaient souffrir de troubles psychiatriques à la suite de l'accouchement. En 460 av JC, Hippocrate décrivait « la fièvre puerpérale » dont il expliquait qu'elle était provoquée par des lochies (écoulement sanguinolent utérin qui succède à l'accouchement et dure deux ou trois semaines) réprimés qui auraient été transportés jusqu'au cerveau entraînant par conséquent « l'agitation, le délire et les attaques de la manie ». Au XI^{ème} siècle, la gynécologue Trotula de Salerne spéculait : « si l'utérus est trop humide, le cerveau est rempli d'eau. Cette eau se dirige alors vers les yeux, les obligeant à verser des larmes involontaires ».

Au XIX^{ème} siècle, le psychiatre français Esquirol l'a formalisée en décrivant en 1818, dans "De la manie", des états d'agitation maniaque dont le modèle est l'état d'agitation physique et psychique maniaque post-puerpéral. Dès 1839, Esquirol constatait aussi que "beaucoup de femmes ont des maladies mentales sévères secondaires à une naissance et ne reçoivent aucun soin psychiatrique". Elles ne reçoivent aucun soin psychiatrique parce qu'elles ne sont pas dépistées au moment de la naissance, peut-être n'ont-elles pas une pathologie assez bruyante.

La dépression périnatale, si l'on se réfère à la dépression majeure passe souvent inaperçue car la plupart des malaises de la grossesse et l'accouchement sont semblables aux symptômes de dépression.

En 1858, Esquirol fait faire à Marcé, sa thèse : "Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices" qui systématise pour la première fois toute la psychiatrie péri-obstétricale. Marcé eut une vie et une carrière brèves et il est peu connu en France. Il est mieux connu dans les pays anglo-saxons où existent des sociétés Marcé de psychiatrie périnatale.

Ensuite pendant cent ans il y a peu de publications sur la psychiatrie périnatale et elles ne concernent que les psychoses aiguës sévères. De plus, pendant toute cette période, jusqu'à la deuxième guerre mondiale, les symptômes psychiatriques sont souvent difficilement distincts des troubles psychiques liés à l'hyperthermie des fièvres puerpérales, ou fièvres de lait.

De leur côté les accoucheurs signalent, dès le début du XXème siècle, l'existence d'une "dysphorie" du troisième jour, considérée comme une pathologie mineure, un trouble de l'humeur, transitoire qui affecterait beaucoup de femmes accouchées, normales par ailleurs.

Dans les années 1968-70, dans les maternités modernes, se mettent en place des collaborations entre obstétriciens et psychiatres ou psychologues sur le terrain. Ces collaborations conduisent à des constatations cliniques nouvelles et à des travaux de recherche originaux.

En 1968, B. Pitt définit la dépression postnatale (ou post-partum) comme l'ensemble des symptômes suivants : pleurs, abattement, labilité émotionnelle, diminution de la libido, sentiment d'incompétence et de culpabilité relié au rôle maternel, anxiété, irritabilité, préoccupations hypocondriaques. Ces symptômes pouvant apparaître chez une femme au cours de la période commençant deux semaines après l'accouchement et se terminant vers le huitième mois et touchant 10,8% des accouchées sur un échantillon de 305 femmes.

Il n'existe pas de catégorie de dépression concernant le post-partum dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association [APA], 2000). Cependant, il y a une « spécification d'un début de post-partum » qui est appliquée si l'épisode commence dans les 4 semaines après l'accouchement (APA). Les critères diagnostiques sont essentiellement les mêmes que pour un épisode dépressif majeur avec des variations évolutives et une labilité de l'humeur, habituelles au cours de ces épisodes, ainsi que de possibles idées délirantes qui, lorsqu'elles existent, concernent le nouveau-né. En outre, les femmes présentant un épisode dépressif majeur du post-partum ont souvent une anxiété sévère, des attaques de panique, une tendance à pleurer longtemps qui persiste après la durée habituelle du « baby blues », une absence d'intérêt pour l'enfant, une insomnie. (American Psychiatric Association DSM-IV 2000)

2.2.3.2 Prévalence

La plupart des investigations visant à estimer la prévalence de la dépression postpartum décrit à la fois les épisodes dépressifs majeurs et mineurs qui se produisent dans la première année après l'accouchement. Le trouble dépressif mineur correspond à des épisodes d'au moins deux semaines de symptômes dépressifs mais comportant moins des cinq symptômes requis pour un trouble dépressif majeur. (American Psychiatric Association DSM-IV 2000)

Les caractéristiques des évaluations utilisées pour détecter la dépression postpartum incluent à la fois la méthode, la population et la période englobée mais aussi la définition des épisodes dépressifs étudiés (majeurs seuls ou majeurs et mineurs). Cette vaste gamme est illustrée par l'éventail des pourcentages retrouvés concernant cette prévalence et qui s'échelonnent de 5 à 20% (Cox, Murray et Chapman 1993) (Gaynes, et al. 2005) (Sutter-Dallay 2010) .

BN Gaynes, N Gavin et al.(Gaynes, et al. 2005) tentent de définir la prévalence de la dépression post-partum en analysant plusieurs études.

Pour cela ont été incluses dans l'analyse, à la fois des études prospectives et des études rétrospectives sur la prévalence et l'incidence de la dépression périnatale.

Concernant uniquement la prévalence de la dépression majeure durant la période du post-partum, l'estimation finale estimée est de 1,0 à 5,9% à différents moments durant la période post-natale. Pour la dépression majeure et mineure, les estimations vont de 6,5 % à 12,9 % pendant la première année post-partum. Les estimations de la prévalence de la dépression périnatale n'étaient pas significativement différentes de la prévalence de la dépression chez les femmes du même âge qui n'étaient pas enceintes et n'avaient pas accouché.

Ils notent que leurs estimations sont inférieures à la plupart de celles trouvées dans d'autres études et expliquent ceci par trois raisons à savoir l'exclusion des études portant sur l'unique « autoévaluation » des femmes (évaluation uniquement basée sur les réponses données par les femmes au questionnaire qu'elles ont elles-mêmes rempli) et qui selon eux gonfleraient les chiffres, la distinction entre dépression majeure seule d'un côté et dépression majeure et mineure de l'autre et enfin l'inclusion d'études plus récentes utilisant des critères plus précis pour identifier la dépression majeure.

Cox et al. (Cox, Murray et Chapman 1993) constatent, quant à eux, dans une procédure de dépistage en deux étapes utilisant l'échelle de dépression postnatal d'Edinburgh suivi d'une interview psychiatrique standardisée, dans les 5 premières semaines après l'accouchement, les risques d'un épisode de dépression était trois fois ceux d'un groupe de femmes témoin.

L'étude porte sur 232 femmes durant les six mois suivant leur accouchement.

Aucune différence significative dans la prévalence de ce trouble n'a été trouvée au terme des six mois entre les femmes en période postnatale (9,1%) et les témoins (8,2%), ni sur la période entière des six mois (13,8% postnatale, 13,4% témoin), mais un taux trois fois plus élevé d'apparition de la dépression a été trouvé dans les cinq semaines suivant l'accouchement.

Dans une étude plus récente (Leahy-Warren, McCathy et Corcoran 2011), portant sur la période Janvier à Juin 2008, des sages-femmes ont rencontré un total de 597 mères répondant aux critères d'admissibilité fixés auparavant par l'étude telles que, accouchant d'un premier enfant, ayant vécu une grossesse sans complication médicale, ayant été au terme de leur grossesse...etc. A ce lot de femmes ont été envoyés des questionnaires à remplir, à la 6^{ème} et à la 12^{ème} semaine suivant l'accouchement. Ces questionnaires sont ceux de l'échelle de dépression postnatale d'Edinburgh.

Les résultats de ces questionnaires ont permis d'estimer le taux de prévalence de la dépression post-natale chez ces femmes et l'existence d'une différence significative entre les estimations trouvées au bout de 6 semaines postpartum et celle trouvées au bout de 12 semaines.

La prévalence sur les douze semaines était de 9,8% et était inférieure à celle trouvée sur les 6 premières (13,2%).

La prévalence du trouble dépressif du postpartum est la plupart du temps évalué à l'aide d'entretiens cliniques menés par des psychiatres, d'entretiens standardisés et/ou, dans les enquêtes à grande échelle, d'auto-questionnaires, dont le plus couramment utilisé est celui de l'échelle de dépression postpartum d'Edinburgh (EPDS). Ce dernier est un court questionnaire à 10 items développé par Cox et al. en 1987, spécialement construit et adapté à la période périnatale (Teissedre et Chabrol 2004).

Malgré ceci l'estimation exacte de la prévalence de la dépression reste difficile car elle rend compte de trop de variations dans la manière d'être diagnostiquée et même d'être caractérisée. En effet même si les caractéristiques évoquées dans la DSM-IV parlent d'une période de début des symptômes dépressifs dans les quatre premières semaines après l'accouchement, la plupart des recherches fixe la période postpartum à l'année ou les six mois suivant l'accouchement.

Dans la plupart des revues les données s'accordent sur une valeur de la prévalence allant de 2 à 6% pour les dépressions majeures et entre 6 et 10% pour les dépressions mineures et un taux cumulé de 10 à 20% pour les dépressions du postpartum englobant les dépressions majeures et mineures. (Cox, Murray et Chapman 1993)(Josefron, et al. 2001)(Goodman 2004)(Gaynes, et al. 2005)(Dayan 2007)(Leahy-Warren, McCathy et Corcoran 2011)

2.2.3.3 Fluctuations hormonales

Estradiol et l'estriol sont les oestrogènes physiologiques produits par le placenta, ils augmentent respectivement 100 fois et 1000 fois durant la grossesse.

L'estriol constitue 90% des œstrogènes circulant durant une grossesse normale. Parce que la synthèse de l'estriol résulte de l'activité fœto-placentaire, elle est produite en grande quantité pendant la grossesse et chute brutalement après l'accouchement. (Hendrick, Altshuler et Suri 1998)(Fig. 10)

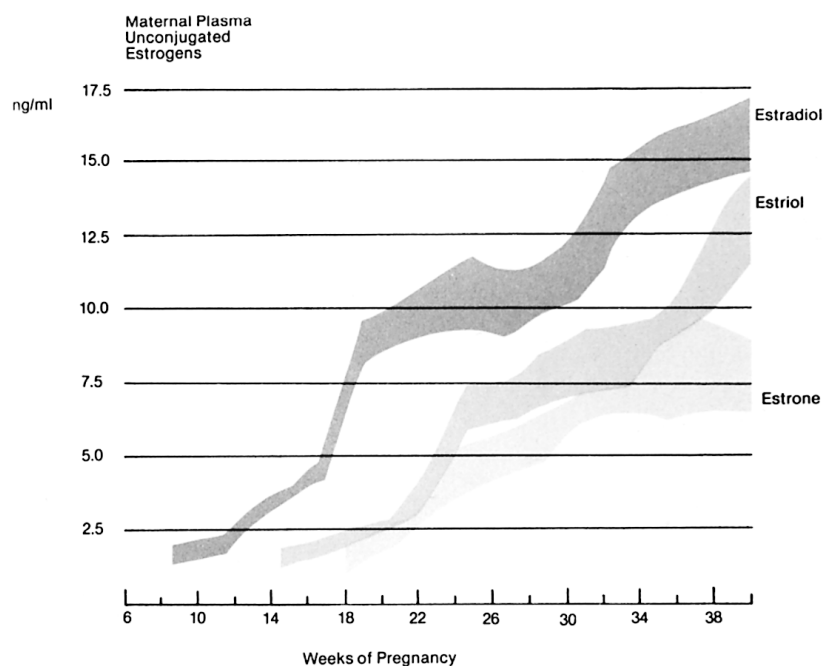


Figure 10 Taux sérique d'œstrogènes au cours de la grossesse.(Hendrick, Altshuler et Suri 1998)

Les semaines suivant l'accouchement étant un moment de vulnérabilité concernant l'apparition de symptômes dépressifs chez les femmes, la diminution brutale des taux d'œstrogènes pourrait en être la cause.

Ainsi une chute particulièrement importante de ces derniers pourrait exister chez les femmes présentant une dépression du post-partum.

Cependant comme le montre le tableau suivant, les résultats concernant une telle relation restent mitigés. (Tabl. 13)

Table 4 Hormone Levels and Depression in Postpartum Depression			
Study	Patients, N	Hormone levels	Related to depression score
O'Hara, et al, 1991 ¹	82	Postpartum day-2 estrogen	Yes
		Estrogen at other times	No
		Progesterone, prolactin	No
Harris, et al, 1994 ²	120	Progesterone	Yes
Heidrich, et al, 1994 ³	26	Estrogen, progesterone	No
Abou-Saleh, et al, 1998 ⁴	108	Progesterone, prolactin	Yes
Ross, et al, 2004 ⁵	150	Progesterone, cortisol	No
Klier, et al, 2007 ⁶	105	Estrogen, progesterone	No
Zou, et al, 2009 ⁷	77	Estrogen, progesterone	Yes

1. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Varner MW. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol.* 1991;100:63-73.

2. Harris B, Lovett L, Newcombe RG, et al. Maternity blues and major endocrine changes: cardiff puerperal mood and hormone study II. *BMJ.* 1994;308:949-953.

3. Heidrich A, Schleyer M, Spingler H, et al. Postpartum blues: relationship between not-protein bound steroid hormones in plasma and postpartum mood changes. *J Affect Disord.* 1994;30:93-98.

4. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, et al. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23:465-475.

5. Ross LE, Sellers EM, Gilbert Evans SE, Romach MK. Mood changes during pregnancy and the postpartum period: development of a biopsychosocial model. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:457-466.

6. Klier CM, Muzik M, Dervic K, et al. The role of estrogen and progesterone in depression after birth. *J Psychiatr Res.* 2007;41:273-279.

7. Zou Y, Fan F, Ma A, et al. Hormonal changes and somatopsychologic manifestations in the first trimester of pregnancy and post partum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:46-49. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107:87.

Tableau 13 Taux d'hormones et dépression postpartum au travers de diverses publications sur les sujet.(Zweifel 2010)

Afin de connaître le lien existant entre cette période de dérèglement hormonal et la déclaration de symptômes dépressifs, plusieurs études ont quant à elles cherché à connaître l'effet de l'administration d'hormones gonadiques à des femmes atteintes de dépression postpartum.(Ahokas, et al. 2001)(Dennis, Ross et Herxheimer 2010)

Dans celle d'Ahokas et al.un traitement par œstrogènes a été réalisé chez 23 femmes avec du 17β-estradiol micronisé, 1 mg par voie sublinguale 3 à 8 fois par jour en fonction de la concentration sérique.

Les effets du traitement ont été mesurés grâce à l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale).

Pendant le traitement, le taux sérique d'estradiol a augmenté pareillement chez toutes les patientes, et s'est approché de la valeur existant au cours de la phase folliculaire en une semaine.

Toutes les patientes présentaient des symptômes graves de dépression au départ. Durant la première semaine du traitement par 17 β -estradiol, il y a eu une amélioration spectaculaire de leur état.(Fig. 11)

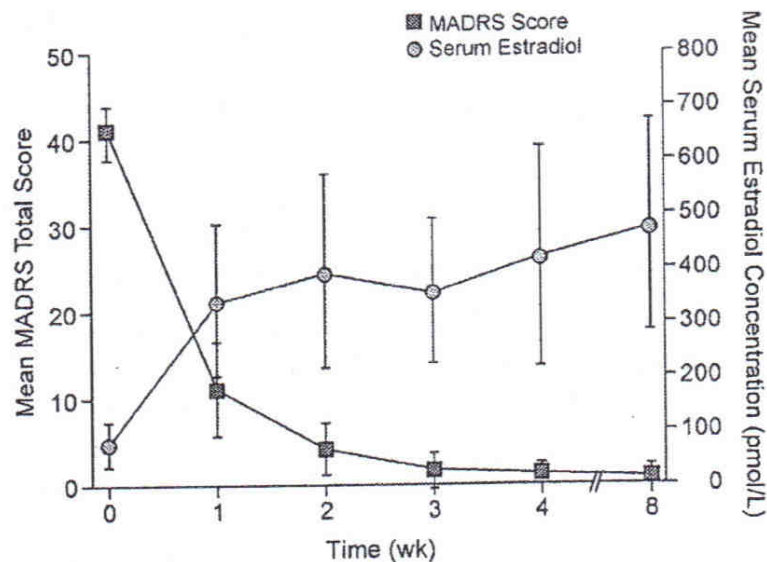


Figure 11 MADRS scores et taux d'estradiol au cours des semaines postpartum.(Ahokas, et al. 2001)

La baisse des symptômes dépressifs a coïncidé avec l'augmentation de la concentration d'estradiol sérique. A la semaine 8, toutes les patientes avaient un score MADRS bien inférieur à la valeur seuil de dépression.

Cette étude est toutefois restreinte par le nombre de sujets étudiés et par l'absence d'un groupe témoin.

Une revue plus récente (Dennis, Ross et Herxheimer 2010) a évalué l'effet des estrogènes et des progestatifs par rapport à un placebo et aux soins courants de l'antépartum, l'accouchement et le post-partum dans la prévention et le traitement de la dépression post-partum.

Deux études remplissaient les critères d'inclusion pour cette enquête. Dans les deux études, la dépression post-partum présentait un score significatif sur l'échelle de dépression postnatale d'Edimbourg (EPDS). Au total 229 femmes ont été incluses dans ces études dont l'une fut publiée en 1996 et l'autre en 1998.

Quatre semaines après l'initiation du traitement, il y avait une diminution significative de la moyenne des scores à l'EPDS chez les femmes dans le groupe traité par œstrogènes par rapport à celles ayant reçu un placebo. Cependant, cette différence n'était pas présente chez les femmes ayant obtenu plus de 13 à l'EPDS.

L'administration des œstrogènes et des progestatifs a donc été efficace pour améliorer les symptômes de la dépression mais uniquement chez les femmes atteintes de la forme légère. Celle-ci n'a pas eu d'effet sur la dépression majeure.

Comme dans le syndrome prémenstruel, l'hypothèse portant sur une sensibilité cérébrale aux variations d'hormones est posée. Une hypothèse qui expliquerait pourquoi certaines femmes développeraient une dépression post-partum et non d'autres et ceci en réponse à des variations normales du taux d'œstrogènes après l'accouchement.

C'est partant de cette hypothèse que Bloch, Schmidt et al. (Bloch, et al. 2000) tentent de définir le rôle possible de l'évolution du taux des stéroïdes gonadiques dans la dépression post-partum. Pour cela ils stimulent deux conditions hormonales liées l'une à la grossesse et l'autre à l'accouchement chez des femmes euthymiques avec ou sans histoire de post-partum.

Seize femmes ont terminé l'étude. Les sujets ont été divisés en deux groupes. Le groupe composé des femmes sans antécédents de maladie psychiatrique actuelle (c'est à dire qu'elles étaient présentement euthymiques), mais ayant connu au moins un épisode de dépression majeure post-partum et le groupe composé de femmes sans antécédent psychiatrique et n'ayant jamais répondu à une dépression majeure postpartum.

Le diagnostic de la dépression postpartum a été établi sur la base des critères DSM-IV, comprenant d'un épisode apparu dans les 4 semaines suivant l'accouchement.

Les sujets ont reçu la première des cinq injections mensuelles d'un analogue de la GnRH (acétate de leuproréline), administré pour produire un état stable d'hypogonadisme. (phase « base »)

Après 1 mois de leuproréline et de comprimés placebo, les niveaux plasmatiques élevés d'estradiol et de progestérone ont été obtenus en substituant le placebo par de la progestérone micronisée et de l'estradiol pendant 8 semaines. (phase « hormones »)

Les médicaments à base d'hormones ont ensuite été remplacés par des placebos, induisant une chute vertigineuse des taux plasmatiques d'estradiol et de progestérone. Ces niveaux hypogonadiques ont été maintenus pendant une phase de 4 semaines par la leuproréline. Par la suite, les femmes ont été suivies pendant 8 semaines, non médicamentées. (phase « retrait et suivi »)

Trois auto-évaluations standardisées ont été administrées: le Beck Depression Inventory, l'échelle de dépression postnatale d'Edinburgh et la Cornell Dysthymia Scale.

Une comparaison des symptômes au cours de la phase « base », « hormones » et « retrait et suivi » a révélé des changements significatifs.

Ces changements traduisent une augmentation significative de la sévérité des symptômes chez les femmes ayant des antécédents de dépression post-partum, par rapport à celles qui n'en ont pas, pendant la phase « retrait » et pendant la phase « hormones ». (Fig. 12)

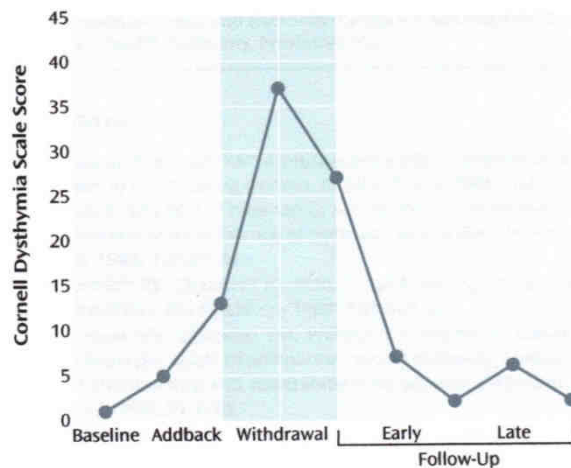


Figure 12 Moyennes des scores sur l'échelle de Cornell avant et après administration d'œstrogène et de progestérone chez des femmes en hypogonadisme induit.(Bloch, et al. 2000) « baseline »= « base »; »addback »= « hormones »; « withdrawal »= « retrait »; « follow-up »= « suivi »

De même le score des femmes ayant des antécédents de dépression post-partum, et non celui du groupe témoin, était significativement plus élevé pendant la phase « retrait » et, de façon moindre, au cours de la phase « hormone », par rapport aux valeurs initiales.(Fig. 13)

Ceci bien qu'aucune différence significative dans les scores entre les femmes avec et sans antécédents de dépression post-partum n'ait été observée au départ ou pendant le suivi pré-médicamenteux.

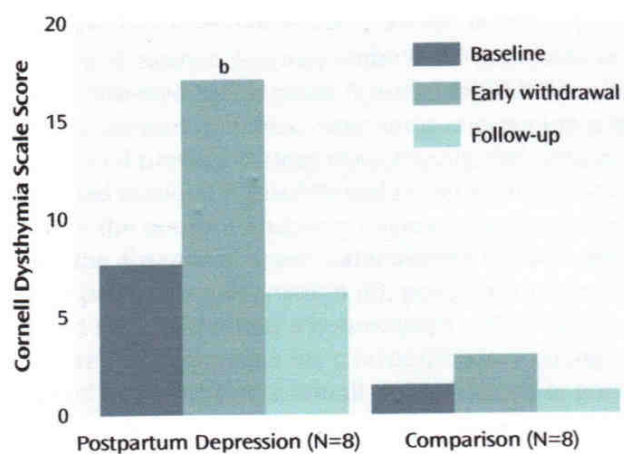


Figure 13 Moyenne des scores de Cornell avant et après administration d'œstrogène et de progestérone chez le groupe des femmes ayant un antécédent de dépression post-partum et le groupe sans antécédent.(Bloch, et al. 2000)

Enfin, 5 des 8 femmes avec une histoire de dépression post-partum (aucune des 8 femmes du groupe témoin) ont développé des symptômes affectifs cliniquement significatifs au cours de la phase de retrait

Cette expérience n'est, elle non plus, pas assez représentative avec ces 16 sujets, bien que possédant un groupe témoin. De plus celle-ci porte sur l'administration conjointe d'œstrogènes et de progestérone et non d'œstrogènes seuls.

2.2.4 Psychose puerpérale

Cette pathologie est considérée comme une variante du trouble bipolaire plutôt qu'un épisode dépressif comme défini par le DSM-IV. Le tableau clinique à la phase d'état est bruyant, les symptômes comprennent la dysphorie sévère ou l'élévation de l'humeur, la labilité émotionnelle, le comportement désorganisé, les délires, les hallucinations, les sentiments de dépersonnalisation, de confusion, de désorientation et d'agitation. Les femmes qui souffrent de ce syndrome présentent une menace pour elles-mêmes et leurs nourrissons, et nécessitent presque toujours une hospitalisation et un traitement. Cette pathologie aiguë et sévère concerne environ 0,1% à 0,2% des naissances.(Gérard et Guedj 2003)

2.3 Ménopause

2.3.1 Définition

La ménopause correspond à l'interruption physiologique des cycles menstruels due à l'arrêt de la synthèse et de la sécrétion des hormones provenant des ovaires (les œstrogènes et la progestérone). La ménopause est diagnostiquée après une période d'un an suivant les dernières règles.

Bien que la ménopause physiologique ne s'accompagne pas d'un risque accru de dépression, certaines femmes en péri-ménopause peuvent présenter un tableau dépressif qui régresse le plus souvent avec l'installation de la ménopause. L'OMS définit la péri-ménopause comme la période (2 à 8 ans) précédant la ménopause. (World health organisation 1996) (Fig. 14)

	Final Menstrual Period (FMP) 0							
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
Duration of stage:	Variable			Variable		(a) 1 yr.	(b) 4 years	until demise
Menstrual cycles:	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	amen x 12 months	None	
Endocrine:	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Recommended staging system.

*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms; FSH = follicle stimulating hormone; amen. = amenorrhea; ↑ = elevated

Figure 14 Schéma des différentes étapes encadrant la ménopause. (Soules, et al. 2001)

L'initiation de la péri-ménopause est caractérisée par la variabilité biologique intense secondaire à des changements endocriniens. Ainsi la péri-ménopause appelée également «transition vers la ménopause» représente le passage de la vie reproductive à la vie non reproductive. Le développement folliculaire durant cette période est très instable, avec pour conséquence des variations du taux d'œstrogènes et une augmentation du pourcentage de cycles anovulatoires.

Le début de la péri-ménopause ou transition vers la ménopause est marquée par la fin de la régularité des cycles menstruels et est associée à une diminution de la production des hormones ovariennes inhibitrices, ce qui conduit à l'augmentation de la FSH et des œstrogènes et à l'augmentation de l'activité de l'hypothalamus et l'hypophyse. Initialement, les cycles menstruels deviennent légèrement irréguliers dans leur longueur et/ou leur débit.

Comme les femmes continuent d'avancer vers la période de péri-ménopause tardive, les cycles menstruels apparaissent de plus en plus irréguliers (apparition soit de 2 ou plusieurs périodes menstruelles discontinues avec des écarts de plus de 60 jours entre ces périodes) jusqu'à leur disparition annonçant l'état ménopausique caractérisé.(Burger, et al. 2002)(Freeman, Sammel et Gracia, et al. 2005)

2.3.2 Prévalence et facteurs prédisposants

La plupart des études internationales indiquent que les femmes en péri-ménopause (communément définies comme les femmes 45-55 ans présentant des changements de cycle menstruel) sont plus susceptibles de signaler des symptômes dépressifs par rapport à celles en pré-ménopause (c'est-à-dire les femmes du même âge ayant encore des menstruations régulières) ou les femmes ménopausées.Des données récentes suggèrent également un risque accru de développer des symptômes dépressifs au cours de cette période, même en l'absence d'antécédents de dépression.

De ce fait, pour certaines femmes la péri-ménopause et les premières années post-ménopausées peuvent constituer une fenêtre de vulnérabilité quant à l'apparition de troubles dépressifs.(Gérard et Guedj 2003)(Schmidt, Haq et Rubinow 2004)(Freeman, Sammel et Liu, et al. 2004)(Bromberger JT 2007)

Ainsi Maartens, Knottnerus et Pop(Maartens, Knottnerus et Pop 2002)ont cherché à déterminer si la symptomatologie dépressive des femmes en bonne santé était liée à la transition ménopausique. La symptomatologie dépressive de 2103 femmes à l'approche de la ménopause a été évaluée en utilisant l'échelle de dépression d'Edimbourg (EPDS).

Au-delà des déterminants sociaux économiques classiques de la dépression, la transition de la pré- à la péri-ménopause et de la péri- à la post-ménopause était significativement liée à une forte augmentation du score EPDS.

De façon plus récente, 29 femmes asymptomatiques aux menstruations régulières ont été incluses dans une enquête orchestrée par Schmidt, Haq et Rubinow(Schmidt, Haq et Rubinow 2004). Elles étaient âgées de 40 à 50 ans et ont été recrutées pour participer à un suivi des effets de la ménopause, sur l'humeur et le comportement. Aucune patiente ne présentait de maladie psychiatrique, mais les sujets pouvaient avoir un passé de dépression, identifié à l'aide d'une entrevue diagnostique structurée pour le DSM-IV (SCID, Sheduled Clinical Interwview for DSM-IV.

Onze épisodes de survenue de dépression (1 majeure et 10 mineures) ont été documentés par l'entrevue structurée chez 9 des 29 femmes.

Neuf épisodes sont survenus durant les 12 mois avant ou après lesdernières menstruations, et deux sont apparues avant le début de l'irrégularité menstruelle. Les deux derniers épisodes ont également eu lieu dans le contexte d'une récente élévation du taux de FSH.

Six des neuf femmes qui sont devenues déprimées pendant l'étude, n'avait pas connud'épisodes dépressifs antérieurs et, par conséquent, présentait un premier épisode dépressif.

Dans cette étude, le risque calculé de déclarer un épisode dépressif est multiplié par 6 durant les 24 mois qui entourent les dernières menstruations.

Freeman et al. (Freeman, Sammel et Liu, et al. 2004) ont collecté les données de 353 participantes âgées de 35 à 47 ans sur une période de 4 années. Le critère principal de jugement était le score CES-D pour évaluer les symptômes dépressifs actuels.

En accord avec l'étude précédente, ils observent que le nombre de femmes obtenant un score de 16 ou plus à l'échelle CES-D augmente significativement durant la période de transition vers la ménopause.

Freeman, Sammel et Lin (Freeman, Sammel et Lin, et al. 2006) ont examiné 231 femmes qui n'avaient pas d'antécédents de dépression, aucun diagnostic de trouble dépressif au départ (selon PRIME-MD), et des scores en dessous du score de 16 sur l'échelle CES-D. Ces femmes ont été suivies durant 8 années. 50% d'entre elles ont obtenu un haut score CES-D (≥ 16) au cours des 8 ans de suivi et 26% répondaient aux critères du diagnostic de trouble dépressif tel qu'évalué par PRIME-MD.

Toutes les participantes étaient pré-ménopausées lors de l'inscription, à la fin de l'étude 43% étaient entrées dans la phase de transition vers la ménopause et 57% sont restées en pré-ménopause.

Un score CES-D élevé était 4 à 5 fois plus susceptible de se produire quand une femme était en transition vers la ménopause, par rapport à un statut pré-ménopausique. De même, il y avait 2 fois plus de risques qu'une femme présente un diagnostic de trouble dépressif durant sa péri-ménopause que durant sa pré-ménopause.

Ces données sont confirmées dans une autre étude menée par Cohen Soares, Vitonis et al. (L. S. Cohen, C. S. Soares, et al. 2006) sur 460 femmes âgées de 36 à 45 ans et ne présentant aucun antécédent d'épisode dépressif majeur.

Dans un travail mené par Bromberger et al.(Bromberger JT 2007)3193 femmes âgées de 42 à 52 ans ont été évaluées annuellement entre 1995 et 2002. Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'échelle CES-D.

Une classification des états pré-ménopausique, péri-ménopausique débutant, péri-ménopausique tardif et ménopausique similaire à celle recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et la conférence STRAW, a été réalisée.(Soules, et al. 2001).

Toutes les femmes étaient en pré- ou au début de la péri-ménopause au départ de l'enquête et 23% de l'échantillon présentait un score CES-D $\geq$ 16. Lors de la cinquième visite annuelle de suivi, environ 25% des femmes étaient ménopausées. Les taux de transition ont été similaires chez les sujets avec et sans un score élevé sur l'échelle CES-D au départ.

Les chances d'avoir un score $\geq$ 16 était significativement plus élevées chez une femme en début de péri-, en fin de péri-, ou à la ménopause en comparaison d'une femme étant en pré-ménopause.

Les femmes étaient également significativement plus susceptibles de révéler des scores CES-D élevés quand elles étaient en péri-ménopause tardive par rapport à celles qui étaient en début péri-ménopause.

Concernant l'hypothèse d'une interaction entre le passage à l'état ménopausique et l'augmentation des symptômes dépressifs, l'analyse a effectivement montré une interaction significative.

D'autre part, chez les sujets ayant des antécédents de dépression, le risque de développer un autre épisode dépressif pendant la péri-ménopause semble augmenté.

Dans l'investigation vue ci-dessus(Freeman, Sammel et Liu, et al. 2004), 21% des participantes avait déjà connu un épisode dépressif dans leur vie. Ces dernières ont été significativement plus nombreuses à déclarer un score CES-D élevé et à présenter un diagnostic de dépression (PRIME-MD) lors de l'étude que celles qui n'avaient aucun antécédent de dépression.

L'étude « Penn Ovarian Aging Study » (Freeman, Sammel et Rinaudo, et al. 2004) est une étude longitudinale de cohorte.

Au total, 436 femmes âgées de 35 ans à 47 ans, et dont les cycles menstruels étaient réguliers, ont été étudiées. Les informations sur les dates des cycles menstruels, l'existence d'un trouble dysphorique prémenstruel, l'histoire reproductive, l'état de santé général, les symptômes de la ménopause et le diagnostic d'une dépression ont été recueillies à chaque évaluation. Des auto-questionnaires ont été délivrés, tels que le CES-D, pour évaluer le niveau de dépression, et le Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), pour le diagnostic de trouble dépressif majeur comme décrit dans le DSM-IV.

Le trouble dysphorique prémenstruel tel que défini par le DSM-IV a été identifié dans un sous-groupe de sujets qui ont décrit quotidiennement les symptômes présents durant leurs cycles menstruels.

Les participantes ayant été diagnostiquées pour une dépression majeure en cours, étaient pratiquement 5 fois nombreuses à déclarer avoir connue trouble que les autres. Ceci confirme les résultats de la précédente étude.

Sauf exception et comme le montre le tableau ci-après, plusieurs études ont pu démontrer l'existence d'un lien entre les différents épisodes dépressifs de la vie reproductive d'une femme. Une femme ayant connu un tel épisode semble prédisposée à en connaître d'autres.(Zweifel 2010)(Tabl.14)

Study	Patients, N	Association found between		
		PMDD and PPD	PMDD and PMD	PPD and PMD
Stewart, et al, 1993 ¹	44	Yes	Yes	Yes
Chuong, et al, 1995 ²	190	Yes		
McGill, et al, 1995 ³	1330	Yes		
Sugawara, et al, 1997 ⁴	1329	Yes		
Morse, et al, 1998 ⁵	291		Yes	
Gregory, et al, 2000 ⁶	72	No	Yes	Yes
Binfa, et al, 2004 ⁷	300		Yes	
Aydin, et al, 2005 ⁸	728	Yes		
Bloch, et al, 2005, ⁹ 2006 ¹⁰	1800	Yes		
Freeman, et al, 2006 ¹¹	231		Yes	
Richards, et al, 2006 ¹²	70		Trend	
Haywood, et al, 2007 ¹³	63	No		
Payne, et al, 2007 ¹⁴	509	Yes	Yes	Yes
Steinberg, et al, 2008 ¹⁵	116		Yes	No

PMDD indicates perimenopausal depression; PMDD, premenstrual dysphoric disorder; PPD, postpartum depression.

1. Stewart DE, Boydel KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med*. 1993;23:157-162.
2. Chuong CJ, Burgos DM. Medical history in women with premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1995;16:21-27.
3. McGill H, Burrows VL, Holland LA, et al. Postnatal depression: a Christchurch study. *N Z Med J*. 1995;108:162-165.
4. Sugawara M, Toda MA, Shima S, et al. Premenstrual mood changes and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychol*. 1997;53:225-232.
5. Morse CA, Dudley E, Guthrie J, Dennerstein L. Relationships between premenstrual complaints and perimenopausal experiences. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1998;19:182-191.
6. Gregory RJ, Masand PS, Yohai NH. Depression across the reproductive life cycle: correlations between events. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2:127-129.
7. Binfa L, Castelo-Branco C, Blümel JE, et al. Influence of psycho-social factors on climacteric symptoms. *Maturitas*. 2004;48:425-431.
8. Aydin N, Inandi T, Karabulut N. Depression and associated factors among women within their first postnatal year in Erzurum province in eastern Turkey. *Women Health*. 2005;41:1-12.
9. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders. *J Affect Disord*. 2005;88:9-18.
10. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006;28:3-8.
11. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:375-382.
12. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:133-137.
13. Haywood A, Slade P, King H. Is there evidence of an association between postnatal distress and premenstrual symptoms? *J Affect Disord*. 2007;99:241-245.
14. Payne JL, Roy PS, Murphy-Elserenz K, et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;99:221-229.
15. Steinberg EM, Rubinow DR, Bartko JJ, et al. A cross-sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:973-980.

Tableau 14 Tableau récapitulatif des résultats obtenu par différents articles concernant le lien existant entre les différents épisodes dépressifs de la femme.(Zweifel 2010)

2.3.3 Fluctuations hormonales

Chez la femme, le risque de développer une dépression est plus élevé autour de la ménopause. Le rôle des hormones ovariennes et plus précisément la baisse des taux d'œstrogènes intervenant dans cette « fenêtre de vulnérabilité » pourrait selon bon nombre d'articles en être une explication.(Maartens, Knottnerus et Pop 2002)(Freeman, Sammel et Liu, et al. 2004)(Freeman, Sammel et Rinaudo, et al. 2004)(Freeman, Sammel et Lin, et al. 2006)(Bromberger JT 2007)

Dans l'essai dirigé par Freeman et al. en 2004 et vu précédemment(Freeman, Sammel et Liu, et al. 2004), les taux d'estradiol et deFSH ont été mesurés et un profil des valeurs a été tracé pour chaque participante.

Rappelons-le, dans cette étude, le statut ménopausique avait été significativement relié à l'état dépressif des sujets.

Freeman et al. montrent une corrélation statistiquement significative entre les taux de FSH et les scores obtenu à l'échelle CES-D.

Ce taux de FSH était bas chez les femmes ménopausées et en augmentation chez les femmes en péri-ménopause.

La baisse des taux d'estradiol observée en période de transition vers la ménopause est, quant à elle, inversement corrélée aux scores CES-D.

Une association entre le taux d'estradiol après la ménopause et la baisse des scores à l'échelle CES-D a également été observée, mais elle était limitée par le faible nombre de participantes qui ont atteint la ménopause pendant l'étude.

De nouveau dans une étude(Freeman, Sammel et Lin, et al. 2006)décrite au paragraphe précédent,des échantillons de sang pour les dosages hormonaux ont été recueillis.

Il y est montré que les variations autour du taux moyen d'estradiol sont significativement associées à un score CES-D élevé.

Ces résultats soutiennent la possibilité que les effets déstabilisateurs des fluctuations cycliques de l'estradiol, qui augmentent avec le vieillissement de l'ovaire, particulièrement lors de la péri-ménopause, sont un facteur important dans l'apparition de troubles dépressifs.

Les efforts déployés pour étudier le rôle potentiel de la sécrétion hormonale en déclin dans le déclenchement de la dépression chez la femme en péri-, post-ménopause incluent d'examiner l'évolution l'humeur, suite à l'administration d'un substitut hormonal (œstrogènes et un progestatif ou œstrogènes seuls), chez celles-ci.

L'efficacité antidépressive de l'estradiol a été examinée dans deux études, randomisées contre placebo. (P. J. Schmidt, L. Nieman, et al. 2000) (Soares, et al. 2001).

Dans l'étude de Schmidt, Nieman et al. (P. J. Schmidt, L. Nieman, et al. 2000) les sujets étaient des femmes en péri-ménopause qui répondaient aux critères diagnostiques de la dépression ménopausique (DSM-III-R).

Les mesures de résultats ont été effectuées grâce à deux échelles administrées : l'évaluation de la dépression par l'échelle CES-D et une échelle d'auto-estimation évaluant la gravité des symptômes, y compris la tristesse, l'anxiété, la variation de l'humeur, l'irritabilité et l'inquiétude excessive.

Un total de 34 femmes a été admis dans cet essai, 16 ont reçu de l'estradiol et 18 ont reçu un placebo durant 3 semaines de suivi. Les femmes qui ont reçu l'estradiol pendant les 3 premières semaines ont continué à recevoir l'estradiol pendant 3 semaines supplémentaires, tandis que les femmes qui avaient reçu le placebo sont passées à l'estradiol pendant 3 semaines.

Après 3 semaines d'estradiol, les scores CES-D ont été significativement diminués par rapport aux scores initiaux et significativement plus faibles que les scores obtenus chez les femmes recevant le placebo.

Le schéma similaire d'amélioration a été observé sur l'échelle d'auto-évaluation.

Ces résultats sont soutenus par ceux montrés lors de la seconde étude (Soares, et al. 2001). Cinquante femmes en période de péri-ménopause ont été incluses dans l'étude, 26 ont rencontré les critères du DSM-IV pour le trouble dépressif majeur, 11 pour le trouble dysthymique, et 13 pour le trouble dépressif mineur.

Une rémission a été observée chez 17 des femmes traitées par 17 β -estradiol transdermique (68%) contre 5 (20%) dans le groupe placebo. Le traitement a été bien toléré et les effets indésirables ont été rares dans les deux groupes.

Il a pu être observé durant 4 semaines après la fin du traitement, une persistance des effets bénéfiques sur l'humeur, même si la fréquence et l'intensité des plaintes somatiques augmentaient progressivement.

Ce n'est pas le cas de l'expérience de Morrison, Kallan et al. (Morrison, et al. 2004) qui ne constatent aucun effet cliniquement significatif de l'estradiol sur les symptômes dépressifs de la femme ménopausée.

Comme indiqué dans les paragraphes précédents, certains experts ont pu observer que les profils hormonaux (par exemple, les niveaux absolus d'hormones et les fluctuations de ces hormones) étaient impliqués dans l'apparition de certains épisodes dépressifs chez la femme.

D'autres études quant à elles ne trouvent ni de taux, ni de fluctuations hormonales significativement différents entre les femmes qui sont affectées par ce type de dépression et celles qui ne le sont pas.

Alors les hormones gonadiques, telles que les œstrogènes, sont-elles à blâmer lors du trouble dysphorique prémenstruel, de la dépression du post-partum ou de la dépression de la péri-ménopause chez la femme ?

Les leaders dans ce domaine de recherche, Schmidt et Rubinow, ont suggéré une hypothèse plus singulière pour expliquer la relation entre l'humeur et les hormones.

Ils ont suggéré que ces épisodes dépressifs constituaient une réponse anormale (dépressive) à des changements hormonaux normaux. Autrement dit, ils suggèrent qu'un sous-ensemble de femmes est particulièrement sensible aux fluctuations hormonales et tout particulièrement œstrogéniques.

Ces femmes souffriraient de dépression en réponse à la «normale» des changements hormonaux. Ces changements n'affectant pas toutes les femmes de la même manière.(P. Schmidt, et al. 1998).

III. LA PLACE DES OESTROGENES

1 Rappel sur les œstrogènes

Les œstrogènes sont présents aussi bien chez la femme que chez l'homme, bien qu'ils soient produits en plus grande quantité chez la femme en période d'activité génitale. On trouve trois œstrogènes naturels: l'estrone (E1), l'estradiol (E2) et l'estriol (E3). Ce sont des dérivés du noyau estrane comportant un cycle aromatique. Ils sont sécrétés essentiellement par les ovaires sous l'effet de la LH. Le 17 β -estradiol, qui est dominant chez l'homme, est le plus puissant des œstrogènes. A concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1, lui-même plus puissant que l'E3.

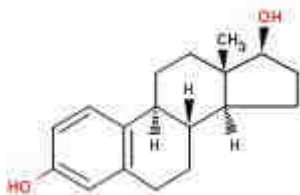
La biosynthèse des œstrogènes s'effectue surtout dans les ovaires mais d'autres organes, tels que le testicule, le tissu adipeux, l'hypothalamus, le cerveau, peuvent aussi les synthétiser.

Les œstrogènes, comme tous les stéroïdes, dérivent du cholestérol et de la prégénolone qui sont transformés en androstènedione et testostérone, précurseurs directs des œstrogènes. La principale réaction enzymatique est la transformation de la testostérone et de l'androstènedione en estradiol et estrone sous l'influence d'une aromatase à cytochrome P-450 et à cytochrome réductase utilisant le NADPH comme réducteur. Cette enzyme est présente dans l'ovaire mais aussi dans le foie, les muscles, les follicules adipeux et certains tissus tumoraux comme les carcinomes mammaires. Dans le cerveau, cette aromatase a été détectée dans plusieurs zones hypothalamiques et limbiques. (Horvarth, et al. 1997)

La sécrétion d'œstrogènes augmente à la puberté et chute considérablement à la ménopause. Chez la femme, la concentration d'œstrogènes varie au cours du cycle menstruel avec un pic pré-ovulatoire élevé et un pic post-ovulatoire plus faible.

Les hormones stéroïdes sont lipophiles et ont un faible poids moléculaire qui leur permet de diffuser librement à travers la membrane des

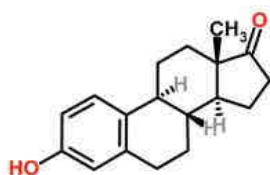
cellules sans nécessiter de systèmes de transport spécialisés. La forme non liée des œstrogènes pénètre passivement dans les cellules puis dans le noyau où elle se fixe à un récepteur protéique lié à l'ADN. Ce récepteur est présent essentiellement dans les organes cibles tels que l'hypothalamus, l'hypophyse, le sein et l'appareil génital. (Pardridge 1994)



1.1 L'Estradiol, E2

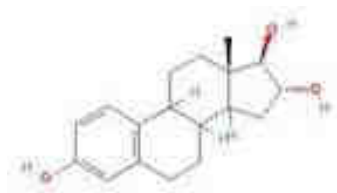
Chez la femme en âge de reproduction, l'E2 est produit essentiellement par conversion enzymatique des androgènes (androstènedione et testostérone). Les androgènes sont produits, sous l'influence de la LH, par les cellules thécales entourant le follicule et leur conversion en E2 a lieu dans les cellules de la granulosa du follicule grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Ainsi une sécrétion harmonieuse de l'E2 dépend-elle de ces deux gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH).

La majorité de l'estradiol (60%) est liée à l'albumine sérique, 38% est lié à la SHBG (globuline se liant aux Hormones sexuelles) et de 2-3% est libre (Carr 1998). Les principales fonctions de l'E2 chez la femme sont : l'effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein, la participation à la minéralisation de l'os et l'action de rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. L'estradiol freine (rétrocontrôle négatif) la libération de gonadoréline (GnRH) et de FSH et participe à la régulation du cycle hormonal de la femme. Cependant au milieu du cycle, l'estradiol, par effet de rétrocontrôle positif, favorise la sécrétion de LH par l'hypophyse.



1.2 L'Estrone, E1

Chez la femme en âge de procréer, l'E1 est produit essentiellement par conversion enzymatique de l'androstènedione, produite sous l'influence de la LH par les cellules thécales. Sa conversion en E1 a lieu dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Chez la femme ménopausée et chez l'homme, l'E1 est le principal œstrogène circulant.



1.3 L'Estriol, E3

Chez la femme en âge de procréer, les très faibles concentrations d'E3 sont produites par métabolisation hépatique de l'E1 et de l'E2. Au cours de la grossesse, l'E3 est produit en quantité massive par l'unité fœto-placentaire. Ainsi, la prègnénolone placentaire est réduite en déhydroépiandrostérone (DHEA) dans la surrénale fœtale. La DHEA retourne au placenta où elle est transformée en androstènedione puis en E3. Les concentrations d'E3 sont donc le reflet de la coopération fœto-placentaire et augmentent fortement au cours de la grossesse. C'est la raison pour laquelle le dosage de l'E3 a pendant longtemps été utilisé pour suivre les grossesses à risque. Le rôle biologique de l'E3 est inconnu.

2. Leurs Effets

Les effets des œstrogènes résultent de leur interaction avec des récepteurs nucléaires qui agissent par l'intermédiaire des éléments de réponses œstrogéniques (ERE), conduisant à des modifications de la transcription de certains gènes et à la synthèse des protéines correspondantes. Ces récepteurs sont présents surtout au niveau des organes sexuels féminins mais aussi au niveau d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et l'os.

Outre leurs effets génomiques, les œstrogènes, l'estradiol en particulier, ont des effets rapides non génomiques comme la vasodilatation qui s'explique par activation directe des canaux potassiques de la membrane plasmique conduisant à une sortie de potassium et à une relaxation de la fibre lisse vasculaire.

Plus précisément, les effets connus des œstrogènes s'énumèrent comme suit :

(Widmaier, Raff et Strang 2004)

Croissance des organes génitaux à la puberté, développement des caractères sexuels secondaires, croissance des ovaires et des follicules ovariens, changement cyclique de l'endomètre, du col et du vagin, stimulation de l'activité ciliaire au niveau des trompes, kératinisation de l'épithélium vaginal, fluidification et alcalinisation du fluide cervical.

Au niveau des glandes mammaires : croissance des canaux galactophores, dépôt de graisse, inhibition de la sécrétion lactatée, effet prolifératif de la muqueuse utérine, amélioration de la trophicité vaginale, contraction myométriales, sensibilité accrue à l'ocytocine.

Modification du comportement sexuel, fertilité, spermatogenèse, concentration du sperme, différenciation épithéliale des canaux efférents, comportement d'œstrus, effets de rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, apprentissage, mémoire...

Activité ostéoblastique, soudure des cartilages de conjugaison, prévention de l'ostéoporose, vascularisation, sécrétion liquidienne des glandes sébacées, vasodilatation, augmentation de la production de NO (monoxyde d'azote), action anti-athéromateuse par modification du profil lipidique.

3. Les récepteurs aux œstrogènes et leur distribution au niveau cérébral

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes (ER), l'ER α , cloné en 1985 (Walter, et al. 1985) puis séquencé en 1986 (Green, et al. 1986) et l'ER β , cloné dix ans plus tard (Kuiper, et al. 1996).

Ces deux récepteurs sont codés par deux gènes distincts. Ils sont tous deux des facteurs de transcription qui, lorsqu'ils sont activés, modifient l'expression des gènes. Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires, les œstrogènes doivent ainsi passer la membrane cellulaire afin de se fixer sur leurs récepteurs. Dans le noyau, ils se fixent sur des séquences ERE (élément de réponse œstrogénique) situées en amont des gènes cibles, via le domaine de liaison à l'ADN. On appelle ce processus l'activité ERE-dépendante. (Fig. 15) (McKenna et O'Malley 2002)

Le récepteur des œstrogènes est également capable d'induire la transcription de gènes dépourvus de séquence ERE, par liaison indirecte à l'ADN, lors d'une activation du récepteur par son ligand, ce qu'on appelle l'activité transcriptionnelle ERE-indépendante. (Safe et Kim 2008)

L'activation de certaines voies de signalisation peut moduler l'activité du récepteur aux œstrogènes, en absence de ligand, grâce à des phosphorylations, c'est l'activité transcriptionnelle indépendante du ligand.

Enfin à côté des effets génomiques, il existe des effets dits "rapides", usuellement appelés effets "non génomiques" correspondant à une activation à partir d'un récepteur localisé sur la membrane. (Morley 1992)

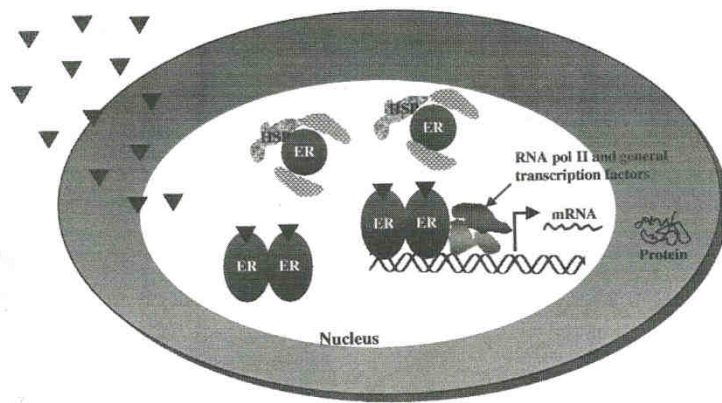


Figure 15 Principales étapes d'activation des ER. Triangles noirs= œstrogènes. Les œstrogènes diffusent à travers la membrane cellulaire et se lient à l'ER inoccupé, suivie par la dissociation des protéines hsp et la dimérisation du récepteur. Le dimère ER activé se lie à l'ERE dans la région promotrice des gènes cibles et régule la transcription. (Osterlund et Hurd 2001)

Dans le prosencéphale humain, les deux sous-types de récepteurs aux œstrogènes sont majoritairement exprimés au niveau du système limbique, bien qu'ils montrent des modèles de distribution distincts.

Le système limbique est un groupe de structures du cerveau jouant un rôle très important dans le comportement et en particulier, dans diverses émotions comme l'agressivité, la peur, le plaisir, ainsi que la formation de la mémoire. On considère généralement que les principales composantes du système limbique sont les structures subcorticales suivantes : hippocampe, amygdale, cingulum, fornix, hypothalamus.

L'expression de l'ARNm de l'ER α semble dominer dans l'hypothalamus et l'amygdale. Il modulerait la population des cellules neuronales impliquées dans le système nerveux autonome et le système endocrinien.

L'ER α agirait ainsi sur le comportement sexuel et les émotions mais aussi sur la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels, sur l'apprentissage associatif et sur les réponses comportementales et végétatives associées à la peur et l'anxiété.

En revanche, la formation hippocampique et le cortex entorhinal semblent être des domaines où prédominent les récepteurs ER β , suggérant

un rôle potentiel dans la cognition, la mémoire non-émotionnelle et les fonctions motrices. (Osterlund et Hurd 2001)

La distribution anatomique des ER coïncide avec les zones mises en cause dans les troubles affectifs. En outre, ces tissus sont également innervés par les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. (Osterlund, Keller et Hurd 2003)

De la même façon on retrouve des récepteurs aux œstrogènes α et β situés au niveau du noyau raphé. Les noyaux du raphé dorsal et médian, sont composés de neurones dont les fibres se terminent dans de nombreuses régions cérébrales comme la partie antérieure du cerveau et le système limbique. Ces fibres représentent quasiment la seule source de sérotonine dans les parties antérieures du système nerveux central. (Vanderhorst, Gustafsson et Ulfhake 2005)

4. Le rôle des œstrogènes dans l'étiologie et l'évolution des troubles dépressifs

4.1 Effets sur l'humeur

Le lien existant entre les troubles de l'humeur et les phases du cycle menstruel chez les femmes présentant un trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) a conduit à considérer que ces changements d'humeur pouvaient être dus à des excès ou des insuffisances de stéroïdes ovariens tels que les œstrogènes. Pourtant la comparaison du taux présent chez les femmes souffrant de TDPM à celui de témoins n'a révélé aucune différence significative.

Dans une étude vue précédemment (P. Schmidt, et al. 1998), l'administration d'un agoniste de la GnRH aux femmes souffrant du syndrome prémenstruel a permis, comme cela avait été observé, une diminution significative de leurs symptômes.

L'administration du traitement hormonal mimant les fluctuations physiologiques du cycle menstruel a entraîné une augmentation des symptômes et le retour de leur cyclicité chez les femmes présentant un trouble dysphorique prémenstruel. Ce n'était pas le cas chez les femmes témoins.

Ces résultats confirment les résultats trouvés par Mortola et al. (Mortola, Girton et Fischer 1991) concernant l'efficacité de l'administration d'un agoniste de la GnRH dans l'éviction des symptômes prémenstruels.

Dans leur essai, l'administration artificielle d'œstrogènes à ces femmes est, contrairement à l'étude citée ci-dessus, réalisée de façon continue et permet une stabilisation de l'humeur.

Ces deux études montrent que les œstrogènes jouent un rôle dans l'évolution de l'humeur des femmes présentant un trouble dysphorique prémenstruel.

Chez les femmes atteintes de dépression post-natale, l'administration d'œstrogènes s'est aussi révélée avoir des effets bénéfiques sur l'humeur.

C'est le cas dans l'étude menée par Gregoire et al. (Gregoire, Kumar et Everitt 1996). Il s'agit d'une étude randomisée réalisée en double aveugle sur 61 femmes atteintes de dépression majeure (EPDS) survenue dans les 3 mois suivant l'accouchement.

Les protocoles pour les deux groupes étaient identiques: ils reçurent chacun un traitement sous forme de patch, l'un contenant de l'estradiol et l'autre un placebo lors d'une procédure de 6 mois.

Après 3 mois de traitement sans opposition, les patientes du groupe actif ont reçu un progestatif en association pendant 12 jours par mois pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre. Les patientes du groupe placebo reçurent le même régime de comprimés identiques placebo.

Les évaluations faites avant le début du traitement présentaient une sévérité similaire entre les groupes de femmes. Lors du premier mois de la thérapie des femmes recevant de l'estradiol ont montré une amélioration rapide des scores, et à un degré nettement plus élevé que les témoins.

Aucun autre facteur (âge, antécédents psychiatriques, obstétricaux et gynécologiques, histoire, gravité et durée de l'épisode actuel, traitement antidépresseur concomitant) n'a influencé la réponse observée aux œstrogènes.

Concernant les troubles de l'humeur intervenant au moment de la péri-ménopause, les études citées précédemment suggèrent que le 17 β -estradiol peut effectivement avoir un effet bénéfique. (P. J. Schmidt, L. Nieman, et al. 2000)(Soares et Zitek 2008).

Il en est de même pour l'étude de Morrison vu au même paragraphe (Morrison, et al. 2004), même si aucun effet cliniquement significatif n'a pu être mis en évidence.

4.2 Effets sur le système monoaminergique

Les cliniciens ciblent souvent les trois neurotransmetteurs les plus impliqués dans la dépression (la sérotonine (5HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA)) en utilisant des antidépresseurs pour bloquer leur recapture. (Stalh, Antidepressants 2008)

Par ailleurs, des études cliniques indiquent que les œstrogènes sont potentiellement efficaces pour traiter ou améliorer les symptômes de la dépression chez la femme. (Mortola, Girton et Fischer 1991) (Grefoire, Kumar et Everitt 1996) (P. Schmidt, et al. 1998) (P. J. Schmidt, L. Nieman, et al. 2000)

Ainsi plusieurs chercheurs ont examiné et discuté de possibles mécanismes sous-jacents à cette activité antidépressive des œstrogènes, notamment un lien possible entre les œstrogènes et ces monoamines impliquées dans le trouble dépressif.

4.2.1 Effets oestrogéniques sur le système sérotoninergique

Une hypothèse concernant le lien entre les œstrogènes et le trouble de l'humeur est basée sur le fait que les œstrogènes modulent le système sérotoninergique.

Ce lien possible entre l'œstrogène et la sérotonine (5-HT) dans la dépression a été étudié dans un essai (Osterlund, Overstreet et YL 1999) en utilisant un modèle animal génétique de dépression, les rats « Dépressifs » (Flinders Sensitive Line rats), en comparaison avec des rats témoins.

Chez les rats « Dépressifs », les taux d'ARNm 5-HT_{2A} dans le domaine cortico-limbique ont diminué et les niveaux d'ARNm 5-HT_{2A} au niveau de l'hippocampe étaient considérablement augmentés par rapport aux rats témoins.

En plus d'une diminution globale des 5 HT_{1A}, l'administration d'estradiol chez les rats « Dépressifs » a modifié le taux d'ARNm 5 HT_{2A}, le faisant tendre vers celui des rats témoins.

L'étude de Kugaya et al. (Kugaya, Epperson et Zoghbi 2003) a été réalisée afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle les œstrogènes augmenteraient l'activité des récepteurs 5 HT_{2A} dans le cerveau humain et induirait des effets cognitifs et/ou sur l'humeur.

Dix femmes droitières ménopausées d'âge moyen égal à 54,5 ans sans antécédents de maladie psychiatrique ont reçu une thérapie à base d'œstrogène administrée sous forme d'un patch transdermique de 17 β -estradiol durant une moyenne de 10,2 semaines. Les taux plasmatiques d'estradiol ont été mesurés. Les sujets ont passé un examen TEP (Tomographie par émission de positons) avant et après la thérapie à base d'œstrogènes.

Les liaisons aux récepteurs 5-HT_{2A} ont été augmentées après la thérapie œstrogénique dans plusieurs régions du cerveau. L'augmentation significative de 36,5% était principalement localisée dans le cortex frontal droit, le gyrus frontal inférieur et médian ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur avec une corrélation significative avec la concentration plasmatique en estradiol trouvée pour la région du cortex frontal inférieur droit. (Fig. 16)

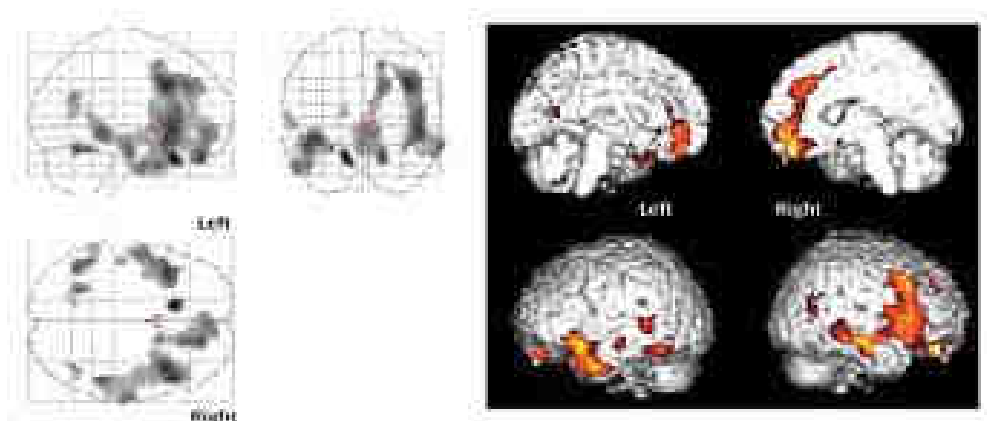


Figure 16 Liaison aux récepteurs 5 HT₂ après administration d'œstrogène. (Kugaya, Epperson et Zoghbi 2003)

Malgré cela, il n'a pu être constaté aucune amélioration de l'humeur chez ces femmes.(Kugaya, Epperson et Zoghbi 2003)

De nouveau dans une étude faite sur des animaux (Osterlund, Halldin et Hurd 2000) 18 rats femelles (six animaux/groupe) ont subi une ovariectomie bilatérale (OVX) avant l'insertion sous-cutanée de pastilles contenant du 17β -estradiol ou un placebo.(Osterlund, Halldin et Hurd 2000)

Cette étude de concert avec les résultats précédemment publiés (Osterlund, Overstreet et YL 1999), montre que le 17β -estradiol régule négativement les récepteurs 5-HT_{1A} et l'expression de leur ARNm dans des zones spécifiques du cerveau. Après 2 semaines d'exposition au 17β -estradiol, une réduction significative de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} a été retrouvée dans le complexe amygdalien, l'hippocampe, le cortex périrhinal, et le cortex moteur.

Les études, vues précédemment, démontrent qu'il existe bien une action des œstrogènes sur la modulation du système sérotoninergique cérébral. Par ailleurs, la capacité de l'estradiol à réguler l'expression des gènes des récepteurs de la 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, pourrait expliquer l'influence des hormones gonadiques rapportée dans l'humeur et la dépression.

Il faut rester prudent sur ces conclusions car la plupart des études ont été faites sur des rats. Une seule a été réalisée sur des femmes et elle ne comportait qu'un nombre extrêmement limité de sujet.

4.2.2 Effets oestrogéniques sur le système noradrénergique

Une autre amine biogène qui a été largement impliquée dans les troubles dépressifs est la noradrénaline (NA). Le système noradrénergique est, comme le système 5-HT, une cible pour les médicaments antidépresseurs. Sa population neuronale est aussi une cible pour les œstrogènes au sein du cerveau.

Les informations concernant des effets oestrogéniques sur le système noradrénergique sont plutôt limitées par rapport à celles retrouvées sur la sérotonine.

Par son très grand nombre de connexions, le locus cœruleus constitue une structure noradrénergique impliquée dans de nombreux effets naturels, tels que : la peur et l'anxiété ainsi que l'alternance veille-sommeil.

L'œstrogène module positivement le réseau de la NA et ses cibles hypothalamiques. L'expérience de Paul, Hess et al. (Paul, et al. 2000) démontre que dans le locus cœruleus de singes femelles, une perfusion d'œstrogènes augmente l'expression de l'ARNm de la tyrosine hydroxylase (l'enzyme clé pour la synthèse de NA) et cause également la libération massive de NA dans l'hypothalamus.

Une étude plus récente menée par Sevara, Rivkin et al. (Sevara, et al. 2002) confirme les résultats trouvés précédemment. Dans cette étude, ils examinent le rôle des estrogènes dans la régulation de l'expression des gènes codant pour les enzymes de biosynthèse de la noradrénaline. Après l'administration de cinq injections de benzoate d'estradiol à des femelles ratsovariectomisées (OVX) ils observent une élévation dose-dépendante des taux d'ARNm de la tyrosine hydroxylase (TH) dans le locus cœruleus, jusqu'à trois fois les taux de contrôle et une augmentation similaire des taux d'ARNm de la dopamine β -hydroxylase (DHP) (qui convertit la dopamine en noradrénaline).

4.2.3 Effets oestrogéniques sur le système dopaminergique

La voie dopaminergique méso-limbique est un régulateur clé du plaisir, que l'on retrouve notamment dans le plaisir reçu de substances stupéfiantes.

Des études sur animaux ont démontré que la libération de DA et sa recapture dans le noyau accumbens, fluctuent au cours du cycle ovarien.(Thompson et Moss 1997) La dopamine augmenterait de façon parallèle aux œstrogènes indiquant un rôle possible des œstrogènes dans la libération de DA.

Ces données sont confirmées par l'expérience de Thompson et Moss. (Thompson et Moss 1994)Leurs résultats suggèrent que les neurones dopaminergiques mésolimbiques qui se terminent dans le noyau accumbens peuvent être modulés in vivo par les œstrogènes, et que cette modulation peut être médiée par les mécanismes génomiques (long terme) et non génomiques (court terme).

Le noyau accumbens est une structure neurale majeure du système de récompense : Lavoie méso-cortico-limbique. Originaire de l'aire tegmentale ventrale, cette dernière se projette sur le noyau accumbens, le cortex frontal et l'amygdale.

Afin d'étudier l'effet des œstrogènes sur la libération de dopamine, Liu et Xie(Liu et Xie 2004) ont entrepris plus récemment un essai sur des femelles rats adultes ayant subi une ovariectomie bilatérale (OVX) pour évaluer l'effet de l'estradiol sur le système dopaminergique.

La libération de dopamine chez les rats femelles OVX avec des doses croissantes d'estradiol a été significativement augmentée par rapport au témoin.

Stalh, dans sa théorie sur la déstructuration(Stalh 2003),relie le système dopaminergique au symptôme du manque d'intérêt. Cette théorie vise à déconstruire le syndrome du trouble dépressif majeur en symptômes indépendants afin de choisir ensuite les interventionspsychopharmacologiquesciblant les circuits neuronaux qui, hypothétiquement, sont à l'origine de ce(ces) symptôme(s).

Dans cette théorie les dysfonctionnements sérotoninergiques, noradrénergiques ou dopaminergiques expliquent les symptômes tels que le manque d'intérêt, lemanque de ressenti du plaisir, les difficultés à penser et à se concentrer, la diminution de la libidoetc. apparaissant dans la description de l'épisode dépressif majeur.(Stalh 2003)

Comme nous venons de le voir, les œstrogènes pourraient interagir avec chacun de ces systèmes de neurotransmission.

5. La place des œstrogènes dans le traitement de la dépression chez la femme

Certaines études indiquent que les œstrogènes pourraient influencer la fonction neuronale par le biais des systèmes mono-aminergiques, de même, certaines suggèrent que les œstrogènes auraient pour cible, les cibles moléculaires d'un traitement antidépresseur.

En 2002,l'hormonothérapie a fait l'objet d'une publicité négativesuite à l'arrêt d'un large essai américainur celle-ci,la Women's Health Initiative, en raison d'une augmentation globale des risques cardiaques et de cancer du sein chez les participantes.

Ces dernières recevaient un traitement par estrogènes conjugués équins plus progestatifs, administré per os.(Rossouw, et al. 2002)

Suite à cela, le nombre des prescriptions de traitements hormono-substitutifs (THS) a chuté de façon spectaculaire, les années qui suivirent.

McIntyre, Konarski et al.(McIntyre, et al. 2005) ont constaté que cette diminution significative du nombre de prescriptionsde THS était associée à une augmentation statistiquement significative des prescriptions d'antidépresseurs sérotoninergiques.(Fig. 17) ;ceci laissait à penser que les antidépresseurs avaient été prescrits pour des symptômes précédemment pris en charge par les traitements hormono-substitutifs.

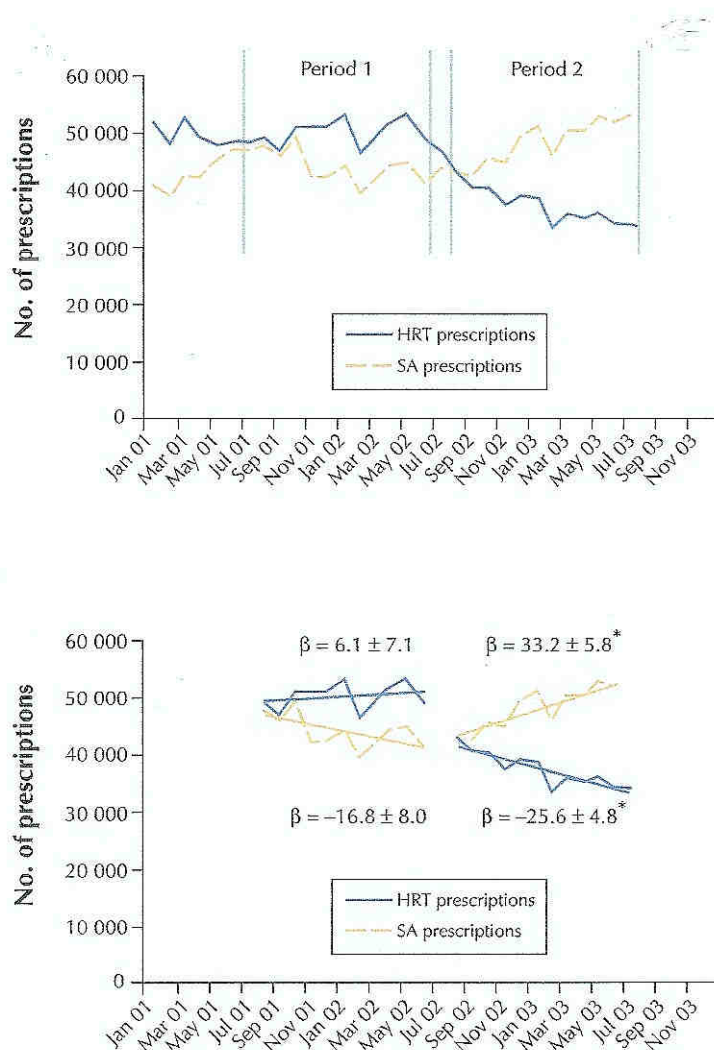


Figure 17 Nombre de prescriptions d'HRT et de d'Antidépresseurs Sérotoninergiques (SA) dispensées dans l'Ontario aux femmes entre 45 et 65 ans de Janvier 2001 à Juin 2003. Haut: total estimé, Bas: modèle de régression linéaire.

De même d'autres auteurs ont pu noter des associations entre les prescriptionsde THS et celles d'antidépresseurs.(Reynolds, et al. 2001)

La question se pose donc sur rôle des œstrogènes dans le traitement de la dépression chez les femmes en péri- et post-ménopause.

Les études concernant l'efficacité du traitement hormonal substitutif (THS) pour traiter la dépression majeure ne montrent aucun résultat significatif.(P. J. Schmidt, L. Nieman, et al. 2000)(Soares, et al. 2001)(Morrison, et al. 2004).

Des études préliminaires suggèrent, quant à elles, que les œstrogènes pourraient potentialiser l'effet des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).(Estrada-Camarena, Fernandez-Guasti et Lopez-Rubalcava 2004)(Sell, et al. 2008)

Dans une étude(Westlund et Parry 2003), 5 femmes en péri-ménopause et présentant un diagnostic de dépression majeure ont été assignées au hasard à l'une des trois conditions de traitement suivantes : des patchs d'estradiol seuls, de la fluoxétine seule en prise journalière, ou de l'estradiol en patch associé à de la fluoxétine en prise journalière.

Les femmes ont été évaluées durant 40 semaines à l'aide de deux échelles, le Beck Depression Inventories (BDI) et la Hamilton Depression Rating Scales (HDRS).

Chez ces 5 femmes, l'association entre l'estradiol et la fluoxétine a été la plus efficace dans l'amélioration des symptômes de la dépression majeure, suivi de la fluoxétine seule puis de l'estradiol seul.

Cette étude suggère que les œstrogènes peuvent augmenter l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement de la dépression majeure mais le nombre de sujets étudiés reste trop restreint pour que ces données soient considérées comme significatives.

Aussi, pour de tester cette hypothèse, Zanardi et al.(Zanardi, et al. 2007) lancent une étude publiée en 2007 portant sur un plus grand nombre de sujets. L'objectif de cette étude fut d'évaluer prospectivement la réponse aux antidépresseurs de type ISRS chez des femmes déprimées ayant atteint la ménopause, avec ou sans traitement hormonal (THS).

En tout, 170 femmes post-ménopausées présentant un épisode dépressif majeur (critères DSM-IV) et dont 47 prenaient un THS et 123 non, ont commencé le traitement avec un ISRS. Au final 157 des 170 sujets ont bien toléré le traitement ISRS et terminé les 7 semaines d'observations.

L'évaluation de l'humeur a été réalisée en utilisant l'échelle Hamilton Rating Scale for Dépression à 21 items (HRSD) et la Clinical Global Impression Severity (CGI-S).

Concernant le type de THS utilisé, 66% des femmes prenaient des œstrogènes associés à la medroxyprogesterone et 34% prenaient des estrogènes seuls.

Le groupe sous THS a montré une meilleure réponse au traitement ISRS sur l'ensemble des mesures. L'analyse de la réponse des deux groupes à chaque semaine de traitement a montré une différence significative à partir de la deuxième et troisième semaine. (Fig. 18)

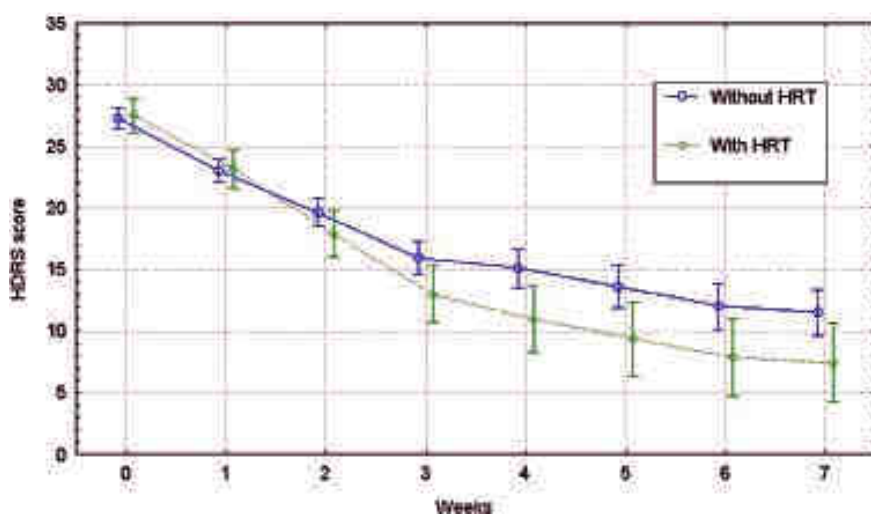


Figure 18 Réduction des scores HRSD au cours de l'étude, observée au sein des deux groupes: avec THS et sans THS.(Zanardi, et al. 2007)

Il n'y avait aucune différence significative entre les réponses des deux groupes sous THS, c'est-à-dire sous traitement par œstrogènes seuls ou par œstrogènes plus progestatifs.

Les taux de rémission ont également été différents entre les groupes à la fin de l'étude. Ceux-ci étaient de 52,63% dans le groupe ne prenant pas de THS et 79,07% dans le groupe sous THS.

Dans leur étude, Zanardi et al. ont constaté que la prise d'un THS affectait significativement la réponse aux antidépresseurs de type ISRS chez les femmes ménopausées: les femmes prenant un THS ont montré une réponse significativement meilleure aux antidépresseurs. Cet effet semble apparaître après un délai de 2-3 semaines de traitement et est resté important jusqu'à la fin de l'essai.

CONCLUSION

Plusieurs réalités doivent être prises en considération concernant le rôle des œstrogènes dans la dépression chez la femme. Tout d'abord il est établi que le risque de dépression est environ deux fois plus élevé chez la femme que chez l'homme au cours de la vie hormonale.

Ensuite les périodes les plus à risque de développer les symptômes caractéristiques de l'épisode dépressif majeur coïncident avec celles associées à une diminution du taux d'œstrogènes (syndrome prémenstruel, post-partum, péri-ménopause).

Plusieurs études ont également démontré qu'une femme connaissant un de ces épisodes est prédisposée à en connaître d'autres. Il existerait chez certaines femmes une hypersensibilité aux fluctuations hormonales ayant pour conséquence l'apparition d'une symptomatologie dépressive.

Bien que l'étiologie et les mécanismes sous-jacents de la dépression soient encore à élucider, nous savons que tous les traitements efficaces agissent en augmentant l'activité monoaminergique du système nerveux central. Plusieurs études ont révélé une interaction entre les œstrogènes et les différents neurotransmetteurs pouvant être mis en cause dans la dépression.

La plupart des effets œstrogéniques associés à de possibles effets antidépresseurs serait médiés par le sous type de récepteurs aux œstrogènes ER β , présent au niveau cérébral dans de nombreuses régions impliquées dans la manifestation des épisodes dépressifs.

Un ensemble d'études a tenté de démontrer l'effet antidépresseur des œstrogènes. Mais si ce n'est l'amélioration des symptômes de la dépression mineure, il n'a pu être démontré que ces derniers pouvaient traiter efficacement le trouble dépressif majeur.

C'est en association avec des traitements antidépresseurs sérotoninergiques chez des femmes ménopausées, que les œstrogènes ont montré un intérêt. L'influence de ces derniers sur le système de neurotransmission pourrait en effet améliorer la réponse de ces femmes au traitement antidépresseur. Les études en question restent très restreintes et portent pour la plupart sur des rats, cette hypothèse reste donc en suspens.

La dépression est un véritable problème de santé publique grandissant (données prédictives de l'OMS sur la classification des pathologies en 2020), c'est paradoxalement une maladie encore inconnue dans beaucoup de domaines laissant place à de nombreuses hypothèses et de nombreux sujets d'études.

L'état actuel des connaissances concernant la dépression chez la femme évoque une pathologie multifactorielle. Il est tout à fait plausible que les œstrogènes, ou leur absence, jouent un rôle important dans la régulation de l'humeur et du comportement chez des femmes prédisposées. Un plus grand nombre d'enquêtes représentatives et d'études cliniques serait nécessaire pour infirmer ou affirmer le possible rôle des œstrogènes dans la dépression chez la femme.

ANNEXES

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), NIMH

Below is a list of the ways you might have felt or behaved. Mark how often you have felt this way during the past week.

	During the Past Week			
	Rarely or none of the time (less than 1 day)	Some or a little of the time (1-2 days)	Occasionally or a moderate amount of time (3-4 days)	Most or all of the time (5-7 days)
1. I was bothered by things that usually don't bother me.	☐	☐	☐	☐
2. I did not feel like eating; my appetite was poor.	☐	☐	☐	☐
3. I felt that I could not shake off the blues, even with help from my family or friends.	☐	☐	☐	☐
4. I felt I was just as good as other people.	☐	☐	☐	☐
5. I had trouble keeping my mind on what I was doing.	☐	☐	☐	☐
6. I felt depressed.	☐	☐	☐	☐
7. I felt that everything I did was an effort.	☐	☐	☐	☐
8. I felt hopeful about the future.	☐	☐	☐	☐
9. I thought my life had been a failure.	☐	☐	☐	☐
10. I felt fearful.	☐	☐	☐	☐
11. My sleep was restless.	☐	☐	☐	☐
12. I was happy.	☐	☐	☐	☐
13. I talked less than usual.	☐	☐	☐	☐
14. I felt lonely.	☐	☐	☐	☐
15. People were unfriendly.	☐	☐	☐	☐
16. I enjoyed life.	☐	☐	☐	☐
17. I had crying spells.	☐	☐	☐	☐
18. I felt sad.	☐	☐	☐	☐
19. I felt that people disliked me.	☐	☐	☐	☐
20. I could not get "going".	☐	☐	☐	☐

SCORING: zero for answers in the first column, 1 for answers in the second column, 2 for answers in the third column, 3 for answers in the fourth column. The scoring of positive items (4, 8, 12, and 16) is reversed. Possible range of scores is zero to 60, with the higher scores indicating the presence of more symptomatology.

CES-D

Important Note About Psychological Screening Tests: Always consult with a trained mental health professional if you are experiencing depressive feelings and/or difficulties in your daily functioning that cause you anxiety or worry. This test is meant to be used as a starting point, not as a diagnosis tool. This score is not intended as a mental disorder diagnosis, or as any type of healthcare recommendation.

Scoring for All Except Questions 4, 8, 12, and 16:

- **0 points Rarely or none of the time (< 1 day)**
- **1 point Some or a little of the time (1-2 days)**
- **2 points Occasionally or a moderate amount of the time (3-4 days)**
- **3 points Most or all of the time (5-7 days)**

For questions 4, 8, 12, and 16, the scoring is exactly the same except that it is reversed: "Most or all of the time" is scored 0 points, "Rarely or none of the time" is scored 3 points, etc.

Roughly speaking, the higher the overall score, the greater the depressive symptoms.

Screening test scoring ranges:

- **Less than 15**
- **15-21, Mild to Moderate Depression**
- **Over 21, Possibility of Major Depression**

(Less than 15)

Your score is below 15, indicating that you do not appear to be experiencing high levels of depressive symptoms at this time.

(15-21, Mild to Moderate Depression)

You appear to be experiencing some mild to moderate symptoms of depression.

(Over 21, Possibility of Major Depression)

You appear to be experiencing a high level of depressive symptoms associated with major depression.

Original reference:

Radloff, L.S. (1977) 'The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population'. Applied Psychological Measurement 1: 385-401.

Edinburgh Postnatal Depression Scale¹ (EPDS)

Name: _____ Address: _____

Your Date of Birth: _____

Baby's Date of Birth: _____ Phone: _____

As you are pregnant or have recently had a baby, we would like to know how you are feeling. Please check the answer that comes closest to how you have felt **IN THE PAST 7 DAYS**, not just how you feel today.

Here is an example, already completed.

I have felt happy:

- ☐ Yes, all the time
☒ Yes, most of the time This would mean: "I have felt happy most of the time" during the past week.
☐ No, not very often Please complete the other questions in the same way.
☐ No, not at all

In the past 7 days:

- | | |
|--|---|
| <p>1. I have been able to laugh and see the funny side of things</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ As much as I always could ☒ Not quite so much now ☐ Definitely not so much now ☐ Not at all <p>2. I have looked forward with enjoyment to things</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ As much as I ever did ☐ Rather less than I used to ☐ Definitely less than I used to ☐ Hardly at all <p>*3. I have blamed myself unnecessarily when things went wrong</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, most of the time ☐ Yes, some of the time ☐ Not very often ☐ No, never <p>4. I have been anxious or worried for no good reason</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ No, not at all ☐ Hardly ever ☐ Yes, sometimes ☐ Yes, very often <p>*5. I have felt scared or panicky for no very good reason</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, quite a lot ☐ Yes, sometimes ☐ No, not much ☐ No, not at all | <p>*6. Things have been getting on top of me</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, most of the time I haven't been able to cope at all ☐ Yes, sometimes I haven't been coping as well as usual ☐ No, most of the time I have coped quite well ☐ No, I have been coping as well as ever <p>*7. I have been so unhappy that I have had difficulty sleeping</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, most of the time ☐ Yes, sometimes ☐ Not very often ☐ No, not at all <p>*8. I have felt sad or miserable</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, most of the time ☐ Yes, quite often ☐ Not very often ☐ No, not at all <p>*9. I have been so unhappy that I have been crying</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, most of the time ☐ Yes, quite often ☐ Only occasionally ☐ No, never <p>*10. The thought of harming myself has occurred to me</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ Yes, quite often ☐ Sometimes ☐ Hardly ever ☐ Never |
|--|---|

Administered/Reviewed by _____ Date _____

¹Source: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786.

²Source: K. L. Wisner, & L. Parry, C.M. Plontek, Postpartum Depression N Engl J Med vol. 347, No 3, July 18, 2002, 194-199.

Users may reproduce the scale without further permission providing they respect copyright by quoting the names of the authors, the title and the source of the paper in all reproduced copies.

Edinburgh Postnatal Depression Scale (1)(EPDS)

Postpartum depression is the most common complication of childbearing.(2) The 10-question Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is a valuable and efficient way of identifying patients at risk for "perinatal" depression. The EPDS is easy to administer and has proven to be an effective screening tool.

Mothers who score above 13 are likely to be suffering from a depressive illness of varying severity. The EPDS score should not override clinical judgment. A careful clinical assessment should be carried out to confirm the diagnosis. The scale indicates how the mother has felt **during the previous week**. In doubtful cases it may be useful to repeat the tool after 2 weeks. The scale will not detect mothers with anxiety neuroses, phobias or personality disorders.

Women with postpartum depression need not feel alone. They may find useful information on the websites of the National Women's Health Information Center <www.4women.gov> and from groups such as Postpartum Support International <www.chss.iup.edu/postpartum> and Depression after Delivery <www.depressionafterdelivery.com>.

SCORING

QUESTIONS 1, 2, & 4 (without an *)

Are scored 0, 1, 2 or 3 with top box scored as 0 and the bottom box scored as 3.

QUESTIONS 3, 5-10 (marked with an *)

Are reverse scored, with the top box scored as a 3 and the bottom box scored as 0.

Maximum score: 30
Possible Depression: 10 or greater
Always look at item 10 (suicidal thoughts)

Users may reproduce the scale without further permission, providing they respect copyright by quoting the names of the authors, the title, and the source of the paper in all reproduced copies.

Instructions for using the Edinburgh Postnatal Depression Scale:

1. The mother is asked to check the response that comes closest to how she has been feeling in the previous 7 days.
2. All the items must be completed.
3. Care should be taken to avoid the possibility of the mother discussing her answers with others. (Answers come from the mother or pregnant woman.)
4. The mother should complete the scale herself, unless she has limited English or has difficulty with reading.

- (1) Source: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786.
- (2) Source: K. L. Wisner, B. L. Parry, C. M. Piontek, Postpartum Depression *N Engl J Med* vol. 347, No 3, July 18, 2002, 194-199

ANNEXE 3

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 Absent

- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

0 Absent.

- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

2) Suicide

0 Absent

- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

3) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

4) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

5) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

0 Langage et pensées normaux.

1 Léger ralentissement à l'entretien.

2 Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 Entretien difficile.

4 Stupeur.

9) Agitation

0 Aucune

1 Crispations, secousses musculaires.

2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

0 Aucun trouble.

1 Tension subjective et irritabilité.

2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

0 Absente.

1 Discrète.

2 Moyenne.

3 Grave.

4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

0 Aucun.

1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.

2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) 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 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

0 Absents.

1 Légers.

2 Graves.

15) Hypochondrie

0 Absente

1 Attention concentrée sur son propre corps.

2 Préoccupations sur sa santé.

3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.

4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon 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.

B : appréciée par pesées

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.

17) 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.

Résultats :

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillon-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

ANNEXE 4

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

0 à 3 : pas de dépression

4 à 7 : dépression légère

8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée

16 et plus : dépression sévère

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D.Guelfi et Coll, Ardix Médical. Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Cottraux, Collection Scientifique Survector, 1985

Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

1) Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.

3

4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3.

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficulté de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60.

Le seuil de dépression est fixé à 15.

Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

Références :

Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie, M.Bouvard, J.Cottraux, Ed. Masson 2002.

Consultation en gériatrie L.Hugonot-Diener, Ed. Masson, Consulter Prescrire 2001

L'échelle CGI de gravité (Clinical Global Impression Severity Scale)

Avec l'échelle CGI Severity Scale, le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état dépressif du patient ?

- 0 Non évalué.
- 1 Normal, pas du tout malade.
- 2 A la limite.
- 3 Légèrement malade.
- 4 Modérément malade.
- 5 Manifestement malade.
- 6 Gravement malade.
- 7 Parmi les patients les plus malades.

Echelle CGI d'amélioration (Clinical Global Impression)

Avec l'échelle Clinical Global Impression (CGI), le médecin score avec une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement.

Évaluez l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0 Non évalué.
- 1 Très fortement amélioré.
- 2 Fortement amélioré.
- 3 Légèrement amélioré.
- 4 Pas de changement.
- 5 Légèrement aggravé.
- 6 Fortement aggravé.
- 7 Très fortement aggravé.

<http://www.echelles-psychiatrie.com>

PRIME-MD

Primary Care Evaluation of Mental Disorders screening questionnaire for depressive symptoms

(Arnau RC, Meagher MW, Norris MP, Bramson R (2001) Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. Health Psychol. 20:112-119)

Note: The questions refer to how the patient felt during the preceding two weeks. Your evaluation should be based on observed and reported behavior.

A. Evaluation questions

1. Depressed mood: Have you felt sad, low, down, depressed, or hopeless?
2. Loss of interest: Have you lost interest or pleasure in the things you usually like to do? Have you been as social as usual? Have you been less interested in interacting with others (family, co-workers)?

If answered yes to one or both of the above symptoms, continue...

B. Symptom questions

3. Sleep disturbance: Have you been sleeping much more than usual or had difficulty falling asleep or staying asleep?
4. Appetite disturbance: Have you lost your appetite or had an unusual increase in appetite? Any cravings for junk food?
5. Loss of energy: Have you been feeling tired or having little energy?
6. Difficulty concentrating: Does your thinking seem slower or more confused than usual? Are you making more mistakes?
7. Feelings of worthlessness: Have you felt that you are a failure or that you let yourself or your family down? What are you looking forward to? Have you felt guilty about things that happened in your life?
8. Psychomotor retardation: Have you been moving or talking more slowly than usual? Have you felt agitated or on edge? Do you feel like you have to keep talking or moving all the time? (Also can be observed)
9. Suicidal thoughts (bored with life): Have you thought that you or your family would be better off if you were dead? Have you thought of killing yourself? Have you tried to hurt/kill yourself before? When? How many times? What did you do? Are you thinking of killing yourself? Do you have a plan? How will you do it? What stops you from acting on your thoughts

PRIME-MD

Primary Care Evaluation of Mental Disorders screening questionnaire for depressive symptoms

(Arnau RC, Meagher MW, Norris MP, Bramson R (2001) Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. Health Psychol. 20:112-119)

Scoring

- Score one point for each positive answer.
- For patients with five or more points, the diagnosis is major depressive disorder. If less than five symptoms are present, consider other depressive disorders.
- Patients who answer positively to the suicide questions are at high risk and need urgent attention.

Bibliographie

- Ahokas, Antti, Jutta Kaukoranta, Kristian Wahlbeck, and Marjatta Aito. "Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study." *J Clin Psychiatry*, 2001: 62(5): 332-336.
- American Psychiatric Association DSM-IV. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition. Traduction française par J-D. Guelfi et al.* Paris: Masson, 1996.
- American Psychiatric Association DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed.* Washington, DC: The American Psychiatric Association, 1994.
- . *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition, Text revision.* Washington, DC: The American Psychiatric Association, 2000.
- Angst, J, R Sellari, KR Merikangas, and J Endicott. "The epidemiology of premenstrual psychological symptoms." *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001: 104: 110-116.
- Bloch, Miki, Peter J Schmidt, Merry Danaceau, Jean Murphy, Lynnette Nieman, and David R Rubinow. "Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression." *Am J Psychiatry*, 2000: 157: 924-930.
- Blum, I, M Lerman, Misrachi, Y Nordenberg, and I Grosskopf. "Lack of plasma Norepinephrine cyclicity, increased estradiol during follicular phase, and of progesterone and gonadotrophins at ovulation in women with premenstrual syndrome." *Neuropsychobiology*, 2004: 50: 10-15.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, Everson-Rose SA, Gold EB, Sowers M, Randolph JF Jr. "Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)." *J Affect Disord.*, 2007: 103(1-3): 267-272.
- Burger, HG, EC Dudley, DM Robertson, and L. Dennerstein. "Hormonal changes in the menopause transition." *Recent Prog Horm Res.* , 2002: 57:257-275.

- Burt, VK, and K Stein. "Epidemiology of depression throughout the female life cycle." *J Clin Psychiatry*, 2002: 63 Suppl 7: 9-15.
- Carr, BR. "Disorders of the ovaries and female reproductive tract." In *Textbook of endocrinology*, by JD Wilson, DW Foster, HM Krnenberg, & PR Larsen, 751-773. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.
- Cohen, Lee S, Claudio N Soares, Michael W Otto, and et al. "Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women." *Journal of affective disorders*, 2002: 70: 125-132.
- Cohen, Lee S, Claudio S Soares, Allison F Vitonis, and et al. "Risk for New Onset of Depression." *Arch Gen Psychiatry*, 2006: 63: 385-390.
- Cohen, LS. "gender -specific considerations in the treatment of mood disorders in women across the life cycle." *J Clin Psychiatry*, 2003: 64 (suppl 15): 18-29 .
- Cox, JL, D Murray, and G Chapman. "A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression." *British journal of psychiatry*, 1993: 163: 27-31.
- Cronje, WH, A Vashisht, and JWW. Studd. "Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome." *Human reproduction*, 2004: 2152-2155.
- Dayan, J. "Clinique et épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du post-partum. Revue et synthèse." *Journal de gynecologie obstetrique et biologie de la reproduction*, 2007: 36(6): 549-561.
- Dennis, CL, LE Ross, and A Herxheimer. "Oestrogens and progestins for preventing and ttreating postpartum depression (Review)." *The cochrane collaboration*, 2010: 0-23.
- Dunlop, BW, and CB Nemeroff. "The role of dopamine in the pathophysiology of depression." *Arch Gen Psychiatry.*, 2007: 64(3):327-37.
- Endicott, J. "History, evolution and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder." *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000: 61(Suppl 12): 5-8.
- Estrada-Camarena, Erika, Alonso Fernandez-Guasti, and Carolina Lopez-Rubalcava. "Interaction between estrogens and antidepressants in the

- forced swimming test in rats." *Psychopharmacology*, 2004: 173: 139-145.
- Freeman, EW, et al. "Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause." *Fertil Steril.*, 2005: 83(2): 383-392.
- Freeman, EW, MD Sammel, H Lin, and DB Nelson. "Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression." *Arch Gen Psychiatry.*, 2006: 63(4): 375-382.
- Freeman, EW, MD Sammel, L Liu, CR Gracia, DB Nelson, and L. Hollander. "Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause." *Arch Gen Psychiatry.*, 2004: 61(1): 62-70.
- Freeman, EW, MD Sammel, PJ Rinaudo, and L Sheng. "Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms." *The american college of obstetricians and gynecologists.*, 2004: 103(5): 960-966.
- Gasman, Ivan. "Syndrome dépressif et principe de traitement." In *Psychiatrie de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant*, by Gasman Ivan, 395-397. Editions Vernazobres-grefo (Inter Med), 2008.
- Gaynes, BN, N Gavin, S Meltzer-Brody, and KN Lohr. "Perinatal depression: Prevalence, screening accuracy, and screening outcomes." *Evidency report/technology assessment*, 2005: 119: 1-8.
- Gérard, A, and F Guedj. "Les maladies dépressives chez la femme." In *Les Maladies dépressives 2ème édition*, by Jean-pierre Olié, Marie-France Poirier, & Léo Henri, 98-108. Médecine-sciences Flammarion, 2003.
- Goodman, JH. "ostpartum depression beyond the early postpartum period." *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 2004: 33(4): 410-420.
- Gorman, JM. "Gender differences in depression and response to psychotropic medication." *Gend Med*, 2006: 3(2): 93-109.
- Green, S, et al. "Cloning of the human oestrogen receptor cDNA." *J Steroid Biochem*, 1986: 24(1): 77-83.
- Grefoire, AJP, R Kumar, and B Everitt. "Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression." *Lancet*, 1996: 347:930-933.

- Halbreich, Uriel. "The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes." *Psychoneuroendocrinology*, 2003: 55-99.
- Hamilton, JA, M Grant, and MF Jensvold. "Sex and treatment of depressions: when does it matter?" In *Psychopharmacology and women: Sex, Gender and Hormones*, by MF Jensvold, U Halbreich, & JA Hamilton, 241-257. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1996.
- Harrison, W, and MA Brumfield. "Psychopharmacological drug testing in women. Washington DC: American Press." *Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones*, 1996: 371-392.
- Hendrick, Victoria, Lori L Altshuler, and Rita Suri. "Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression." *Psychosomatics*, 1998: 39: 93-101.
- Hildebrandt, MG, EW Steyerberg, KB Stage, J Passchier, and P Kragh-Soerensen. "Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?" *Am J Psychiatry*, 2003: 160(9): 1643-1645.
- Hirschfeld, RM. "History and evolution of the monoamine hypothesis of depression." *J Clin Psychiatry*., 2000: 61(Suppl 6): 4-6.
- Horvarth, TL, L Roa-Pena, RL Jakab, ER Simpson, and F Naftolin. "Aromatase in axonal processes of early postnatal hypothalamic and limbic areas including the cingulate." *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1997: 61: 349-357.
- Hsiao, Cheng-cheng, Chia-Yih Liu, and Mei-chun Hsiao. "No correlation of depression and anxiety to plasma estrogen and progesterone levels in patients with premenstrual dysphoric disorder." *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2004: 593-599.
- Josefron, A, G Berg, C Nordin, and et al. "Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001: 80: 251-255.
- Kessler RC, Mc Gongla KA, Swartz M, et al. "Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects." *Journal of affective disorders*, 1994: 30: 15-26.
- Kessler, RC, and TB Ustun. "The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite

- International Diagnostic Interview (CIDI). *International journal of methods in psychiatric research*, 2004: 13(2): 93-121.
- Kessler, RC, et al. "Methodological studies of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) in the US National Comorbidity Survey (NCS)." *International journal of methods in psychiatric research*, 1998: 7(1): 33-55.
- Kessler, RC, J Abelson, O Demler, JI Ecobar, and et al. "Clinical calibration of DSM-IV diagnoses in the World Mental Health (WMH) version of the World Health Organisation (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI)." *International journal of methods in psychiatric research*, 2004: 13(2): 122-139.
- Kessler, RC, KA Mc Gonagle, and M Swartz. "Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence." *J Affect Disord*, 1993: 29: 85-96.
- Kessler, RC, P Berglund, O Demler, D Koretz, and et al. "The epidemiology of major depressive disorder. Result from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." *Journal of American Medical Association JAMA* (Journal of American Medical Association JAMA), 2003: 289(23): 3095-3105.
- Kornstein, Susan, Alan Schatzberg, Michael Thase, Kimberly Yonkers, James McCullough, and et al. "Gender difference in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression." *Am J Psychiatry*, 2000: 157: 1445-1452.
- Kugaya, A, C Epperson, and S Zoghbi. "Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogens treatment in postmenopausal women." *Am. J. Psychiatry*, 2003: 160: 1522-1524.
- Kuiper, GG, E Enmark, M Peltö-Huikko, S Nilsson, and JA Gustafsson. "Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary." *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996: 93(12): 5925-5930.
- Leahy-Warren, Patricia, Geraldine McCathy, and Paul Corcoran. "Postnatal depression in first-time mothers: prevalence and relationships between

- functional and structural social support at 6 and 12 weeks postpartum." *Archives of psychiatric nursing*, 2011: 25(3): 174-184.
- Lippman, Abby. "L'inclusion des femmes dans les essais cliniques: se pose-t-on les bonnes questions? Action pour la protection de la santé des femmes." 2006: 9-11.
- Liu, B, and J Xie. "Increased dopamine release in vivo by estradiol benzoate from the central amygdaloid nucleus of parkinson's disease model rats." *J Neurochem.*, 2004: 654-658.
- Maartens, LWF, JA Knottnerus, and VJ Pop. "Menopausal transition and increased depressive symptomatology. A community based prospective study." *Maturitas*, 2002: 195-200.
- Marcus, Sheila M. "Depression during pregnancy: rates, risks and consequences." *Can J Pharmacol*, 2009: 16(1): 15-22.
- Marsh, Wendy K, Kristina M Deligiannidis, and et al. "Sex-related differences in antidepressant response: when to adjust treatment." *Current Psychiatry*, 2010: 9(5): 25-30.
- Martenyi, F, M Dissenbach, K Mraz, and S Metcalfe. "Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile." *Eur neuropsychopharmacol*, 2001: 11: 227-232.
- Mazure, CM, GP Keita, and MC Blehar. "Summit on women and depression: proceedings and recommendations." *Washington, DC: American psychological Association*, 2002.
- McIntyre, Roger S, Jakub Z Konarski, Sophie Grigoriadis, Nancy C Fan, and Deborah A et al. Mancini. "Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship." *Canadian Medical Association Journal* , 2005: 172(1): 57-59.
- McKenna, NJ, and BW O'Malley. "Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators." *Cell*, 2002: 108(4): 465-474.
- Merkatz, Ruth B, Robert Temple, Solomon Sobel, karyn Feiden, Kessler, and A David. "Women in clinical trials of new drugs_ A change in food and drug administration policy." *N Engl J Med*, 1993: 329:292-296.

- Morley, P., J. F. Whitfield, B. C. Vanderhyden, B. K. Tsang and J. L. Schwartz. "A new, nongenomic estrogen action: the rapid release of intracellular calcium." *Endocrinology*, 1992: 131(3): 1305-1312.
- Morrison, MF, MJ Kallan, T Ten Have, I Katz, K Tweedy, and et al. "Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial." *Biol Psychiatry*, 2004: 55: 406-412.
- Mortola, JF, L Girton, and U Fischer. "Successful Treatment of Severe Premenstrual Syndrome by Combined Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Estrogen/Progestin." *journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1991: 72 (2): 252A-252F.
- Noble, RE. "Depression in women." *Metabolism*, 2005: 54(5 suppl 1): 49-52.
- Organisation Mondiale de la Santé CIM-10/ICD-10. *CIM-10-ICD-10 critères diagnostiques pour la recherche classification internationale des maladies , 10e révision : chapitre V (F) troubles mentaux et troubles du comportement*. Paris: Masson, 1994.
- Osterlund, Marie K, and Yasmin L Hurd. "Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders." *Progress in neurobiology*, 2001: 64: 251-267.
- Osterlund, MK, C Halldin, and YL Hurd. "Effects of chronic 17beta-estradiol treatment on the serotonin 5-HT(1A) receptor mRNA and binding levels in the rat brain." *Synapse*, 2000: 39-44.
- Osterlund, MK, DH Overstreet, and Hurd YL. "The Flinders sensitive line rats, a genetics model of depression, show abnormal serotonin receptor mRNA expression in the brain that is reversed by 17-beta estradiol." *Brain res. Mol. Brain. res.*, 1999: 74: 158-166.
- Ostlund, H, E Keller, and YL Hurd. "Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders." *Ann. N.Y. acad. Sci*, 2003: 1007:54-63.
- Pardridge, WM. *Steroid hormone transport through blood brain barrier: methods and concepts*. San Diego: Academic press, 1994.
- Pasquier de Franclieu, Solene. "Troubles de l'humeur." In *Psychiatrie*, by Solene Pasquier de Franclieu, 95-100. Med-line Editions, 2006.

- Paul, KY, DL Hess, S Kohama, J Bao, CY Pau, and HG Spies. "Oestrogen upregulates noradrenaline release in the mediobasal hypothalamus and tyrosine hydroxylase gene expression in the brainstem of ovariectomized rhesus macaques." *J Neuroendocrinol.*, 2000: 899-909.
- Quitkin, Fredderic M, Jonathan W Stewart, Patrick J Mc Grath, Bonnie P Taylor, Mayra S Tisminetzky, and et al. "Are there differences between women's and men's antidepressant responses?" *Am J Psychiatry*, 2002: 159: 1848-1854.
- Reynolds, RF, AM Walker, CM Obermeyer, O Rahman, and D Guilbert. "Discontinuation of postmenopausal hormone therapy in a Massachusetts HMO." *J Clin Epidemiol*, 2001: 54(10): 1056-1064.
- Romans, Sarah E, J Tyas, M Cohen Marsha, and T Silverstone. "Gender Differences in the symptoms of Major Depressive Disorder." *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2007: 195(11): 905-911.
- Rossouw, JE, GL Anderson, RL Prentice, and et al. "Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA*, 2002: 321-333.
- Safe, S, and K Kim. "Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways." *J Mol Endocrino*, 2008: 41(5): 263-275.
- Sapino, David, Christine Chan Chee, and François Beck. "Prevalence de l'épisode dépressif majeur et co-morbidités." *La dépression en France Enquête Anadep*, 2005: 35-57.
- Schmidt, Peter J, Lynnette Nieman, Mary A Danaceau, Mary b Tobin, Catherine A Roca, and et al. "Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report." *Am J Obstet Gynecol*, 2000: 183: 414-420.
- Schmidt, Peter J, Nazli Haq, and David R Rubinow. "A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women." *Am J Psychiatry*, 2004: 2238-2244.
- Schmidt, PJ, LK Nieman, MA Danaceau, LF Adams, and DR. Rubinow. "Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and

- in those without premenstrual syndrome." *N. Engl. J. Med.*, 1998: 338: 209-216.
- Sell, SL, RM Craft, Seitz PK, SJ Stutz, KA Cunningham, and ML Thomas. "Estradiol-sertraline synergy in ovariectomized rats." *Psychoneuroendocrinology*, 2008: 33(8): 1051-1060.
- Sevora, L, M Rivkin, A Nakashima, and EL Sabban. "Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus." *Neuroendocrinology*, 2002: 75: 193-200.
- Soares, Claudio de Novaes, Osvaldo P Almeida, Hadine Joffe, and Lee S Cohen. "Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive: a double blind, randomized, placebo-controlled trial." *Arch Gen Psychiatry*, 2001: 58: 529-534.
- Soares, SN, and B Zitek. "Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability?" *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, 2008: 33(4): 331-343.
- Soules, MR, S Sherman, E Parrott, and et al. "Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Fertil Steril*, 2001: 76:874-878.
- Stahl, Stephen M. "Hypothèse monoaminergique." In *Psychopharmacologie essentielle 1ère édition française*, by Stephen M Stahl, 156. Paris: Medecine-sciences Flammarion, 2002.
- Stahl, Stephen M. "Spécificité de la psychopharmacologie fonction du genre." In *Psychopharmacologie essentielle 1ère Edition française*, by Stephen M Stahl, 556-580. Médecine-sciences Flammarion, 2002.
- Stalh, SM. "Antidepressants." In *Essential pschopharmacology. 3ème édition*, by SM Stalh, 511-666. New York: Cambridge University Press, 2008.
- Stalh, SM. "Deconstructing psychiatric disorders, pt 2: an emerging, neurobiologically based therapeutic strategy for the modern psychopharmacologist [brainstorm]." *J Clin Psychiatry*, 2003: 64: 1145-1146.
- Sutter-Dallay, AL. "Dépression et parentalité." In *Les états dépressifs*, by Michel Goudemand, 388-392. paris: Medecines Sciences Publications Lavoisier, 2010.

- Teissedre, F, and H Chabrol. "A study of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) on 589 mothers: detection of mother at risk for postpartum depression." *Encephale*, 2004: 30(4): 376-381.
- Thase, Michael E, Richard Entsuah, MD Cantillon, and Susan G Kornstein. "Relative Antidepressant Efficacy of Venlafaxine and SSRIs: Sex-Age Interactions." *Journal of Women's Health*, 2005: 14(7): 609-616.
- Thompson, TL, and RL Moss. "Estrogen regulation of dopamine release in the nucleus accumbens: genomic- and nongenomic-mediated effects." *J. Neurochem.*, 1994: 62(5): 1750-1756.
- Thompson, TL, and RL Moss. "Modulation of mesolimbic dopaminergic activity over the estrous cycle." *Neurosci. Lett.*, 1997: 229: 145-148.
- Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. "Differences in free estradiol and sex hormone-binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder." *J Clin Endocrinol Metab*, 2008: 93(1):96-102.
- Van de Velde, S, Piet Bracke, and K Levecque. "Gender differences in depression in 23 European countries. Cross national variation in the gender differences in depression." *Social Science research*, 2010: 71: 305-313.
- Van de Velde, S, Piet Bracke, K Levecque, and Meuleman Bart. "Gender differences in 25 European countries after eliminating measurement bias in the CES-D 8." *Social Sciences and Medicine*, 2010: 39: 396-404.
- Vanderhorst, VG, JA Gustafsson, and B Ulfhake. "Estrogen receptor-alpha and -beta immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems." *J Comp Neurol.*, 2005: 488(2):152-79.
- Walter, P, et al. "Cloning of the human estrogen receptor cDNA." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985: 82(23): 7889-7893.
- Weissman, M, R Bland, P Joyce, S Newman, E Wells, and H Wittchen. "Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives." *Journal of affective disorders*, 1993: 29: 77-84.
- Weissman, M, RC Bland, and et al. Canino. "Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder." *JAMA*, 1996: 276: 293-299.

- Westlund, Tam L, and BL Parry. "Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine?" *J Affect Disord.*, 2003: 77(1): 87-92.
- Wittchen, HU, E Becker, R Lieb, and P Krause. "Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community." *Psychological Medecine*, 2002: 32: 119-132.
- Wohlfarth, Tamar, Jitschak G Storosum, Andre JA Elferink, Barbara J Van Zwieten, Annemarie Fouwels, and Van den Brink Wim. "Response to tricyclic Antidepressants: Independent of gender?" *Am J Psychiatry*, 2004: 161: 370-372.
- Woods, Nancy Fugate, Martha Jane Lentz, Ellen Sullivan Mitchell, and Joan Shaver. "Luteal phase ovarian steroids, stress arousal, premenstrual perceived stress, and premenstrual symptoms." *Research in nursing and health*, 1998: 21: 129-142.
- World health organisation. "Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group." *Geneva: WHO Technical Report Series*, 1996: number 866.
- Young, Elisabeth A, and et al. "Sex differences in response to citalopram: A START D report." *J Psychiatr Res*, 2009: 43(5): 503-511.
- Young, Jacques. "Axe gonadotrope chez la femme." In *Endocrinologie collection InterMed*, by Philippe Chanson, & Jacques. Young, 37-49. Paris: Doin editeurs, 2000.
- Zanardi, R, D Rossini, L Magri, A Malaguti, C Colombo, and E Smeraldi. "Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression." *European Neuropsychopharmacology*, 2007: 17: 400-405.
- Zweifel, Julianne E. "Reproductive depressions." *www.obgyn-infertility-nurse.com*. Avril 26, 2010. (accessed Sept 25, 2011).

Nom – Prénoms : Bossis Emilie

Titre de la thèse : Le rôle des œstrogènes dans la dépression chez la femme.

Résumé de la thèse :

La prévalence de la dépression plus élevée chez la femme que chez l'homme ainsi qu'une incidence plus élevée durant la période de reproduction, suggèrent que l'environnement hormonal du cerveau peut moduler le risque dépressif. On distingue en particulier les épisodes dépressifs de la femme, au premier rang desquelles on retrouve le syndrome prémenstruel, la dépression du post-partum et la péri-ménopause, dont la spécificité est d'apparaître lors des fluctuations hormonales notamment oestrogéniques. Les œstrogènes présents chez la femme de la puberté jusqu'à la ménopause jouent un rôle central. Elles sont à la fois neurotransmetteurs, neurorégulateurs voir neurotrophiques. Les œstrogènes et les neurotransmetteurs mis en cause dans la dépression possèdent également des voies et des récepteurs présents dans des régions communes du cerveau reliées à l'humeur. Cette question de l'existence d'un lien entre les œstrogènes et la dépression chez la femme reste malgré tout sans réponse. Cette thèse est un tour d'horizon des études les plus actuelles s'attaquant au sujet encore controversé du rôle des œstrogènes dans la dépression chez la femme, à savoir son rôle étiologique et aussi thérapeutique.

MOTS CLES

DEPRESSION, OESTROGENES, PREMENSTRUEL, POST-PARTUM, PERIMENOPAUSE, ISRS

JURY

**PRESIDENT : Mme BIGOT-CORBEL Edith, Maître de Conférences des
Universités – Praticien Hospitalier de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme PIESSARD Sylvie, Professeur des Universités de
Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**M CHENU Philippe, Pharmacien 65 rue du
Maréchal Foch 44000 NANTES**