



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**LA DEPRESSION : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN
CHARGE, RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
LE SUIVI DU PATIENT DEPRESSIF**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 Novembre 2012

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Cyrielle KONNE**

Née le 29 février 1984 à Thionville (57)

Membres du jury

Président : Mr Pierre LABRUDE,

Professeur

Juges : Mr GABRIEL TROCKLE,

Professeur

Mr JACQUES CALLANQUIN,

Docteur en pharmacie

Mr BERTRAND MAYER,

Docteur en médecine

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ³	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ³	<i>Biologie cellulaire et Economie de la santé,</i> <i>Législation</i>
Jean-Michel SIMON	<i>pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	<i>Microbiologie</i>

Béatrice FAIVRE
Adil FAIZ
Luc FERRARI
Caroline GAUCHER-DI STASIO
Stéphane GIBAUD
Thierry HUMBERT
Frédéric JORAND
Olivier JOUBERT
Francine KEDZIEREWICZ
Alexandrine LAMBERT
Faten MERHI-SOUSSI
Christophe MERLIN
Blandine MOREAU
Maxime MOURER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Caroline PERRIN-SARRADO
Virginie PICHON
Anne SAPIN-MINET
Marie-Paule SAUDER
Gabriel TROCKLE
Mihayl VARBANOV _
Marie-Noëlle VAULTIER
Emilie VELOT _
Mohamed ZAIYOU
Colette ZINUTTI

Hématologie
Biophysique, Acoustique
Toxicologie
Chimie physique, Pharmacologie
Pharmacie clinique
Chimie organique
Santé publique
Toxicologie
Pharmacie galénique
Informatique, Biostatistiques
Hématologie
Microbiologie
Pharmacognosie
Chimie organique
Informatique
Chimie organique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacie galénique
Mycologie, Botanique
Pharmacologie
Immuno-Virologie
Mycologie, Botanique
Physiologie-Physiopathologie humaines
Biochimie et Biologie moléculaire
Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE, pharmacien, professeur de physiologie, responsable de l'enseignement d'orthopédie et de maintien à domicile à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la direction ainsi que la présidence de mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, vos conseils mais aussi pour la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Gabriel TROCKLE, maître de conférence en pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nancy et Monsieur Jacques CALLANQUIN, Docteur en Pharmacie et responsable de l'enseignement de maintien à domicile et d'orthopédie à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bertrand Mayer, Docteur en médecine.

Veillez recevoir toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos si précieux conseils et l'aide que vous m'avez apporté par le partage de vos connaissances.

A MA FAMILLE,

A mes parents, pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'études ponctuées de moments de joie mais aussi de doutes.

Merci papa de m'avoir tant accompagné et soutenu. Notre belle complicité, ta force de caractère et ton courage m'ont aidé à traverser ces années. Avancer dans ton sillage ne peut que sculpter la personnalité et apprendre l'humilité. Aujourd'hui cette réussite est aussi la tienne.

Merci maman pour ta présence, ta douceur, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir sans cesse encouragée sur cette voie qui aboutit à ce jour.

Merci mes chers parents de m'avoir transmis toutes ces valeurs qui donnent de la richesse à l'existence. Ce travail vous est dédié, avec tout mon amour.

A mon mari Martin, mon pilier, pour ton amour, ton soutien, ta patience et ton aide. Merci pour cette promenade de la vie, nous avançons ensemble au fil des années et voyons enfin nos projets aboutir. Merci de toujours croire en moi et en l'avenir. Je te dois beaucoup et plus encore.

A mes frères chéris,

A Pierre, pour notre complicité, nos délires, d'emmener encore ta vieille sœur en soirée. Je suis fière de ta réussite, de ton indépendance (mais aussi de t'avoir fait découvrir le kébab) et même si tu me manques beaucoup et que je ne peux pas te chouchouter à ma guise comme j'aime tant le faire, je te souhaite une belle expérience de vie à Marseille.

A Alexandre, mon doux rêveur, pour ton humour, ton piquant et ta vivacité d'esprit. Pour nos goûts musicaux partagés. J'adore notre complicité et je suis très fière de ta réussite et de ton entrée en fac. Même éloignée, je garde un œil bienveillant sur toi et tu peux compter sur moi.

A ma mamie Eliane, pour ton amour et ton affection. Merci d'être toujours là pour moi. Trouve ici l'expression de tout mon amour et de toute ma tendresse.

Aux souvenirs affectueux de **ma mamie Monique**. Pour ton inconditionnelle affection et ta douceur. Tu as toujours suivi de près mes études et enfin j'arrive au bout. De là-haut, puisses-tu être fière de ta petite fille.

A mon grand-père Claude, pour tous nos longs échanges, tes lettres si spirituelles et ton affection.

A Agnès, pour nos longues discussions de l'époque autour d'une soupe, les vendredis soir, tes bons conseils, (ta recette de la tarte à la tomate), tes bons goûts féminins en tout genre et nos deux KONNE en commun.

A Yves, pour nos longues discussions constructives, ton humour, ta franchise, tes bons conseils mais aussi notre intérêt commun pour les plaisirs de la table

et de la lecture. Pour tous les merveilleux moments passés à Tours ou en Vendée.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines, Lionel, Carole, Alban, Sylvie, Rachel, Céline, Jonathan, Michael, Jarod, Lorette, Jérôme, Damien, qui donnent un sens pour moi à la famille, je les sais présents, compréhensifs et généreux de leur affection et de leur temps. Merci pour tous les bons moments passés ensemble à Bertrange, à Distroff. Pour les fous rires, les bons repas interminables. Pour les cousinades qui doivent désormais devenir une institution !

A la mémoire de ma marraine Evelyne et de Dominique, partis trop tôt. Avec tout mon amour. Vous me manquez chaque jour.

A la famille de Nancy, Irène, Ghislaine, Tonton Bibi, Mireille, Eric, Ugo. Avec toute ma tendresse et mon affection.

A la mémoire de Guy.

A Florence, Yvan et Anne.

A toute la famille Bigot, Gilbert et Bernadette soyez assurés de mon profond respect.

A mes beaux-parents, Anne et Henri pour vos bras grands ouverts et votre affection. Pour cette chance qu'est la mienne de faire partie de votre famille. Merci Anne pour votre investissement dans cette thèse, vos précieux conseils, vos mots justes. Trouvez ici le témoignage de toute ma gratitude, de mon admiration et de ma profonde tendresse. Merci pour vos mets si délicieux.

A mes belles-sœurs, beaux-frères et les enfants, Alicia, Quentin, Aurore, mon filleul Arthur, Rémy, Stéphanie, à toute la famille Leonardi, Ferdinand, Anita, Eliso, Ghislaine, Nathalie, Alexandre, Céline, Pascal, Marion, Léa, Martine, Bertrand, Chiara, Paul, ma famille s'est agrandie avec vous. Merci pour tous les moments chaleureux passés ensemble et pour votre générosité. J'ai beaucoup de bonheur à faire partie de votre famille.

A la mémoire de Denise et de Catherine.

A MES AMIS,

A Charlotte et Florence, pour cette si belle amitié, cette merveilleuse complicité, tous nos fous rires mais aussi parfois nos larmes, nos doutes et pour tous ces moments importants de vie partagés ensemble. Pour notre humour parfois douteux et nos vanes qui ne font rire que nous. Nos soirées à refaire le monde, nos vacances, nos sushis, nos hectolitres de coca-light, nos apéros, nos séries, la Cuisine au Fromage, les Caves, les Crit, les WEI, les milliards d'heures passées au téléphone, nos chansons. Pour avoir contribué à la réussite de mon mariage, pour cet EVJF absolument mémorable. Pour votre soutien, votre compréhension, votre écoute...Merci pour ces dix années merveilleuses et pour les soixante à venir ! Merci d'être vous et pour cette amitié sincère qui démontre que les plus grandes richesses sont humaines.

A Vincent, que je suis très heureuse de connaître et que j'apprécie beaucoup.

A Cyrielle, pour notre belle amitié, nos vacances ensemble, nos journées shopping où l'on nous prend pour des soeurs, nos confidences, nos fous rires, nos chansons, le groupe de Rock qu'on ne formera jamais, ton gratin saumon/courgettes/ravioles, nos échanges de fringues et toutes les belles choses que nous serons amenés à vivre ensemble...

A Sébastien, le cousin de primaire, mon plus vieux copain. Pour nos souvenirs de l'école St Pierre, nos bons moments passés ensemble et tous nos délires entre couples. Pour les pins que tu affectionnes tant, les chupas, pour nous avoir fait découvrir le Côte d'Or pointe de sel (pour le coup je ne sais pas si je dois te remercier). Pour m'avoir permis de rencontrer Cyrielle, et pour toutes les belles choses à venir.

A Fred, pour tous les supers moments passés avec toi, pour me faire autant rire, pour nos délires, notre complicité, nos contrepèteries, nos goûts partagés pour les films et la musique, nos énigmes, nos 421, les Trois Frères, les Ha Kao, la fondue au fromage à la banane, les Weetabix que toi seul sait préparer (même si c'est toujours meilleur dans l'assiette de Cyrielle). Merci pour cette belle amitié.

A Julie, qui m'est très sympathique et que j'ai hâte de mieux connaître.

A Sabrina pour tous les bons souvenirs, nos discussions, nos soirées, nos délires, les Trois Frères et **à Pierre**, son cher et tendre, avec qui on rigole toujours bien et que j'apprécie.

A Etienne, pour notre amitié, pour ta complicité avec Martin et votre belle amitié de toujours. Pour nos années de fac passées ensemble, nos soirées, nos vacances, nos délires, ta musique, tu es cher à mon cœur.

A Marie, Guillaume et Esteban, les Parisiens qui nous manquent (qu'on finira peut-être par faire revenir chez nous, à l'usure, qui sait). Pour toutes les folles soirées passées ensemble, les vacances, les fous rires. Marie en souvenir de ton EVJF, de votre mariage, pour le pouponnage d'Esteban, les heures au téléphone, nos thés figues/coings/noisettes, mais aussi pour ton courage et ta

ténacité dans l'adversité. Pour nos heures passées à refaire le monde et nos belles années d'amitiés à venir. Même à distance, nos chemins seront toujours liés merci pour tous les bons moments et les souvenirs heureux passés et à venir.

A Anne-Laure, pour ton cœur gros comme ça. Pour ta présence, ton soutien, nos discussions interminables, notre passion pour le chocolat, pour les spectacles de danse. Un grand merci pour ta disponibilité, ton écoute, tes encouragements et d'avoir toujours cru en moi. Sois assurée de mon amitié et ce, pour des années à venir.

A Natacha, Fred et Vitali, ma petite famille de St A' que j'adore. Nat, pour nos bons moments passés ensemble à la fac, nos confidences, une vraie belle amitié est née entre nous sur les bancs de la fac. Je vous souhaite tous les bonheurs du monde.

A Corine, à Jef et Lucian, Corine, pour les beaux souvenirs avec toi, les discussions constructives, la chance d'avoir été ta voisine et nos cafés du midi. Pour l'été passé ensemble à se serrer les coudes, pour m'avoir fait l'honneur d'être témoin à ton mariage. Jef, je te remercie autant pour tes cours que pour les soirées aux Caves, crois-moi les deux m'ont beaucoup appris. Faudra quand même qu'on revoie cette histoire de cosmonaute à l'occasion. Vous me manquez mais il est des personnes que les distances de la vie n'éloignent pas. Vous êtes chers à mon cœur.

A Joséphine, pour les supers souvenirs, merci encore pour tes cours de première année, tu as ma reconnaissance éternelle. Pour les discussions enrichissantes que nous avons partagées, je souhaite que ta route soit belle et te félicite pour ta réussite.

A tous les Pharmas, Peter, Julie, FX, Julie L, Jean Drax, Marion, Lydie...

A PL, Matthieu, Daniela, Cindy, Portos, Matthieu C, Nico, Sarah, Caroline P...

A la Famille Mayer et ceux qui s'y rattachent, Françoise, Bertrand, Elsa, Ludo, Louise, Laura, Pierre, B-F, je vous adore tout simplement.

A la famille Koehl et ceux qui s'y rattachent, Noémie, Grégoire, Aline, Nono, merci de m'avoir toujours accueilli et d'avoir été présente. Merci Grégoire pour les discussions constructives lors des marches en forêt. Pour avoir toujours agrémentée nos rencontres de conseils, d'expériences mais aussi d'humour plus que décapant, un grand merci à Vous.

A tous les amis de Papa, que j'adore, et avec qui j'ai eu la chance de partager des moments très sympas : Pat, Katia, Philippe, Evelyne, Philippe, Pascale, Jean-Richard, Nathalie, Marc, Catherine, Thierry W, Claudia, Aurore, Philippe, Norbert, Laurence, Véronique, Christophe, Alain, Delphine, Stéphane, Jean-Yves, Thierry K, Véronique P, Cathy, Claudie, Daniel, Marie-Jeanne, Christine, Patrick et bien d'autres...

Aux copains de Pierre, Maxime, Alexandre, Lucie, Margaux, Jean, Léo, Nicolas, Benjamin, Karel, Flo, Caroline...

A toutes les équipes officinales que j'ai côtoyé.

A la Pharmacie Houbin : Arnaud Houbin, Kathy, Olivia, Catherine, Véronique, Yamina, Julien, Pamela, notre nouveau pharmacien David, Jacqueline, Mr et Mme Houbin, un grand merci pour m'avoir accueillie parmi vous et pour avoir participé à ma formation. Merci pour cette équipe de choc. Pour vos conseils, votre gentillesse et les bons moments passés ensemble.

A tous les loulous de l'Entente Sportive d'Hagondange Course à Pieds.

A tous ceux que j'ai oublié... un grand merci

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
LISTE DES FIGURES	17
INTRODUCTION.....	18
Partie 1:.....	19
Physiopathologie	19
et étude clinique	19
1. Données générales	20
1.1. Approche évolutionniste	20
1.2. Données épidémiologiques	20
1.2.1. Caractéristiques des populations atteintes	21
1.2.2. Une maladie aux conséquences graves	22
2. Etiologies.....	24
2.1. Facteurs génétiques.....	24
2.2. Théories neurobiologiques	25
2.2.1. Rôle des neurotransmetteurs : l'hypothèse monoaminergique	25
2.2.2. Hypothèse des récepteurs des monoamines.....	29
2.2.3. Hypothèse monoaminergique de l'expression génique	30
2.2.4. Anomalies structurales du cerveau déprimé	31
2.2.5. Théories neuro-endocriniennes	33
2.3. Théories chronobiologiques	34
2.4. Théories psychodynamiques.....	35
2.4.1. Théorie cognitive	36
2.4.2. Evènements de vie dans la dépression	37
3. Clinique de la dépression	38
3.1. Signes cliniques	39
3.1.1. Humeur dépressive persistante	40
3.1.2. Ralentissement psychomoteur.....	40
3.1.3. Signes somatiques	41
3.2. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur	43
3.3. Echelles d'évaluation.....	44

3.3.1. Echelles d'hétéro-évaluation.....	44
3.3.2. Instruments d'auto-évaluation.....	45
4. Diagnostics différentiels	46
5. Evolutions possibles.....	48
5.1. Modalités évolutives de la dépression.....	48
5.2. Rémission et guérison.....	49
5.2.1. Réponse au traitement et rémission partielle.....	49
5.2.2. Rémission complète	49
5.2.3. Guérison	50
5.3. Evolution vers un trouble chronique	50
Partie 2 :Traitements et prise en charge	51
1. Prise en charge médicamenteuse : traitements antidépresseurs.....	52
1.1. Mise en place du traitement médicamenteux	53
1.2. Modalités de début de traitement	54
1.3. Durée du traitement.....	55
1.4. Arrêt du traitement.....	56
1.5. Médicaments antidépresseurs	57
1.6. Présentation des différents antidépresseurs	58
1.7. Critères de choix de l'antidépresseur	74
1.8. Prise en charge des complications.....	76
1.9. Vitamine D.....	77
2. Traitements non médicamenteux.....	77
2.1. Electroconvulsivothérapie (ECT).....	77
2.2. Stimulation magnétique transcrânienne	78
2.3. Photothérapie.....	79
2.4. Phytothérapie	79
2.5. Psychothérapies.....	81
Partie 3 : Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient dépressif adulte	84
1. Communication pharmacien-patient.....	85
1.1. Définition d'un entretien pharmaceutique	85
1.2. Objectifs de l'entretien pharmaceutique	86
2. Entretien pharmaceutique dans le cadre de l'épisode dépressif majeur ...	86
2.1. Objectifs et intérêts.....	86

2.2. Mise en place d'un entretien pharmaceutique chez un patient adulte présentant un épisode dépressif caractérisé	87
2.2.1. Accueil du patient	87
2.2.2. Historique médicamenteux	88
2.2.3. Evaluation de la motivation du patient à prendre son traitement ..	88
2.2.4. Evaluation des obstacles au traitement	89
2.2.5. Explication de la conduite du traitement	89
2.2.6. Explications des conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables	90
2.2.7. Distribuer des brochures.....	91
2.2.8. Prévenir des risques de l'automédication	92
2.3. Entretiens de suivi du patient	93
3. Education thérapeutique	94
3.1. Définitions	94
3.2. Objectifs	94
3.3. Fondements	95
3.4. Position du pharmacien et place des entretiens pharmaceutiques dans l'éducation thérapeutique.....	96
4. Transmission des règles hygiéno-diététiques	96
 CONCLUSION	 100
 BIBLIOGRAPHIE.....	 101
 TABLE DES ANNEXES	 105

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH: Adrenocorticotropie hormone
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
ALA : acide α -linoléique
ANAES : l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BDI : Inventaire de Beck
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor
CIM : Classification internationale des maladies
COMT : catéchol-O-méthyl transférase
CRH: Corticolibérine
DA : Dopamine
DHA : acide docosahexaénoïque
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECT : Electroconvulsivothérapie
EDM : Episode Dépressif Majeur
EPA : acide éicosapentaénoïque
EPDS : Echelle de dépression du post-partum d'Edimbourg
GAFA : Glaucome aigu par fermeture d'angle
GDS : Echelle d'évaluation de la dépression gériatrique HDRS : Echelle de Max Hamilton
HPA : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IDS : Inventaire de la symptomatologie dépressive
IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase MADRS : Echelle de Montgomery et Asberg
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la santé
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IRSNa : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
MAD : Maintien à domicile
MAO : les monoamines oxydases
NA : Noradrénaline
O.M.S. : Organisation mondiale de la santé
QD2A : Questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al.
SMTr : Stimulation magnétique transcrânienne répétée
TCC : Thérapies comportementales et cognitives
5HT : 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Neurotransmission des monoamines normales (noradrénaline et sérotonine) d'après stahl	26
Figure 2: Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après stahl	26
Figure 3: Projections des neurones noradrenergiques, issue de l'ouvrage <i>physio farm12</i>	27
Figure 4: Projections des neurones serotoninergiques, issue de l'ouvrage <i>physio farm12</i>	28
Figure 5: Hypersensibilisation des récepteurs par manque de neurotransmetteurs, d'après Stahl.....	29
Figure 6: Schématisation des hypothèses expliquant les bases neurobiologiques de la dépression. A: Hypothèse monoaminergique. B: Hypothèse des récepteurs des monoamines, modifiée à partir de Stahl.....	30
Figure 7: Réduction du volume de l'hippocampe chez le patient atteint de dépression, issue du journal biological psychiatry	32
Figure 8: Anomalies structurales et fonctionnelles au niveau cérébral chez le patient atteint de dépression, issue du journal canadian medical association..	33
Figure 9: Les principales distorsions cognitives selon Beck.....	36
Figure 10 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon la classification internationale DSM IV-TR	43
Figure 11 : EDM modéré à sévère : Traitement en ambulatoire.....	75
Figure 12: Conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables d'après l'American Psychiatric Association	91

INTRODUCTION

La dépression est un état pathologique avec trouble de l'humeur (correspondant à un trouble affectif exacerbé) marqué par une tristesse, avec symptomatologie anxieuse, perte d'espoir, d'envie, d'estime de soi, trop intense et durable. Elle évolue par épisodes dont la sévérité, la répétition ou le passage à la chronicité (dans 15 à 20 % des cas) entraînent une dégradation du comportement avec perte de motivation ou d'élan vital, des pensées négatives, des idées noires, des intentions suicidaires ou d'autres modifications de l'humeur (exaltation avec hyperactivité maniaque voire hallucinations).

Le terme dépression provient du latin « *depressio* » qui signifie enfoncement. C'est autour du XIXème siècle que le terme est apparu dans son usage psychologique.

Première cause d'incapacité psychique et physique, la dépression est une pathologie multifactorielle et ses causes sont multiples.

En outre, dans la pratique officinale quotidienne, le pharmacien se trouve souvent confronté à un patient dépressif et l'objectif est d'explorer les moyens d'intervention du pharmacien d'officine dans le suivi du patient atteint de dépression.

Dans une première partie nous présenterons les données épidémiologiques, économiques, l'aspect social et les causes de la maladie. Nous étudierons la physiopathologie et la clinique de la dépression afin d'explorer les différentes théories concernant la maladie, les signes cliniques ainsi que les évolutions possibles de la dépression.

Dans une seconde partie, les traitements médicamenteux et non médicamenteux seront étudiés.

Enfin dans une dernière partie, nous ferons le point sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient dépressif, sur l'établissement d'un entretien pharmaceutique et les techniques nécessaires à sa mise en place. Nous évoquerons les bases de l'éducation thérapeutique ainsi que les règles hygiéno-diététiques indispensables à la prise en charge du patient.

Partie 1:
Physiopathologie
et étude clinique

1. Données générales

1.1. Approche évolutionniste

La dépression est considérée comme le « mal du 21ème siècle ». Les chercheurs spécialistes de l'OMS considèrent qu'elle pourrait devenir, en 2020, la première cause d'invalidité, devant les maladies cardio-vasculaires.

L'homme, au cours de son évolution naturelle est devenu un individu social pour assurer sa survie. Ainsi, sont apparus les liens affectifs, les notions de propriété, de niveau éducatif ou encore de position sociale.

Tous ces aspects vont générer un état émotionnel qui permettra à l'individu de s'adapter et de faire face à un large spectre de situations.

Cependant, dans nos sociétés modernes, l'impact du stress, de la compétition, l'affaiblissement des liens sociaux, les sollicitations diverses, l'individualisme, ont entraîné un dérèglement du système qui va donc passer du normal : l'adaptation, au pathologique : la dépression [1].

1.2. Données épidémiologiques

Selon l'OMS, la dépression est la maladie mentale la plus fréquente, touchant environ 120 millions de personnes dans le monde, avec une fréquence permanente de 1% de la population générale.

En France, selon une enquête de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la santé (INPES), 19 % des Français de 15 à 75 ans, soit près de 9 millions de personnes, ont vécu, vivent ou vivront une dépression au cours de leur vie. La prévalence d'un épisode dépressif majeur varie entre 6 et 12% sur un an (environ 3 millions de personnes en France seraient touchées par cette maladie).

Ainsi, une personne sur cinq présentera une dépression caractérisée au cours de sa vie [2].

1.2.1. Caractéristiques des populations atteintes

Toute personne peut être concernée par ce trouble dont ont souffert certaines personnalités du monde des arts (Dalida), des sciences (Isaac Newton), du sport (Christophe Dominici) ou de la politique (Winston Churchill).

L'âge est le premier facteur de risque. La période à risque le plus élevé correspond à la tranche d'âge de 18 à 44 ans. En moyenne, le premier épisode dépressif majeur apparaît aux alentours de 30 ans, mais on assiste à une diminution progressive de son âge de début. La prévalence d'un épisode dépressif majeur augmente avec l'âge jusqu'à 50-64 ans, puis diminue.

La population féminine est la plus touchée, soit deux femmes pour un homme [3]. Les personnes vivant seules (divorces, veuvage) sont plus à risques. Tous les milieux socio-économiques sont concernés. Cependant le bas niveau socio-économique, le bas niveau d'études, les faibles qualifications professionnelles, un modeste niveau socioculturel, un faible niveau éducatif sont autant de risques de dépression.

Les troubles dépressifs résultent de nombreux facteurs :

- **biologiques** : génétique en particulier.
- **somatiques** : pathologies organiques chroniques, invalidantes, douloureuses : affections endocrino-métaboliques, maladies neurologiques centrales, effets iatrogènes de certaines molécules (par exemple l'interféron).
- **psychopathologiques** : personnalités pathologiques, les autres maladies psychiatriques comme les troubles névrotiques et anxieux.
- **addictologiques** : alcool et autres substances psychoactives.

Parmi les facteurs psychologiques et environnementaux, on peut également citer les deuils, les séparations précoces (petite enfance), les abus sexuels subis dans l'enfance ou l'adolescence, surtout dans le milieu familial.

Ainsi, tous les événements stressants de la vie sont des facteurs favorisant la survenue de troubles dépressifs ou favorisant les rechutes. Parmi eux, il est nécessaire de souligner l'impact des pertes ou des « sorties du champ social », comme des séparations conjugales, divorces, licenciements.

Enfin, chez la femme, les dépressions du post-partum, qui touchent 10 à 20% d'entre elles, entraînent non seulement des souffrances pour la mère mais aussi des perturbations de la relation « mère-enfant » pouvant engendrer des troubles du développement du bébé.

1.2.2. Une maladie aux conséquences graves

Le suicide

Le suicide représente la principale cause de décès liée à la dépression. En France, les deux tiers des 11 500 décès par suicide sont attribuables à la dépression, soit 8 000 décès par an. Le taux de suicide serait de 20 à 30 fois supérieur dans la population présentant un état dépressif caractérisé. Au total, 15 % des personnes atteintes de dépression décèderaient par suicide [4].

Les conduites addictives engendrées par un état dépressif, en majorité l'alcoolisme ou encore le tabagisme, entraînent une surmortalité indirectement imputable à la dépression.

Les autres facteurs associés à la crise suicidaire correspondent à des situations précaires comme le fait de vivre seul, à un faible niveau de revenu, le chômage, ou encore à l'invasion des émotions, une tension psychique, l'apparition d'un désespoir très intense, avec le sentiment d'une grande impuissance, d'une grande faiblesse et l'impression d'avoir tout tenté mais que rien ne fonctionne.

Chronicisation et récurrence

La dépression est envisagée comme une maladie d'évolution chronique [5]. Plus de la moitié des patients ayant eu un épisode dépressif, récidivent dans les quatre années qui suivent, ceci étant majoritairement lié à un arrêt ou à un mauvais respect du traitement médicamenteux ou encore au fait que seule une faible minorité de patients bénéficie de traitements adaptés à toutes les étapes du processus de soins.

Altération de la qualité de vie

De par la symptomatologie de la pathologie dépressive, les répercussions sont considérables sur le fonctionnement au quotidien de la personne, entraînant une réelle altération de la qualité de vie.

La dépression correspondant à une maladie très invalidante, elle engendre sur le plan émotionnel, une perte d'intérêt, de plaisir, ainsi que des pensées

négligentes récurrentes. Toutes les relations s'en trouvent affectées : le couple, la famille, les amis, mais aussi le travail, pouvant aller jusqu'à la désinsertion professionnelle [6].

Impact socio-économique

En 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classait la dépression au 3^{ème} rang mondial des maladies en termes de coût [7]. On distingue :

- **les coûts directs médicaux** : correspondant aux frais d'hospitalisation, de consultations, de médicaments, de consultations paramédicales, d'examens complémentaires, de laboratoire, de radiologie.
- **les coûts directs non médicaux** : correspondant à l'aménagement du domicile, aux transports, aux aides sociales, aux gardes d'enfants.

Les coûts directs représenteraient environ 1/3 du coût total de la dépression [8].

- **les coûts indirects** : liés à la maladie et à sa prise en charge, ils correspondent aux pertes humaines (la mortalité), aux arrêts de travail, à la baisse de productivité au travail, aux journées d'école perdues, à la dégradation de la qualité de vie et aux charges familiales [9].

Contrairement aux autres problèmes de santé, la majorité des coûts économiques concernant la dépression sont induits en dehors même du système de soins car les facteurs engendrés (la mortalité précoce, le nombre de jours perdus ou d'incapacité, le risque suicidaire et sa prise en charge, les aides sociales) contribuent aux dépenses à hauteur de 60 à 80 %.

La chronicité de la maladie et la fréquence des rechutes et des récurrences, entraînent une perpétuation des soins qui contribue à l'augmentation des dépenses. Par exemple, en France, les coûts d'hospitalisation correspondent à la plupart des dépenses engendrées par les maladies mentales, ainsi qu'à une importante consommation médicamenteuse.

Néanmoins, le budget alloué à la santé mentale en Europe ne représente environ que 6 % des dépenses totales de santé. Quant aux pays à revenus faibles ou moyens, il y représente moins de 2 % des dépenses totales.

L'OMS, estime à l'heure actuelle à plus de 100 millions, le nombre de personnes dans le monde qui souffrent de troubles dépressifs invalidants, ce qui amène à considérer la dépression comme un problème majeur et urgent de santé publique car les coûts imposés à la société sont énormes et les conséquences graves.

2. Etiologies

2.1. Facteurs génétiques

La dépression est liée à l'interaction complexe de nombreux agents dont les facteurs génétiques.

Nombre d'études ont démontré qu'il existe des « gènes de prédispositions », préférant donc raisonner en termes de « vulnérabilité », c'est-à-dire de gènes qui exposeraient à un risque d'apparition de dépression en interaction avec l'environnement.

Le poids des facteurs génétiques est estimé à environ 30 %. Il n'existe pas à proprement parler de « gènes de la dépression », mais plutôt de régions situées sur l'ADN capables de transmettre une « vulnérabilité à la dépression ». Ces régions correspondent à des allèles qui se distinguent par leur séquence et expliquent ainsi des différences de fonctionnement dans le développement de la physiologie cérébrale, pouvant créer une fragilité individuelle.

D'importants travaux ont été réalisés sur le sujet, notamment l'étude de *Caspi et al.* [10] qui a démontré qu'un polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HT) pouvait moduler l'influence des événements de vie stressants ou de l'environnement sur la vulnérabilité à la dépression.

Cette étude a comparé des populations porteuses de la variation génétique à une population non porteuse, sur une durée de plus de 20 ans.

Les auteurs ont ainsi constaté qu'en cas d'exposition à des événements de vie stressants, les individus porteurs de la mutation présentaient davantage de dépressions, de symptômes dépressifs ou de tendances suicidaires que les individus non porteurs.

Cette étude fournit donc les preuves d'une interaction gène-environnement : les réponses aux agressions extérieures sont donc modulées par la constitution génétique de chaque individu.

Il est important d'insister sur le fait que « l'expression de la transmission de la vulnérabilité de la dépression » dépend fortement de l'environnement [11].

Ce dernier se distingue en deux groupes :

- L'environnement « partagé » qui touche les membres de la famille,
- L'environnement « non partagé » qui correspond au sujet de façon individuelle.

L'environnement n'aura donc pas le même impact chez tous les individus et entraînera des perceptions singulières.

Pour ces raisons, le poids de l'environnement peut être « délétère » ou au contraire « protecteur ». En effet, les mêmes facteurs environnementaux ne sont pas nécessairement vécus de la même façon chez tous les individus. Par exemple, les relations aux autres, le milieu scolaire, puis professionnel, les usages de toxiques, les maladies, les accidents, et tout ce qui représente au sens large un événement de vie dit stressant n'aura pas le même impact chez tout le monde et sera perçu en fonction des caractéristiques individuelles.

2.2. Théories neurobiologiques

L'étiologie neurobiologique de la dépression repose sur le fait que l'humeur est régulée par l'activité cérébrale. Différentes théories ont été explorées dont celle d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs cérébraux impliquant le système monoaminergique et celle impliquant les systèmes neuro-endocriniens.

En outre, l'exploration du cerveau par les techniques de l'imagerie cérébrale, ont permis d'analyser le métabolisme et la morphologie cérébrale au cours de l'épisode dépressif.

2.2.1. Rôle des neurotransmetteurs : l'hypothèse monoaminergique

Les chercheurs ont découvert des relations entre la dépression et le fonctionnement de trois neurotransmetteurs : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ces neurotransmetteurs sont des composés chimiques libérés par les neurones. Ils régissent les émotions, le stress, le sommeil, l'appétit et la sexualité.

Rappelons le mode de fonctionnement des transmissions de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5HT) ainsi que le rôle joué par ces deux molécules (**figure 1**) :

- synthétisées à partir d'acides-aminés : la tyrosine (NA) et le tryptophane (5HT),

- libérées par des vésicules synaptiques, puis fusionnées avec la membrane cellulaire,
- recaptées avant la synapse par des transporteurs spécifiques,
- dégradées par des enzymes : les monoamines oxydases (MAO) [dans la mitochondrie, NA, 5HT], et par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) [intracellulaire, NA].

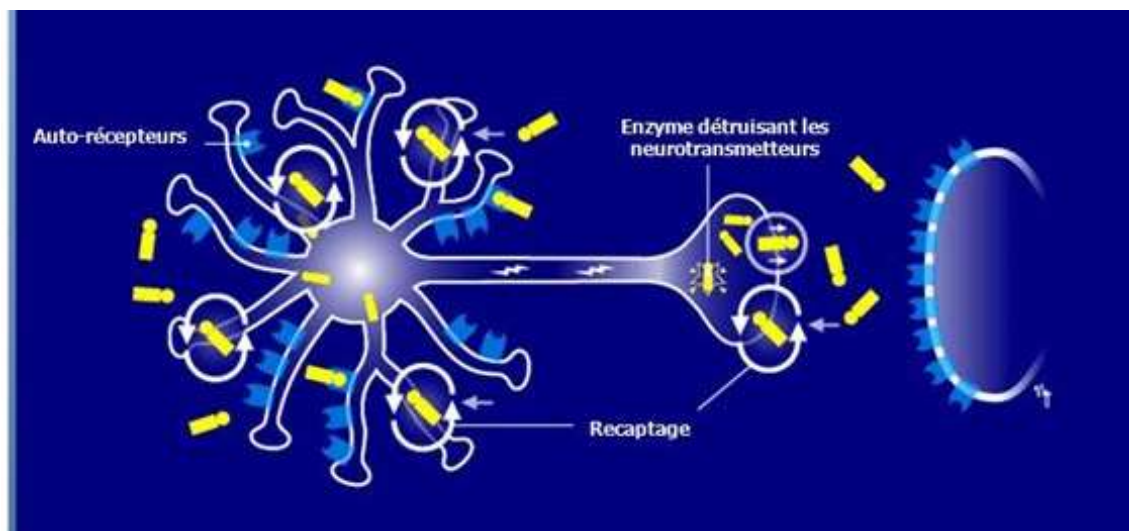


Figure 1: Neurotransmission des monoamines normales (noradrénaline et sérotonine) d'après stahl

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression correspond à un déficit des transmissions noradrénergiques (NA) et sérotoninergiques (5HT) (**figure 2**).

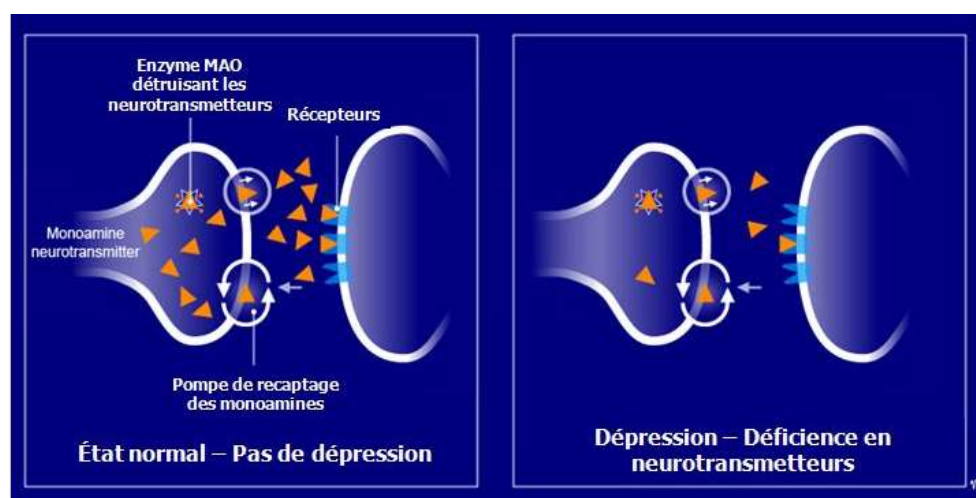


Figure 2: Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après stahl

Le système noradrénergique : au niveau central, la plupart des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se situent dans le locus coeruleus. La noradrénaline coordonne la réponse « combat ou fuite » [12], c'est-à-dire qu'elle joue un rôle dans l'attention portée à l'environnement, la capacité de fixer son attention, l'élaboration d'une réaction face à une menace. De par les projections d'axones au niveau de différentes zones du cerveau, le système noradrénergique est impliqué dans la régulation de différentes fonctions au niveau (**figure 3**) :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur,
- du cortex préfrontal : régulation de la cognition, de l'attention, de la mémoire,
- du cortex limbique : régulation des émotions, de la fatigue et de l'agitation,
- du cervelet : régulation de la motricité,
- du tronc cérébral : régulation de la pression artérielle.

Il va de soi qu'une dégradation de la transmission noradrénergique au niveau central va entraîner l'apparition de symptômes de la dépression, comme une altération de l'attention, des problèmes de concentration, un ralentissement psychomoteur, de la fatigue, de l'apathie.

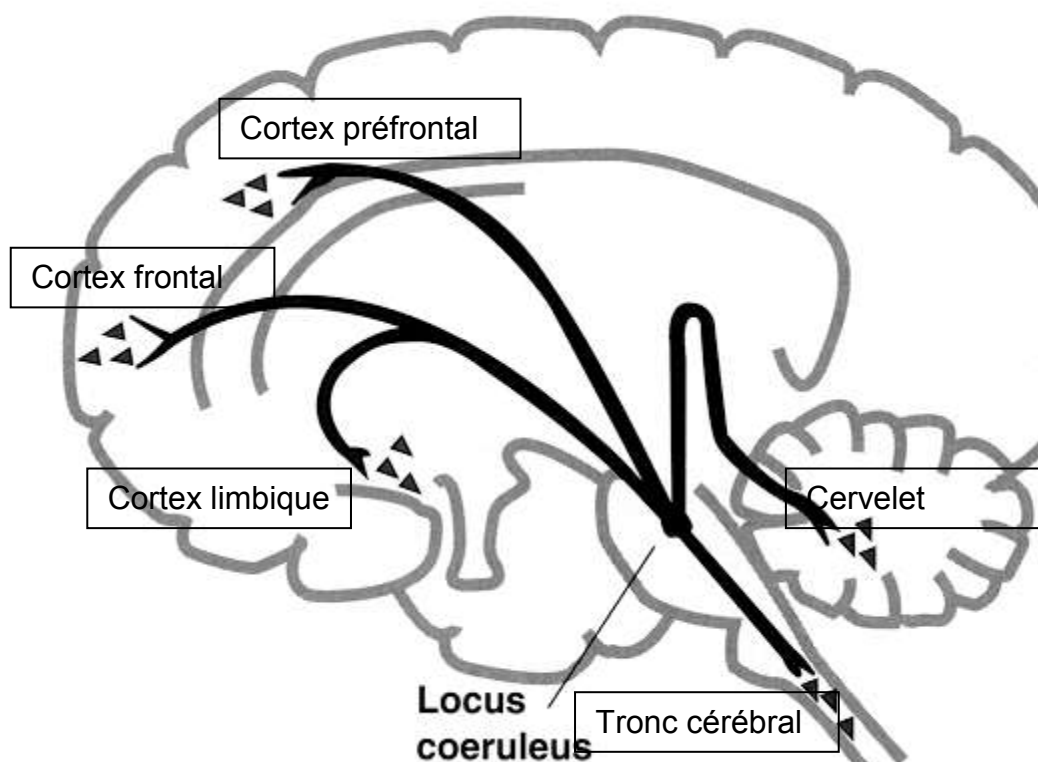


Figure 3: Projections des neurones noradrenergiques, issue de l'ouvrage *physio farm12*

Le système sérotoninergique : dans le système nerveux central, les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans le raphé au niveau du tronc cérébral et ils se projettent au niveau (**figure 4**) :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur,
- des ganglions de la base : régulation de la motricité, obsessions, compulsions,
- du cortex limbique : régulation de l'anxiété, troubles paniques,
- de l'hypothalamus : régulation de l'appétit et du comportement alimentaire,
- du tronc cérébral : régulation du sommeil.

Ainsi, une altération de la transmission sérotoninergique au niveau central contribue également à l'apparition de symptômes de la dépression comme l'anxiété, les troubles du sommeil, les compulsions, les obsessions, les troubles alimentaires, les troubles de l'humeur.

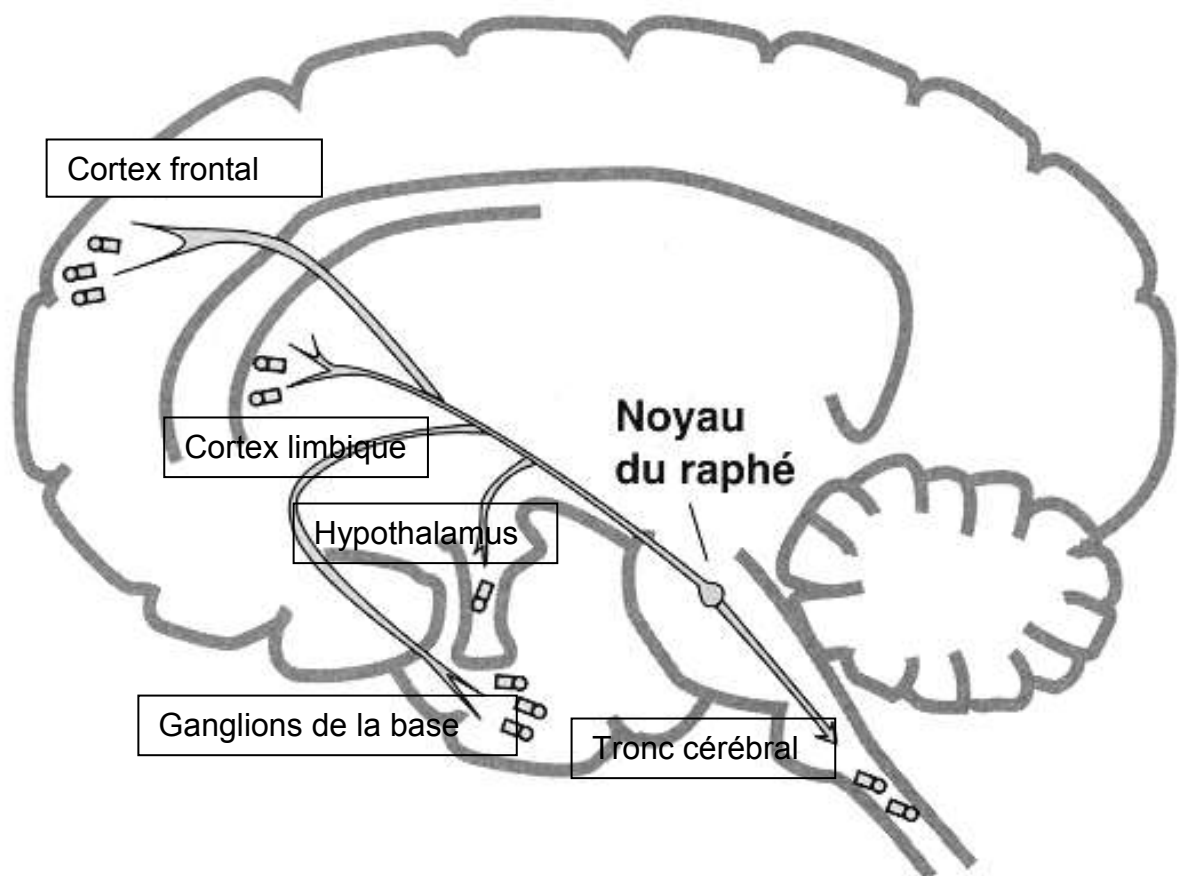


Figure 4: Projections des neurones sérotoninergiques, issue de l'ouvrage *physio farm12*

Les chercheurs ont donc conclu que la dépression était provoquée par un déficit en noradrénaline et en sérotonine. Le but du traitement sera donc d'accroître les transmissions de noradrénaline et de sérotonine et d'augmenter leur biodisponibilité endogène par plusieurs moyens :

- inhibition de leur recapture (par des inhibiteurs de la recapture de NA et de 5HT),
- inhibition de leur dégradation (inhibiteur de la monoamine oxydase),
- inhibition des mécanismes endogènes de rétrocontrôle (autorécepteurs).

2.2.2. Hypothèse des récepteurs des monoamines

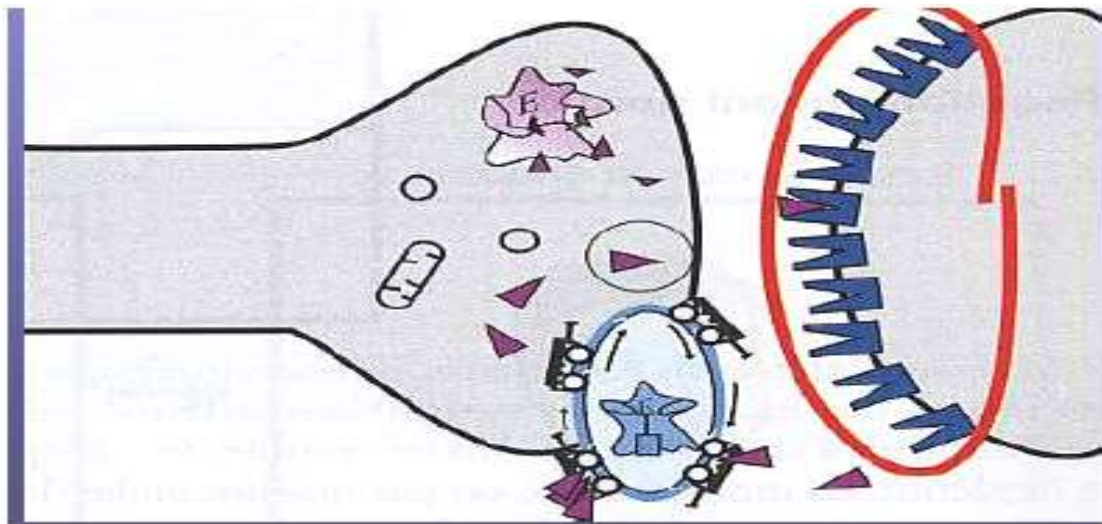


Figure 5: Hypersensibilisation des récepteurs par manque de neurotransmetteurs, d'après Stahl

La diminution de la concentration de neurotransmetteur entraîne une augmentation du nombre des récepteurs monoaminergiques ainsi qu'une hypersensibilité anormale de ces récepteurs (up-régulation : cercle rouge, **figure 5**), conduisant à une mauvaise propagation du signal de transduction.

L'effet clinique observé après un traitement chronique aux antidépresseurs serait la conséquence d'une diminution de l'expression de ces récepteurs.

Or, d'après les études de *Charney et al. 1981*, *Duman et al. 1997*, les changements dans la densité de ces récepteurs apparaissent dans un laps de temps beaucoup plus court que la durée nécessaire pour l'apparition des effets cliniques.

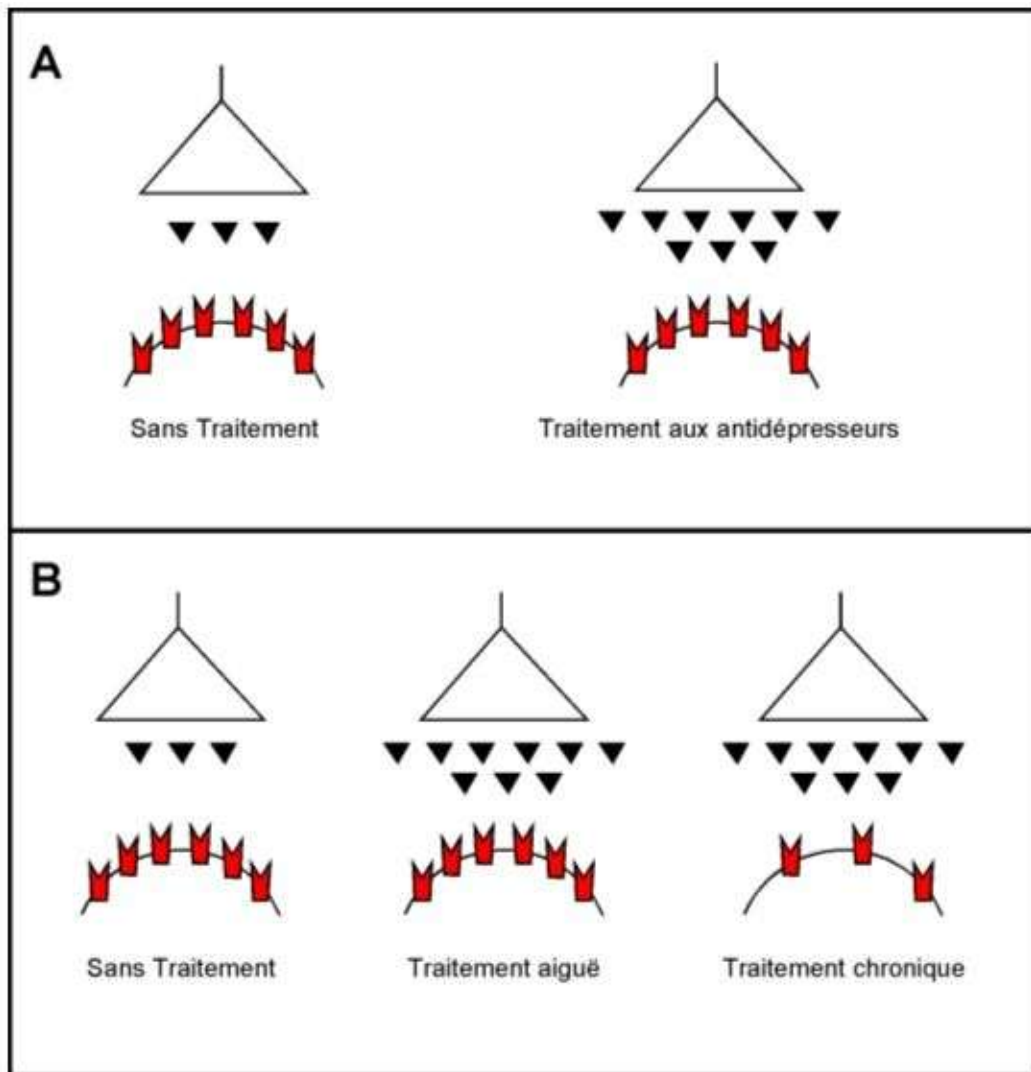


Figure 6: Schématisation des hypothèses expliquant les bases neurobiologiques de la dépression. A: Hypothèse monoaminergique. B: Hypothèse des récepteurs des monoamines, modifiée à partir de Stahl.

2.2.3. Hypothèse monoaminergique de l'expression génique

Cette hypothèse considère que la dépression correspond à un déficit du signal de transduction du neurotransmetteur monoaminergique vers le neurone post-synaptique, entraînant une diminution de la concentration de monoamines. Ce déficit du signal de transduction concerne le gène codant pour le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).

Le BDNF est un peptide appartenant à la famille des facteurs neurotrophiques. Il restaure la trophicité et la plasticité neuronale dans les circuits limbiques et en

particulier l'hippocampe, il joue un rôle dans la différenciation neuronale, et maintient la viabilité des neurones cérébraux.

L'exposition à un stress entraîne une diminution de l'expression du BDNF, ce qui conduit à une atrophie et une apoptose des neurones de l'hippocampe.

Parallèlement, la réduction d'expression du BDNF au niveau du cortex cérébral entraîne une baisse de la transmission sérotoninergique et une moindre résistance au stress.

Ainsi, ces trois hypothèses mises ensemble : déficit des monoamines, augmentation et hypersensibilité des récepteurs, dysfonctionnement des neurones et anomalie de l'expression génique, tendent à expliquer les changements biologiques qui surviennent au cours de la dépression.

2.2.4. Anomalies structurales du cerveau déprimé

Le cerveau est doué de plasticité et connaît d'incessants remaniements structuraux et fonctionnels. La dépression correspond à une diminution de cette neuroplasticité.

Les études de neuro-imagerie ont démontré que les sujets atteints de dépression présentent une diminution du volume de différentes structures anatomiques :

- Le cortex orbitofrontal, qui intervient dans le traitement de l'émotion, les modifications comportementales et la prise de décision,
- Le cortex préfrontal, qui a une fonction cognitive (attention, mémoire de travail),
- Le cortex cingulaire antérieur, qui intervient dans l'attention et la motivation,
- Le striatum ventral (noyau accumbens et noyau caudé) qui intervient dans le système de récompense,
- L'amygdale, qui joue un rôle dans l'anxiété est une structure en hyperactivité [14].

L'une des données les plus constantes dans ces études correspond à la réduction de 8 à 19 % du volume de l'hippocampe chez les patients atteints de dépression [15] (**figure 7**).

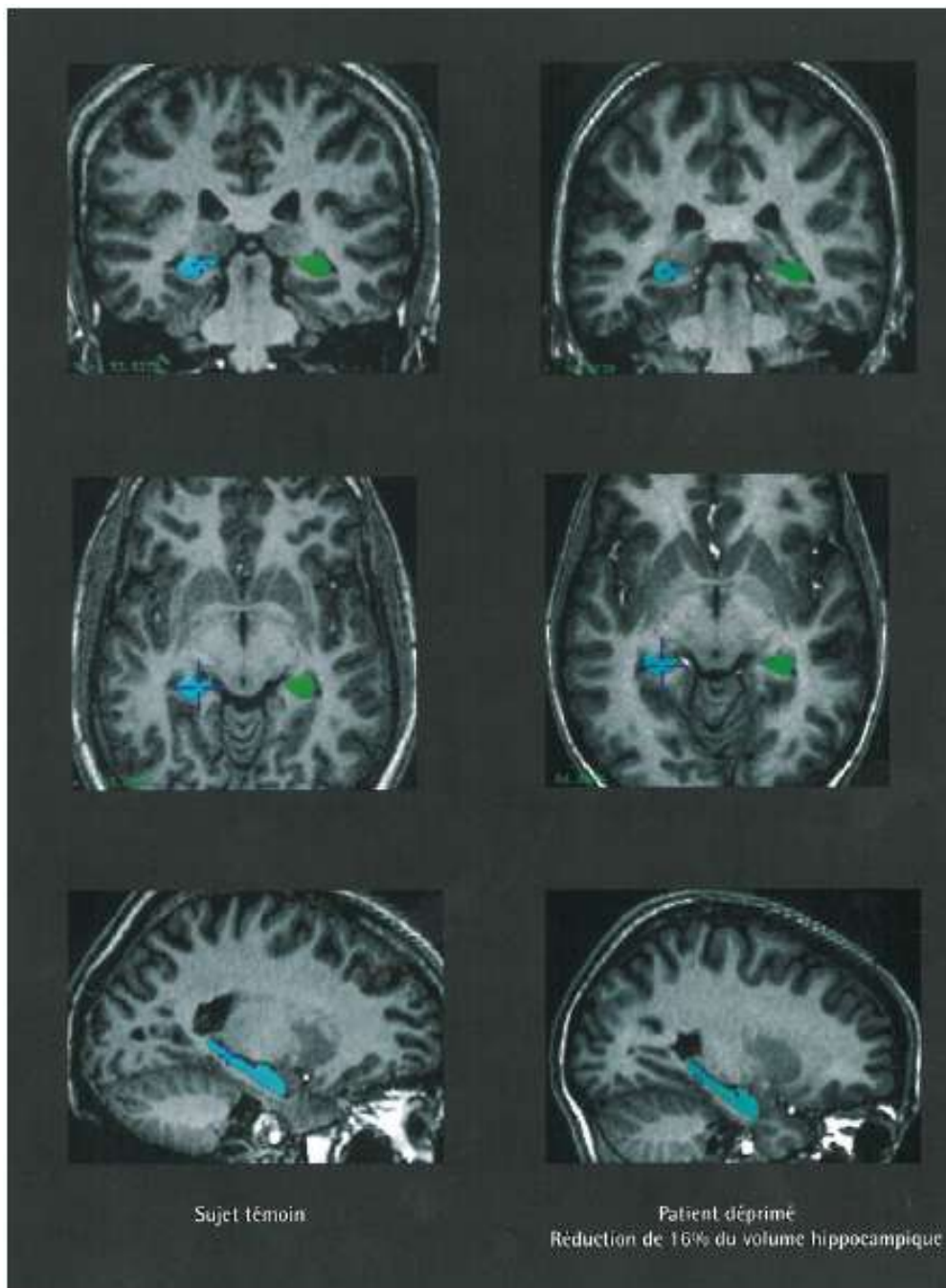


Figure 7: Réduction du volume de l'hippocampe chez le patient atteint de dépression, issue du journal biological psychiatry

Or, l'hippocampe joue un rôle dans la mémorisation, l'acquisition des connaissances, la régulation émotionnelle et la réponse au stress. Son atteinte pourrait ainsi expliquer les difficultés de mémoire et l'hypersensibilité aux stimuli stressants observés chez les sujets atteints de dépression.

De par ses connexions directes à l'amygdale et au cortex préfrontal qui sont deux régions liées à l'émotion et à la cognition, une atteinte de l'hippocampe par un stress aura donc un effet direct sur ces deux régions, entraînant ainsi l'apparition du reste des symptômes rencontrés lors d'une dépression.

En outre, la réduction du volume de l'hippocampe serait corrélée à la durée des épisodes dépressifs [16].

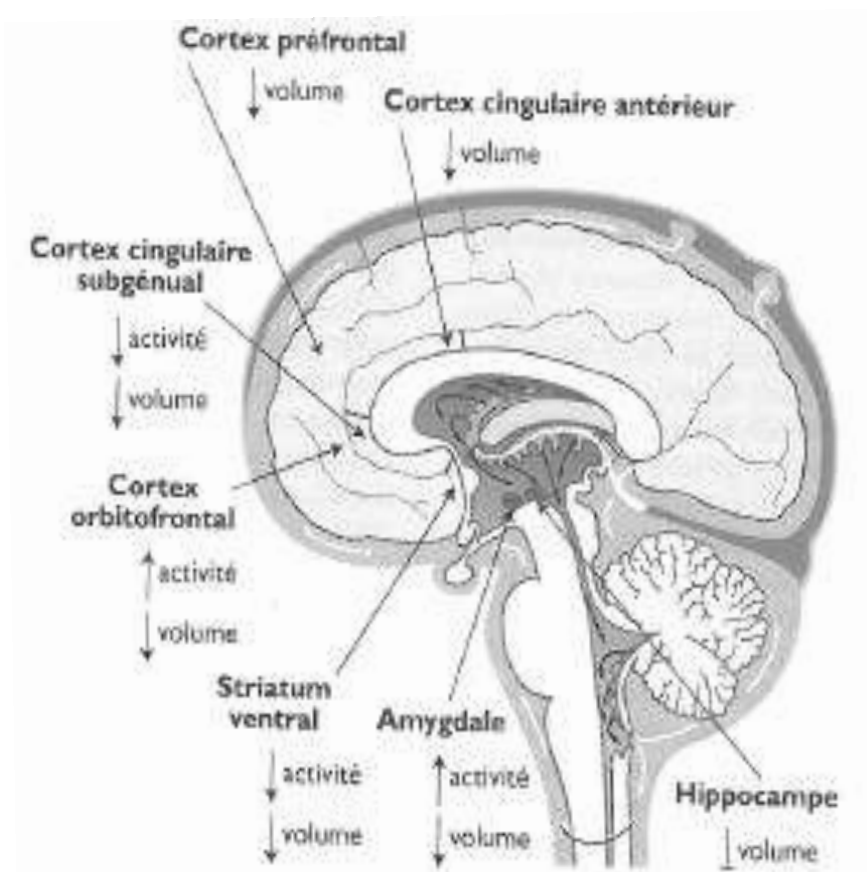


Figure 8: Anomalies structurales et fonctionnelles au niveau cérébral chez le patient atteint de dépression, issue du journal canadien medical association

2.2.5. Théories neuro-endocriniennes

Chez les sujets atteints de dépression, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) a été observé.

Ces sujets présentent une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol ainsi qu'une augmentation marquée de corticolibérine (CRH) dans le liquide cébrospinal. Rappelons que cortisol et CRH sont des hormones qui régulent l'axe HPA qui participe à la réaction au stress selon une boucle de régulation complexe. En effet, en cas de stress, l'hypothalamus produit la CRH qui est véhiculée jusqu'à l'hypophyse où elle stimule la sécrétion d'ACTH.

L'ACTH, hormone sécrétée et véhiculée dans la circulation sanguine générale, stimule la zone corticale des glandes surrénales qui produit le cortisol.

Normalement, cette sécrétion de cortisol induit un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse en inhibant respectivement leur sécrétion de CRH et d'ACTH, afin de maintenir une homéostasie.

En cas de dépression, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA a été posée, car le cortisol est incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH.

Ceci s'expliquerait par le stress qui entraîne une sécrétion accrue de CRH qui engendre donc une hyper-sécrétion d'ACTH et de cortisol. Secondairement, les surrénales vont donc s'hypertrophier. L'ensemble de ces anomalies va entraîner une désensibilisation des récepteurs hypophysaires au CRH. Alors que les concentrations d'ACTH se normalisent, c'est la désensibilisation des récepteurs hypothalamiques et hypophysaires au cortisol qui va provoquer une hypercortisolémie (très souvent présente chez les personnes atteintes de dépression).

Nemeroff et al. ont montré que l'hyperplasie des surrénales dans la dépression pourrait correspondre à un indice des épisodes dépressifs accumulés dans l'existence [17]. La découverte d'une hyperplasie de l'hypophyse par *Krishnan et al.* [18] chez les personnes atteintes de dépression vient renforcer cette hypothèse.

2.3. Théories chronobiologiques

Les rythmes biologiques correspondent à des variations cycliques observées dans l'organisme. Ces variations concernent des paramètres physiques (la température corporelle), biochimiques (les concentrations plasmatiques des neurotransmetteurs et des hormones), ou encore, physiologiques (l'appétit ou le sommeil).

Ces rythmes sont sous le contrôle à la fois de « l'horloge interne » largement dominée par le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus, et de composantes externes, dont l'une des principales est la lumière.

La mélatonine est le principal marqueur, avec le cortisol, de ces rythmes circadiens physiologiques (rythme biologique de vingt-quatre heures), et notamment celui du sommeil [19]. C'est une neuro-hormone synthétisée à partir de la sérotonine et sécrétée par l'hypophyse selon un rythme circadien : maximale en début de nuit et minimale le jour.

Le principal facteur qui influe sur sa sécrétion est la lumière dont il a été démontré qu'elle pouvait bloquer sa sécrétion. La mélatonine est ainsi sécrétée en réponse à une absence de lumière.

Les études chronobiologiques ont montré des modifications significatives de la sécrétion de mélatonine chez les personnes atteintes de dépression. En effet, le pic de sécrétion physiologique de mélatonine, normalement observé vers trois heures du matin, semble supprimé chez le sujet atteint de dépression.

Une réduction de l'amplitude touche de nombreux rythmes circadiens notamment la température corporelle, la mélatonine et le cortisol entraînant ainsi une augmentation de ces paramètres chez le sujet atteint de dépression.

Cette désynchronisation des rythmes biologiques va entraîner des troubles du cycle veille-sommeil avec une altération du sommeil sur le plan qualitatif et quantitatif. L'insomnie touche 85% des personnes atteintes de dépression (avec des difficultés d'endormissement, une augmentation du nombre et de la durée des éveils, une fragmentation du sommeil par des éveils multiples, ou encore des réveils précoces), à l'inverse, 5 à 15% des personnes atteintes de dépression présentent une hypersomnie.

Ainsi, bien qu'une perturbation des rythmes circadiens ait été mise en évidence dans la dépression, il est délicat d'établir si ces modifications sont des conséquences de l'état dépressif, que ce soit au niveau comportemental (par baisse de l'activité diurne) ou biologique (par le déficit en monoamines) ou plutôt des causes de la dépression.

2.4. Théories psychodynamiques

Ces théories s'appuient sur le fait que la dépression découle en partie d'un cheminement pathologique du psychisme. Les causes sont propres à chaque individu ou dépendantes de facteurs extérieurs.

Ainsi, un certain nombre d'évènements de vie marqueraient profondément le fonctionnement de l'individu et seraient capables de créer une vulnérabilité à la dépression à l'âge adulte.

2.4.1. Théorie cognitive

Cette théorie de la dépression, développée par Beck [20], est envisagée sous l'angle du traitement de l'information par l'individu.

L'information est captée, stockée et traitée selon différentes prédispositions individuelles. Les modalités de traitement seraient acquises pendant l'enfance et, si elles s'avèrent dysfonctionnelles, cela pourrait engendrer à l'âge adulte le développement d'une dépression.

Ces altérations du traitement de l'information font que l'individu aura une vision négative du monde, un blocage des événements et des souvenirs positifs et sera plus enclin à la remémoration des événements tristes. Son attention portera davantage sur les stimuli à caractères négatifs et, dans son filtrage de l'information, il tendra à interpréter des informations neutres comme négatives.

Ces distorsions du signal sont classées en cinq catégories :

Type de distorsion	Description	Exemple
Interférence arbitraire	Tendance à conclure hâtivement, sans justification.	« J'ai eu une mauvaise note, je ne réussirai donc jamais. »
Abstraction sélective	Tendance à focaliser son attention sur un détail négatif, en ignorant les autres éléments d'une situation.	« Mon petit déjeuner a brûlé, rien n'a marché comme je voulais aujourd'hui... »
Surgénéralisation	Tendance à extrapoler la signification d'un événement mineur.	« Je n'ai pas fait ce travail dans les temps, je suis un incapable. »
Raisonnement dichotomique	Tendance à percevoir les choses sans nuance, en « tout ou rien ».	« Si je ne peux pas être le meilleur, à quoi bon le faire ? »
Personnalisation	Tendance à se sentir responsable d'événements totalement indépendants.	« Ils ont l'air en colère, j'ai sans doute fait quelque chose de mal. »

Figure 9: Les principales distorsions cognitives selon Beck

L'accumulation d'évènements négatifs rendrait ce mode de fonctionnement cognitif de plus en plus puissant, prenant alors le contrôle total du traitement des informations, ce qui entraînerait l'apparition d'une dépression. Celle-ci découlerait donc de l'activation répétée de schémas négatifs.

Dans une étude récente, Beck a relié sa théorie cognitive à la physiopathologie de la dépression (décrite ci-dessus) [21] : l'hyperactivité de l'amygdale chez les sujets porteurs du variant court du transporteur de la sérotonine (5-HT) serait liée à une augmentation de la sensibilité aux stimuli négatifs.

D'autres résultats sur des patients ont montré l'existence d'un lien entre traitement de l'information, axe hypothalamo-hypophysaire et cortisol : des manipulations expérimentales interprétées comme des menaces de rejet social ont entraîné une augmentation du cortisol.

Et enfin, un déficit aigu en sérotonine ou tryptophane augmenterait les attitudes dysfonctionnelles et la réactivité cognitive.

La théorie cognitive repose donc sur le postulat qu'un sujet répond sur le plan émotif, plus à la représentation qu'il se fait d'une situation qu'à la situation elle-même.

L'approche cognitive de la dépression est actuellement la source de multiples travaux de recherche, visant à explorer les principales fonctions cognitives chez la personne atteinte de dépression. Les résultats les plus probants attestent d'un « biais de rappel négatif » chez ces patients, ainsi qu'un déficit des capacités attentionnelles pour la réalisation de tâches nécessitant un effort soutenu.

2.4.2. Evènements de vie dans la dépression

Parallèlement à la physiopathologie, il existe des évènements de vie « stressants » précédant les épisodes dépressifs, et impliqués dans l'étiopathogénie de la dépression.

D'après les études de Brown [22], la présence d'évènements stressants ou traumatisants sur un terrain fragile feraient le lit de l'épisode dépressif.

Globalement, les évènements de vie sont classés en deux groupes : **les évènements précoces**, désignés comme générateurs de vulnérabilité (évènements prédisposants), et **les évènements récents**, à proximité du trouble (évènements déclenchants).

- Evènements de vie précoces et vulnérabilité dépressive :

Les études portent sur les traumatismes de l'enfance. **Une perte parentale** est fortement liée à la survenue d'un épisode dépressif à l'âge adulte. Une mauvaise relation au parent est également prédictive de l'apparition d'une dépression à l'âge adulte.

Les carences affectives et de soins, plus que la perte parentale en elle-même, auraient donc un impact dépressogène.

Les sévices précoces, notamment les abus sexuels, subis dans l'enfance majoreraient grandement le risque d'apparition de dépression à l'âge adulte.

- Evènements de vie récents et facteurs déclenchants :

Les évènements de vie récents (et stressants) sont fortement impliqués dans le déclenchement des épisodes dépressifs. Ainsi, face à un évènement de vie négatif sévère, environ 10% des sujets exposés développeront un épisode dépressif [23].

On retrouve **trois fois plus d'évènements de vie stressants** dans les six mois précédents chez les patients atteints de dépression que dans la population générale. Environ **60% des épisodes dépressifs sont précédés d'un évènement de vie stressant. Le risque de développer une dépression est multiplié par 6** en cas de survenue d'un évènement de vie stressant.

D'autres facteurs de vulnérabilité sont contemporains de la dépression comme par exemple les carences de support social concernant l'ensemble des relations entre un individu et son environnement social (famille, groupe ou milieu professionnel).

3. Clinique de la dépression

Actuellement, il existe deux grands manuels de classification internationale :

- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM, 4^e version révisée ou DSM IV-TR, classification de l'association américaine de psychiatrie). Cette classification se fonde sur une définition des syndromes à partir de critères observables ou décrits par le patient ;

- La classification internationale des maladies (CIM, 10^e version ou CIM-10, classification européenne). Les critères de la CIM-10 sont similaires à ceux utilisés par le DSM IV-TR.

Dans ces manuels internationaux, la dépression, dénommée épisode dépressif majeur (ou caractérisé) fait partie des troubles de l'humeur.

Lorsque le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est posé, le niveau de sévérité doit être défini :

- « **léger** » : présence de cinq symptômes dépressifs. Les activités professionnelles, les activités sociales ou les relations aux autres sont entravées de façon minime.
- « **modéré** » : intermédiaire entre léger et sévère, les activités professionnelles, les activités sociales ou les relations aux autres sont réalisées avec difficultés et au prix d'efforts.
- « **sévère sans caractéristiques psychotiques** » : présence de huit ou neuf symptômes dépressifs qui perturbent fortement les activités professionnelles, sociales ou les relations avec les autres, entraînant une altération importante et observable du fonctionnement de l'individu.
- « **sévère avec caractéristiques psychotiques** » : s'ajoutent aux symptômes caractéristiques de l'épisode dépressif majeur, des idées délirantes ou des hallucinations sévères.

Certaines personnes, sans présenter la totalité des critères nécessaires pour poser le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé, peuvent cependant en présenter certains symptômes. Ces états sont qualifiés de « subsyndromiques » et sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs symptômes de l'épisode dépressif caractérisé mais qui n'atteignent pas le seuil du diagnostic. Cela correspond à ce que l'on nomme « déprime » dans le langage courant.

3.1. Signes cliniques

L'épisode dépressif associe la présence de symptômes psychiques et somatiques persistant depuis au moins deux semaines et s'inscrivant comme une rupture avec le comportement habituel du sujet.

La séméiologie de l'épisode dépressif caractérisé correspond à l'association de trois grands symptômes : une humeur dépressive, un ralentissement psychomoteur et des signes somatiques associés [24].

3.1.1. Humeur dépressive persistante

Elle correspond à la caractéristique principale de la dépression. Une tristesse pathologique s'installe chez l'individu, associée à une violente douleur morale, un pessimisme de soi et du monde, une perte d'estime de soi, une auto-dévalorisation et une culpabilité.

D'installation progressive, les premières manifestations se traduisent par une hyperréactivité émotionnelle négative dans des situations de vie quotidienne s'accompagnant souvent d'épisodes de pleurs incontrôlables.

Il existe en outre un sentiment de grande lassitude, une incapacité à trouver du plaisir dans une activité (anhédonie), une perte des émotions (« anesthésie affective »), vécue très péniblement par la personne atteinte et entraînant en plus un sentiment de culpabilité à l'égard des proches.

L'insatisfaction est permanente et la pensée du sujet est envahie par un sentiment constant de mal-être et de désespoir.

Des symptômes anxieux accompagnent fréquemment l'état dépressif (grandes tensions intérieures, attaques de panique, angoisses) et, lorsque l'anxiété domine le tableau clinique, l'affaiblissement et le repli laissent place à l'agitation avec une incapacité d'apaisement des tensions (gorge nouée, boule à l'estomac, palpitations).

Cette dimension anxieuse est fortement reliée au risque suicidaire. L'individu est alors habité d'idées suicidaires et de pensées relatives à la mort où le suicide est perçu comme la seule issue à ses souffrances.

3.1.2. Ralentissement psychomoteur

C'est une dimension essentielle de la dépression car il a un impact majeur au niveau social et professionnel. Lorsque la dépression s'installe, ce ralentissement est perçu par le sujet comme la nécessité de fournir des efforts plus importants pour effectuer des activités quotidiennes. Le ralentissement psychomoteur se distingue en deux : un ralentissement moteur et un ralentissement cognitif.

Le ralentissement moteur correspond à une sensation quotidienne de grande fatigabilité, un sentiment d'épuisement, voire une asthénie pathologique.

Tout mouvement correspond à un effort éreintant pour l'individu. Le visage perd progressivement de son expressivité, ou se fige dans une expression douloureuse. Les mouvements sont diminués et la marche ralentie.

Lorsque le tableau clinique est dominé par l'anxiété, l'agitation remplace le ralentissement moteur.

Le ralentissement cognitif fait référence aux difficultés d'attention, de concentration et de mémorisation retrouvées chez les patients. Ce ralentissement psychique oblige le sujet à fournir un effort intellectuel beaucoup plus intense pour effectuer des tâches habituelles. En outre, il se manifeste par une lenteur globale de la pensée (bradypsychie) avec des difficultés, voire une incapacité à prendre des décisions ou à démarrer une action.

L'intonation est monocorde, l'élocution est lente et les délais de réponse allongés, ceci étant lié d'une part à la lenteur du psychisme et d'autre part à la focalisation du sujet sur son état dépressif et ses souffrances.

Les troubles de la mémoire sont classés en deux catégories :

- les troubles quantitatifs qui correspondent à des pertes de mémoire concernant des faits récents.
- les troubles qualitatifs en rapport avec les distorsions cognitives liées à l'état dépressif avec une mémorisation préférentielle des événements négatifs.

3.1.3. Signes somatiques

Les signes somatiques associés à la dépression sont dominés par :

- **Une asthénie**, qui correspond au symptôme le plus fréquemment rencontré. Le patient évoque son extrême fatigue au moindre effort. Cette fatigue n'est pas améliorée par le sommeil ou le repos. Sa prédominance matinale et son amélioration vespérale sont des signes caractéristiques du trouble dépressif.
- **Les troubles du sommeil**, sont fréquents et peuvent prendre diverses formes . Le sommeil peut être de mauvaise qualité et non réparateur malgré

une durée habituelle. L'insomnie est très fréquente et peut prendre diverses formes :

- Une insomnie d'endormissement accompagnée de ruminations anxieuses, de tensions musculaires entraînant l'incapacité à trouver le sommeil.
- Une insomnie en milieu de nuit avec des réveils nocturnes multiples.
- Une insomnie de fin de nuit avec des réveils précoces. Ces réveils en avance sur les heures habituelles de lever sont très évocateurs d'un trouble dépressif.
- Une insomnie mixte qui associe retard à l'endormissement, réveils nocturnes et réveils matinaux précoces, conduisant rapidement à un épuisement.

Dans 10% des cas, les sujets atteints vont présenter une hypersomnie c'est-à-dire qu'ils se réfugient dans un sommeil excessif qui perd sa valeur réparatrice d'où une grande sensation de fatigue dès le réveil au matin. Cette hypersomnie peut également s'accompagner de somnolence diurne.

- **Les troubles de l'appétit** correspondent à un symptôme somatique majeur de la dépression. La perte d'appétit (anorexie) involontaire se manifeste par un rejet inconscient de la nourriture avec un dégoût des aliments et une sensation d'oppression dans la gorge. Cela entraîne une perte de poids rapide et conséquente, ce qui constitue un réel signe de gravité.

- **La libido** est presque constamment diminuée avec une baisse d'intérêt pour le plaisir pouvant conduire au maximum à l'impuissance ou la frigidité.

- **Les troubles digestifs** sont souvent à l'origine de plaintes chez les patients présentant un réel inconfort digestif, un ballonnement abdominal ou encore des diarrhées, une constipation, des gastralgies.

- **Des algies diverses** peuvent être présentes associant des céphalées, des crampes, des lombalgies, des tensions musculaires.

- **Des troubles cardiovasculaires** avec des palpitations, des bouffées vasomotrices, une hypotension voire une bradycardie peuvent être associés aux troubles dépressifs.

Chez le patient atteint de dépression, les troubles somatiques, sous une forme ou une autre, sont toujours présents et correspondent souvent à des motifs de consultations en médecine générale. Ainsi, les consultants en médecine générale ou spécialisée sont souvent confrontés à des patients dépressifs

venant consulter pour une insomnie ou une perte d'appétit, sans que le syndrome dépressif ne soit au premier plan, c'est pourquoi l'analyse clinique est très importante pour orienter le patient vers une prise en charge adaptée.

3.2. Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur

L'épisode dépressif majeur correspond à la forme essentielle de la dépression par plusieurs caractéristiques. L'ensemble des critères diagnostiques le définit comme :

- **Une rupture avec l'état antérieur** présumé sain,
- **Un nombre suffisant de symptômes**, considérés comme caractéristiques et persistant depuis au moins deux semaines,
- **Une altération du fonctionnement** social, professionnel ou personnel de l'individu.
- **Une exclusion de divers diagnostics** tels que le deuil, la prise de toxique ou une maladie dépressogène.

A. Au moins *cinq* des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de *deux semaines* et avoir représenté un *changement par rapport au fonctionnement antérieur* ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir :

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple « se sent triste ou vide ») ou observée par les autres (par exemple « pleure »). *NB* : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent
- 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple, modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 p. 100), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. *NB* : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante), presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade)

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte (les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur, à l'exception du critère de durée) et cela presque tous les jours pendant au moins une semaine

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

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple une hypothyroïdie)

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur

Figure 10 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon la classification internationale DSM IV-TR

3.3. Echelles d'évaluation

Les échelles d'évaluation aident à dépister les troubles et à poser le diagnostic. Elles permettent ainsi d'évaluer l'intensité de la symptomatologie de l'épisode dépressif majeur et son évolution dans le temps sous traitement. Elles sont de deux sortes :

- Les échelles proprement dites, qui correspondent à des listes standardisées de critères diagnostiques (échelles-critères) et qui sont cotées par des observateurs, professionnels de santé.
- Les échelles d'auto-évaluation, remplies par le patient lui-même et qui correspondent à des tests mentaux.

3.3.1. Echelles d'hétéro-évaluation

- **L'échelle de Max Hamilton (HDRS)** : publiée en 1960, c'est l'échelle la plus utilisée dans le monde par les professionnels de santé. Elle évalue la symptomatologie la plus souvent rencontrée dans la dépression majeure, elle mesure la sévérité de celle-ci ainsi que son évolution sous traitement (**annexe 1**). Cette échelle comporte 17 items gradués de 0 à 2 ou de 0 à 4 permettant de coter la dépression et d'en assurer le suivi. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- de 10 à 13 : symptômes dépressifs légers,
- de 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés,
- plus de 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères.

- **L'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)**: publiée en 1979, c'est la deuxième échelle d'hétéro-évaluation la plus utilisée (**annexe 2**). Cette échelle mesure les dix variables qui changent le plus sous traitement antidépresseur : la tristesse exprimée, la tristesse apparente, la tension intérieure, la réduction du sommeil, la réduction de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, le pessimisme et les idées de suicide. La cotation de chaque item varie de 0 à 6. Les degrés d'intensité 0, 2, 4 et 6 sont définis. Les cotations 1, 3 et 5 correspondent à des degrés intermédiaires. La note-seuil de dépression correspond à 15 et plus.

Enfin, une échelle plus récente semble de plus en plus souvent employée : **l'inventaire de la symptomatologie dépressive (IDS)** de Rush et al publié en 1986 (**annexe 3**).

3.3.2. Instruments d'auto-évaluation

Ces questionnaires reflètent le vécu et le ressenti des patients. Certains sont spécifiques de la dépression et d'autres explorent surtout la symptomatologie dépressive.

- **L'inventaire de Beck (BDI)** publié en 1961 concerne surtout les cognitions dépressives c'est-à-dire le traitement de l'information par le sujet (**annexe 4**). Ainsi, pour chaque item, le patient choisit parmi quatre affirmations, celle qui correspond le mieux à son état actuel (note de 0 à 3). Le résultat global de cet auto-examen permet au patient d'évaluer la gravité de son état :

- de 1 à 10 : Hauts et bas considérés comme normaux,
- de 11 à 16 : Troubles bénins de l'humeur,
- de 17 à 20 : Cas limite de dépression clinique,
- de 21 à 30 : Dépression,
- de 31 à 40 : Dépression grave,
- plus de 40 : Dépression extrême.

Cependant, malgré l'intérêt diagnostique de ce questionnaire, seul un entretien clinique approfondi permet de vérifier s'il s'agit de vrais critères permettant de poser le diagnostic de dépression. En effet, certains patients peuvent dramatiser leur vécu ou au contraire le minimiser, voire carrément nier une symptomatologie existante.

- **L'échelle CES-D de Radloff** publiée en 1977 (**annexe 5**).

Elle comprend 20 items dont le patient doit évaluer la fréquence lors de la semaine écoulée, variant de « jamais, très rarement » (coté 0) à « fréquemment, tout le temps » (coté 3). Cette échelle permet d'explorer certains signes cliniques de la dépression comme l'humeur dépressive, la culpabilité, l'impuissance, le désespoir, le ralentissement, la perte d'appétit et l'insomnie. Un score total est calculé en additionnant les cotations, la note seuil

de 17 et plus chez les hommes et de 23 et plus chez les femmes permet de discriminer les patients déprimés des patients non-déprimés.

- **Le questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al. (QD2A)** publié en 1984 est composé de 13 phrases courtes cotées « vrai/faux » (**annexe 6**).

Chaque réponse «vrai » compte pour 1 point. Une note supérieure ou égale à 7 points permet d'affirmer l'existence d'une symptomatologie dépressive significative. C'est un test qui permet le dépistage des états dépressifs.

Enfin, il existe d'autres échelles d'évaluation bien spécifiques :

- **L'échelle d'évaluation de la dépression gériatrique (GDS)** développée par Yesavage et Brink en 1983 (**annexe 7**).

C'est un outil de dépistage très efficace de la dépression chez les personnes âgées et qui s'avère également très utile pour constater le changement sous traitement. Chaque réponse cotée d'un astérisque vaut un point : un score de 0 à 4 correspond à un état normal, un score entre 5 et 9 indique une forte probabilité de dépression, un score de 10 et plus correspond presque toujours à une dépression.

- **L'échelle de dépression du post-partum d'Edimbourg (EPDS)** développée par Cox et al. en 1987 est un outil qui aide les professionnels de santé à évaluer les mères souffrant de dépression du post-partum (**annexe 8**).

Il s'agit d'un questionnaire composé de dix items, rempli par la mère et évaluant son ressenti durant les sept derniers jours. Les catégories de réponses sont notées 0, 1, 2, 3 selon la sévérité des symptômes. Le total est calculé en additionnant les résultats.

Un résultat supérieur ou égal à 10 nécessite une orientation vers un spécialiste pour une évaluation clinique afin de confirmer un diagnostic de dépression du post-partum.

4. Diagnostics différentiels

Certains diagnostics différentiels sont à éliminer avant de poser le diagnostic d'épisode dépressif majeur.

Des dépressions dites secondaires présentent un tableau clinique comparable aux épisodes dépressifs caractérisés.

Le syndrome dépressif peut être secondaire à une pathologie somatique, à la prise de médicaments ou à la prise de toxiques, notamment l'alcool.

Les pathologies clairement identifiées comme pouvant entraîner une dépression secondaire correspondent aux pathologies :

- **du système nerveux central** : la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque, l'épilepsie et certaines démences dégénératives ou vasculaires,
- **du système endocrinien**, notamment l'hypothyroïdie mais aussi le diabète,
- **chroniques** : le SIDA, la tuberculose.

Si certaines pathologies ont un potentiel dépressogène important comme l'hypothyroïdie dont la symptomatologie dépressive englobe une large part des symptômes psychomoteurs et somatiques de la dépression, ou encore les pathologies du système nerveux central par les désordres neurobiologiques qu'elles engendrent, il ne faut pas occulter que toute pathologie chronique, grave, incurable, traumatisante ou vécue comme honteuse peut entraîner une dépression réactionnelle par la douleur morale et le stress quotidien qu'elle engendre ou par son caractère handicapant.

Au niveau des traitements médicamenteux, les principales molécules recensées, susceptibles d'entraîner une dépression sont les anti-hypertenseurs, les corticostéroïdes, la dopamine, la réserpine et les interférons.

Si un syndrome dépressif apparaît chez un patient suite à l'introduction d'une molécule potentiellement dépressogène, le maintien ou non de cette molécule devra être évalué par le professionnel de santé en fonction de la gravité de l'affection et des possibilités éventuelles de substitution de la molécule.

Le cas des personnes âgées pose le problème de diagnostic différentiel, avec les démences. Un test thérapeutique aux antidépresseurs peut être nécessaire pour valider l'existence d'un trouble dépressif.

Enfin, d'autres diagnostics différentiels dont la clinique est voisine de la dépression sont à exclure comme le deuil ou un certain nombre d'affections psychiatriques (troubles de l'adaptation avec humeur dépressive, formes mineures de dépression, troubles anxieux, troubles schizo-affectifs).

5. Evolutions possibles

5.1. Modalités évolutives de la dépression

L'évolution de l'épisode dépressif majeur se décompose en trois phases :

- **la phase de dépression** propre où les symptômes correspondent aux critères diagnostiques établis par les classifications,

- **la phase de rémission**, de durée variable (six à neuf mois) caractérisée par la disparition des symptômes et au cours de laquelle la réapparition des symptômes de l'EDM liée à la persistance de l'épisode sera qualifiée de rechute.

Une **rechute** correspond à la recrudescence précoce (entre deux et neuf mois) de l'EDM alors qu'il y avait rémission. Elle survient donc avant la guérison et peut marquer le relâchement de l'observance du patient qui considère que son traitement n'est plus nécessaire ou cherche à se défaire d'éventuels effets secondaires, ou encore refléter l'introduction d'un facteur externe qui altère l'efficacité du traitement. C'est le cas de l'automédication par certains produits inducteurs enzymatiques (millepertuis) ou de l'influence d'avis extérieurs défavorables aux médicaments antidépresseurs conduisant à la diminution voire l'arrêt de celui-ci. L'éducation du patient est donc primordiale quant au fait que le traitement doit être poursuivi après la rémission.

Si la bonne observance n'est pas mise en cause et qu'aucun facteur exogène n'explique la baisse d'efficacité du traitement, une optimisation de la posologie, voire un changement de molécule devra être évalué par le professionnel de santé.

- **la phase de guérison**, au cours de laquelle la réapparition des symptômes liée à l'apparition d'un nouvel épisode sera qualifiée de récurrence.

Celle-ci survient après la guérison après au moins deux mois de rémission totale et à distance de l'arrêt du traitement curatif. Ce n'est donc pas l'efficacité du traitement qui est remise en cause mais la capacité du patient à s'en passer.

Dans le cas d'un premier épisode dépressif, le risque de **récurrence** est maximal dans l'année qui suit celui-ci, puis décroît avec le temps. Ce risque augmente également avec le nombre d'épisodes antérieurs. Plusieurs autres facteurs sont corrélés au risque de récurrence : existence de symptômes résiduels (absence de rémission complète), multiples antécédents dépressifs, traitement insuffisant ou inadapté, mauvaise observance, comorbidités somatiques, antécédents familiaux de dépression, sévérité de la maladie.

La prévention d'une récurrence passe par la prescription d'un traitement prophylactique et si celle-ci survient chez un patient traité au long cours par un traitement prophylactique, l'efficacité de ce dernier devra être remise en cause et des optimisations s'imposent [25].

5.2. Rémission et guérison

Guérir un patient atteint de dépression est un objectif difficile mais réaliste. Le but étant d'accélérer le processus de guérison, de réduire la durée de l'épisode et donc de l'exposition à toutes les complications.

5.2.1. Réponse au traitement et rémission partielle

La rémission partielle correspond à la période pendant laquelle est observée une amélioration telle que le patient n'est plus complètement symptomatique mais continue de présenter des symptômes minimes.

Il y a réponse au traitement lorsque celui-ci améliore la symptomatologie dépressive.

Pendant la période de rémission partielle, le clinicien peut choisir d'observer l'évolution plutôt que de modifier la prise en charge thérapeutique du patient, cependant, si la rémission partielle n'aboutit pas à une rémission complète dans un délai raisonnable, le clinicien en viendra à augmenter l'intensité du traitement, à modifier la posologie ou à changer le traitement.

5.2.2. Rémission complète

La rémission est complète lorsque la symptomatologie dépressive a quasiment disparu c'est-à-dire qu'une amélioration suffisante est observée, correspondant à une normalisation des scores de dépression sur les échelles d'évaluation.

La rémission complète n'implique donc aucune augmentation dans l'intensité de la prise en charge et dans certains cas, évalués par le clinicien, une diminution d'intensité du traitement peut être envisagée. La rémission n'est cependant pas synonyme de guérison et n'en constitue qu'une étape fragile.

5.2.3. Guérison

La guérison est définie comme une rémission complète qui se prolonge au-delà de quatre à six mois. Elle correspond à la disparition des symptômes dépressifs, à l'absence de symptômes résiduels invalidants et au retour à la normale sur le plan familial, social et professionnel. La guérison implique deux possibilités pour le clinicien : l'arrêt du traitement ou la poursuite de celui-ci à titre préventif d'un épisode futur.

5.3. Evolution vers un trouble chronique

Chez quelques 20% de patients dépressifs, la symptomatologie se prolonge d'une durée égale ou supérieure à deux ans. On considère dès lors la dépression comme « chronique ». Le passage à la chronicité serait favorisé par un nombre élevé d'épisodes ainsi que des antécédents familiaux de dépression. Les événements stressants et les difficultés de la vie contribuent également à entretenir la symptomatologie dépressive. Enfin, un délai trop long de mise en route du traitement, le caractère inadéquat de celui-ci ou encore la mauvaise observance par le patient, sont autant de facteurs corrélés au risque de dépression chronique.

Partie 2 :
Traitements
et prise en charge

La prise en charge des dépressions doit prendre en compte un ensemble de facteurs, être personnalisée et globale. L'objectif du traitement est multiple :

- réduire la durée de l'épisode dépressif,
- soulager la souffrance du patient,
- réduire le risque de survenue de complications,
- réduire le risque de rechute ou de récurrences.

La stratégie thérapeutique va différer en fonction du type d'épisode dépressif. Selon les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [26] :

- **En cas d'épisode dépressif léger**, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce traitement et des préférences du patient. Ce genre de thérapie a prouvé une efficacité identique à celle d'un traitement médicamenteux chez le sujet jeune, mais nécessite des recherches supplémentaires chez le sujet de plus de 55 ans. Les antidépresseurs peuvent être proposés dans ce type de dépression, mais l'association antidépresseurs/psychothérapie n'a pas fait preuve d'une plus grande efficacité que l'un de ces deux traitements isolément. Dans les épisodes dépressifs légers, le millepertuis peut être utilisé.

- **En cas d'épisode dépressif modéré**, les antidépresseurs sont proposés en première intention et la poursuite du traitement ne doit jamais être inférieure à une période de 6 mois à 1 an. La réduction de posologie doit se faire très progressivement sur plusieurs mois. Le but de la prescription d'antidépresseurs sur le long terme est de supprimer les symptômes dépressifs de l'épisode en cours et d'éviter les rechutes. De même que dans les formes légères, les études réalisées ne montrent pas de plus grande efficacité dans l'association antidépresseurs/psychothérapie que l'un des deux isolément.

- **En cas d'épisode dépressif sévère**, la prescription d'antidépresseurs est indispensable. L'association antidépresseurs/psychothérapie peut être proposée et efficace notamment en cas de réponse partielle à un traitement médicamenteux, de mauvaise observance, de difficultés psychosociales ou interpersonnelles, ou de comorbidités associées.

1. Prise en charge médicamenteuse : traitements antidépresseurs

Les premiers antidépresseurs ont été découverts de manière fortuite en 1957 par la constatation de l'effet euphorisant de l'iproniazide (initialement destiné au traitement de la tuberculose). Ce sont Nathan Kline et son équipe qui eurent

l'idée de l'administrer aux patients atteints de dépression, après avoir observé ses effets sur l'humeur des patients tuberculeux [27].

Le terme antidépresseur désigne la capacité de lutter contre la dépression. Les médicaments antidépresseurs appartiennent à la classe des psychotropes donc par définition, ce sont des médicaments qui modifient le psychisme et le comportement. Les antidépresseurs ont en commun d'avoir leur cible d'action au niveau cérébral. Leur mode d'action pharmacologique global est le même : une action au niveau cérébral, au niveau neuronal et de la synapse via une modification de la concentration en neurotransmetteurs. Cependant, en fonction de leur classe, ils auront une action préférentielle sur certains types de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression en tentant de rétablir une concentration adaptée en neurotransmetteurs au niveau synaptique.

1.1. Mise en place du traitement médicamenteux

L'instauration d'un traitement antidépresseur implique un bilan pré-thérapeutique du patient comprenant le recueil des antécédents allergiques et médicaux ainsi qu'un examen clinique afin de vérifier l'absence de contre-indication au traitement. La prise en charge médicamenteuse implique une démarche à suivre dont les objectifs sont les suivants :

- affirmer le diagnostic de l'épisode dépressif majeur en évaluant la symptomatologie dépressive selon les critères du DSM IV-TR ou de la CIM-10, et évaluer le risque suicidaire,
- rechercher et noter les antécédents psychiatriques familiaux et personnels du patient,
- rechercher des affections somatiques (en particulier les troubles vasculaires, endocriniens ou les maladies neurologiques dégénératives), qui, si elles sont présentes, seront à prendre en compte dans le choix du traitement,
- rechercher les éventuelles comorbidités organiques pouvant interférer avec la mise en place d'un traitement médicamenteux, les comorbidités psychiatriques comme les troubles de la personnalité ou encore l'existence d'addictions (prise de drogues ou d'alcool) qui entraînent une moins bonne réponse au traitement,
- éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs,
- évaluer les possibles incapacités fonctionnelles pour mettre en place si nécessaire une décision d'arrêt de travail ou un aménagement des horaires, ou encore la mise en place d'aides sociales,

- informer le patient et s'il en est d'accord, son entourage, sur la nature des troubles dépressifs, les effets bénéfiques et indésirables du traitement et définir avec lui un projet thérapeutique auquel il adhère afin d'éviter les abandons de traitement, et qui sera réévalué régulièrement par un plan de surveillance qui doit être mis en place avec le patient pour les semaines suivant l'insaturation du traitement. La psycho-éducation du patient doit contenir les messages suivants :
- quand prendre le traitement prescrit.
- nécessité d'attendre 2 à 4 semaines avant de ressentir le bénéfice.
- nécessité de maintenir le traitement longtemps après l'amélioration clinique.
- ne pas interrompre le traitement sans avoir consulté.
- conduite à tenir en cas de problème (le patient peut disposer d'un recours médical 24 heures sur 24).
- apprendre à détecter les signes de rechute ou de récurrence.

1.2. Modalités de début de traitement

Le choix de l'antidépresseur doit être personnel et introduit progressivement. Il est recommandé de choisir le mieux toléré et le moins dangereux.

Ce choix doit également tenir compte des éventuels effets secondaires, des contre-indications, des effets indésirables et de certaines situations particulières (notamment celle de la personne âgée pour laquelle certaines molécules seront prescrites préférentiellement). Pour certaines molécules, le traitement est débuté à faible posologie et les doses sont augmentées graduellement jusqu'au résultat thérapeutique.

La dose cible est très importante car une des premières causes de non-réponse au traitement antidépresseur est une posologie journalière insuffisante. Il faut souvent attendre 2 à 4 semaines avant de constater les premiers effets bénéfiques du traitement, cependant, on ne peut pas juger réellement de son efficacité avant 4 à 6 semaines. Cette action différée influe beaucoup sur l'abandon du traitement.

En outre, de ce délai d'action, découle une notion importante, celle de la « levée d'inhibition ». Il s'agit d'une période de quelques jours qui peut survenir environ 15 jours après le début du traitement, qui nécessite une attention particulière et impose une surveillance médicale. Elle correspond au moment où l'efficacité du traitement sur le ralentissement psychomoteur apparaît alors

que l'action sur l'humeur reste incomplète et que les idées suicidaires peuvent persister. C'est une période critique chez certains patients pendant laquelle un risque de passage à l'acte peut être majoré (le risque de décès est rare sous traitement bien surveillé et ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du traitement antidépresseur).

En début de traitement, la prescription d'un traitement sédatif accompagnant celle de l'antidépresseur est assez courante, dans un but à la fois anxiolytique et hypnotique afin de soulager le patient en attendant les effets de l'antidépresseur, et de prévention de la levée d'inhibition. Ce traitement doit être de courte durée. Les benzodiazépines sont les molécules de choix de par leurs propriétés : action contre l'anxiété, action contre l'angoisse, hypnotique, relaxation musculaire et anticonvulsivante. Leur durée de prescription doit être limitée dans le temps (de 8 à 12 semaines) du fait des effets secondaires (sur la mémoire et l'attention en particulier) et du risque de dépendance.

La surveillance en début de traitement est importante afin de confirmer la réponse à la pharmacothérapie, d'évaluer la tolérance au traitement et de renforcer l'observance. La fréquence des consultations déterminée avec le patient sera hebdomadaire ou pluri hebdomadaire pour les cas plus complexes. L'AFSSAPS recommande la séquence suivante [28] :

- une fois dans la semaine suivant la mise en route du traitement
- une fois la deuxième semaine
- au moins une fois après 4 semaines
- au moins une fois après 8 semaines

Les points-clefs du début de traitement sont :

- l'introduction progressive mais rapide jusqu'à posologie efficace
- le plan de surveillance pour les semaines suivant l'instauration du traitement
- le traitement sédatif en prévention de levée d'inhibition ou d'anxiété

1.3. Durée du traitement

Le traitement d'un premier épisode dépressif dure en général de 4 à 6 mois : 6 à 12 semaines de phase d'attaque qui vise la rémission symptomatique ; 16 à 20 semaines de consolidation pour prévenir les rechutes. Lorsque des

symptômes résiduels persistent, le traitement sera poursuivi jusqu'à la rémission complète. En cas d'épisodes récurrents, un traitement de maintenance peut être envisagé après la phase de consolidation.

La durée totale du traitement est adaptée en fonction des risques de récurrences [29] : l'existence d'antécédents familiaux de dépression, la survenue d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs en quatre ans en plus de l'épisode en cours, la sévérité des épisodes précédents, les comorbidités psychiatriques (trouble anxieux, trouble de la personnalité, addiction y compris le tabagisme), l'environnement familial, social ou professionnel insuffisant ou stressant, le niveau de vie précaire. Si les récurrences sont multiples, un traitement au très long cours, voire à vie peut être envisagé.

1.4. Arrêt du traitement

Dans l'existence d'un EDM, l'arrêt du traitement antidépresseur ne peut être envisagé que 6 mois à 1 an après la rémission clinique. Ceci dans le but de prévenir des risques de rechute ou de récurrence. L'arrêt du traitement est envisagé avec le patient, qui doit être informé des risques de recrudescence des symptômes et de syndrome de sevrage. Ce dernier peut apparaître au cours de la semaine suivant l'arrêt du traitement, pour une durée de 7 jours maximum. Il associe anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, vertiges et syndrome pseudo-grippal.

L'arrêt se fait progressivement avec une période de diminution des posologies (généralement de un à six mois) proportionnellement à la durée du traitement. L'Afssaps recommande les modalités d'arrêt suivantes [30] :

- pour une durée de traitement inférieure à un an, l'arrêt se fait en quelques semaines, en diminuant, par exemple, toutes les semaines la posologie journalière d'un quart,
- pour une durée de traitement supérieure à un an, l'arrêt se fait en quelques mois, en diminuant, par exemple, toutes les 4 à 6 semaines la posologie journalière d'un quart.

L'arrêt du traitement doit conduire à une surveillance étroite du patient par le médecin traitant (ou le psychiatre), le pharmacien, le patient lui-même et ses proches. Il est nécessaire d'augmenter la fréquence des consultations autour de l'arrêt du traitement car une éventuelle réapparition des symptômes ou un syndrome de sevrage justifieraient la réintroduction du traitement à la posologie antérieure.

1.5. Médicaments antidépresseurs

En 2006, l'AFFSAPS a réparti les antidépresseurs en 5 catégories :

- **Les tricycliques (ou imipraminiques)**, antidépresseurs historiques de référence, ils sont définis par une structure moléculaire commune, tricyclique, (à l'exception de la maprotiline qui est quadricyclique et rattachée aux imipraminiques par ses effets thérapeutiques). Ils sont appelés « imipraminiques » en référence au plus ancien d'entre eux, l'imipramine. Leur mécanisme d'action est multiple et associe un effet noradrénergique, sérotoninergique (par inhibition de la recapture de ces neurotransmetteurs augmentant ainsi leur concentration synaptique), anticholinergique central et périphérique, et un effet alpha-adrénergique à forte dose. Leur effet thérapeutique est dose-dépendant (plus le taux est bas, plus le taux de rechute est élevé). Ils sont globalement moins bien tolérés que les autres antidépresseurs et leurs effets secondaires sont assez handicapants du fait de leur action sur les récepteurs post-synaptiques (effet anticholinergique, effet adrénolytique alpha-1 et effet anti-histaminique H1).

- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, non sélectifs et sélectifs A, qui bloquent l'action de deux enzymes synaptiques (la monoamine oxydase A et B) dégradant les neurotransmetteurs. Ainsi, de façon sélective selon le type de molécule, ils augmentent la concentration synaptique des principaux neurotransmetteurs. Cependant, leur prescription est aujourd'hui réservée à la deuxième voire la troisième intention en raison de la mauvaise tolérance et des contraintes importantes liées au traitement.

Ces deux catégories correspondent aux médicaments antidépresseurs de première génération qui ont en commun une action antidépressive confirmée et des effets secondaires parfois invalidants. Les antidépresseurs de seconde génération, plus récents, ont une efficacité équivalente et ont démontré une meilleure tolérance. Ils sont qualifiés de « sérotoninergiques » lorsqu'ils agissent exclusivement sur la sérotonine ou « bioaminergiques » lorsqu'ils agissent sur la sérotonine et la noradrénaline. Ce sont :

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** agissant par blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine. Leur profil d'efficacité est comparable à celui des tricycliques et des IMAO mais ils sont généralement mieux tolérés et correspondent ainsi à un traitement de première intention.

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)** sont de la même génération que les précédents et complètent leur action par une inhibition de la recapture de la noradrénaline.

- **Les autres antidépresseurs**, de structures moléculaires et de mécanismes d'actions différents, agissant également sur la concentration synaptique des neurotransmetteurs monoaminergiques.

1.6. Présentation des différents antidépresseurs

Classe	<u>1. Les antidépresseurs tricycliques</u>
Antidépresseurs	TOFRANIL® - Imipramine (antidépresseur psychotonique) ANAFRANIL® - Clomipramine (antidépresseur intermédiaire) SURMONTIL® - Trimipramine (antidépresseur sédatif) LAROXYL® - Amitriptyline (antidépresseur sédatif) PROTHIADEN® - Dosulépine (antidépresseur intermédiaire) DEFANYL® - Amoxapine (antidépresseur sédatif) QUITAXON® - Doxépine (antidépresseur sédatif) LUDIOMIL® - Maprotiline (antidépresseur sédatif)
Mécanisme d'action	Inhibition mixte de la recapture des neurotransmetteurs (principalement NA et 5-HT, moindre sur DA) entraînant une augmentation de leur concentration dans la fente synaptique qui induit une désensibilisation des récepteurs. Cette augmentation va modifier l'expression des gènes des neurones cibles de ces neurotransmetteurs induisant une down-régulation des récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline (diminution de la synthèse des récepteurs). Cette diminution du nombre de récepteurs (augmentés chez le dépressif) intervient dans un délai de 4 à 6 semaines d'où l'effet thérapeutique retardé. Ils ont aussi une action anticholinergique, arénolytique α et antihistaminique H1.

Indications	- Antidépresseurs psychotoniques dans les dépressions avec asthénie prédominante, - Antidépresseurs sédatifs dans les dépressions anxieuses et agitées, - Antidépresseurs intermédiaires dans les dépressions où les deux types sont associés. <u>Indications pour tous</u> : épisodes dépressifs majeurs de l'adulte. <u>Pour la Clomipramine</u> : troubles obsessionnels compulsifs, épisodes dépressifs sévères chez les patients hospitalisés, prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie, énurésie nocturne de l'enfant après exclusion d'une pathologie organique, douleurs neuropathiques de l'adulte. <u>Pour l'Amitriptyline</u> : épisodes dépressifs sévères chez les patients hospitalisés, énurésie nocturne de l'enfant après exclusion d'une pathologie organique, douleurs neuropathiques de l'adulte. <u>Pour l'Imipramine</u> : épisodes dépressifs sévères chez les patients hospitalisés, énurésie nocturne de l'enfant après exclusion d'une pathologie organique, douleurs neuropathiques de l'adulte, algies rebelles.
Effets indésirables	• Liés à la nature de la maladie : - risque suicidaire : association en début de traitement d'un neuroleptique sédatif comme le Tercian® ou d'une benzodiazépine - état maniaque, délire. • Liés à l'action sur le système nerveux autonome : - effets anticholinergiques : constipation (pouvant être corrigée par une bonne hydratation et l'apport de laxatifs), hyposialie avec sensation de bouche sèche (xérostomie) (pouvant être corrigée par la consommation de chewing-gum sans sucre ou traitements spécifiques), trouble de l'accommodation (pouvant être corrigé par collyre de pilocarpine), mydriase, tachycardie, dysfonction érectile

Effets indésirables	chez l'homme, rétention urinaire, sueurs avec bouffées de chaleur (dus au blocage des récepteurs cholinergique), troubles cognitifs chez les sujets à risques (patients âgés, démences) pouvant aller jusqu'au syndrome confusionnel, risque de glaucome par fermeture d'angle chez les patients à risque (antécédents ou chambre antérieure étroite), - effets cardiovasculaires liés à l'action adrénolytique : hypotension artérielle orthostatique, vertiges, chutes, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conduction (torsades de pointe, bloc auriculo-ventriculaire). • Liés à l'action centrale : - effets neurologiques : tremblements fins des extrémités, troubles de la vigilance et somnolence très fréquents, abaissement du seuil épileptogène chez les sujets prédisposés, dysarthrie, myclonies (survenant à haute dose et pouvant être signe d'alarme de surdosage), syndrome confusionnel (survenant à haute dose et résolutif à la réduction de posologie). <i>Conseiller la prise des antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires avant 17h et celle des sédatifs en fin d'après-midi ou le soir.</i> - sédation, liée à l'effet anti-histaminique H1, -prise de poids • Troubles divers : hépatiques, rénaux, gastro-intestinaux (nausées), baisse de la libido.
Interactions médicamenteuses	Contre-indiqués : - IMAO non sélectifs : délai de 15 jours pour passer d'un IMAO à un imipraminique et de 7 jours pour l'inverse (risque de syndrome sérotoninergique) - Sultopride (neuroleptique) (risque sévère de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe).

Interactions médicamenteuses	Déconseillés : - IMAO-A sélectifs et Linézolide (risque de syndrome sérotoniergique), - alcool, - Clonidine et apparenté (risque d'inhibition de l'effet antihypertenseur par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques), - Médicaments hypotenseurs (majorent le risque d'hypotension et de chutes), - Anticholinergiques et anti-histaminiques (augmentent le risque de syndrome confusionnel ou d'accidents neurovégétatifs), - Sympathomimétiques par voie parentérale (risque d'hypertension paroxystique avec possibles troubles du rythme) Nécessitant des précautions d'emploi : - Inhibiteurs enzymatiques (ISRS et certains neuroleptiques) (augmentent les concentrations plasmatiques avec risques de convulsions et augmentation des effets indésirables), - Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques, millepertuis, tabac) (réduisent les concentrations plasmatiques), - Sympathomimétiques (adrénaline pour une action hémostatique par injection sous-cutanée et gingivale) - Antiépileptiques (risque de crises convulsives), - Bupropion (risque d'augmentation des effets indésirables de la Clomipramine par diminution de son métabolisme hépatique par le Bupropion).
Précautions d'emploi	- Personnes âgées - Sujets présentant une affection cardiovasculaire - Epileptiques - Insuffisants rénaux ou hépatiques sévères

Contre-indications	- Glaucome aigu par fermeture d'angle (GAFA) - Obstacle sur les voies urinaires (dont l'hypertrophie bénigne de la prostate) - Pathologies cardiaques (coronaropathies, infarctus myocardique récent, troubles du rythme, insuffisance cardiaque décompensée) - Grossesse - Hypersensibilité.
---------------------------	---

Classe	<u>2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)</u>	
Antidépresseurs	MARSILID® - Iproniazide	MOCLAMINE® - Moclobémide
Mécanisme d'action	Blocage non sélectif et irréversible de la MAOA (NA, 5-HT), et de la MAOB (DA)	Blocage sélectif et réversible de la MAOA
Indications	Formes réfractaires aux autres traitements antidépresseurs (structure hystérique, dépression avec inhibition)	Utilisation pour ses effets psychotoniques, états dépressifs de toute nature.
Effets indésirables	- Risques liés à la maladie : risque suicidaire, accès maniaque, - Euphorie, excitation, insomnie, troubles de la vigilance, sueurs, vertiges, convulsions, céphalées, prise de poids, troubles de	Assez rares, meilleure tolérance, risques principalement liés à la maladie : risque suicidaires, accès maniaque.

	la libido,	
Effets indésirables	- Hypotension orthostatique, - Risque de crise hypertensive (céphalées, nausées, raideur nucale, palpitations, confusion voire coma et décès) en cas de prise concomitante de tyramine ou de tryptophane (fromages fermentés, foies, framboises...) Conseiller un régime alimentaire pour éviter ce risque d'interaction. - Constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire.	
Interactions médicamenteuses	Contre-indiquées : - Péthidine, tramadol et dextrométorphane (risque de syndrome sérotoninergique), mirtazapine - Bupropion : risque de crises hypertensives	
	- Tous les autres antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique), délais de 15 jours, - Triptans métabolisés par la MAO (risque d'hypertension artérielle, vasoconstriction artérielle coronaire) : intervalle de 24 heures entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du triptan - Analgésiques	- Sélégiline : risque de crise hypertensive - Triptans - IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO au moclobémide et 5 jours pour l'inverse) - sympathomimétiques.

	morphiniques,	
Interactions médicamenteuses	anesthésiques locaux avec adrénaline - Réserpine (risque d'agitation psychomotrice, convulsion) - Entacapone (risque de potentialisation des effets pharmacologiques, surtout vasopresseurs, des catécholamines par inhibition de leur métabolisme) - Les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques - Alcool - Guanéthidine, sympathomimétiques indirects.	
	Déconseillées :	
	- Rilménidine, sulfamides hypoglycémiantes, sympathomimétiques alpha par voie orale et nasale, médicaments hépatotoxiques (fibrates, kétoconazole), - Anesthésiques généraux (15 jours d'arrêt avant anesthésie générale)	- Alcool, anesthésiques généraux (arrêter le traitement 24 heures avant), - Tous les autres antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique, délai de 15 jours)

Interactions alimentaires	Contre-indiqués pour les IMAO non sélectifs, à éviter pour les IMAO-A (sélectifs) : Aliments riches en tyramine (chocolat, bière, vin, fromages âgés et fermentés, abats, gibier faisandé, viandes et poissons fumés ou séchés, œufs de poissons, saucisson, avocats, figues, raisin, chou, épinards, fèves, sauce soja), - Aliments riches en caféine : excès de café, certains sodas.	
Précautions d'emploi	- Patients suicidaires : possibilité de levée d'inhibition, - Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique, rénal et chez la personne âgée, - Epilepsie : seuil épileptogène diminué, - Arrêter le traitement en cas de céphalées fréquentes ou sévères.	- Patients suicidaires : possibilité de levée d'inhibition, - Adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal et hépatique (insuffisance hépatique sévère, réduction de 30 à 50 % de la posologie) ainsi qu'en cas d'insomnie (risque de nervosité et de troubles du sommeil), - Utiliser avec prudence chez le sujet sous antihypertenseur ou neuroleptique.
Contre-indications	Hypertension artérielle, phéochromocytome, atteinte hépatique, sujets âgés ou ayant des antécédents vasculaires cérébraux, syndromes délirants, agitation maniaque, alcoolisme chronique, insuffisance cardiaque décompensée, grossesse, allaitement.	Enfants de moins de 15 ans, grossesse, allaitement .

Classe	<u>3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</u>
Antidépresseurs	PROZAC® - Fluoxétine DEROXAT® - Paroxétine FLOXYFRAL® - Fluvoxamine ZOLOFT® - Sertraline SEROPAM® - Citalopram SEROPLEX® - Escitalopram
Mécanismes d'action	Blocage du transporteur de la 5HT entraînant une augmentation de celle-ci au niveau de l'espace synaptique. L'augmentation initiale de la 5HT élevée au niveau des régions somatodendritiques du neurone (et non au niveau des terminaisons axonales) va stimuler les autorécepteurs de la 5HT entraînant une diminution de l'activité neuronale et de la libération de 5HT au niveau de la fente synaptique (au cours de cette étape l'état dépressif ne s'améliore pas mais l'inhibition est levée). Puis, la stimulation renforcée des autorécepteurs (par la prise répétée de l'antidépresseur) entraîne une hyperactivation de ces derniers et donc leur désensibilisation. La 5HT n'inhibe plus sa propre libération, la transmission sérotoninergique est augmentée, la libération de 5HT au niveau axonale est engendrée et la 5HT s'accumule dans la fente synaptique (l'action anti-dépressive proprement dite est obtenue). <i>Les antidépresseurs sont donc cliniquement efficaces qu'au bout de 2 à 4 semaines de traitement quotidien et ne doivent jamais être arrêtés brutalement (effet rebond).</i>
Indications	Etats dépressifs de l'adulte, troubles obsessionnels compulsifs, troubles paniques, phobie sociale.

Effets indésirables	- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements (dus à l'action sur les récepteurs 5HT3), - Troubles du sommeil (insomnie), irritabilité, céphalée, hypersudation, - Troubles de la libido, - Syndrome sérotoninergique (du à une augmentation toxique de la concentration en sérotonine intra-synaptique) : agitation, hyperthermie, frissons, diarrhée, tachycardie, hypo ou hypertension, hyperréflexie, mouvements anormaux, troubles de la vigilance, syndrome confusionnel) nécessitant un arrêt du traitement, voire une hospitalisation, - Altération du poids : prise ou perte de poids en fonction de l'ISRS. - Hyponatrémie par hypersécrétion d'ACTH (surtout chez les personnes âgées) - Levée d'inhibition comportementale et modification de l'humeur (EI liées à la maladie), - Diminution du seuil épileptogène chez les patients prédisposés.
Interactions médicamenteuses	Contre-indiquées : - IMAO non sélectifs (risque de syndrome sérotoninergique), triptans, - Inhibiteurs enzymatiques : pimozide et thioridazine avec la paroxétine (risque d'allongement de l'espace QT), neuroleptiques type phénotiazine, antiarythmiques, risperidone, métoprolol (pour fluoxétine et paroxétine), certains médicaments à marge thérapeutique étroite, Déconseillées : Alcool, IMAO-A sélectifs, tramadol, autres antidépresseurs, linézolide,

Interactions médicamenteuses	Nécessitant des précautions d'emploi : - Anticoagulants oraux (modification des effets anticoagulants), - Millepertuis, - AINS et acide salicylique (risque d'hémorragies), - Anticonvulsivants, - Lithium.
Précautions d'emploi	- Possibilité de levée d'inhibition chez les patients suicidaires, syndrome de sevrage, - Adaptation posologique chez les insuffisants hépatiques ou rénal sévères, - Epilepsie, - Arrêt du traitement progressif en diminuant les doses sur 1 à 2 semaines.
Contre-indications	-Hypersensibilité, - Grossesse, allaitement, enfant de moins de 15 ans

Classe	<u>4. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)</u>
Antidépresseurs	IXEL® - Milnacipran EFFEXOR® - Venlafaxine CYMBALTA® - Duloxétine
Mécanisme d'action	Inhibition de la recapture de NAd et de 5HT entraînant une augmentation de la concentration synaptique de ces neuromédiateurs.

Indications	- états dépressifs majeurs de l'adulte, - anxiété généralisée depuis au moins 6 mois chez l'adulte (pour venlafaxine et duloxétine), phobie sociale (pour la venlafaxine).
Effets indésirables	- effets anticholinergiques : sécheresse buccale, rétention urinaire, - effet adrénergique périphérique : hypo ou hypertension, - effet sérotoninergique périphérique : nausées, vomissements, - troubles sexuels, sueurs, - effet anti H1 : somnolence, insomnie, effet sédatif important avec la venlafaxine, - levée d'inhibition suicidaire avec le milnacipran.
Interactions médicamenteuses	Contre-indiquées : - IMAO non sélectifs : délai de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO et le début de traitement par IRSNA, - triptans, ISRS (risque de syndrome sérotoninergique) : délai de 7 jours, - sélégiline : délai de 15 jours, - digitaliques (risque de potentialisation des effets hémodynamiques). Déconseillées : - linézolide, - sympathomimétiques par voie parentérale, - clonidine et apparentés. - IMAO-A sélectifs, - ISRS, tramadol, péthidine, cimétidine, anticoagulants oraux, millepertuis,

	- alcool. Nécessitant des précautions d'emploi : - lithium (risque de syndrome sérotoninergique).
Précautions d'emploi	- possibilité de levée d'inhibition chez les patients suicidaires, syndrome de sevrage, - déconseillés chez personnes âgées, chez les sujets hypertendus, atteints de cardiopathies, présentant des antécédents de convulsions ou de pharmacodépendances, - réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, - femmes enceintes ou allaitantes : peu de données cliniques, innocuité non établie (évaluation du rapport bénéfice/risque), - arrêt progressif du traitement en diminuant les doses sur 1 à 2 semaines.
Contre-indications	- hypersensibilité, - grossesse, allaitement, enfants de moins de 15 ans

Classe	5. <u>Les autres antidépresseurs</u>		
Antidépresseurs	STABLON® Tianeptine	- ATHYMIL® Miansérine	- NORSET® Mirtazapine
Mécanisme d'action	Restauration de la plasticité neuronale, inducteur de la recapture présynaptique de la 5HT.	Blocage des autorécepteurs α -adrénergiques, n'inhibe pas la recapture de la NA mais augmente son taux de renouvellement (sans modifier celui de la 5HT et DA), son action s'accompagne d'un effet anxiolytique et d'une sédation.	Antagonisme spécifique de la NA et de la 5HT au niveau présynaptique, blocage des autorécepteurs α_2 entraînant l'augmentation des transmissions sérotoninergiques et noradrénergiques, blocage des récepteurs H1, action sédative.
Indications	Etats dépressifs majeurs		
Effets indésirables	Rares : - troubles digestifs : gastralgie, douleurs abdominales, nausées, vomissement, constipation), - troubles neuro-psychiques : insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, tremblements,	- Agranulocytose dans les premiers mois du traitement, surtout chez les sujets de plus de 65 ans (surveillance hématologique en cas d'infection ou de fièvre), - somnolence, constipation, bouche sèche, prise de poids, vertiges par hypotension orthostatique (ne pas dépasser 60mg/prise),	- Agranulocytose ou neutropénie sévère, - somnolence, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids, flou visuel, élévation des transaminases, - rares : hypotension orthostatique, convulsions, tremblements,

Effets indésirables	- divers : tachycardie, bouffées de chaleur, gêne respiratoire, myalgie.	- surdosage : sommolence, HTA, tachycardie ou bradycardie.	éruptions cutanées, - surdosage : sédation prolongée → évacuation gastrique et traitement symptomatique.
Interactions médicamenteuses	Contre-indiquées : IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la tianeptine et de 24 heures de la tianeptine aux IMAO).	Contre-indiquées : IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la miansérine et de 3 jours de la miansérine aux IMAO), Déconseillées : clonidine et apparentés (inhibition des effets antihypertenseurs), alcools (effets sédatifs élevés), A prendre en compte : dépresseurs du SNC (effets sédatifs).	Contre-indiquée : IMAO sélectifs ou non (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la mirtazapine et de 5 jours de la mirtazapine aux IMAO), Déconseillées : alcool (effets sédatifs élevés), A prendre en compte : dépresseurs du SNC (effets sédatifs).
Précautions d'emploi	- Possibilité de levée d'inhibition chez les patients suicidaires, - ne pas dépasser	- Surveillance de l'hémogramme pendant les premiers mois du traitement → <i>arrêt immédiat en cas d'agranulocytose</i> , - possibilité de levée d'inhibition chez les patients suicidaires, - épilepsie (augmenter éventuellement les doses d'anticonvulsivants),	

Précautions d'emploi	25mg/jour chez les insuffisants rénaux ou après 70 ans, - surveillance des transaminases, - grossesse et allaitement : utilisation déconseillée (innocuité non établie), - arrêt progressif du traitement en diminuant les doses sur 1 à 2 semaines.	- réduction de moitié de la posologie chez le sujet âgé de plus de 65 ans, - utilisation avec prudence chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal, en cas d'affections cardio-vasculaires, glaucome, constipations chroniques, hypertrophie prostatique, - grossesse et allaitement : utilisation déconseillée (innocuité non établie), - arrêt progressif du traitement en diminuant les doses sur 1 à 2 semaines.
Contre-indications	Hypersensibilité, IMAO non sélectifs, (enfants de moins de 15 ans pour la tianeptine).	

Une **nouvelle classe** est apparue sur le marché, l'**agomélatine (Valdoxan®)**. Elle se caractérise par un mécanisme d'action différent correspondant à une régulation des rythmes biologiques d'une part (agoniste des récepteurs de la mélatonine) et un blocage de certains récepteurs de la 5HT (antagoniste du sous-type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine).

La posologie recommandée est de 25mg une fois par jour, par voie orale, au coucher. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes au bout de 15 jours de traitement, la posologie peut être augmentée à 50mg par jour (2 comprimés de 25mg en une prise unique au coucher). Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois pour la disparition de symptômes.

Les précautions d'emploi correspondent à un contrôle de la fonction hépatique par surveillance des transaminases, qui doit être effectué chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis à 6, 12 et 24 semaines et par la suite lorsque cela s'avère cliniquement nécessaire (risque d'hépatite cytolytique).

L'arrêt du traitement par agomélatine ne provoque pas de syndrome de sevrage et ne nécessite donc pas une diminution progressive de posologie.

Les effets indésirables d'intensité légère à modérée correspondent à des sensations de vertige, nausées, céphalées, diarrhée, somnolence, insomnie, constipation, douleur abdominale haute, fatigue, anxiété. Ces effets sont généralement transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Le Valdoxan® doit être prescrit avec précaution chez le sujet âgé de plus de 65 ans et chez les patients insuffisants rénaux car les données cliniques sont limitées concernant son utilisation chez ces deux catégories.

Les contre-indications sont, l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, l'insuffisance hépatique (cirrhose ou maladie hépatique évolutive), l'association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (ciprofloxacine, fluvoxamine).

Enfin, un point d'actualité concernant le Stablon® classé depuis le 3 septembre 2012 comme médicament d'exception et soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants afin de minimiser les risques d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné. En pratique, les dispositions sont les suivantes :

- prescription sur ordonnance sécurisée,
- en toutes lettres (nombre d'unités par prise, nombre de prises et dosage),
- limitée à 28 jours,
- chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur,
- conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans.

1.7. Critères de choix de l'antidépresseur

Les différents antidépresseurs sont dans l'ensemble d'efficacité clinique similaire. Le choix d'une molécule pour chaque patient est basé sur plusieurs critères :

- propriétés et profil de tolérance de l'antidépresseur
- comorbidités psychiatriques et somatiques
- contre-indications éventuelles
- type clinique de dépression

- traitements des épisodes dépressifs antérieurs
- préférence du patient
- coût du traitement

Dans le cas d'épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, l'AFSSAPS recommande en première intention et en l'absence de contre-indication, la prescription d'un ISRS, d'un IRSNA ou d'un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs », en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention (chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée correspond à la moitié de celle de l'adulte).

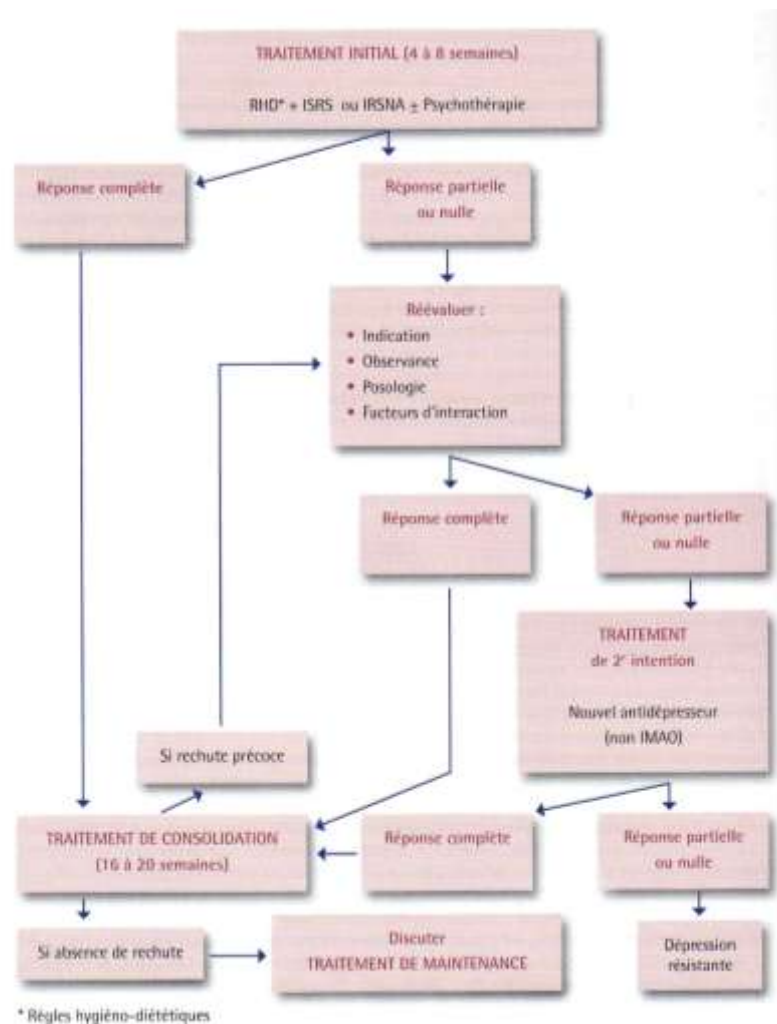


Figure 11 : EDM modéré à sévère : Traitement en ambulatoire

1.8. Prise en charge des complications

En cas de non-réponse au traitement :

Au bout de quatre semaines, si la réponse au traitement est partielle, il est préconisé de poursuivre avec la même molécule jusqu'à huit semaines [31].

Au-delà de 8 semaines, il y a été constaté qu'environ un tiers des patients ne répondent pas au traitement. Il est donc nécessaire de vérifier l'observance et si le traitement a été prescrit à posologie efficace. Plusieurs conduites à tenir sont alors envisageables :

- augmenter la posologie en fonction de la tolérance du patient et des recommandations liées à la molécule. Cette stratégie est efficace notamment avec les antidépresseurs pour lesquels un effet dose a été démontré : les imipraminiques et la venlafaxine,
- changer d'antidépresseur en arrêtant progressivement celui-ci, et le remplacer par une autre molécule,
- recourir à une électroconvulsivothérapie (ECT) indiquée en cas de dépression sévère.

En cas de dépression résistante :

Une dépression est considérée comme résistante en cas de réponse insuffisante après deux traitements différents, bien conduits, à posologie efficace, pendant une durée suffisante d'au moins 6 semaines chacun. 15 à 20% des épisodes dépressifs majeurs seraient concernés.

Un avis spécialisé est nécessaire afin de confirmer ce diagnostic, de vérifier l'observance du patient, de s'assurer que des posologies efficaces ont été mises en place et de rechercher d'éventuelles causes de résistance (organique, maladies dégénératives, facteurs environnementaux déclencheurs, traits pathologiques de la personnalité, dépression sévère).

Après confirmation, plusieurs stratégies thérapeutiques sont envisageables :

- changer d'antidépresseur, en ayant recours par exemple à un imipraminique ou à la venlafaxine. Les IMAO peuvent être prescrits en cas d'échec des imipraminiques et lorsque le patient adhère au traitement et à ses contraintes.
- optimiser le traitement antidépresseur par adjonction de traitements potentialisateurs, tels des sels de lithium qui augmentent son efficacité (« effet

starter »), des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine, efficaces même en l'absence de pathologie de la thyroïde), ou un antipsychotique atypique.

- réaliser une ECT, efficace et rapide pour le traitement des dépressions résistantes, elle permet une amélioration dans plus de 50% des cas.

1.9. Vitamine D

Un petit nombre d'études ont examiné la relation entre la vitamine D et la dépression démontrant que les personnes qui manquent de vitamine D ont un niveau de dépression plus élevé que celles ayant un taux suffisant. Les récepteurs de la vitamine D sont partout dans le cerveau, ainsi, le rôle de celle-ci correspondrait à l'augmentation de l'expression de gènes qui permettent la synthèse de la noradrénaline et la protection des neurones qui synthétisent la dopamine et la sérotonine.

En outre, il a été démontré qu'une carence en vitamine D est liée à une augmentation du risque de dépression chez les sujets jeunes ainsi que chez les personnes âgées. Après un an de supplémentation, l'humeur serait légèrement améliorée.

2. Traitements non médicamenteux

2.1. Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'électroconvulsivothérapie (ou sismothérapie) est un traitement basé sur le déclenchement, par le biais de chocs électriques, de crises d'épilepsie courtes (au moins 15 à 20 secondes mais n'excédant pas 1 minute), sous contrôle médical strict. Son indication est proposée dans le cadre :

- d'épisodes dépressifs sévères résistant aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques ou en cas de contre-indication aux antidépresseurs,
- d'épisodes dépressifs caractérisés avec pronostic vital engagé.

L'ECT est réalisée au départ lors d'une hospitalisation, dans une salle adaptée et après un bilan pré-thérapeutique rigoureux (bilan sanguin, électrocardiogramme, fond d'œil, scanner cérébral, électroencéphalogramme, radiographie thoracique, consultation de pré-anesthésie). Une courte

anesthésie générale de quelques minutes est mise en place pour le confort du patient afin de limiter l'anxiété liée au déroulement de l'ECT et un produit curarisant qui inhibe le fonctionnement des muscles est utilisé pour diminuer les effets articulaires et musculaires de la crise d'épilepsie. Puis, une fois le patient endormi, un choc électrique est envoyé par le biais d'électrodes placées de part et d'autre de la boîte crânienne.

Le nombre de séances recommandées en début de traitement est de trois fois par semaine et ce dernier est maintenu jusqu'à disparition des symptômes (en général 6 à 12 cures). Après l'ECT, un traitement relais par antidépresseur est prescrit cependant, en cas de récurrences, des cures d'ECT d'entretien peuvent être poursuivies à raison d'une à deux par mois.

Les principaux effets indésirables correspondent à une désorientation spatio-temporelle rapidement réversible, des troubles de la mémoire (concernant le présent et/ou le passé) disparaissant en quelques semaines, des troubles divers et transitoires : céphalées, myalgies, nausées.

Des précautions sont nécessaires pour les sujets présentant des troubles cardiovasculaires et des troubles du rythme.

La seule contre-indication absolue aux ECT correspond à l'existence d'une hypertension intracrânienne. Les autres contre-indications relatives sont principalement liées aux risques de l'anesthésie générale.

2.2. Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) correspond à une nouvelle technique utilisée depuis une quinzaine d'années dans le traitement de la dépression. En France, elle est utilisée dans certains centres dans le cadre de protocole de recherche. Elle correspond à l'application, chez un sujet éveillé, d'un champ magnétique sur une surface du cerveau (le cortex) et dont l'énergie est un millions de fois inférieure que dans l'ECT. Un bilan préthérapeutique est nécessaire avant son utilisation, afin d'exclure les contre-indications à cette technique.

Ses avantages correspondent à la bonne tolérance du patient, au faible taux d'effets indésirables (céphalées rapidement réversibles, quelques rares crises convulsives) et à l'amélioration globale de la symptomatologie dépressive notamment au niveau du ralentissement psychomoteur et des difficultés de concentrations.

Ainsi, l'émergence de cette nouvelle technique permet d'importants progrès dans le traitement de la dépression et quelques pays (Canada, Etats-Unis,

Australie) la reconnaissent comme thérapeutique à part entière. En France, son intérêt en aigu est démontré et se développe dans de nombreux centres mais les effets sur le long terme restent encore en cours d'évaluation.

2.3. Photothérapie

La photothérapie correspond à un traitement par exposition à une lumière blanche (imitant celle du soleil), artificielle, de nature fluorescente, d'une intensité d'environ 2500 à 10000 lux pendant 30 minutes quotidiennement et de préférence le matin. La lumière qui pénètre au niveau de l'œil est transformée en signaux électriques envoyés au niveau du cerveau où ils vont agir sur les neurotransmetteurs, dont la sérotonine qui régule l'humeur et la production de mélatonine responsable des cycles éveil-sommeil. La photothérapie entraîne un blocage de la sécrétion de mélatonine.

La principale indication de la photothérapie correspond au traitement de la dépression avec caractéristiques saisonnières (automno-hivernales) liée au manque de lumière naturelle. Elle est aussi utilisée comme traitement adjuvant dans les dépressions caractérisées, entraînant une diminution des symptômes et une amélioration du bien-être.

En général, une diminution des symptômes apparaît après quelques jours mais 4 semaines d'utilisation sont nécessaires pour observer une réelle évolution et des changements biologiques mesurables.

La réalisation de cette technique peut être suivie dans des centres spécialisés comme les établissements de MAD mais également à domicile grâce à des appareils disponibles dans le commerce. Cependant, elle nécessite un avis médical spécialisé afin d'en poser l'indication et d'éliminer les contre-indications : patients souffrant de problèmes oculaires (glaucome, cataracte, rétine pigmentaire, dégénérescence maculaire), de certaines pathologies de peau (photo-allergie, porphyrie cutanée) ou sous traitement photosensibilisant, dont le lithium.

En outre cette technique peut entraîner de rares effets indésirables, bénins et rapidement résolutifs : céphalées, nausées, vertiges, troubles du sommeil, fatigue visuelle, sédation ou au contraire agitation. Dans ce cas, une légère diminution du temps d'exposition peut être envisagée.

2.4. Phytothérapie

D'après l'étude réalisée par l'INPES (institut national de prévention et d'éducation pour la santé), environ 36% des sujets ayant consulté un médecin

généraliste pour des problèmes de santé mentale déclarent avoir eu recours à des médecines douces, homéopathie, plante ou acupuncture, contre 24% de ceux qui ont consulté un spécialiste de la santé mentale. En outre, les femmes ont deux fois plus tendance à se tourner vers ce type de traitement que les hommes.

MILLEPERTUIS ou *Hypericum perforatum* :

Le millepertuis est indiqué pour traiter les dépressions légères à modérées, l'anxiété et l'insomnie. Ses effets antidépresseurs sont dus à son principal principe actif, l'hyperforine, contenue dans les sommités fleuries, qui a pour effet de normaliser la concentration de neurotransmetteurs (sérotonine surtout, ainsi que dopamine et noradrénaline), par inhibition de leur recapture. D'autres constituants comme les flavonoïdes et les xanthones auront une action inhibitrice de la monoamine oxydase.

Son usage s'effectue par voie interne sous forme d'extrait de plante, contenu dans diverses spécialités, MILDAC®, PROSOFT®, PROCALMIL®, ARKOGEULES ou NATURACTIVE ELUSANES MILLEPERTUIS®. Les analyses les plus récentes ont démontré qu'il est d'efficacité comparable aux imipraminiques ainsi qu'aux ISRS et occasionne moins d'effets secondaires, d'où son intérêt marqué dans le cadre d'épisodes dépressifs légers pour lesquels l'utilisation d'antidépresseurs n'est pas recommandée.

L'action antidépressive du millepertuis est observée après une quinzaine de jours de traitement. La posologie recommandée est de 2 à 3 g/j en 2 à 3 prises.

Il peut présenter des contre-indications dont le pharmacien devra vérifier l'absence :

- femmes enceintes ou allaitantes,
- jeunes enfants (moins de 15 ans),
- exposition au soleil (photosensibilisation possible).

Le patient doit être également informé des effets indésirables possibles mais rares :

- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées,
- fatigue ou sédation, céphalées, vertiges, états confusionnels,
- sécheresse buccale,
- photosensibilisation, allergie cutanée.

Enfin, le patient doit être informé du risque important de son utilisation, lié à ses propriétés de puissant inducteur enzymatique (au niveau du cytochrome p450

qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments). Par ce biais, il peut donc diminuer ou augmenter l'efficacité de nombreux traitements :

- associations contre-indiquées : anticoagulants oraux, cyclosporine (immunosupresseur), tacrolimus, antirétroviraux inhibiteurs de protéases (anti VIH), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (anti VIH), anticonvulsivants (acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) sauf gabapentine, irinotécan (anticancéreux),
- associations déconseillées : contraceptifs oraux (risque de grossesse), digoxine, théophylline, autres antidépresseurs (IMAO, ISRS) et triptans (risque de syndrome sérotoninergique),
- associations à utiliser avec précautions : statines, tramadol.

Il devra donc être utilisé avec précaution et sur avis médical. Le patient doit informer tous les professionnels de santé d'un traitement par millepertuis.

2.5. Psychothérapies

La psychothérapie constitue une part importante du traitement de la dépression et se définit comme une « thérapeutique des maladies psychiques, des troubles de la personnalité et du comportement par des procédés psychiques, en particulier par le moyen de la parole ». Cette définition générale regroupe plusieurs types de thérapies dont les indications dépendent de la nature du trouble et de sa sévérité, mais aussi des besoins, des attentes du patient et de la disponibilité d'un thérapeute formé à ces pratiques. Les psychothérapies peuvent correspondre à un traitement unique dans les cas d'épisodes dépressifs « légers à modérés ». Souvent, elles sont indiquées en association avec un traitement médicamenteux. Le choix du type de psychothérapie dépend des besoins du patient, de sa personnalité, de ses aptitudes psychiques de mentalisation et des qualifications du psychothérapeute.

- Psychothérapie de soutien :

Toujours indiquée dans le traitement de la dépression, elle repose sur la mise en place d'un lien thérapeutique entre le médecin et le patient. Son objectif n'est pas la réduction d'un symptôme mais l'établissement d'un dialogue, l'accompagnement et le soulagement du patient. Basée sur l'empathie, elle passe par une écoute attentive et va permettre au patient de comprendre sa maladie et ainsi d'en favoriser sa gestion et son acceptation. Elle représente un

accompagnement nécessaire pour une évolution vers la guérison et la prévention des rechutes.

- Thérapies comportementales et cognitives (TCC) :

Les TCC sont basées sur des protocoles standardisés. Courtes, systématisées et centrées sur certains symptômes, elles représentent un traitement de référence des dépressions, notamment chez les patients atteints de distorsions cognitives (« filtre » cognitif appliqué à la réalité, retenant les événements négatifs et entraînant des comportements inadaptés empreints de pessimisme de la réalité). L'objectif est donc de corriger ces schémas cognitifs inadaptés et de modifier les réponses comportementales pathogènes par l'enseignement d'autres solutions psychiques, comportementales et adaptatives que les solutions négatives. Les séances durent 45 minutes à 1 heure avec un nombre fixé de 15 à 25 séances. Des étapes méthodiques sont suivies par le thérapeute :

- identification des symptômes et analyse des biais cognitifs,
- définition nette du problème,
- bilan des solutions possibles,
- prise de décision quant à la réponse à apporter,
- mise en pratique,
- évaluation du résultat.

Aujourd'hui, les TCC font l'objet de recommandations pratiques :

- en traitement des dépressions légères,
- en traitement des dépressions modérées avec association d'un antidépresseur.

- Psychanalyse :

Envisagée comme une méthode d'investigation des processus psychiques conscients et inconscients, la psychanalyse correspond à une technique initiée par Freud. Elle peut être « cure-type », c'est-à-dire patient allongé sur le divan et thérapeute en retrait, ou « d'inspiration psychanalytique », patient et thérapeute en face. Fondée sur l'exploration de l'inconscient, elle repose essentiellement sur la parole et s'appuie sur des concepts tels que transfert (entre le thérapeute et le patient), rêve ou association libre. En outre, elle permet une compréhension approfondie de certains fonctionnements personnels et inconscients ayant pu mener à la dépression, et notamment sur

la notion de « perte d'objet » qui serait à l'origine d'un deuil non fait étant la cause possible de l'effondrement des affects.

Egalement, d'autres figures de la psychanalyse comme Mélanie Klein et Karl Abraham ont permis l'émergence d'une vision de la dépression comme un processus résultant d'un conflit psychique.

Selon Karl Abraham, la dépression est une régression archaïque à un stade oral. C'est un désir inconscient de dévoration libidinale de l'Objet.

Mélanie Klein introduit le terme de position dépressive. Le nourrisson a conscience que sa mère est extérieure à lui. Il peut donc la perdre et c'est sa propre agressivité qui risque de provoquer le départ de celle-ci, entraînant chez lui une notion de culpabilité. La dépression est une reviviscence de cette période et de ce vécu.

Les indications de la psychanalyse correspondent à une atteinte dépressive avec difficultés narcissiques, problèmes relationnels, carences affectives de l'enfance avec personnalité pathologique associée (non psychotique). Les facteurs de réussite correspondent à une demande de soin de ce type, la volonté de s'y investir et le désir d'approcher la dimension « cachée » du sens des symptômes.

- Autres psychothérapie :

D'autres psychothérapies existent et peuvent constituer des alternatives dans le traitement de la dépression. Elles répondent à des situations particulières, notamment les thérapies de couple, de groupe ou encore familiales. Actuellement, des techniques de thérapies individuelles dites « brèves » sont en plein essor et correspondent à l'hypnose, la relaxation ou certaines thérapies dites de « la pleine conscience ».

La psychothérapie est donc un soin à part entière de la dépression permettant de mieux gérer les symptômes de la maladie et leurs conséquences. Quelle que soit la méthode utilisée en fonction des indications médicales, elle est avant tout fondée sur un échange de personne à personne basé sur l'écoute, la bienveillance, la compréhension et l'absence de jugement.

Partie 3 :
Rôle du pharmacien
dans la prise en charge
du patient dépressif adulte

Les troubles dépressifs correspondent aux pathologies psychiatriques les plus fréquentes. Le pharmacien d'officine se trouve donc très souvent confronté à un patient dépressif. Ainsi, en améliorant l'observance, en vérifiant les interactions médicamenteuses, en surveillant et gérant les effets indésirables, son intervention va entraîner une amélioration de la prise en charge de la dépression, une augmentation de la satisfaction du patient et contribuer ainsi à diminuer le nombre de consultations médicales ou paramédicales.

1. Communication pharmacien-patient

1.1. Définition d'un entretien pharmaceutique

La pratique professionnelle des pharmaciens d'officine a évolué. En effet, elle est passée de la simple préparation et délivrance des médicaments sur prescription du médecin à une véritable interaction entre le patient et les autres professionnels de santé pour ainsi progresser vers une approche dite de soins pharmaceutiques. Le rôle du pharmacien tend vers un réel accompagnement du patient dans sa maladie, ce qui engendre l'apparition de nouvelles tâches comme l'interrogation du patient sur le vécu de sa maladie, l'obtention de sa part d'informations relatives à son observance et aux effets indésirables, l'éducation ou encore la fourniture des informations utiles et adaptées.

Cette approche centrée sur le patient est basée sur l'établissement d'une relation de confiance patient-pharmacien qui apparaît comme la clé du rôle actuel et futur du pharmacien d'officine.

Suite à la prise de conscience que les effets indésirables sont responsables de 3,19% des hospitalisations dont 48,5% sont évitables ou potentiellement évitables [32], l'entretien pharmaceutique est aujourd'hui incontournable. En outre, il apporte une source de satisfaction et de valorisation de la pratique quotidienne car il s'appuie sur le savoir du pharmacien. Il existe aussi une véritable demande des patients qui souhaitent que leur pharmacien s'entretienne avec eux concernant leur traitement.

Le pharmacien possède un rôle de médiateur entre le prescripteur et le patient, c'est aussi lui qui est en contact régulier avec le patient entre les visites chez le médecin. Il est donc bien placé pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement et pour reconnaître l'amélioration ou la dégradation de l'état de santé du patient ainsi qu'une éventuelle non-observance du traitement.

1.2. Objectifs de l'entretien pharmaceutique

L'objectif principal de l'entretien pharmaceutique (en dehors des recommandations particulières de prise du médicament) est de développer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. Ce dernier délivre au mieux les informations au patient en démontrant son implication et son intérêt et en basant la communication sur l'écoute active, l'empathie, le respect et l'absence de jugement.

L'entretien pharmaceutique vise à soutenir le patient dans la gestion de sa maladie et les changements qu'elle engendre sur son mode de vie. Il inclut également l'aide au patient pour gérer son traitement au quotidien en planifiant les prises médicamenteuses dans la journée. De plus, il doit permettre au patient de prévenir ou de diminuer les problèmes liés aux effets indésirables ainsi que les causes de non-observance au traitement.

Ainsi, dans une démarche d'accompagnement le pharmacien aide le patient à explorer les problèmes et les solutions. Grâce à l'éclairage fourni par le pharmacien, le patient devient véritablement acteur de sa maladie avec la responsabilité de tirer des conclusions, de décider du plan d'action et de choisir une solution qu'il peut suivre.

2. Entretien pharmaceutique dans le cadre de l'épisode dépressif majeur

2.1. Objectifs et intérêts

- Amélioration de l'observance par la prise en charge du patient :

A l'instauration d'un traitement antidépresseur le patient est confronté à plusieurs difficultés. La première prescription peut être vécue comme éprouvante et bien souvent le patient ne retient que peu de choses des conseils prodigués par le médecin au cours de la consultation médicale. Les effets indésirables peuvent apparaître dans les heures suivant la première prise médicamenteuse alors que les effets bénéfiques ne sont ressentis que plusieurs jours après, ce qui engendre bien souvent un arrêt du traitement au bout d'un mois ou une non-observance qui va limiter l'efficacité des antidépresseurs.

Or, la notion d'observance est corrélée entre autre à la quantité d'information souhaitée et obtenue par le patient. De par son accessibilité et ses compétences pharmacologiques, le pharmacien peut agir dans le but de l'améliorer. Ainsi, en mettant en place un échange basé sur la confiance, les patients peuvent révéler de précieuses informations sur les effets indésirables ou les raisons de la non-observance du traitement. De plus, la bonne observance au traitement est déterminée en grande partie par la satisfaction que ressent le patient à l'issue de l'entretien et de la façon dont le professionnel de santé se comporte en s'occupant réellement de lui.

- Diminution des symptômes dépressifs, prévention des rechutes et récidives :

Pendant la phase aigue du traitement, l'antidépresseur réduit d'au moins 50% le risque de rechutes et de récidives. Or, pendant la phase de consolidation, après 6 mois de traitement, un phénomène de diminution, d'usure de l'observance est constaté, constituant un facteur de risque pour une récurrence de l'épisode dépressif. Ainsi, une prise en charge et un suivi au long court des patients par des entretiens pharmaceutiques entraînent une amélioration de l'observance permettant ainsi de diminuer le nombre de rechutes et récidives.

- Diminution des coûts de santé :

Les coûts médicaux d'un patient atteint de dépression peuvent être 1,5 à 2 fois plus élevés que ceux d'un patient non dépressif [33]. Néanmoins, il a été démontré que l'observance au traitement antidépresseur entraîne une meilleure réponse au traitement, qu'il existe un lien entre l'augmentation de l'utilisation du système de soins sur une année et l'arrêt précoce des antidépresseurs et enfin que les coûts de santé sont nettement diminués chez les répondeurs au traitement antidépresseur par rapport aux non-répondeurs. Ainsi, l'amélioration de l'observance entraîne une réelle diminution des coûts de santé et permet également d'abaisser la plus grosse part du coût de la dépression lié à la baisse de productivité; il a notamment été démontré que la mise d'un patient sous antidépresseur engendre une hausse de productivité.

2.2. Mise en place d'un entretien pharmaceutique chez un patient adulte présentant un épisode dépressif caractérisé

2.2.1. Accueil du patient

L'accueil du patient, basé sur l'empathie, va permettre de créer une relation de confiance entre celui-ci et le pharmacien et va ainsi donner lieu à un rapport clairement établi entre les deux tout au long du suivi pharmaceutique du patient.

2.2.2. Historique médicamenteux

La réalisation de l'historique médicamenteux du patient est indispensable pour effectuer une analyse pharmacologique. D'autre part, l'interrogatoire du patient concernant ses traitements en cours va permettre au pharmacien de se rendre compte des connaissances qu'il en a, de ses croyances, de son comportement par rapports à ses traitements, de ses ressentis et enfin des effets indésirables éventuels.

2.2.3. Evaluation de la motivation du patient à prendre son traitement

L'engagement du patient dépressif dans un projet de soin nécessite un ensemble de changements de comportements de santé. Pour cela, le Modèle transthéorique du changement est utilisé [34]. Il expose la façon dont les sujets décident de changer de comportement lorsqu'ils sont dans des états d'émotion, de cognition et de disposition de comportement qui favorisent celui-ci. Il se base sur le principe des croyances en santé pour démontrer la façon dont les personnes vont peser le pour et le contre d'un comportement ou d'un autre puis progresser par des processus expérimentaux et enfin comportementaux qui vont accélérer et renforcer le changement. Les différentes étapes sont l'indétermination, la réflexion, l'intention, la préparation, l'action, la consolidation et enfin l'intégration ou la rechute. Ainsi, le rôle du pharmacien est d'aider, de motiver le patient à parcourir ces stades du changement.

Les fondamentaux de la communication motivationnelle sont basé sur la *règle des 4 R* [35] :

- **Recontextualiser** les propos, quelquefois trop généraux du patient, afin de mieux comprendre ses difficultés,
- **Reformuler** les propos du patient en les répétant et en les faisant préciser,
- **Résumer** les propos du patient,
- **Renforcer** les propos du patient afin d'avancer vers des objectifs à atteindre et d'exprimer les moyens pour y parvenir mais aussi pour l'impliquer pleinement dans le processus d'apprentissage.

2.2.4. Evaluation des obstacles au traitement

Un recueil complet d'information par le pharmacien s'avère nécessaire pour l'élaboration des stratégies d'éducation et va permettre au patient de s'exprimer sur le vécu de sa maladie, d'obtenir des informations précises sur sa vie quotidienne ainsi que les difficultés éventuelles pour adapter son traitement à celle-ci. Les obstacles repérés peuvent être de différentes natures : manque de soutien familial ou social, isolement, déni du problème de santé, difficultés de compréhension, croyances. Cependant, la décision par le patient de prendre ou non son traitement est fortement influencée par le sens qu'il donne à sa maladie. La représentation et les croyances concernant les antidépresseurs sont souvent axées sur leurs effets indésirables et la peur de l'accoutumance. Il a été démontré que l'impact de la prise en charge pharmaceutique entraîne une modification des croyances permettant de prévenir les effets indésirables et de favoriser l'adhésion au traitement et l'observance.

2.2.5. Explication de la conduite du traitement

A l'instauration d'une démarche explicative, il est nécessaire de voir avec le patient ce qu'il a besoin de savoir, quels sont ses choix et ses décisions : il s'agit de mettre en place une alliance thérapeutique.

La principale demande des patients concerne le but de la prescription afin de vérifier si celle-ci est en adéquation avec la perception qu'ils ont de leur maladie. Il est essentiel de bien les informer des bénéfices du traitement et de sa durée minimale car seulement 30% des patients savent que la durée minimum de traitement est de 6 mois [36]. Or, les patients avisés de cette durée dès l'instauration sont plus disposés à poursuivre leur traitement après guérison. Environ 60 % des patients savent qu'il y a un temps de latence avant l'apparition des effets bénéfiques et que, pendant cette période, des effets indésirables peuvent apparaître ; c'est pourquoi bien informer que le délai d'action du traitement peut varier entre deux et quatre semaines va permettre d'augmenter l'observance. Il est également important de prévenir les patients concernant le processus de guérison car bien souvent ils vont ressentir un certain découragement en constatant la lenteur de la guérison avec des variations, alors qu'en début de traitement ils vivent en général une amélioration nette et rapide. Il est donc absolument nécessaire de les préparer et de les aider à avoir des perspectives réalistes sur les bénéfices espérés. Il est essentiel de leur expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli de prise pour éviter par exemple qu'ils doublent la dose en compensation. Des conseils simples pour éviter les oublis de prise peuvent être proposés par le pharmacien comme

d'associer la prise quotidienne du médicament à une tâche qu'il a l'habitude de faire, par exemple se brosser les dents. Des aides-mémoire peuvent aussi être envisagés comme une alarme sur une montre, un réveil sur un téléphone portable ou encore des repères visuels sur le réfrigérateur comme un post-it. Les piluliers permettent aussi de visualiser les prises. Enfin, la réalisation d'un plan de prise par le pharmacien peut être une solution d'aide au patient.

Le pharmacien doit également mettre en garde le patient à propos de la polymédication, c'est-à-dire s'il y a prescription de plusieurs médicaments. En effet, plus leur nombre est élevé, plus les risques d'erreurs, de confusion, de négligence, d'oubli ou de mauvaise interprétation de la part du patient est important. Le pharmacien doit donc mesurer sa capacité à distinguer et à faire preuve d'autonomie face à la diversité de ses médicaments. Un pilulier peut être proposé pour favoriser l'observance. En cas de difficultés trop grandes d'administration, une demande d'aide extérieure peut être envisagée avec les proches, le médecin traitant ou le psychiatre.

La présentation des médicaments antidépresseurs par le pharmacien est essentielle. Les difficultés que peuvent représenter l'ouverture d'une boîte, d'un flacon, d'un flacon compte-goutte, la saisie d'un comprimé ou le couper en deux, sont autant d'obstacles qui peuvent faire défaut au bon suivi du traitement. En outre, l'usage du médicament générique dont la présentation diffère de celle du princeps est également source de troubles. Le pharmacien doit donc vérifier que le patient est capable de gérer et de s'administrer son traitement. Dans le cas contraire il peut rediscuter de la forme galénique du médicament en contactant le médecin et en lui faisant part des difficultés rencontrées par le patient.

2.2.6. Explications des conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables

La survenue d'effets indésirables est la principale cause d'arrêt du traitement antidépresseur. Il est donc important que le pharmacien oriente le dialogue autour de ces risques et indique la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables (**figure 12**) afin de pouvoir en diminuer l'impact et ainsi améliorer l'observance. De plus, le fait de gérer activement les effets indésirables, d'affronter et de dépasser ces épreuves va faire naître chez le patient un sentiment d'efficacité et va renforcer son rôle d'acteur de sa maladie. Il sera donc davantage armé pour en affronter d'autres.

Effets indésirables	Antidépresseurs associés	Conduite à tenir
Cardiovasculaires		
Hypotension orthostatique	IMAO, ADTC, maprotiline, miansérine	se lever lentement, élever la tête du lit, Eau de Vichy ; HEPT-A-MYL®, SEGLOR® ; diminution de la posologie
Arythmie	ADTC	prévention des hypokaliémies et des bradycardies ; arrêt du traitement
Hypertension	ISRNA	limiter l'apport en alcool, d'augmenter l'activité physique, diminuer les apports sodés, diminuer les apports en graisses saturées ; diminution de la posologie ; arrêt du traitement
Crise hypertensive	IMAO	arrêt du traitement
Hypercholestérolémie	Mirtazapine	diminution de la posologie, arrêt du traitement
Anticholinergiques		
Sécheresse buccale	ADTC, doxépine, dosulépine	hygiène bucco-dentaire, boire, sucer des bonbons, AEQUASYAL®, SULFARLEM®
Constipation	ADTC, doxépine, dosulépine	régime alimentaire riche en fibre, hydratation, laxatifs
Rétention urinaire	ADTC, doxépine, dosulépine	arrêt du traitement
Troubles de l'accommodation	ADTC, doxépine, dosulépine	instillation oculaire de pilocarpine, diminution de la posologie
Somnolence	ADTC, mirtazapine, doxépine, dosulépine	prise du médicament au coucher
Prise de poids	ADTC, mirtazapine, IMAO, doxépine, dosulépine	calibrage des portions et restriction glucidique, diminution de la posologie, arrêt du traitement
Nausées, vomissements	ISRS, IRSNA	prise du médicament en mangeant, diminution de la posologie, arrêt du traitement
Insomnie	ISRS	Prise du médicament le matin, diminution de la posologie, arrêt du traitement, utilisation d'un sédatif
Neurologiques		
Myoclonie	ADTC, IMAO	diminution de la posologie, arrêt du traitement
Syndrome extrapyramidal, dyskinésie	amoxapine, ISRS	diminution de la posologie, arrêt du traitement
Crise épileptique	ADTC, IMAO	diminution de la posologie, arrêt du traitement, traitement anti-épileptique
Maux de tête	ISRS	diminution de la posologie, arrêt du traitement
Sexuels		
Dysorgasmie	ISRS, ADTC	évaluation de l'impact social, diminution de la posologie, arrêt du traitement
Dysfonction érectile	ISRS, ADTC	évaluation de l'impact social, diminution de la posologie, arrêt du traitement, traitements spécifiques de la dysfonction érectile
Métaboliques		
Dyspareunie	ISRS, ADTC	lubrification
Syndrome sérotoninergique	ISRS, IRSNA, IMAO	arrêt du traitement
Agranulocytose	mirtazapine	arrêt du traitement

Figure 12: Conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables d'après l'American Psychiatric Association

2.2.7. Distribuer des brochures

Une brochure doit permettre de répondre aux attentes du patient. Elle doit être fondée sur son expérience et son vécu afin que sa lecture puisse lui être utile dans la gestion de sa maladie et l'aider à suivre son traitement. Elle doit être précise, résumée et compréhensible, mais elle ne constitue en aucun cas un substitut aux informations délivrées oralement par le pharmacien. De plus, le patient est beaucoup plus sensible et attache une plus grande importance aux informations fournies par le professionnel de santé qu'à celles contenues dans les brochures. Ainsi, l'utilisation de brochures explicatives de la maladie et des

traitements a surtout pour but de compléter l'entretien et de pouvoir être conservée, permettant un recours rapide en cas de doute, de survenue d'effets indésirables ou d'oubli de prise. Le patient est ainsi aidé pour déterminer si tel ou tel symptôme ressenti correspond à un effet indésirable qui nécessite une consultation médicale.

2.2.8. Prévenir des risques de l'automédication

L'automédication correspond à la consommation, hors prescription médicale, de médicaments avec la possibilité de conseils et d'assistance de la part du pharmacien. Cette pratique est aujourd'hui banalisée en France ; en effet, environ 80 % de personnes interrogées (les femmes en majorité) déclarent acheter des médicaments sans consultation médicale. Ainsi, l'automédication chez le patient dépressif demande un encadrement par le pharmacien. L'automédication vise en général des problèmes assez bénins mais nécessite des précautions particulières chez le patient atteint de dépression.

Les médicaments qui aident à l'endormissement, utilisés en cas d'insomnie occasionnelle chez l'adulte et accessibles sans ordonnance comme par exemple DONORMYL®, doxylamine, antihistaminique H1, peuvent entraîner une sédation importante car majorée par celle du traitement antidépresseur. Cela peut provoquer des difficultés dans le quotidien du patient : une baisse de la vigilance, des problèmes de concentration, une somnolence accrue, des difficultés et des risques dans la conduite automobile. D'autres médicaments peuvent provoquer somnolence, sédation et perte de vigilance car ils contiennent des molécules sédatives, par exemple, FERVEX®, utilisé dans le traitement des rhumes, rhinites, rhinites allergiques ou états grippaux. Il contient une molécule antihistaminique sédative, la phéniramine.

Soigner une toux chez un patient dépressif nécessite également des précautions particulières et un interrogatoire complet. En effet, beaucoup de sirops antitussifs contiennent du dextrométorphan qui est contre-indiqué avec les IMAO car leur association peut entraîner un syndrome sérotoninergique. D'autre part, la dispensation d'un sirop à base d'antihistaminique ou d'opiacé chez un sujet sous traitement antidépresseur n'est pas indiquée à cause du risque accru de somnolence et de perte de vigilance. Un sirop comme PROSPAN®, dont la substance active est le lierre grimpant, est plus adapté et peut être proposé au patient sous traitement antidépresseur.

L'aide au sevrage tabagique est assez délicat à l'officine. En effet, la nicotine a un effet stimulant et relaxant. Elle entraîne une augmentation de la libération de sérotonine dans l'organisme ce qui constitue donc un « effet antidépresseur ».

Le sevrage tabagique peut engendrer un risque de dépression suite à la chute de la concentration de sérotonine, c'est pourquoi la dispensation de substituts nicotiniques chez un sujet atteint de dépression n'est pas indiquée car elle nécessite un avis médical et une consultation spécialisée. L'arrêt du tabac et la dépression s'influencent mutuellement. Une aide à l'arrêt du tabac impose pour le pharmacien d'orienter le patient vers une consultation spécialisée (médecins tabacologues) afin qu'il bénéficie d'un soutien approfondi et d'un suivi médical dans le but de prévenir du risque de dépression.

Devant l'augmentation de la pratique d'automédication, il est indispensable que le pharmacien procède avant toute délivrance à un interrogatoire précis et complet du patient (son âge, la description des symptômes ainsi que leur durée et leur fréquence, les traitements au quotidien, les éventuelles allergies) afin de sécuriser et de renforcer la qualité de la dispensation.

2.3. Entretiens de suivi du patient

- Aide pendant la période de latence :

Le temps d'attente pour ressentir l'efficacité du traitement antidépresseur entraîne des angoisses et des doutes chez le patient. Il est donc nécessaire pendant cette période que le pharmacien le motive et l'encourage en orientant le dialogue sur les points positifs et sur les améliorations ressenties comme par exemple au niveau de l'insomnie ou de l'anxiété. Un discours orienté sur les premiers résultats positifs est gage de réussite dans le combat contre la pathologie dépressive.

- Estimation de l'observance et des difficultés liées au traitement :

Ces deux aspects doivent être évalués à chaque entretien par des questionnements. Le pharmacien doit porter une attention particulière aux éventuels effets indésirables dont lui fait part le patient et doit l'aider à pallier à ces inconvénients. La démarche du pharmacien est avant tout pédagogique.

- Répondre aux questionnements de l'entourage :

Il est indispensable d'informer l'entourage des patients dépressifs sur la nature de la maladie ainsi que sur les traitements car la dépression est une pathologie souvent mal acceptée car mal comprise. L'entourage doit être encouragé à jouer différents rôles, de soutien, de bienveillance mais également d'intermédiaire entre le patient et le système de soin. Il est nécessaire d'expliquer aux proches que la dépression n'est pas la conséquence d'un laisser-aller intentionnel ou d'un manque de volonté mais bien d'une incapacité en rapport avec une pathologie. Enfin, il est essentiel de soutenir les proches

en leur procurant un temps d'écoute pour éviter découragement, usure et culpabilité car leur participation conditionne l'efficacité de la prise en charge du patient dépressif.

- Aide à l'arrêt du traitement :

Il est nécessaire d'accompagner les patients dans cette étape car bien souvent il existe une crainte de voir les symptômes réapparaître. Les patients ignorent comment interpréter d'éventuels effets rebonds d'anxiété, de troubles du sommeil, de confusion ou d'irritabilité, et en arrivent à les traduire, à tort, comme une rechute.

3. Education thérapeutique

3.1. Définitions

D'après la définition de l'OMS, l'éducation thérapeutique « vise à aider les patients à acquérir et à conserver les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, un soutien psychosocial, conçus pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour objectif de les aider, ainsi que leur entourage, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie » [37].

3.2. Objectifs

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont de réduire les complications et les rechutes, d'améliorer la qualité de vie, d'aider le patient à se sentir et à devenir capable de gérer sa maladie, d'être responsable et d'agir sur sa santé, le but étant que le patient parvienne à acquérir des capacités d'autosoins qui consistent à :

- soulager les symptômes,
- prendre en compte les résultats d'une autosurveillance,

- adapter les doses du médicament,
- pratiquer des gestes techniques de soins,
- mettre en place des changements de mode de vie,
- prévenir les complications évitables,
- gérer les problèmes causés par la maladie,
- déceler les signes d'alerte et de crise,
- exécuter la conduite à tenir,
- associer la thérapeutique à un contexte de vie.

En outre, l'éducation thérapeutique doit permettre au patient de gagner des compétences psychosociales comme l'acceptation, la reconnaissance et la défense de ses droits mais également de parvenir à éclairer, former son entourage et l'impliquer dans sa gestion, son traitement et les conséquences qui en découlent.

3.3. Fondements

L'éducation thérapeutique est basée sur :

- l'échange des connaissances par transmission, transfert entre patient et professionnel de santé,
- l'amélioration de la santé,
- la volonté d'éduquer,
- la durée pour permettre la compréhension, la mise en pratique, les erreurs, l'adaptation, l'acceptation.

De plus, l'éducation thérapeutique va prendre en compte le vécu, l'expérience du patient ainsi que ses croyances, ses représentations, qui sont autant de sources d'informations fondamentales pour lui permettre de devenir un acteur complet de sa maladie.

3.4. Position du pharmacien et place des entretiens pharmaceutiques dans l'éducation thérapeutique

La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique nécessite par définition une infrastructure et une logistique importantes car il s'agit d'un processus développé entre une équipe multidisciplinaire et le patient, planifié, régulier, long et incorporé au parcours de soins. Or, en psychiatrie, notamment en ce qui concerne les troubles dépressifs, rares sont les structures de soins engagées dans ce lourd programme. Ainsi, l'entretien pharmaceutique ne peut se prévaloir d'être un programme d'éducation thérapeutique car le suivi patient n'est pas multidisciplinaire, il n'y a pas de proposition d'évaluation de ses compétences mais il s'appuie néanmoins sur les grands principes de celui-ci.

Le rôle du pharmacien est celui d'un médiateur dans le parcours de soins. La prise en charge va au-delà de la simple transmission d'un savoir, le pharmacien organise en collaboration avec le patient et de façon pratique la prise des médicaments. Par sa capacité d'écoute et sa disponibilité, il l'accompagne avec pour objectif son autonomisation maximale par l'utilisation de stratégies de communications motivationnelles. Ainsi, les fondamentaux de l'éducation thérapeutique ont toute leur légitimité dans le cadre de la relation pharmacien-patient.

4. Transmission des règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques constituent la base de la prise en charge du patient atteint de dépression. Le pharmacien peut ainsi lui transmettre des règles de vie au quotidien qui vont entraîner une diminution des symptômes dépressifs. En outre, une simple amélioration de l'hygiène de vie peut avoir un véritable impact en cas de dépression légère. Ainsi, les points d'action du pharmacien sont les suivants :

- **améliorer son alimentation** car le choix de certains aliments va permettre d'accroître la production des messagers chimiques, notamment la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. En effet, les acides aminés qui constituent les protéines jouent un rôle essentiel dans la fabrication des neurotransmetteurs. Certains sont produits par l'organisme et d'autres doivent être apportés par l'alimentation, notamment la phénylalanine et le tryptophane, nécessaires pour lutter contre la dépression.

Le tryptophane, précurseur de la sérotonine, est apporté par divers aliments : avocat, œuf, poulet, canard, porc, gibier, fromage, germe de blé. Ces aliments

devront être consommés de préférence le soir (goûter et dîner) car c'est le moment où il y a sécrétion physiologique de sérotonine.

La phénylalanine et la tyrosine, issue de sa synthèse dans l'organisme, sont des acides aminés précurseurs de la dopamine et de la noradrénaline. Ils sont contenus dans le canard, la dinde, le poulet, les flocons d'avoine, le lait entier, le chocolat noir.

Le pharmacien doit conseiller au patient de consommer des glucides à index glycémique bas (n'entraînant pas de grandes sécrétions d'insuline) et de privilégier les légumineuses (fèves, haricots secs, lentilles), les fruits et légumes frais, les aliments riches en antioxydants qui jouent un rôle dans la mémoire (notamment le sélénium et les vitamines C et E), les vitamines du groupe B (céréales complètes, poisson, viande), le magnésium (fruits secs, eaux minérales, persil, graines de fenouil, chocolat) et les acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons gras, noix, huile de colza).

Ces oméga-3, en particulier l'EPA (acide éicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) dérivés de l'oméga-3 principal, l'ALA (acide α -linolénique), sont essentiels dans l'alimentation car l'organisme ne peut les synthétiser. Biologiquement, ils agissent au niveau de la composition des membranes cellulaires en favorisant une qualité, une fluidité et une intégrité de celles-ci permettant ainsi d'améliorer la réception des neurotransmetteurs sur les récepteurs du neurone post-synaptique. C'est la qualité de la membrane qui détermine l'efficacité et la rapidité de l'influx nerveux. En outre, ils ont des propriétés actives sur la production de facteurs neurotrophiques qui jouent un rôle dans la neuroprotection et la plasticité synaptique.

Enfin, il est nécessaire de rappeler au patient qu'il est bénéfique d'augmenter les prises alimentaires dans la journée en fractionnant les repas, de prendre ses repas à heures fixes, d'augmenter l'apport hydrique et de bien mastiquer les aliments.

- **souligner** l'importance pour le patient d'éviter les excitants comme la caféine qui augmente l'anxiété.

- **mettre en garde le patient** en ce qui concerne la consommation de toxiques comme le tabac, le cannabis et l'alcool qui ont un effet néfaste sur le moral et la motivation.

- **avoir un sommeil équilibré** en suivant quelques règles simples pour bien dormir soit : être régulier au niveau du rythme de sommeil, prêter attention aux signes préliminaires de fatigue et ne pas lutter, avoir une bonne literie, bannir tout excitant (café, thé, sodas, épices), dîner léger sans pour autant se priver car l'hypoglycémie réveille, attendre que la digestion soit terminée pour se mettre au lit, cesser toute activité physiquement ou intellectuellement

absorbante au moins une heure avant de se coucher, choisir une ambiance calme, bien aérée, maintenir une température entre 15 et 18 °C ainsi qu'un bon degré d'hygrométrie, opter pour l'obscurité et l'absence de bruit, pratiquer une activité physique régulière plus tôt dans la journée. Si le sommeil ne vient pas au-delà de trente minutes, se lever, aller dans une autre pièce et y rester aussi longtemps que nécessaire avant de retourner dans la chambre pour y dormir, ne pas faire de sieste trop longue dans la journée (maximum vingt minutes) et enfin se préparer au sommeil en pratiquant éventuellement des techniques de relaxation.

- **pratiquer une activité physique régulière** a démontré son efficacité sur l'ensemble des symptômes dépressifs, en outre, le sport apporte un bénéfice sur les altérations cognitives observées dans la dépression et diminue l'anxiété. En effet, il a été démontré que trente minutes d'exercice par jour pendant trois à cinq jours par semaine améliorent de façon significative les symptômes de la dépression et jouent notamment sur le sommeil, l'humeur, la confiance, l'estime de soi et la concentration. L'exercice physique augmente la concentration de certains neurotransmetteurs et notamment la sérotonine. Le corps va produire des endorphines entraînant une amélioration de l'humeur et l'augmentation de la température corporelle possède un effet apaisant. Pour pallier à la difficulté de se mettre au sport le pharmacien pourra adopter un discours motivant pour le patient, en premier lieu, lui conseiller de choisir une activité qui lui semble faisable, intéressante et réalisable, comme la marche, le footing, le vélo, le travail en salle de sport (rameur, aérobic, stretching), la natation, la marche rapide en forêt, et de commencer doucement avec de petits objectifs. Les activités sportives en groupe peuvent être conseillées, permettant ainsi de faire des rencontres, d'échanger avec d'autres personnes et de sortir de l'isolement. Le pharmacien doit cependant orienter le patient vers un médecin pour effectuer un bilan d'activité physique.

- **maintenir les liens sociaux.** Le manque de soutien social (famille, amis, collègues) a des effets négatifs sur la dépression. Ainsi, préserver un réseau relationnel et ne pas hésiter à solliciter l'entourage proche en cas de besoin de réconfort et de soutien est essentiel. Ceci n'est pas sans difficultés car la dépression entraîne un repliement sur soi et le ralentissement intellectuel et moteur provoqué par la maladie engendre des difficultés d'adaptation au monde extérieur devenu trop complexe. De plus la dépression entraîne perte d'estime et de confiance en soi, ce qui rajoute à la difficulté d'aller vers autrui. Le pharmacien doit donc informer qu'il est essentiel de profiter des périodes de rémission pour entretenir son réseau relationnel : voir ses amis, sa famille, ses collègues, participer à des activités collectives. Dans les périodes de crises, plus difficiles, où la souffrance est telle qu'il est impossible d'aller vers les autres, conseiller au patient de se tourner vers des professionnels de santé formés ou vers les membres d'un groupe de parole ou d'échange.

- **suggérer de pratiquer une activité de relaxation ou de méditation (yoga, sophrologie)** en y consacrant quelques minutes par jour afin d'optimiser l'efficacité du traitement médicamenteux.

L'application de ces mesures hygiéno-diététiques a démontré une réelle efficacité dans la réduction des symptômes de la dépression, ainsi une hygiène corporelle et bucco-dentaire, la pratique régulière d'une activité physique, l'équilibre alimentaire doivent être encouragés afin de pallier à l'autodépréciation et la dévalorisation de l'image de soi. En outre, le soutien de l'entourage joue un rôle majeur dans la prise en charge de l'épisode dépressif. Il est donc nécessaire, en cas de difficultés pour comprendre ou adapter son attitude face à son proche atteint de dépression, d'orienter l'entourage vers des spécialistes ou des associations de malades. En France, l'Association France-Dépression existe depuis 1992 et possède des antennes dans plusieurs régions, notamment en Lorraine avec la section :

France-Dépression Lorraine
10, rue de Norvège
54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY
Mail : francedeplorraine@free.fr
Tel : 06 03 89 34 47

Avec des groupes de partage se réunissant à :

- Vandœuvre-lès-Nancy
- Nancy
- Homécourt – Joeuf – Briey
- Longwy
- Commercy

Les personnes qui la constituent sont des patients, des parents, des amis et des professionnels de santé. Les trois objectifs de l'Association sont :

- de soutenir et d'informer sur la dépression notamment sur l'évolution, les moyens pour y faire face, les recherches en cours,
- d'éveiller la compréhension du grand public à l'égard de la dépression et de combattre les *a priori* concernant la maladie,
- d'encourager le développement de programmes de recherche concernant les causes, le traitement et la prophylaxie de la dépression.

CONCLUSION

La dépression, pathologie psychiatrique la plus fréquente, constitue un véritable problème de santé publique en raison de sa prévalence élevée dans la population, de son retentissement alarmant sur l'espérance de vie lié au risque suicidaire, des complications associées (troubles anxieux, troubles somatiques, addictions), des conséquences sociales et des coûts engendrés. Cela souligne donc l'importance de la prévention, de la détection et de la prise en charge de cette maladie.

En effet, une meilleure compréhension du trouble dépressif va permettre de mieux le traiter et surtout, dans la pratique quotidienne, de donner des réponses simples aux personnes concernées par la maladie.

Ainsi, les objectifs thérapeutiques sont multiples :

- diminuer la souffrance liée aux symptômes dépressifs et à leurs conséquences,
- améliorer la qualité de vie,
- prévenir les récives et les rechutes,
- réduire les coûts engendrés par la maladie,
- améliorer la perception sociale de la maladie.

Le pharmacien d'officine est donc un professionnel de santé au cœur de ces concepts de soins. Par ses compétences dans l'analyse pharmacologique, la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, la surveillance et la gestion des effets indésirables, mais aussi par ses capacités d'écoute et de communication, ses conseils hygiéno-diététiques, il va permettre d'atténuer les fréquentes réticences au traitement mais également d'améliorer l'observance et la satisfaction du patient ainsi que l'accompagnement de l'entourage.

Les connaissances sur la nature et les causes de la dépression ont fortement évolué à travers les siècles. Cependant cette maladie reste encore souvent sous-diagnostiquée sur le plan clinique et mésestimée. Le lourd bilan actuel fait état que 15 à 20 % de la population sera amenée à vivre une dépression, c'est pourquoi les recherches sur cette pathologie sont au cœur d'un processus actif et diversifié.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. MOUCHABAC S La dépression : évolution ou révolution ? Approche évolutionniste des troubles de l'humeur, *Neuropsychiatrie : tendances et débats*, 2006, 29, 19-36.
- [2]. FALLET C La dépression, un mal sous-estimé, *Le Pharmacien de France*, 2009, n°1206, [en ligne], disponible sur : <http://www.lepharmacien.fr/janvier-2009/psychiatrie-la-depression-un-mal-sous-estime.html>, consulté le 29 octobre 2011.
- [3]. WEISSMAN MM, KLIERMAN GL Sex differences and the epidemiology of depression, *Archive of General Psychiatry*, 1977, 34 (1), 98-111.
- [4]. RIHMER Z Suicide risk in mood disorders, *Current Opinion in Psychiatry*, 2007, 20, 17-22.
- [5]. KESSLER RC, BERGLUND P, DEMLER O et al The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), *Journal of the American Medical Association*, 2003, 289, 3095-3105.
- [6]. La dépression en savoir plus pour s'en sortir, [en ligne], disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1057.pdf>, consulté le 30 octobre 2011.
- [7]. LEPINE JP, BRILEY M The increasing burden of depression, *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2011, 7 (1), 3-7.
- [8]. GREENBER PE, STIGLIN LE, FINKELSTEIN SN, BERNDT ER The economic burden of depression in 1990, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1993, 54 (11), 405-418.
- [9]. MAC FARLAND BM Cost-effectiveness considerations for managed care systems : treating depression in primary care, *American Journal of Medicine*, 1994, 97 (6A), 47-57.
- [10]. CASPI A Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene, *Science*, 2003, 301, [en ligne], disponible sur : <http://neuro.bcm.edu/eagleman/neurolaw/papers/%5BCaspiEtAl2003%5DInfluenceStressOnDepression5HTTGene.pdf>, consulté le 29 novembre 2011.
- [11]. GORWOOD P Severe depression: genes and the environment, *Encephale*, 2009, 35 (7), 306-309.

- [12]. Brain explorer – contrôle neurologique- neurotransmetteurs, [en ligne], disponible sur : http://fr.brainexplorer.org/neurological_control/Neurological_Neurotransmitters.shtml , consulté le 5 décembre 2011.
- [13]. STAHL S *et al* Psychopharmacologie essentielle, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2002, 1^e éd : p 135-197.
- [14]. DREVETS WC Neuroimaging and neuropathological studies of depression : implications for the cognitive emotional features of mood disorders, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 240-249.
- [15]. SHELINE YI, BARCH DM, DONNELLY JM, OLLINGER JM, SNYDER AZ, MINTUN MA Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: a functional magnetic resonance imaging study, *Biological Psychiatry*, 2001, 50 (9), 651-658.
- [16]. SHELINE YI, SANGHAVI M, MINTUN M *et al* Depression duration but no age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression, *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 5034-5043.
- [17]. NEMEROFF CB, KRISHNAN KRR, REED D *et al* Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study, *Archive of General Psychiatry*, 1992, 49, 384-387.
- [18]. KRISHNAN KR, DORAISWAMY PM, LURIE SN *et al* Pituitary size in depression, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, 72, 256-259.
- [19]. CLAUSTRAT B, BRUN J, DAVID M, SASSOLAS G, CHAZOT G Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol, *Biological Psychiatry*, 1992, 32 (8), 705-711.
- [20]. BECK AT Cognitive therapy of depression. New-York, *Guilford Press*, 1975, 425p.
- [21]. BECK AT The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates, *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165, 969-977.
- [22]. BROWN GW, HARRIS TO, HEPWORTH C Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined, *Archive of General Psychiatry*, 1994, 51, 525-534.
- [23]. MONROE SM, HARKNESS KL Life stress, the “kindling” hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective, *Psychological Review*, 2005, 112 (2), 417-445.

- [24]. FERRERI F, AGBOKOU C, NUSS P, PERETTI CS Clinique des états dépressifs, *EMC-Psychiatrie*, Paris, Elsevier-Masson, 2006, 37-110-A-10.
- [25]. FRANK E, PRIEN RF, JARRETT RB Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorders. Remission, recovery, relapse, and recurrence, *Archive of General Psychiatry*, 1991, 48, 851-855.
- [26]. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Prise en charge d'un épisode dépressif en ambulatoire, 20 mai 2002, [en ligne], disponible sur : <http://www.has.sante.fr>, consulté le 10 avril 2012.
- [27]. ZARIFIAN E, LOO H Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques. Neuilly-sur-Seine, Laboratoire Roche, 1982, 475p.
- [28]. AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et des produits apparentés. Mise au point. Saint-Denis : AFSSAPS, 2001, [en ligne], disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr> , consulté le 11 avril 2012.
- [29]. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique, 2007, [en ligne], disponible sur : <http://www.has.sante.fr>, consulté le 12 avril 2012.
- [30]. AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Saint-Denis : AFSSAPS, 2006, [en ligne], disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr>, consulté le 12 avril 2012.
- [31]. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nded. Arlington, APA, 2000.
- [32]. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Etude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ; 2008. 20p.
- [33]. FULOP G, KELLY MA, ROBINSON D, BROWN DR, CARIDES P, BROOKLER R Opportunities for depression disease management : a pharmacy benefit manager's experience. *Depress Anxiety*. 1999, 10 (2), 61-67.
- [34]. PROCHASKA JO, VELICER WF, ROSSI JS, GOLDSTEIN MG, MARCUS BH, RAKOWSKI W Stages of change and decisional balance for 12 problems behaviors. *Health Psychol*, 1994, 13(1), 39-46.
- [35]. CUNGI C L'alliance thérapeutique. Paris, Retz, 2006, 286p.

[36]. BULTMAN DC, SVARSTAD BL Effects of pharmacist monitoring on satisfaction with antidepressant medication therapy, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2002, 42 , 36-43.

[37]. WORLD HEALTH ORGANIZATION WORKING GROUP. Therapeutic patient education, continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Rapport de l'OMS-Europe, 1998.

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de dépression de Max Hamilton (HDRS).....	106
Annexe 2 : Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS):.....	108
Annexe 3 : Inventaire de la symptomatologie dépressive (IDS)	110
Annexe 4 : Inventaire de la dépression de Beck (BDI)	115
Annexe 5 : Echelle CES-D de Radloff	117
Annexe 6: Questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al. (QD2A).....	119
Annexe 7: Echelle d'évaluation de la dépression gériatrique (GDS)	120
Annexe 8: Echelle de dépression du post-partum d'Edimbourg (EPDS).....	121

Annexe 1 : Echelle de dépression de Max Hamilton (HDRS)

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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

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, ronge 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.

Annexe 2 : Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS):

1. Tristesse apparente:

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

0 = Pas de tristesse.

2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.

6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

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

0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2 = Triste ou morose mais la personne s'égaye sans difficultés.

4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

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

0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

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

0 = Dort comme d'habitude.

2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

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

0 = Appétit normal ou augmenté.

2 = Appétit légèrement réduit.

4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.

6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

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

0 = Pas de difficultés à se concentrer.

2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.

6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

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

0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2 = Difficultés à commencer des activités.

4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

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

0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

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

0 = Pas de pensées pessimistes.

2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

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

0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Annexe 3 : Inventaire de la symptomatologie dépressive (IDS)

Pour chaque item, entourez la réponse qui décrit le mieux le patient au cours des sept derniers jours.

1. Insomnie d'endormissement:

0 Ne met jamais plus de 30 minutes pour s'endormir.

1 Moins d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir.

2 Plus d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir.

3 Plus d'une fois sur deux, met plus de 60 minutes pour s'endormir.

2. Insomnie du milieu de la nuit:

0 Ne se réveille pas la nuit.

1 Agitation, sommeil léger avec peu de réveils.

2 Se réveille au moins une fois par nuit mais se rendort facilement.

3 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé pendant 20 minutes ou plus.

3. Insomnie du petit matin:

0 Moins d'une fois sur deux, ne se réveille pas plus de 30 minutes avant de devoir se lever.

1 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus de 30 minutes avant de devoir se lever.

2 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 1 heure avant de devoir se lever.

3 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 2 heures avant de devoir se lever.

4. Hypersomnie:

0 Ne dort pas plus de 7-8 heures par nuit et ne fait pas de sieste.

1 Ne dort pas plus de 10 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

2 Ne dort pas plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

3 Dort plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

5. Humeur (tristesse):

0 Ne se sent pas triste.

1 Se sent triste moins de la moitié du temps.

2 Se sent triste plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement triste pratiquement tout le temps.

6. Humeur (irritabilité):

0 Ne se sent pas irritable.

1 Se sent irritable moins de la moitié du temps.

2 Se sent irritable plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement irritable pratiquement tout le temps.

7. Humeur (anxiété):

0 Ne se sent pas anxieux ou tendu.

1 Se sent anxieux/tendu moins de la moitié du temps.

2 Se sent anxieux/tendu plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement anxieux/tendu pratiquement tout le temps.

8. Réactivité de l'humeur:

0 Retrouve son humeur habituelle pendant plusieurs heures quand des événements agréables se produisent.

1 L'humeur s'améliore mais ne se sent pas dans son état normal quand des événements agréables se produisent.

2 L'humeur ne s'améliore que légèrement lorsque des événements précis très désirés se produisent.

3 L'humeur ne s'améliore jamais même quand des événements très agréables ou souhaités se produisent.

9. Variation de l'humeur:

0 Pas de rapport régulier entre l'humeur et le moment de la journée.

1 L'humeur varie souvent selon le moment de la journée en fonction de circonstances extérieures.

2 Durant la plus grande partie de la semaine, l'humeur semble plus liée au moment de la journée qu'aux événements.

3 L'humeur est clairement et de manière prévisible, meilleure ou pire chaque jour à des moments précis.

9A. L'humeur est-elle nettement plus triste LE MATIN, L'APRÈS-MIDI ou LE SOIR ?

(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).

9B. Les variations d'humeur sont-elles attribuées à l'environnement par le patient ? OUI / NON

(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).

10. Qualité de l'humeur:

0 N'est pas triste ou la tristesse est pratiquement identique à celle qui est associée à la perte d'un proche.

1 L'humeur ressemble beaucoup à celle qui est associée à la perte d'un proche bien qu'il n'y ait pas d'explication à cela, qu'elle soit associée à plus d'anxiété ou que l'intensité des affects soit plus forte.

2 Moins de la moitié du temps, l'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche et elle est donc difficile à expliquer aux autres.

3 L'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche presque tout le temps.

COMPLÉTER SOIT LE 11 SOIT LE 12 (PAS LES DEUX)

11. Appétit (diminution):

0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.

1 Mange plutôt moins souvent et/ou de plus petites quantités que d'habitude.

2 Mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en se forçant.

3 Mange rarement dans une période de 24 heures et seulement au prix de gros efforts ou lorsqu'on l'en persuade.

12. Appétit (augmentation):

0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.

1 Éprouve plus souvent que d'habitude le besoin de manger.

2 Mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grandes quantités que d'habitude.

3 Se sent poussé à trop manger pendant et entre les repas.

COMPLÉTER SOIT LE 13 SOIT LE 14 (PAS LES DEUX)

13. Poids (perte) au cours des deux dernières semaines:

0 Ne pense pas avoir changé de poids.

1 A l'impression d'avoir perdu un peu de poids.

2 A perdu 1 kg ou plus.

3 A perdu 2,5 kg ou plus.

14. Poids (augmentation) au cours des deux dernières semaines:

0 Ne pense pas avoir changé de poids.

1 A l'impression d'avoir un peu grossi.

2 A pris 1 kg ou plus.

3 A pris 2,5 kg ou plus.

15. Concentration / prise de décision:

0 Pas de changement dans les capacités de concentration et de prise de décision.

1 Se sent parfois indécis ou trouve que son attention se disperse.

2 La plupart du temps, lutte pour fixer son attention ou pour prendre une décision.

3 Est incapable de se concentrer suffisamment pour lire ou est incapable de prendre une décision même peu importante.

16. Image de soi:

0 Considère qu'il/elle a autant de valeur et qu'il/elle est aussi estimable que les autres.

1 Se fait plus de reproches que d'habitude.

2 Croit très souvent qu'il/elle cause des problèmes aux autres.

3 Rumine à propos de ses gros et de ses petits défauts.

17. Perspective d'avenir:

0 Voit l'avenir avec optimisme.

1 A parfois une perspective pessimiste mais qui peut être dissipée par les autres ou par les événements.

2 Largement pessimiste à propos de son avenir proche.

3 Ne voit aucun espoir dans le futur en ce qui le concerne et en ce qui concerne sa situation.

18. Idéation suicidaire:

0 Ne pense pas au suicide ou à la mort.

1 Sentiment que la vie est vide ou qu'elle ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.

3 Pense sérieusement au suicide ou à la mort plusieurs fois par jour, ou a préparé son suicide ou a essayé de mettre fin à ses jours.

19. Implication dans les activités:

- 0 Pas de changement dans le niveau habituel d'intérêt pour les autres et pour les activités.
- 1 Remarque une diminution des intérêts/activités qu'il/elle avait auparavant.
- 2 Seuls un ou deux intérêts qu'il/elle avait auparavant subsistent.
- 3 N'a pratiquement plus aucun intérêt pour les activités pratiquées auparavant.

20. Énergie / fatigabilité:

- 0 Pas de changement par rapport au niveau d'énergie habituel.
- 1 Se fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Doit faire des efforts significatifs pour entreprendre ou poursuivre les activités quotidiennes habituelles.
- 3 Ne peut mener à bien la plupart des activités quotidiennes par manque d'énergie.

21. Plaisir (activité sexuelle exclue):

- 0 S'investit dans des activités agréables et est capable d'en tirer le plaisir habituel.
- 1 Ne tire pas le plaisir habituel des activités agréables.
- 2 Tire rarement du plaisir d'une activité quelle qu'elle soit.
- 3 Est incapable de retirer un quelconque plaisir de quelque chose/d'apprécier quoi que ce soit.

22. Intérêt pour la sexualité:

- 0 A le même intérêt sexuel ou tire le même plaisir des activités sexuelles que d'habitude.
- 1 L'intérêt sexuel et le plaisir tiré des activités sexuelles sont assez proches de ce qui est habituel.
- 2 A peu de désir sexuel ou tire rarement du plaisir des activités sexuelles.
- 3 N'a absolument aucun intérêt pour les activités sexuelles ou n'en tire aucun plaisir.

23. Ralentissement psychomoteur:

- 0 Vitesse normale de la pensée, des gestes et du discours.
- 1 Le patient remarque un ralentissement de la pensée et de sa façon de parler.
- 2 Prend plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions, fait état d'un ralentissement de la pensée.
- 3 Est incapable de répondre à la plupart des questions sans une forte incitation.

24. Agitation psychomotrice:

- 0 Pas d'augmentation de la vitesse ou de désorganisation de la pensée ou des gestes.
- 1 S'agite, se tord les mains et change souvent de position.
- 2 Décrit un besoin irrépressible de bouger et présente une agitation motrice.
- 3 Incapable de rester assis. Déambule avec ou sans permission.

25. Plaintes somatiques:

- 0 Ne rapporte aucune lourdeur ou douleur au niveau des membres.

- 1 Se plaint de maux de tête, de douleurs abdominales, de douleurs au niveau du dos ou des articulations, intermittentes mais pas invalidantes.
- 2 Se plaint des douleurs décrites ci-dessus et les ressent la plus grande partie du temps.
- 3 Altération fonctionnelle qui résulte des douleurs décrites ci-dessus.

26. Symptomatologie neurovégétative:

- 0 Ne rapporte pas de palpitations, de tremblements, de flou visuel, de tintement d'oreilles ou de transpiration excessive, d'essoufflement, de frissons ou de bouffées de chaleur, de douleurs dans la poitrine.
- 1 Les signes décrits ci-dessus sont légers et ne se manifestent que de manière intermittente.
- 2 Les signes décrits ci-dessus sont d'intensité moyenne et se manifestent plus de la moitié du temps.
- 3 Les signes décrits ci-dessus entraînent une altération fonctionnelle.

27. Symptômes phobiques ou de panique:

- 0 N'a ni épisodes de panique, ni symptômes phobiques.
- 1 A de légers épisodes de panique ou des phobies qui n'altèrent pas le comportement ou ne sont pas invalidants.
- 2 A des épisodes de panique ou des phobies qui modifient le comportement mais ne sont pas invalidants.
- 3 A des épisodes de panique invalidants au moins une fois par semaine ou des phobies sévères qui conduisent régulièrement à des comportements d'évitement total.

28. Troubles gastro-intestinaux:

- 0 Pas de modification du transit intestinal.
- 1 Présente une constipation intermittente et/ou une légère diarrhée.
- 2 Présente une diarrhée et/ou une constipation la plupart du temps mais cela n'altère pas le fonctionnement.
- 3 Présente une constipation intermittente et/ou une diarrhée qui nécessitent un traitement ou altèrent le fonctionnement.

29. Sensibilité dans les relations interpersonnelles:

- 0 Ne se sent pas facilement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.
- 1 Se sent occasionnellement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.
- 2 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres mais cela n'a que peu de répercussions sur le fonctionnement social/professionnel.
- 3 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres, ce qui induit une altération du fonctionnement social/professionnel.

30. Inertie / énergie physique:

- 0 N'a pas la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie physique.
- 1 A occasionnellement des périodes où il se sent lesté de plomb et dépourvu d'énergie mais sans effets négatifs sur le travail, l'école ou le niveau d'activité.

2 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) plus de la moitié du temps.

3 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) la plupart du temps, plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine.

Annexe 4 : Inventaire de la dépression de Beck (BDI)

0- Je ne me sens pas triste.

1- Je me sens triste.

2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.

3- Je suis si triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter.

0- Je ne me sens pas particulièrement découragé(e) en pensant à l'avenir.

1- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir.

2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.

3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.

0- Je n'ai pas l'impression d'être une(e) raté(e).

1- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens.

2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.

3- Je suis un(e) raté(e).

0- Je tire autant de satisfaction de ma vie qu'autrefois.

1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.

2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.

3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1- Je me sens coupable une grande partie du temps.

2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.

3- Je me sens constamment coupable.

0- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).

1- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).

2- Je m'attends à être puni(e).

3- Je sens parfaitement que je suis puni(e).

0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.

1- Je suis déçu(e) de moi-même.

2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.

3- Je me hais.

0- Je ne crois pas être pire que les autres.

1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.

2- Je me blâme constamment de mes défauts.

3- Je suis à blâmer pour tout ce qui arrive de déplaisant.

0- Je ne pense jamais à me tuer.

1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais.

2- J'aimerais me tuer.

3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.

0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.

1- Je pleure plus qu'autrefois.

2- Je pleure constamment.

3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.

0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.

1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.

2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.

3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.

1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.

2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.

3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.

1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.

2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.

3- Je suis incapable de prendre des décisions.

0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.

1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).

2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).

3- Je crois que je suis laid(e).

0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.

1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.

2- Je dois me forcer vraiment très énergiquement pour faire quoi que ce soit.

3- Je suis absolument incapable de travailler.

0- Je dors aussi bien que d'habitude.

1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.

2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.

3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.

1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.

2- Un rien me fatigue.

3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

0- Mon appétit n'a pas changé.

1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.

2- Mon appétit a beaucoup diminué.

3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.

1- J'ai maigri de plus de cinq livres (2.2 kg).

2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).

3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.

1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou de la constipation.

2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.

3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma libido.

1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.

2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.

3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

Annexe 5 : Echelle CES-D de Radloff

0 : jamais, très rarement (moins de 1 jour)

1 : occasionnellement (1 à 2 jours)

2 : assez souvent (3 à 4 jours)

3 : fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque item)

J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) déprimé(e)

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai été confiant(e) en l'avenir

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai pensé que ma vie était un échec

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) craintif(ve)

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Mon sommeil n'a pas été bon

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai été heureux(se)

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai parlé moins que d'habitude

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) seul(e)

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Les autres ont été hostiles envers moi

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai profité de la vie

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu des crises de larmes

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) triste

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

J'ai manqué d'entrain

☐ jamais, très rarement ☐ occasionnellement ☐ assez souvent ☐ fréquemment ; tout le temps

Annexe 6: Questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al. (QD2A)

En ce moment, ma vie me semble vide	vrai	faux
J'ai du mal à me débarrasser de mauvaises pensées qui me passent par la tête	vrai	faux
Je suis sans énergie	vrai	faux
Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire	vrai	faux
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	vrai	faux
Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit	vrai	faux
J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire	vrai	faux
En ce moment, je suis triste	vrai	faux
J'ai l'esprit moins clair que d'habitude	vrai	faux
J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent ou m'intéressent	vrai	faux
Ma mémoire me semble moins bonne que d'habitude	vrai	faux
Je suis sans espoir pour l'avenir	vrai	faux
En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens	vrai	faux
	TOTAL	_ _

Annexe 7: Echelle d'évaluation de la dépression gériatrique (GDS)

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprenevez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Annexe 8: Echelle de dépression du post-partum d'Edimbourg (EPDS)

- 1. J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté.**

Aussi souvent que d'habitude

Pas tout à fait autant

Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci

Absolument pas

- 2. Je me suis sentie confiante et joyeuse en pensant à l'avenir.**

Autant que d'habitude

Plutôt moins que d'habitude

Vraiment moins que d'habitude

Pratiquement pas

- 3. Je me suis reprochée, sans raison, d'être responsable quand les choses allaient mal*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, parfois

Pas très souvent

Non, jamais

- 4. Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs.**

Non, pas du tout

Presque jamais

Oui, parfois

Oui, très souvent

- 5. Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons*.**

Oui, vraiment souvent

Oui, parfois

Non, pas très souvent

Non, pas du tout

- 6. J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements*.**

Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations

Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude

Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations

Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

- 7. Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, parfois

Pas très souvent

Non, pas du tout

- 8. Je me suis sentie triste ou peu heureuse*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Pas très souvent

Non, pas du tout

- 9. Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Seulement de temps en temps

Non, jamais

- 10. Il m'est arrivé de penser à me faire du mal*.**

Oui, très souvent

Parfois

Presque jamais

Jamais

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 NOVEMBRE 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Cyrielle KONNE

Sujet : LA DEPRESSION : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN
CHARGE, RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE
SUIVI DU PATIENT DEPRESSIF

Jury :

Président et directeur : Mr PIERRE LABRUDE, PROFESSEUR

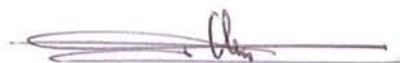
Juges : Mr GABRIEL TROCKLE, PROFESSEUR

Mr JACQUES CALLANQUIN, DOCTEUR EN
PHARMACIE

Mr BERTRAND MAYER, DOCTEUR EN MEDECINE

Vu,

Nancy, le 9 octobre 2012



Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 12.10.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 12.10.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 5059

N° d'identification :

TITRE

LA DEPRESSION : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN CHARGE, RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DU PATIENT DEPRESSIF

Thèse soutenue le 09 Novembre 2012

Par Cyrielle KONNE

RESUME :

Première cause d'incapacité psychique et physique, la dépression est une pathologie multifactorielle et ses causes sont multiples.

La première partie présente les données épidémiologiques, économiques, l'aspect social et les causes de la maladie. La physiopathologie et la clinique de la dépression sont étudiées afin d'explorer les différentes théories concernant la maladie, les signes cliniques ainsi que les évolutions possibles de la dépression.

Dans la seconde partie, les traitements médicamenteux et non médicamenteux sont étudiés.

La dernière partie fait le point sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient dépressif, sur l'établissement d'un entretien pharmaceutique et les techniques nécessaires à sa mise en place. Les bases de l'éducation thérapeutique sont évoquées ainsi que les règles hygiéno-diététiques indispensables à la prise en charge du patient.

MOTS CLES : Dépression, Physiopathologie, Traitement, Education thérapeutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr PIERRE LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 6 et 3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle