

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 6 octobre 2017
Par Elodie Le Bihan

**Dépression, antidépresseur
et risque de suicide**

Membres du jury :

Président : Bernard GRESSIER,
Professeur de pharmacologie, Université de Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Assesseur : Thierry DINE,
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Membres extérieurs : Camille LEGRAND
Docteur en Pharmacie



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille, Mr Bernard GRESSIER.
Mes sincères remerciements pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A mon Directeur de thèse,

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de Lille, Mr Thierry DINE.
Je vous remercie chaleureusement pour votre soutien, votre disponibilité et vos conseils tout le long de l'élaboration de ma thèse.

A Camille Legrand,

Docteur en pharmacie.
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.
Merci également pour cette belle amitié et tous les bons moments partagés pendant nos années étudiantes et au-delà.

A mes parents, ma sœur, mon frère et mes beaux-frères,

Merci pour votre soutien en toute bienveillance dans la réalisation de ma thèse, sans pression malgré les années qui passent...
Merci pour votre présence chaleureuse quelles que soient les circonstances.
Et merci de m'avoir aidée à grandir, d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, avec mes qualités et quelques défauts...

A Olivia, Emilie et tous mes amis de la faculté,

Merci pour votre amitié tout le long de ces années d'études jusqu'aujourd'hui.

A Raphaëlle et Adeline,

Merci pour ces belles années parisiennes, votre amitié, votre présence et votre soutien sans faille.

A Walid,

Merci pour ces 5 ans passés ensemble, merci de croire en moi et de m'avoir fait grandir à travers toutes ces années.

A mes collègues,

Merci à mes managers Chloé, Camille, Delphine, Elodie, Jérémie, Thibaut... et aux chefs de produit qui m'ont fait découvrir les joies du travail d'équipe au sein du marketing.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
I. La dépression sévère : une pathologie complexe	14
1) L'épisode dépressif Majeur (EDM)	14
a) Diagnostic et évolution	14
b) Epidémiologie.....	18
c) Etiologies.....	19
d) Une maladie encore taboue et sous-traitée	21
2) Critères de sévérité de la dépression	22
a) Evaluation de la sévérité de la dépression.....	23
b) Conséquences et qualité de vie.....	27
3) Evaluation de l'évolution de l'épisode dépressif	28
a) L'objectif du traitement antidépresseur: atteinte de la rémission	28
b) Les échelles d'évaluation	29
II. Prise en charge pharmacologique: les antidépresseurs.....	33
1) L'implication des médiateurs dans la symptomatologie de la dépression.....	33
a) Rappel sur la neurotransmission.....	33

b)	Anomalies lors d'un épisode dépressif majeur	35
c)	Une hypothèse neurotrophique de la dépression	37
2)	Le marché des antidépresseurs	39
a)	Les classes agissant sur les systèmes monoaminergiques.....	40
b)	Les autres antidépresseurs	43
c)	Une nouvelle approche thérapeutique : le cas de Valdoxan	45
d)	Le cas du Brintellix.....	47
3/	Critères de choix de l'antidépresseur en cas de dépression modérée à sévère	48
a)	Les critères généraux.....	48
b)	Résultats d'étude.....	50
c)	Les recommandations.....	51
d)	La place des thérapies cognitives	53
III	Débat sur le lien « antidépresseurs/suicide ».....	54
1/	Le suicide.....	54
a)	Epidémiologie et process suicidaire	54
b)	Les facteurs de risque et facteurs de protection	55
c)	Le patient à tendance suicidaire	56
d)	Les méthodes d'évaluation du risque suicidaire	57
e)	Les traitements psychologique et pharmacologiques.....	58

2/ Comment expliquer le lien entre dépression/antidépresseur et suicide ?.....	58
3/ Débat sur le risque de comportement suicidaire provoqué par les antidépresseurs	60
4/ Les mesures prises aujourd’hui	63
a) Warnings des autorités américaines	63
b) Les autorités européennes.....	64
c) Les autorités françaises	65
d) Le cas particulier des enfants et adolescents	68
CONCLUSION	72
LISTE DES FIGURES	73
LISTE DES TABLEAUX	74
ANNEXE 1 : critères diagnostiques d’un épisode dépressif caractérisé (DSM IV TR) ¹	75
ANNEXE 2 : échelle HAMD ou HDRS ¹⁹	76
ANNEXE 3 : échelle de dépression de Hamilton à 7 questions (HAMD-7) ²³	80
ANNEXE 4: échelle MADRS ¹⁹	82
ANNEXE 5: échelle DSSS ²⁷	85
ANNEXE 6: échelle BDI ²⁹	86

INTRODUCTION

« Non je ne suis pas dépressif, c'est juste un coup de fatigue ». Voilà le constat fait aujourd'hui. La dépression est une maladie sérieuse et handicapante mais non reconnue comme telle. C'est encore une maladie taboue, un état de faiblesse, que les patients ne veulent pas reconnaître. Et pourtant, la dépression touche de plus en plus de personnes chaque année. Elle peut se manifester après un burn-out, en post-partum, dans un contexte familial difficile, à tout âge... On estime que 8 millions de français ont traversé ou traverseront une dépression dans leur vie. La démarche de consultation est un premier pas essentiel vers la guérison. Une fois que le patient a accepté sa maladie, une prise en charge peut lui être proposée. Il est recommandé de rapidement initier un traitement. La dépression peut avoir de graves conséquences. Elle touche les fonctions cognitives, le sommeil, l'humeur... Elle impacte fortement le quotidien du malade, sa vie familiale, sa vie professionnelle. Et la maladie s'aggravant, elle peut conduire le patient à développer des idées suicidaires et peut le pousser à l'acte. Une prise en charge rapide et un suivi régulier sont alors indispensables. Le médecin peut proposer des antidépresseurs. L'expérience clinique des psychiatres et les études semblent montrer que les antidépresseurs diminuent les symptômes dépressifs et les pensées suicidaires. Pourtant, le sujet pose question aujourd'hui. Un débat est nourri par les études et les actualités depuis des années. Les antidépresseurs auraient un lien avec le suicide des patients dépressifs. Nous allons, dans cette thèse, revenir sur ces théories pour comprendre d'où proviennent ces doutes sur les traitements pharmacologiques.

I. La dépression sévère : une pathologie complexe

1) L'épisode dépressif Majeur (EDM)

a) Diagnostic et évolution

- La dépression : définition

Trop souvent confondue avec « la déprime » désignant des états passagers de mal être, la dépression est un état qui dure dans le temps, de quelques semaines à quelques mois.

Il est habituel en médecine de définir la dépression, ou épisode dépressif majeur ou caractérisé, par au moins 5 des symptômes suivants : modification du poids, troubles du sommeil, agitation ou ralentissement, fatigue, dévalorisation ou culpabilité, troubles de la mémoire ou de la concentration, idées noires. Parmi eux, doit être présente une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir. Il faut que ces symptômes aient persisté au moins deux semaines et qu'ils représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur. ¹ (cf : Annexe 1 : DSM-V-TR ¹).

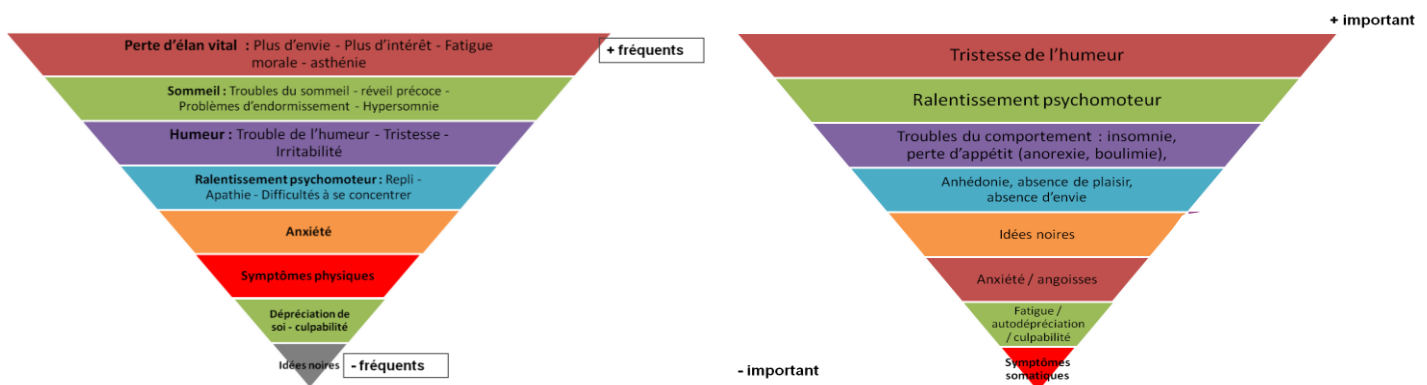
Ces symptômes impliquent une altération du fonctionnement professionnel, social ou autres domaines d'importance.

- Un diagnostic difficile

La dépression ne présente pas de marqueurs physiopathologiques, à l'opposé des maladies chroniques somatiques. Le praticien commence par un recueil nosologique des symptômes et peut s'aider d'outils standardisés. Mais ce recueil est difficile car le patient ne va pas forcément citer tous ses symptômes. Il va exprimer une tristesse, une anxiété, un manque d'envie, une fatigue. Le diagnostic combine ainsi des éléments qualitatifs (avis du médecin) et quantitatifs (scores sur des échelles).

Le médecin généraliste est le professionnel de santé consulté en priorité en cas d'anomalie de santé mentale. 67% d'entre eux voient chaque semaine des patients avec état dépressif. Ils sont également confrontés à des suicides ou tentatives de suicide. Ainsi, les patients recourent le plus souvent au médecin généraliste (54,6%). Suivent ensuite les psychiatres (30,6%) et les psychologues (18,4%).¹

1) Le diagnostic est partiellement établi de manière subjective. Prenons un exemple (étude de marché Vivactis)² : l'approche peut varier entre les médecins généralistes et les psychiatres. Ces derniers, étant les « spécialistes de l'esprit », vont d'abord rechercher une tristesse de l'humeur, un ralentissement psychomoteur et accordent une place importante au risque suicidaire. En revanche, ils seront moins attentifs aux symptômes somatiques de la dépression puisqu'ils considèrent que cela ne relève pas de leur compétence. Une autre différence, non négligeable, est le temps passé par le patient avec le praticien. La consultation chez le médecin généraliste ne dure que quelques minutes. Le diagnostic est plus difficile à établir et le médecin va d'abord prescrire un anxiolytique ou un hypnotique pour soulager les patients rapidement. Les psychiatres, quant à eux, accordent plus de temps au patient. Ils peuvent avoir plus d'échanges avec le malade et être de meilleurs confidents. Le patient aborde alors plus de sujets avec le psychiatre que le médecin généraliste, comme par exemple les idées noires.



Symptômes dépressifs cités par les Médecins Généralistes, Etude Vivactis²

Symptômes dépressifs cités par les Psychiatres, Etude Vivactis²

Figure 1 : Symptômes dépressifs cités par les médecins²

On pourrait limiter ces problèmes de diagnostic en apportant davantage d'informations au grand public sur cette pathologie. Les individus penseraient ainsi à citer tous leurs symptômes et ils réaliseraient que c'est une vraie maladie.

2) En complément de cette approche qualitative, deux classifications des troubles mentaux peuvent être utilisées^{1,3}:

-le DSM-V: "Diagnostic and Statistical Manual, fifth edition". Le DSM-V est un outil de classification des signes et symptômes des maladies mentales. Il a été créé par l'Association américaine de psychiatrie. Ce catalogue en est à sa cinquième version.

-chapitre V concernant les « Troubles mentaux et du comportement » de la CIM-10 : Classification internationale des maladies, version 10. La description de l'EDM est proche de celle du DSM.

Ces systèmes de références permettent au clinicien de faire un diagnostic à partir de critères objectivables.

Une fois le diagnostic établi, l'annonce est un moment important car de son acceptation par le patient va dépendre le début de « l'alliance thérapeutique ». Cette alliance repose avant tout sur la qualité de la relation médecin-malade, l'information et l'éducation du patient à propos de différents points. L'acceptation du diagnostic favorise la rémission.

- Evolution de l'Episode Dépressif Majeur avant et après traitement

Une fois que le patient commence son traitement, il traverse différentes phases : la réponse au traitement, la rémission partielle ou complète. L'objectif est d'arriver à la guérison et d'éviter les rechutes ou récurrences. Ces étapes sont placées sur la courbe ci-dessous. La courbe de Kupfer représente les variations de l'humeur lors d'un épisode dépressif, avant et après l'initiation d'un traitement.⁴

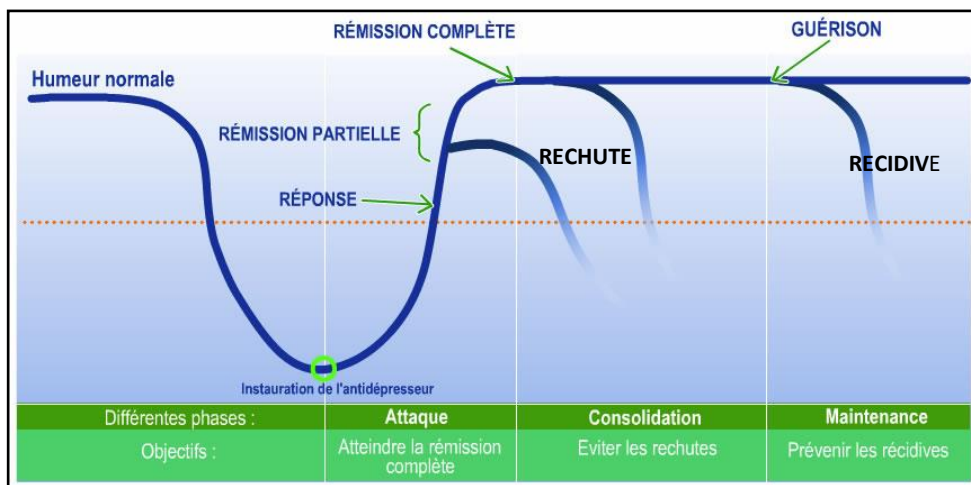


Figure 2: Evolution de la maladie dépressive au cours du traitement antidépresseur⁴

Quelques définitions:

Réponse⁵: amélioration significative du tableau clinique au décours d’une action thérapeutique. La réponse est définie par une diminution de 50% du score de l’échelle HAMD-17 après 8 semaines de traitement

Rémission partielle⁶: une rémission partielle correspond à une amélioration d’un niveau tel que l’individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l’épisode dépressif majeur, tout en conservant des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels.

Rémission complète⁶: une rémission complète correspond à une amélioration d’une qualité suffisante pour que l’individu soit considéré comme asymptotique. En d’autres termes, cela correspond à une disparition des symptômes et à un retour à un fonctionnement normal de l’individu. La rémission est définie à une valeur seuil qui est le plus souvent de 8 pour l’échelle HAMD-17.

Rechute⁶: une rechute dépressive correspond, après amélioration, à la réapparition de symptômes dépressifs au cours du même épisode dépressif. Le risque de rechute est maximum dans la période de 6 à 9 mois qui suit un épisode dépressif.

Récidive⁶: une récurrence ou une récurrence dépressive correspond à la survenue d’un nouvel épisode dépressif, après rémission complète d’au moins deux mois.

La dépression peut être considérée comme une maladie chronique puisque les patients sont souvent victimes de rechute/récidive, et présentent donc plusieurs épisodes dépressifs. On parle alors de Trouble Dépressif Majeur, qui se définit par une succession d'EDM.

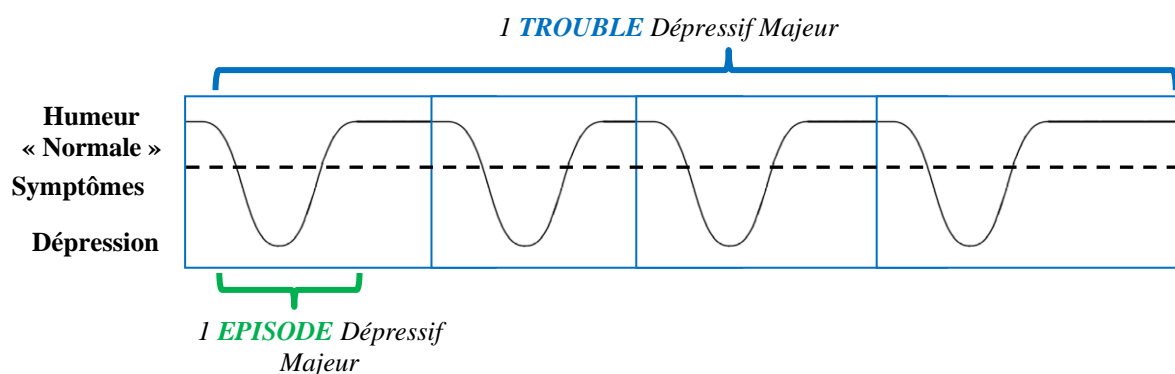


Figure 3: Le Trouble Dépressif Majeur ⁶

b) Epidémiologie

Aujourd'hui plus de 350 millions de personnes sont atteintes de dépression dans le Monde⁷. Plus de 3 millions de personnes seraient touchées en France. Et plus de la moitié développerait une dépression sévère. Avec une prévalence de 5 à 12%, on estime que près de 8 millions de français vivront ou ont vécu un épisode dépressif dans leur vie.¹

De manière générale, les femmes sont plus touchées que les hommes. Comme cela est représenté dans le tableau ci-après.¹

Cela s'explique par plusieurs raisons:

- les hommes admettent moins facilement leur état ⁸

- les femmes seraient plus vulnérables que les hommes en raison de facteurs biologiques et psychosociaux.⁶

Les femmes présentent aussi des symptômes plus sévères mais la durée de leur maladie est identique à celle des hommes.⁸

2010	Ensemble (en %)	Hommes (en %)	Femmes (en %)
Total 15-75 ans	7,8 %	5,6 %	10,0 %
15-19 ans	6,4 %	3,7 %	9,3 %
20-34 ans	10,1 %	7,0 %	13,2 %
35-54 ans	9,0 %	7,3 %	10,7 %
55-75 ans	4,7 %	6,2 %	6,6 %

Tableau 1: Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) en population générale en France à partir des Baromètres santé 2005 et 2010¹

Chez les femmes, le chômage augmente le risque d'épisode dépressif caractérisé. Chez les hommes, les facteurs de risque sont, entre autres, le fait d'avoir subi des violences, de vivre seul ou encore de consommer du tabac quotidiennement.¹

La dépression peut avoir des conséquences importantes, Elle peut provoquer une souffrance. Elle peut impacter la vie familiale, scolaire ou professionnelle.⁷

La dépression touche également aux fonctions intellectuelles. Une étude, réalisée par l'Inserm chez plus de 2000 patients, l'a démontré. Elle a mis en évidence que les patients ayant vécu 2 épisodes dépressifs ou plus sont plus lents dans l'exécution de tâches cognitives. Cela ayant un lien avec un défaut d'attention, rapidité ou concentration. Ainsi les altérations liées à la dépression peuvent persister après l'épisode. A ce titre, il est indispensable de prévenir les rechutes. Nous pouvons parler de cercle vicieux puisque les séquelles peuvent contribuer à entraîner une nouvelle rechute. Par exemple un employé qui a des capacités d'attention diminuées ou qui oublie des tâches aura une mauvaise estime de lui et sera alors plus vulnérable.⁹

c) Etiologies

Les démarches diagnostiques, étiologiques et thérapeutiques sont inséparables.

La recherche étiologique prend du temps mais est plus efficace sur la santé générale du patient (symptômes et bien-être).

L'apparition de la dépression peut être liée à plusieurs facteurs.

Les facteurs biologiques.¹⁰

L'installation de la dépression est due à un fonctionnement cérébral perturbé. Il s'agit d'anomalies dans les taux de substances chimiques appelées « neuromédiateurs ». Nous expliquerons ce phénomène dans la Partie 2.

Les facteurs psychologiques.¹⁰

Des facteurs comme la mauvaise estime de soi peuvent être impliqués dans la dépression. Ces états peuvent remonter à l'enfance ou être la conséquence d'évènements plus récents (ex : décès). Les personnes dépressives peuvent avoir des croyances négatives (ex : se pensent incapables) et être pessimistes. Chez ces personnes, des évènements du quotidien peuvent entraîner des pensées dépressives.

Les facteurs liés à l'environnement social et familial.

Certains évènements de la vie ou un stress peuvent entraîner une dépression. C'est le cas lors d'un décès, de conflits familiaux, de rupture affective... Certains de ces évènements peuvent avoir des conséquences amoindries par l'existence de facteurs de protection comme l'entourage.¹⁰

La prévalence est augmentée chez les personnes seules, en cas de situation précaire ou de chômage. La période du post-partum peut également augmenter le risque.⁶

Hérédité et dépression.

Certaines formes de dépression sont dues en faible proportion (7%) à une fragilité qui se transmet par les gènes à certains membres de la famille (cela ne veut pas dire que ces personnes seront forcément dépressives). Des antécédents familiaux de dépendance à l'alcool sont aussi un facteur de risque.¹¹

En effet, certains gènes sont impliqués dans la dépression. Des chercheurs ont mis en évidence que les patients dépressifs ont des niveaux plus faibles de protéine p11.¹²

Maladies chroniques et dépression.

Certaines maladies comme des douleurs chroniques, un stress psychosocial, des maladies neurologiques (ex : parkinson, sclérose en plaques) jouent un rôle dans l'initiation et le maintien de la dépression.¹¹ Nous pouvons citer l'implication d'autres pathologies chroniques comme le diabète et les cancers.

Exposition à des agents pharmacologiques.¹¹

Certains médicaments (réserpine, bêta-bloquants), la cocaïne, les amphétamines, l'alcool peuvent pré-disposer à une dépression.

d) Une maladie encore taboue et sous-traitée

La dépression est une maladie authentique reconnue par les professionnels de santé du monde entier la classant comme une priorité de santé publique. La prise en charge de cette pathologie n'est pourtant pas optimale.

Il y a tout d'abord l'entrée dans la maladie et la prise de conscience des symptômes. C'est le premier nœud du parcours du patient car ce stade se caractérise par le manque d'informations. En effet, comme décrit quelques lignes plus tôt, la dépression s'exprime par de nombreux symptômes. Il est cependant important de connaître l'existence de tous les symptômes et d'en parler à son médecin puisque les chances d'atteindre la rémission complète sont plus importantes lorsque l'on prend en charge l'ensemble des symptômes. De plus, de nos jours, la population générale a encore du mal à reconnaître qu'il s'agit d'une vraie maladie, qui nécessite l'instauration d'un traitement. Ainsi, certains patients dépressifs pensent qu'il s'agit d'un état de faiblesse passager (30% des patients)¹³ et qu'ils peuvent s'en sortir seuls. De plus, la dépression reste taboue et certains patients ne vont pas la partager avec l'entourage ou le médecin. La stigmatisation de cette maladie reste importante. 20% des gens ont un regard stigmatisant sur les personnes dépressives.¹³ Les patients ont des difficultés à se confier, même auprès de médecins généralistes ou de spécialistes. Pour toutes ces raisons, 32% des patients dépressifs ne vont pas consulter.¹³

A cela s'ajoute le problème d'accès aux soins. Moins de 10% des patients sont susceptibles d'avoir un traitement adapté. Le schéma ci-dessous présente les étapes principales pour y accéder.⁶

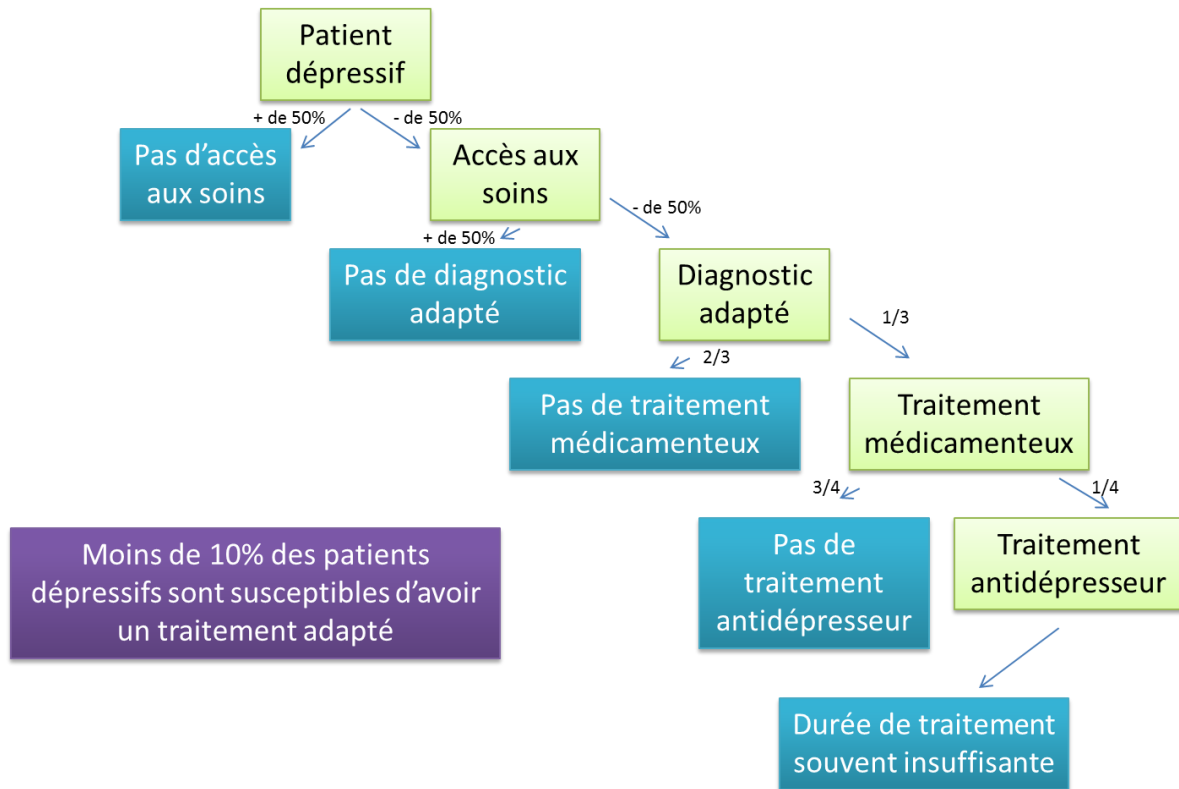


Figure 4 : Part de patients dépressifs recevant un traitement adapté⁶

Nous voyons qu'il y a encore du travail à fournir pour faire entrer la dépression dans les mœurs et en assurer la prise en charge efficace. D'autant plus que l'importance de la dépression ne va pas en diminuant. L'OMS estime que la dépression occupera la deuxième place parmi les pathologies les plus invalidantes, juste après les cardiopathies ischémiques, et la première place en 2030.¹⁴

2) Critères de sévérité de la dépression

Les épisodes dépressifs majeurs peuvent avoir plusieurs niveaux d'intensité.

Il n'existe pas aujourd'hui de définition consensuelle de la dépression sévère. La sévérité est un aspect complexe de la clinique de la dépression.^{15, 16}

Ainsi, c'est la combinaison de tous les symptômes, leur sévérité et le handicap fonctionnel qui va guider le clinicien sur le diagnostic.¹⁷

Parmi les critères utilisés pour ce diagnostic, nous retrouvons :

- l'intensité des symptômes¹⁷, qui peut être évaluée de manière qualitative ou quantitative via des échelles

- le sous-type de dépression¹⁷ : dépression mélancolique, récurrente ou psychotique

- la présence d'une pathologie de la personnalité¹⁸

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'hospitalisation ne peut être considérée à elle seule comme un critère de gravité.¹⁷ Certains patients dépressifs sévères ne sont pas hospitalisés alors que d'autres patients de stade moins avancé le sont.

Il en est de même pour la résistance au traitement, puisque qu'une dépression résistante n'est pas nécessairement une dépression sévère. Une dépression chronique n'est pas non plus un critère de sévérité, sauf si la dépression est sévère sur la totalité des épisodes.¹⁷

Un autre facteur peut entrer en jeu : le risque suicidaire.^{15, 17}

a) Evaluation de la sévérité de la dépression

Le niveau de gravité est avant tout basé sur des évaluations subjectives, que l'on ne peut standardiser.¹⁶

Plusieurs éléments peuvent être pris en compte comme l'intensité des symptômes, du risque suicidaire ou encore la présence de bipolarité.

Éléments pris en compte	Caractérisation de formes sévères ou difficiles
Éléments cliniques actuels	<ul style="list-style-type: none"> - Intensité des symptômes dépressifs (nombre de symptômes, échelles d'intensité...) - Présence et/ou intensité de syndromes spécifiques (mélancolie, endogénéité, symptômes psychotiques, etc.) - Intensité du risque suicidaire - Intensité des troubles associés (anxiété, addiction, etc.) - Refus de soins ou coopération insuffisante - Nécessité d'une hospitalisation
Éléments cliniques longitudinaux	<ul style="list-style-type: none"> - Chronicité - Résistance aux traitements - Récurrence élevée - Bipolarité - Troubles de la personnalité - Autres comorbidités psychiatriques
Autres facteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Stress psycho-sociaux intenses et durables - Comorbidités somatiques - Ages extrêmes (enfance et grand âge) - Intolérance ou contre-indications aux traitements

Tableau 2 : modalités de définition des dépressions sévères ou difficiles ¹⁶

Même s'il n'existe pas, à ce jour, de consensus dans la définition des critères de sévérité de la dépression, la mesure de la sévérité de la dépression peut s'effectuer à l'aide de classifications.

- Le CIM-10 définit 3 niveaux d'intensité : léger, modéré, sévère.

On retrouve dans cette classification des critères de sévérité comme la perte de l'estime de soi, l'autodévalorisation, la culpabilité, les gestes suicidaires.

Cette classification reprend également des symptômes somatiques (ex : perte de poids, anhédonie, ralentissement psychomoteur).

En cas d'épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques, nous retrouvons en plus des idées délirantes, une stupeur, un ralentissement psychomoteur ou encore des hallucinations.¹⁶

Des critères de sévérité apparaissent également dans les échelles bidimensionnelles : MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) et la BDI (Beck depression Inventory). Ces échelles ont une bonne sensibilité au changement, pour permettre la mesure de l'amélioration des symptômes.¹⁶

La plupart d'entre elles comporte des items caractérisant une dépression sévère.

Pr exemple, la MADRS contient des items qui permettent de décrire un syndrome mélancolique :

- Grande lassitude
- Incapacité à lire ou avoir une conversation sans difficulté
- Idées délirantes, auto-accusations absurdes.

Un score de MADRS > 30 ou 34 indique une dépression sévère et <10 indique une rémission de la dépression.^{16,19}

Les échelles les plus utilisées, notamment HDRS, sont contestées.

Pour y remédier, des auteurs ont développé d'autres échelles, notamment une échelle pour mesurer la mélancolie. Il s'agit de l'échelle de Bech et Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS).¹⁶

Échelles	Notes extrêmes	Dépressions légères	Dépressions sévères
MADRS	0 à 60	> 20	> 30 ou 34
HDRS-17	0 à 54	> 17	> 25 à 30
BDI-13	0 à 39	> 7	> 16
BRMS	0 à 44	> 5	> 15

Tableau 3: Scores seuils des principales échelles de dépression¹⁶

Nous reviendrons plus tard sur ces échelles, importantes dans l'évaluation de l'évolution de la maladie.

D'autres outils permettent de mesurer la sévérité sur une dimension particulière¹⁶:

- l'Échelle de Ralentissement Dépressif (ERD) de Widlöcher

Elle mesure les symptômes du ralentissement psychomoteur. C'est un critère important de définition des états dépressifs sévères, il est ciblé par les antidépresseurs.

- les Echelles de Newcastle

Leur objectif est de poser un diagnostic étiologique (endogène/réactionnel) et de donner un score prédictif de réponse à la sismothérapie. Cette échelle est encore très contestée car les hypothèses n'ont pas été confirmées, dans de nombreuses études.

- l'Échelle CORE de Parker

Celle-ci permet de faire le diagnostic de mélancolie, en évaluant ces critères : ralentissement, non interactivité, agitation.

La mélancolie peut conduire à un acte suicidaire mais répond très bien aux traitements biologiques.

A l'inverse, une dépression peu intense sans mélancolie peut être insensible au traitement et peut conduire à un suicide.¹⁶

Recherche de troubles de la personnalité

E.Corruble stipule que le facteur de vulnérabilité le plus important aux dépressions sévères est la présence d'une pathologie de la personnalité associée.¹⁸

Les troubles de la personnalité concernent¹⁸ :

- le contrôle des impulsions
- le fonctionnement interpersonnel
- l'affectivité (réponse émotionnelle)
- la cognition (visions de soi, d'autrui et des évènements).

Ces troubles concernent un nombre important de patients¹⁸:

- 20 à 50% des patients déprimés hospitalisés
- 50 à 85% des patients déprimés ambulatoire

La comorbidité entre troubles de la personnalité et dépression représente un indice de sévérité.

Cela est appuyé par des caractéristiques propres aux patients dépressifs avec troubles de la personnalité :

- ils sont plus jeunes lors du premier épisode dépressif majeur. Ainsi le nombre de récurrences est plus important et les épisodes sont de plus en plus sévères
- leur soutien social est moins important
- leurs conditions de vie sont plus instables. Ils sont plus souvent célibataires, divorcés ou face à des difficultés professionnelles
- ils sont plus souvent hospitalisés
- ils ont plus de symptômes et les symptômes sont d'intensité plus importante
- les idées et gestes suicidaires sont plus importants
- ils ont un risque plus important d'association à d'autres comorbidités (ex : addictives)
- ils sont moins observants
- ils ont une réponse diminuée aux traitements biologiques

L'existence d'un trouble de la personnalité diminue la réponse aux antidépresseurs et à l'électroconvulsivothérapie (ECT).

S.Mouchabac considère que les troubles de la personnalité ne sont pas associés à une sévérité initiale mais renseignent sur une évolution défavorable possible. Il en est de même pour ces critères : antécédents d'Episode Dépressif Majeur, antécédents de tentatives de suicide, antécédents familiaux psychiatriques.¹⁵

Cette partie montre qu'il n'existe pas de définition formelle des notions de gravité de la dépression. Il n'existe pas de scores prédictifs suffisamment précis pour les pathologies psychiatriques. L'évaluation de la sévérité est une des notions les plus complexes de la clinique de la dépression. Etudier l'épidémiologie, la psychopathologie, la biologie peuvent constituer une aide au diagnostic.

b) Conséquences et qualité de vie

La dépression sévère conduit à un handicap dans tous les domaines : familial, social et professionnel.^{6,17}

La dépression est une des affections les plus lourdes. Elle a un grand impact sur l'espérance et/ou la qualité de vie.¹⁶

Le malade exprime une souffrance et présente des troubles fonctionnels. Il a des troubles cognitifs et motivationnels, une absence de réactivité de l'humeur aux circonstances.

Cela conduit à des arrêts de travail, des hospitalisations, des aides matérielles et sociales lourdes.¹⁶ Il y a également des conséquences économiques du fait d'une productivité diminuée au travail et d'un absentéisme grandissant.¹⁷

Le patient dépressif sévère ne peut interpréter les expressions ou émotions d'autrui. Ceci impacte leurs interactions sociales. En effet, la reconnaissance des expressions faciales est vitale pour le relationnel. Dans une étude, les patients devaient distinguer des situations réelles (personnes ayant une émotion réelle) de situations jouées (visages jouant une émotion) de situations neutres. Le test a été réalisé dans une situation joyeuse, triste ou de frayeur.

Les patients n'ont pas eu de difficultés à reconnaître chaque situation dans le cas d'une émotion heureuse ou de peur. En revanche, ils montraient des difficultés à distinguer un visage joué, neutre ou réel dans le cas d'une émotion triste. Cela montre la vision négative de l'environnement chez le patient dépressif sévère. Un visage neutre sera plutôt interprété comme un visage triste. Dans ce test, la spécificité à la tristesse s'explique par la pertinence de cette émotion dans la symptomatologie de la dépression.²⁰

Le pronostic vital est en jeu, le risque suicidaire est élevé : il est 13 à 30 fois supérieur à celui de la population générale. 40 à 80% des 140 000 tentatives de suicide par an concernent des dépressifs.⁶

Le suicide concerne surtout⁶:

- le sujet jeune : 2^{ème} cause de décès chez les 15-24 ans et 1^{ère} cause de décès chez les 25-34 ans
- la personne âgée
- l'homme

Il existe une corrélation entre sévérité des symptômes et handicap psychosocial.¹⁷

Finalement, en plus de la sévérité des symptômes chez les patients dépressifs sévères, ils ont plus de risques de rechutes et moins de chances de rémission spontanée.²¹

Il est donc important de considérer la dépression comme une maladie à part afin d'apporter au patient un traitement adapté.

3) Evaluation de l'évolution de l'épisode dépressif

a) L'objectif du traitement antidépresseur: atteinte de la rémission

Le but de la prise en charge est que le patient puisse être lui-même à nouveau et retrouver sa vie d'avant.

Nous pouvons suivre l'évolution d'un épisode dépressif grâce à la courbe de Küpfer, présentée précédemment.⁴ L'objectif est que l'humeur revienne au seuil normal et donc que le patient atteigne la rémission complète (disparition des symptômes de la dépression). On établit un lien entre les symptômes résiduels et des facteurs péjoratifs pour le patient :

- rechutes précoces : les patients dépressifs avec symptômes résiduels rechuteraient trois fois plus rapidement que les patients asymptomatiques²²
- intervalles plus courts entre les crises de dépression²³
- élévation soutenue du risque de suicide²³
- recours accru aux services médicaux²³
- chronicité²³

Lors d'une dépression sévère, le patient est généralement sous antidépresseur. Une fois la rémission complète atteinte, il est important d'entamer une phase de consolidation du traitement antidépresseur pendant une durée de 16 à 20 semaines⁶. Elle a pour objectif de diminuer le risque de rechute. Les patients chez lesquels la sévérité des symptômes s'atténue mais qui ne sont pas asymptomatiques risquent de développer une rechute (du même épisode), une récurrence (un nouvel épisode, voire une chronicisation de la dépression).⁶

b) Les échelles d'évaluation

Il existe plusieurs échelles dimensionnelles ayant un avantage commun : bonne sensibilité au changement. Cela permet d'évaluer, après traitement, une amélioration des symptômes.¹⁶

Elles ne définissent pas de sous-types de dépression de manière qualitative (comme le DSM-V-TR et le CIM 10).

La majorité des échelles prennent en compte des critères de dépression sévère.

Echelles d'hétéro-évaluation

- Echelle de Hamilton HAMD-17 ou HDRS

Pour faciliter l'étude de la résolution symptomatique sous traitement antidépresseur, on peut utiliser l'échelle d'évaluation symptomatique de dépression de Max Hamilton. C'est une échelle d'hétéro-évaluation qui mesure l'importance globale de la symptomatologie, à 17 items²⁴ (cf : *Annexe 2 : échelle HAMD ou HDRS*¹⁹). Au départ, elle comportait 21 items mais Hamilton a considéré que les 4 derniers items étaient non communs et ne reflétaient pas la sévérité de la dépression. Ces derniers étaient : la variation diurne, la dépersonnalisation, les symptômes de paranoïa et les symptômes obsessionno-compulsifs.¹⁹

Elle prend en compte les symptômes psychiques et physiques de la dépression et fournit un score de sévérité de la dépression :

Score < 6 : pas de dépression

Score compris entre 7 et 17 : dépression légère

Score compris entre 18 et 24 : dépression modérée

Score > 24 : dépression sévère¹⁹

La réponse au traitement, définie comme une réduction de 50% ou plus de la sévérité des symptômes par rapport à l'évaluation établie avant l'instauration du traitement, constitue la mesure d'efficacité utilisée le plus souvent dans les études cliniques portant sur des antidépresseurs.²³

On considère que le patient a atteint le stade de rémission lorsque le score est inférieur à 8.²⁵

C'est une échelle fiable mais le temps d'administration est long : de 20 à 30 minutes. Elle est difficilement utilisable en consultation²⁴.

Pour palier à ce problème, nous pouvons utiliser l'échelle HAMD-7.

- Echelle HAMD-7

C'est la première échelle d'évaluation de la dépression qui est rapide à utiliser. L'utilisation clinique de l'échelle HAMD-7 (cf *Annexe 3 : échelle HAMD 7*²³) peut permettre de mesurer quantitativement la sévérité des symptômes dépressifs, l'efficacité des antidépresseurs et la rémission de la pathologie.

Une corrélation entre les échelles HAMD-17 et HAMD-7 a été montrée par une étude publiée dans le *Canadian Medical Association Journal*.²³

Cette corrélation est prouvée au niveau de l'estimation de la sévérité des symptômes dépressifs et de la rémission des symptômes dépressifs chez les patients qui suivent une pharmacothérapie.

L'étude a été réalisée avec plusieurs médecins. Ils étaient globalement satisfaits et le temps d'administration de l'échelle était de 3 à 4 minutes pour 85 % des médecins répondants.

Avec cette échelle, on peut dire que le patient a atteint le stade de rémission lorsque le score HAMD-7 est inférieur ou égal à 3. Pour un score supérieur, le patient présente une réponse nulle ou partielle.²³

- Echelle de Montgomery-Asberg (MADRS)

L'échelle MADRS évalue la gravité des symptômes dans divers domaines tels que sommeil, appétit, humeur, fatigue et idées suicidaires (cf *Annexe 4 : échelle MADRS*¹⁹).²⁶

L'avantage est que c'est une échelle courte (10 items).¹⁹ Elle inclut des items décrivant des symptômes de dépression sévère. Elle permet notamment de coter les éléments d'un syndrome mélancolique, en suivant les items : difficulté de concentration, lassitude, pensées pessimistes.¹⁶

Echelle d'auto-évaluation

L'avantage de ces échelles est le gain de temps et le fait qu'il n'y a pas de nécessité de formation du personnel.¹⁹

- Echelle DSSS

Le patient peut utiliser l'échelle DSSS (cf *Annexe 5 : échelle DSSS*²⁷) pour suivre l'évolution de ses symptômes après l'initiation du traitement. Cette échelle prend en compte un spectre large de

symptômes de la dépression : les symptômes psychiques et les symptômes physiques. Au cours des semaines, le patient peut évaluer l'intensité de ces symptômes et en discuter avec son médecin.

Cette échelle est composée de 22 items, répartis en deux sous-groupes²⁷ :

- la sous-échelle de dépression (*Depression Subscale DS*) à 12 items

- la sous-échelle somatique (*Somatic Subscale SS*) à 10 items. Celle-ci regroupe 5 items relatifs aux douleurs.

L'échelle DSSS présente plusieurs avantages²⁷ :

1) Elle permet de suivre différentes dimensions de la dépression pendant le traitement (sévérité de la dépression et symptômes somatiques). De nombreux items réfèrent aux symptômes somatiques. Ces symptômes sont importants car ils peuvent masquer le diagnostic de la dépression. De plus, les symptômes résiduels, qui peuvent augmenter le risque de rechute, sont souvent des symptômes somatiques.

Une majorité de ces items est associée à une dépression plus importante, une diminution de la qualité de vie, de la réponse au traitement et du pronostic de la maladie.

A contrario, les échelles conventionnelles incluent rarement les symptômes somatiques.

Ex : les échelles les plus utilisées pour évaluer la dépression : HAMD et MADRS.

HAMD-17 :

Elle comporte 8 items sur les symptômes somatiques mais 6 font référence aux symptômes neurovégétatifs tels qu'insomnie, perte de poids, perte d'appétit, diminution de la libido. Et seulement 2 items font référence aux douleurs associées à la dépression.

MADRS :

Cette échelle comporte 2 items pour les symptômes végétatifs, qui sont diminution d'appétit et insomnie, et aucun pour les symptômes douloureux.

Ces deux échelles incluent peu de symptômes somatiques. L'échelle DSSS peut surmonter ce manque.

- 2) Chaque item ne renvoie qu'à un symptôme, ce qui permet de mieux contrôler chacun d'entre eux. Ce design facilite la surveillance des symptômes somatiques des patients pendant le traitement.
- 3) Elle est simple d'utilisation et est utilisée par le patient lui-même.

La corrélation entre les scores de l'échelle DSSS et de l'échelle HAMD a été démontrée.²⁷ Cette échelle peut ainsi être utilisée facilement par le patient pour suivre l'évolution de sa maladie.

- Autres échelles

Il existe une autre échelle d'auto-évaluation : l'échelle MADRS-S. Elle a 9 items (vs 10 items pour l'échelle d'hétéroévaluation MADRS). Cette échelle évalue bien le changement sous traitement et permet un gain de temps par rapport aux autres échelles.³ Cependant une étude a démontré que les scores de l'échelle MADRS et MADRS-S sont similaires mais non identiques. Cela peut notamment s'expliquer par une différence d'interprétation entre médecin et patients. Cette étude conclut tout de même en disant que l'échelle MADRS-S peut être utilisée pour évaluer une tendance générale de réponse au traitement.²⁸

Il existe l'échelle BDI : Beck depression inventory (*cf Annexe 6 : échelle BDI* ²⁹). C'est une échelle divisée en 13 items. Le score varie de 0 à 39. La dépression est sévère lorsque le score est supérieur à 16. 2 items reportent à la fatigue et à l'appétit mais aucun ne fait référence aux symptômes physiques douloureux.²⁹

Il existe également l'échelle Quick Inventory of depressive symptomatology (QIDS). Il s'agit d'une échelle d'hétéro et autoévaluation à 16 items.³

Enfin, il existe des échelles spécifiques à certains types de patients³:

- Patient âgés : dépistage via la Geriatric Depression Scale (GDS). Celle-ci prend en considération le fonctionnement global.
- Patients en post-partum : dépistage dans les 6 semaines avec l'échelle d'Edinburgh

Tableau 7. Scores acceptés et changements cliniquement significatifs au sein des échelles validées pour l'évaluation de la sévérité et le suivi d'une dépression
 (Adapté de www.ids-qids.org/index2.html, University of Pittsburgh epidemiology data center).
 NB: la gradation n'est pas synonyme de celle de la CIM-10!

	Echelles					
		BDI-II	HDRS-17	QIDS-C/SR-16	PHQ-9	MADRS
Type d'évaluation		Auto	Hétéro	Auto/hétéro	Auto	Hétéro
Temps de passation		5-10 min	15-30 min	5-10 min	5-10 min	15 min
Nombre d'items		21	17	16	9	10
Sévérité de la dépression	Rémission	≤ 9 points	≤ 7 points	≤ 5 points	≤ 4 points	≤ 10 points
	Léger	10-18	8-15	6-10	5-9	11
	Modéré	19-29	16-26	11-15	10-14	12-19
	Sévère	30-63	27-50	16-20	15-19	29-34
	Très sévère			21-27	20-27	35-60
Changement significatif		± 5 points	± 5 points	?	± 5 points	± 13%

Tableau 4: Scores acceptés et changements cliniquement significatifs au sein des échelles validées pour l'évaluation de la sévérité et le suivi d'une dépression ³

II. Prise en charge pharmacologique: les antidépresseurs

1) L'implication des médiateurs dans la symptomatologie de la dépression

a) Rappel sur la neurotransmission

Notre cerveau est constitué de plus de 100 milliards de neurones. Ce sont des cellules qui se transmettent des messages via des influx nerveux.³⁰

Le neurone comprend ³¹:

- un soma, qui contient le noyau
- des dendrites, qui entourent le soma
- un axone, qui peut mesurer de quelques microns à plus d'un mètre de long pour certains neurones de la moëlle épinière

- de boutons synaptiques, qui se connectent chacun avec la dendrite d'un autre neurone. On appelle cette connexion la « synapse ». Il peut y avoir 10000 boutons par neurone.

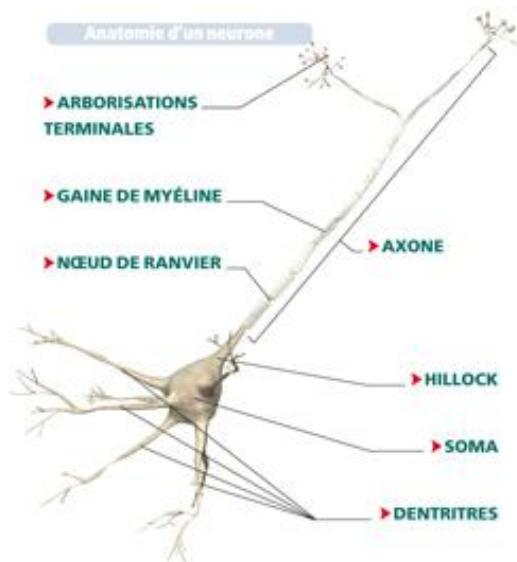


Figure 5 : Anatomie du neurone³¹

Le message démarre des dendrites, traverse l'axone et arrive au bouton synaptique. Il doit alors passer au neurone suivant via une synapse. Jusqu'ici le message était électrique mais il prend une forme chimique dans la synapse pour atteindre le neurone voisin.³⁰

L'influx nerveux induit la sécrétion de substances chimiques : les neurotransmetteurs. Ces derniers sont libérés dans la synapse et atteignent le dendrite du neurone voisin, ils se fixent sur des récepteurs spécifiques. Ce message chimique est ensuite retransformé en message électrique à l'intérieur du neurone post-synaptique. C'est ainsi que se transmet le message de neurone en neurone.³⁰

Ainsi, on distingue quatre phases dans cette neurotransmission³⁰:

- la synthèse du ou des neurotransmetteur(s) dans le neurone, avant la synapse
- la libération du ou des neurotransmetteur(s) dans la synapse
- la liaison du ou des neurotransmetteur(s) sur le récepteur du neurone post-synaptique
- la recapture du ou des neurotransmetteur(s) par le neurone émetteur, leur inactivation ou leur dégradation.

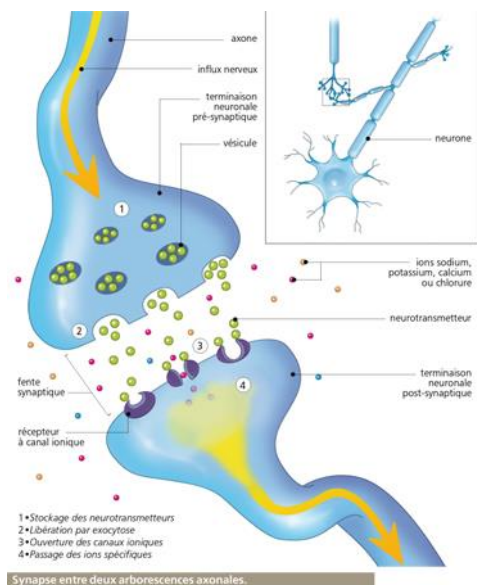


Figure 6 : Neurotransmission ³¹

b) Anomalies lors d'un épisode dépressif majeur

Lors d'une dépression, il y a des modifications dans la « chimie cérébrale » avec des anomalies dans la fabrication, la transmission et la régulation des neurotransmetteurs (dont la sérotonine, 5HT, et la noradrénaline, NA) qui sont indispensables au bon fonctionnement psychique et physique.¹⁰

Les arguments appuyant l'implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression proviennent : d'analyses cérébrales post-mortem, d'études pharmacologiques et de l'imagerie cérébrale.³²

Par exemple, une perturbation du système sérotoninergique est trouvée chez les patients décédés par suicide.³²

La plupart des symptômes dépressifs résulteraient de ces dysfonctionnements au niveau des voies sérotoninergiques et noradrénergiques.

La complexité et l'interdépendance de ces deux systèmes, sérotoninergique et noradrénergique rendent difficile l'interprétation de l'influence de chacun dans la dépression. D'autant plus qu'ils interagissent également avec le système dopaminergique.

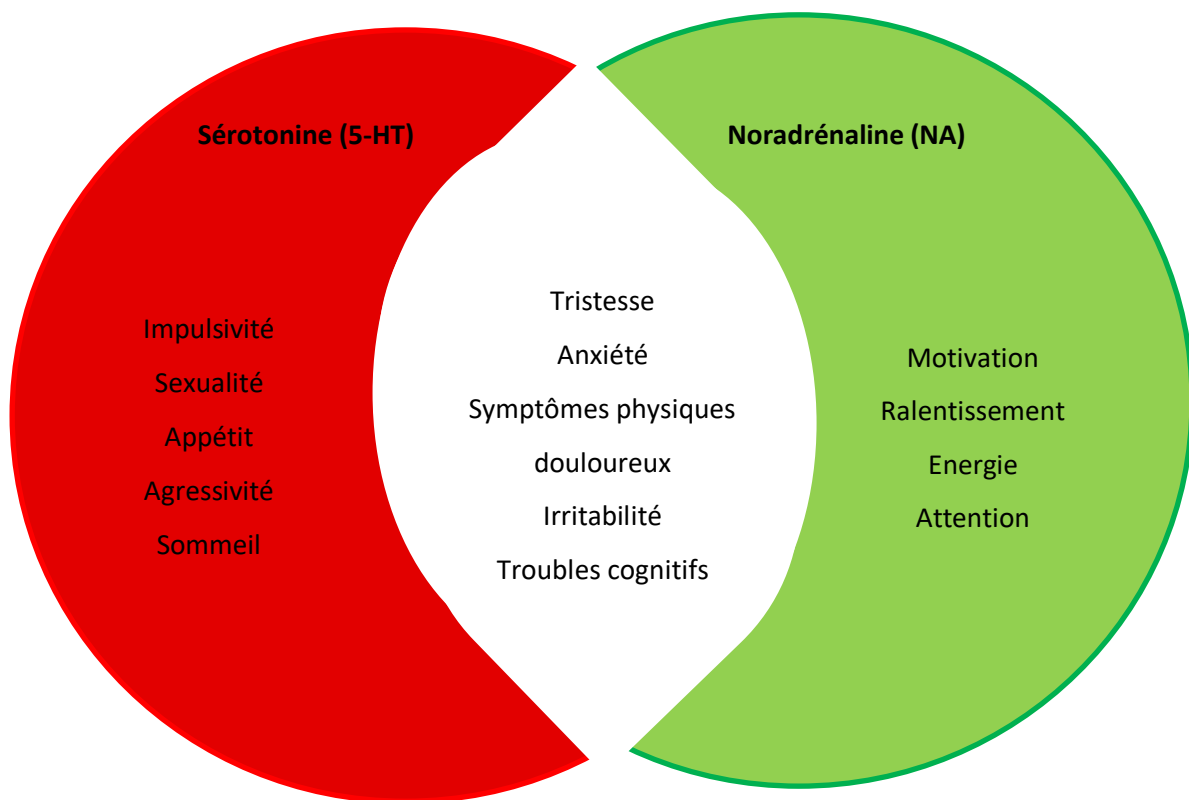


Figure 7 : Implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression ^{33,34}

Les antidépresseurs agissent en corrigeant ces perturbations.

c) Une hypothèse neurotrophique de la dépression

Présentation du BDNF

Le BDNF, ou Brain-Derived Neurotrophic Factor, est un médiateur qui a un rôle dans la survie des neurones, et la plasticité des neurones dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques dans le système nerveux central.³⁵

Le BDNF peut agir via différents mécanismes, notamment une communication au niveau synaptique comme les neurotransmetteurs³⁵:

Les multiples effets de BDNF sur les neurones supportent l'idée que son dysfonctionnement peut contribuer à l'apparition de désordres psychiatriques, comme la dépression.³⁵

Le BDNF et la dépression

Le BDNF est présent dans le sérum et le plasma.³⁶

Des études ont mis en évidence une corrélation entre les taux de BDNF et le développement d'une dépression.^{35,36,37}

En effet, le taux de BDNF est diminué chez les patients dépressifs. Et ce taux varie différemment selon le profil de l'EDM³⁶ :

- ce taux est inférieur chez les patients ayant des épisodes récurrents par rapport aux patients vivant le premier épisode
- il est également inférieur chez les patients à composante suicidaire versus non suicidaire
- au contraire le taux de BDNF augmente avec le traitement antidépresseur. Cela a été démontré à l'aide d'études post-mortem sous traitement antidépresseur. Cette augmentation varie en fonction de la région cérébrale, de la durée du traitement et des caractéristiques pharmacologiques du traitement.³⁷ Dans une étude, l'augmentation des taux de BDNF dans le sérum a été observée à différents moments du traitement:
 - à 5 semaines et à 6 mois pour la Sertraline
 - à 6 mois seulement avec la Venlafaxine

La Sertraline normalise presque les taux de BDNF dans le sérum après 5 semaines et à 6 mois de traitement alors que la Venlafaxine ne montrait un effet significatif qu'après une longue période de traitement. En revanche l'effet de l'Escitalopram sur ces taux est beaucoup plus faible.³⁷

De plus, des études ont montré une corrélation négative entre taux de BDNF et score HDRS. Une augmentation du taux de BDNF (dans le plasma et le sérum) correspond à une rémission des symptômes dépressifs.

Ainsi, le BDNF a un rôle important dans le fonctionnement neuronal et est impliqué dans la symptomatologie de la dépression.^{36,37}

Pharmacologie ³⁸ :

Pour exercer son effet, le BDNF se fixe sur un récepteur tyrosine kinase : le récepteur TrkB. La majorité des effets neuronaux dus au BDNF sont médiés par ces récepteurs.

Il existe 3 isoformes de ce récepteur :

- un récepteur entier (full length catalytic receptor, TrkB-FL). Ce récepteur contient un domaine tyrosine kinase intracellulaire qui véhicule les messages. Il est exclusivement exprimé dans le système nerveux central. Le BDNF est synthétisé au niveau pré-synaptique puis se fixe au récepteur avant d'être inactivé puis recyclé. La liaison du BDNF au récepteur conduit à une dimérisation du récepteur, une phosphorylation, et une activation du domaine tyrosine kinase intracellulaire. Puis une cascade de transduction du signal induit des réponses biologiques.
- deux récepteurs tronqués : TrkBT1 et TrkBT2, sans activité tyrosine kinase intracellulaire.

Leur fonction physiologique n'est pas claire mais ils pourraient agir comme des ligands qui régulent la présence des neurotrophines.

Un traitement antidépresseur chronique induit une augmentation des taux de BDNF et de l'expression de son récepteur TrkB. L'activation de ce récepteur est essentielle pour observer un effet antidépresseur.

Le taux de BDNF est lié aux taux de noradrénaline et sérotonine. Ces deux neuromédiateurs sont importants dans la modulation de BDNF. Le taux de BDNF n'est pas augmenté si la transmission noradrénergique et sérotoninergique est bloquée.

Le BDNF et les rythmes circadiens

Des facteurs régulateurs de l'horloge biologique sont impliqués dans les cycles veille/sommeil. Des troubles du sommeil peuvent apparaître. Cela s'explique par une désynchronisation de ces rythmes circadiens. Si cette désorganisation perdure, un épisode dépressif peut apparaître. Par exemple une personne dépressive présente des symptômes communs avec des personnes travaillant de nuit : troubles de la concentration et de la mémoire, fatigue, perturbation du sommeil, irritabilité.³⁹

Le manque de sommeil a un effet négatif sur la plasticité neuronale, notamment en augmentant le stress.⁴⁰

Le BDNF et le récepteur TrkB sont impliqués dans les rythmes circadiens.³⁸

L'effet antidépresseur de la thérapie du manque de sommeil est corrélé avec une élévation rapide du taux de BDNF chez les patients dépressifs.⁴⁰

2) Le marché des antidépresseurs

Sous traitement antidépresseur, le patient traverse plusieurs phases.⁴

Il va d'abord ressentir une amélioration après deux à quatre semaines.

Puis vient l'étape de la convalescence. Le malade commence à se sentir mieux et à redevenir « normal », il peut reprendre ses activités. Cette étape est atteinte au bout de deux mois de traitement environ.

Quand le patient atteint la guérison, vient alors la phase de consolidation, dont le but est de prévenir les récurrences. Cette phase dure 4 à 12 mois.

Ainsi, la durée totale moyenne d'un épisode dépressif majeur est de 6 mois à un an.

Ensuite, l'arrêt du traitement se fait progressivement, pour éviter le risque de rechute et l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Les antidépresseurs sont le traitement pharmacologique de référence pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.⁴¹

Aujourd'hui, une vingtaine d'antidépresseurs sont commercialisés en France.⁴¹

Les antidépresseurs sont répartis en plusieurs familles selon leur mode d'action ou leur structure chimique. Certains agissent sur les systèmes monoaminergiques. D'autres ont une approche thérapeutique différente. C'est le cas de Valdoxan et Brintellix que nous verrons par la suite.⁴¹

a) Les classes agissant sur les systèmes monoaminergiques

Les imipraminiques

Les imipraminiques, ou tricycliques, sont les premiers antidépresseurs à avoir été commercialisés. Ils ont longtemps été utilisés car ils sont très efficaces malgré une tolérance moyenne. Cependant leur effet apparaît tardivement (15-20 jours).

Ils inhibent la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine par le neurone émetteur. Leurs taux sont alors augmentés dans la synapse.

Ces molécules présentent de nombreux effets indésirables en raison de leur action antihistaminique et anticholinergique.

Durant les premiers jours, ces médicaments entraînent une sédation, qui peut être bénéfique, une confusion ou une diminution de la coordination motrice.

D'autres effets secondaires peuvent apparaître comme des réactions anxieuses, des levées d'inhibition, des troubles du sommeil, une sécheresse buccale, une constipation ou encore des troubles de la vision, des problèmes sexuels...

Les intoxications par ces molécules peuvent avoir des conséquences graves voire fatales puisqu'elles peuvent notamment provoquer la mort subite.

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs. Cette association peut engendrer un syndrome sérotoninergique (symptômes pouvant entraîner le décès). Les autres contre-indications sont les troubles sévères de la conduction cardiaque, les hypertrophies et adénomes prostatiques le glaucome par fermeture de l'angle, l'hypersensibilité à l'un des produits.⁴²

Seul l'ANAFRANIL est générique. Voici ci-dessous quelques uns d'entre eux.⁴¹

DCI	Spécialité	Laboratoire
Clomipramine	ANAFRANIL	SIGMA TAU
Amitriptyline	LAROXYL	GERDA / TEOFARMA
Imipramine	TOFRANIL	AMDIPHARM

Tableau 5 : Les imipraminiques⁴¹

Les IMAO

La MAO (monoamine oxydase) est une enzyme qui dégrade les neurotransmetteurs. La MAO A dégrade la NA et la 5HT. La MAO B, quant à elle dégrade la phényléthylamine.

L'effet antidépresseur est dû à l'inhibition de la MAO-A. C'est pourquoi il existe des IMAO sélectifs de cet enzyme.

Ces enzymes produisent une augmentation des taux de 5HT, NA et dopamine. Cela peut conduire à un relargage de tyramine, qui peut mener à une augmentation de la pression artérielle importante.

Les IMAO non sélectifs, comme l'iproniazide, inhibent plusieurs enzymes. Cela entraîne des interactions médicamenteuses.

En raison du blocage de la dégradation des catécholamines, les effets indésirables sont nombreux : accès hypertensifs, hypotension orthostatique, effets atropiniques (sécheresse buccale, constipation...).

Ils sont contre-indiqués avec les autres antidépresseurs, la réserpine ou encore les sympathomimétiques. Et il ne faut pas les associer aux aliments riches en tryptophane ou tyramine.

Les IMAO non sélectifs ont une efficacité comparable à celle des tricycliques mais leur maniement est délicat, comme nous venons de le voir. Ils sont peu utilisés en France.

Les IMAO A, comme le moclobémide, sont sélectifs. Ils inhibent spécifiquement les MAO A. Cela réduit le risque d'interactions médicamenteuses et alimentaires. Leur maniement est plus facile et la tolérance est meilleure.

Les effets indésirables sont des troubles digestifs, des vertiges, céphalées, levées d'inhibition psychomotrice ou exceptionnellement des hépatites sévères.

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs, le dextrométorphan, la péthidine, le tramadol et le sumatriptan.⁴²

DCI	Spécialité	Laboratoire
Moclobémide	MOCLAMINE	BIOCODEX
Iproniazide	MARSILID	PRIMIUS LAB

Tableau 6 : Les IMAO ⁴¹

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ces molécules ne sont pas plus efficaces que les tricycliques mais ont été développées pour diminuer les effets indésirables.

Ils agissent en inhibant la recapture de la sérotonine, augmentant ainsi ses taux dans la synapse.

Ces traitements ont un délai d'action plus court que les tricycliques et présentent une toxicité moindre s'il y a surdosage.

Les effets indésirables sont spécifiques à chaque molécule. Ce sont généralement des nausées, vomissements ou encore anorexie et constipation.

En cas de surdosage ou d'interaction entraînant un syndrome sérotoninergique, il faut un arrêt immédiat du traitement.

Ces médicaments sont contre-indiqués avec d'autres produits sérotoninergiques. Et toute association avec des tricycliques, anticonvulsivants, antipsychotiques et benzodiazépine est déconseillée.⁴²

Les antidépresseurs de cette classe sont tous génériques à ce jour.⁴¹

DCI	Spécialité	Laboratoire
Escitalopram	SEROPLEX	LUNDBECK
Citalopram	SEROPRAM	LUNDBECK
Fluoxétine	PROZAC	LILLY
Fluvoxamine	FLOXIFRAL	ABBOTT
Paroxétine	DEROXAT DIVARIUS	GLAXOSMITHKLINE
Sertraline	ZOLOFT	PFIZER

Tableau 7 : Les ISRS⁴¹

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Ces molécules inhibent la recapture de la 5HT et de la NA.

Le minalcipran est bien toléré. Les effets indésirables sont des vertiges, accès de chaleur, vomissements, nausées, hypersudation.

La venlafaxine est également bien tolérée : nausées, somnolence et insomnie. Il reste un des médicaments les plus prescrits par les psychiatres en raison de taux de rémission satisfaisants. Il a été génériqué en 2009.

Les IRSN sont contre-indiqués avec les IMAO.⁴²

Comme vu plus tôt, les patients dépressifs peuvent somatiser et présenter des douleurs.

Seul Cymbalta® a prouvé son efficacité sur les symptômes physiques douloureux associés à la dépression.

Cymbalta® est un antidépresseur capable de traiter l'ensemble des symptômes de la dépression aussi bien psychiques que physiques (dont physiques douloureux) grâce à une action puissante et équilibrée sur la sérotonine et la noradrénaline.

Comme vu précédemment, cela est important car les symptômes physiques douloureux sont souvent des symptômes résiduels. Ceux-ci favorisent la récurrence.

Eux aussi sont tous génériqués.⁴¹

DCI	Spécialité	Laboratoire
Duloxétine	CYMBALTA	LILLY
Minalcipran	IXEL	Pierre FABRE
Venlafaxine	EFFEXOR	PFIZER

Tableau 8 : Les IRSN⁴¹

b) Les autres antidépresseurs

Ces antidépresseurs ont des particularités propres à chacun :

- La miansérine est un antagoniste des récepteurs 5HT₂, 5HT₁ et alpha.
- La tianeptine agit par la voie sérotoninergique
- La viloxazine agit par la voie noradrénergique

- La mirtazapine est un antagoniste alpha 2 présynaptique. Elle augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique et c'est un antagoniste des récepteurs 5HT2 et 5HT3.

Valdoxan et Brintellix ont aussi des modes d'action particuliers. Nous le verrons juste après.

Ils n'ont pas la toxicité des imipraminiques.

Les effets indésirables sont rares. Ce sont des effets gastriques (nausées, gastralgies, sécheresse buccale) ou neuropsychiques.

Des effets indésirables spécifiques graves sont à surveiller :

- Risque d'agranulocytose avec la miansérine
- Risque d'hépatite avec la tianeptine

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs et en cas de grossesse ou allaitement.

Les autres contre-indications ou conditions de maniement sont spécifiques :

- Miansérine : contre-indiquée en cas d'antécédents d'agranulocytose liés au produit. Diminution de la posologie chez le sujet âgé.
- Tianeptine : contre-indiquée en cas d'antécédents d'hépatotoxicité liés au produit. Diminution de la posologie chez l'insuffisant hépatique.⁴²

DCI	Spécialité	Laboratoire
Agomélatine	VALDOXAN	SERVIER
Miansérine	Génériques d'ATHYMIL	--
Mirtazapine	NORSET	MSD
Tianeptine	STABLON	SERVIER
Vortioxétine	BRINTELLIX	LUNDBECK

Tableau 9 : Les autres antidépresseurs ^{41,42}

c) Une nouvelle approche thérapeutique : le cas de Valdoxan

Pharmacologie

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs mélatoninergiques (MT1 et MT2) et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 dans les structures de la cognition et l'humeur.^{39,43,44}

Son activité mélatoninergique normalise les rythmes circadiens, ce qui a un effet bénéfique sur le sommeil. Les récepteurs MT1 et MT2 sont situés dans plusieurs zones cérébrales et notamment dans le noyau suprachiasmique. Celui-ci est influencé par l'alternance jour/nuit, qui entraîne la sécrétion de mélatonine. Celle-ci agit sur les récepteurs MT1 et MT2.³⁹

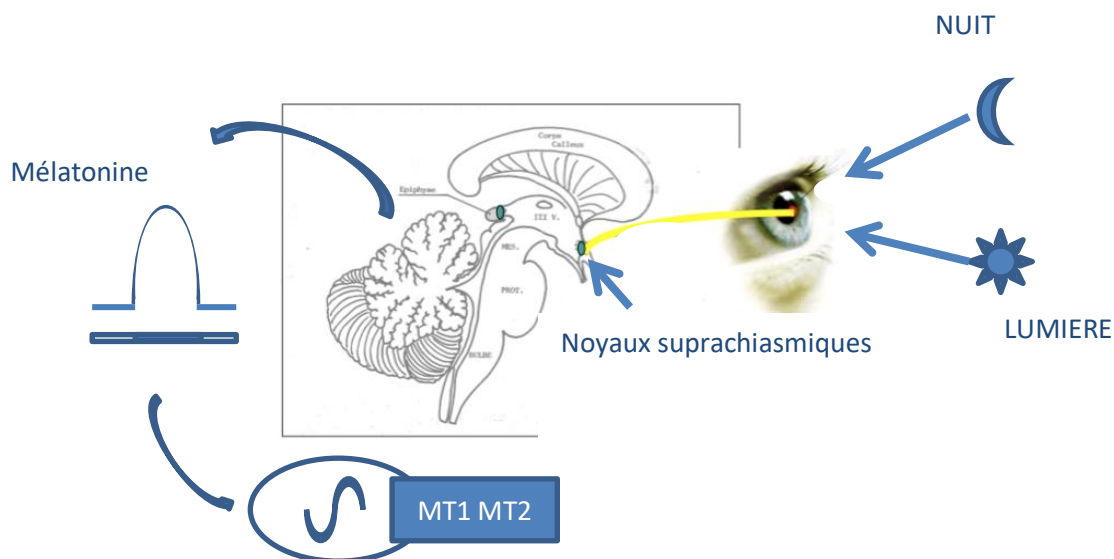


Figure 8: Rôle des noyaux suprachiasmiques (NSC) : l'horloge interne³⁹

L'agomélatine n'a pas d'effet sur la recapture des monoamines et n'a pas d'affinité pour les récepteurs alpha, beta adrénergiques, cholinergiques, histaminiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines.⁴⁵ La stimulation des récepteurs MT1/MT2 conduit à la resynchronisation des rythmes circadiens.⁴⁴ L'effet antagoniste sur les récepteurs 5HT2 augmente la libération de dopamine et noradrénaline dans les cortex frontal.^{43,45} En conclusion, l'effet sur les récepteurs 5HT2 confère les propriétés antidépressives en plus de l'action sur le rythme du sommeil induite par l'effet sur les récepteurs MT1 et MT2.³⁹

Valdoxan a aussi montré des effets sur la régulation du facteur BDNF.³⁹

Et une étude a montré que les effets rapides des antidépresseurs sur le sommeil sont liés à une élévation des taux de BDNF chez les patients dépressifs.⁴⁰

Valdoxan : « un antidépresseur stabilisateur du rythme circadien » :

L'activité antidépressive de Valdoxan s'explique par son action sur les neuromédiateurs et non sur MT1 et MT2.

Cependant des anomalies dans les rythmes circadiens peuvent conduire à la dépression. Si nous prenons l'exemple du travail posté, des personnes travaillant la nuit, elles présentent des symptômes communs avec la dépression : fatigue, perturbation du sommeil, troubles de la concentration et de la mémoire, dysphorie, irritabilité. En revanche elles ne présentent pas de douleur morale ou de ralentissement psychomoteur. Mais si ces facteurs, qui perturbent les rythmes circadiens, persistent, une dépression peut apparaître. Valdoxan, rétablissant ce rythme, on peut dire que c'est un « antidépresseur stabilisateur du rythme circadien ».³⁹

Les autorités ont reconnu l'efficacité de l'agomélatine versus des comparateurs actifs : fluoxétine, sertraline et venlafaxine. De plus, Valdoxan prévient la survenue des rechutes après 6 mois et un an de traitement. Ces résultats faisaient de Valdoxan un nouveau traitement prometteur. La HAS lui a ainsi attribué un SMR important et un ASMR IV, du fait que la bonne tolérance favorise l'adhésion au traitement.⁴⁶

Cependant Valdoxan a été réévalué quelques années plus tard. Les autorités ont attribué un SMR faible du fait de son efficacité modeste à court terme, du risque de toxicité hépatique grave et d'une efficacité non démontrée dans la prévention des rechutes. Ainsi Valdoxan est un traitement de deuxième intention et bénéficie d'un ASMR V.⁴⁷

Tolérance

Valdoxan a pour effets indésirables : céphalées, nausées, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques.⁴⁴ Comparé aux ISRS, il causerait moins de prise de poids, de problèmes sexuels, de syndrome de sevrage.⁴³

Il y a certaines précautions d'emploi à prendre ⁴³:

- des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients en début de traitement, à 6 semaines, à 12 semaines et à 24 semaines.
- de sérieuses réactions hépatiques, comprenant des hépatites cytolytiques et une augmentation des transaminases, ont été relevées.

Valdoxan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et ne doit pas être associé aux inhibiteurs puissants du CYP 1A2.⁴⁵

d) Le cas du Brintellix

Le Brintellix a lui aussi un mode d'action qui lui est propre.

Il bloque l'action de certains récepteurs de la sérotonine et a un effet stimulant sur d'autres. De plus, il bloque le transporteur de la sérotonine, ce qui augmente l'activité de la sérotonine.⁴⁸

L'efficacité de la vortioxétine a été évaluée à court terme versus placebo à travers 12 études. Ces études ont montré une supériorité de la vortioxétine sur l'amélioration de la dépression. On a constaté une diminution cliniquement pertinente des scores de dépression.

La vortioxétine n'a été comparée qu'à une seule molécule active : l'agomélatine. Dans cette étude, la vortioxétine a présenté une supériorité vs agomélatine sur la diminution des symptômes. Mais la différence n'est pas cliniquement pertinente. La commission aurait souhaité obtenir également des résultats versus venlafaxine et duloxétine.

A long terme, là encore le Brintellix a été comparé au placebo. Il a démontré une probabilité plus faible de rechute versus placebo.

A travers les études, les évènements indésirables les plus fréquents ont été les nausées. Il n'y a pas eu de différence, vs placebo, sur l'allongement QT et les évènements hépatiques ou rénaux. Il n'y a pas eu de mise en évidence de risque suicidaire.

Basée sur ces données, la commission a statué que le rapport efficacité / effets indésirables de la vortioxétine est moyen. Elle considère que le service médical rendu est modéré et qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.⁴⁹

Brintellix a été commercialisé en France début 2016. Il est maintenant remboursable à 30 % par l'assurance maladie.⁵⁰

3/ Critères de choix de l'antidépresseur en cas de dépression modérée à sévère

a) Les critères généraux

Devant le grand nombre de traitements antidépresseurs existants, le médecin fait son choix selon plusieurs critères⁵¹ :

Le profil de tolérance de la molécule

Ces médicaments présentent souvent des effets indésirables et des contre-indications.

Quelques exemples :

- les IMAO et les Tricycliques imipraminiques sont contre-indiqués en cas de pathologies cardiovasculaires. On préfère alors les ISRS
- les tricycliques imipraminiques sont contre-indiqués chez le sujet âgé en raison du risque d'effets anticholinergiques : risque de rétention aigüe d'urine sur une hypertrophie bénigne de la prostate, risque de confusion
- si le patient présente une insuffisance hépatique, on lui prescrit des ISRS de préférence

Le médecin adapte le traitement au profil patient pour que le médicament soit bien toléré et, par conséquent, que l'observance soit satisfaisante.

L'observance est le degré de concordance entre les recommandations des professionnels de santé et les comportements des patients.

Le profil clinique de l'épisode

La sévérité de l'épisode est définie en fonction de l'intensité des symptômes, de l'existence des idées suicidaires importantes et de l'existence de symptômes psychotiques.

Si l'épisode est sévère, les antidépresseurs recommandés sont les tricycliques, les ISRS et les IRSN. Les médicaments sérotoninergiques seront utilisés pour les patients présentant une impulsivité et un passage à l'acte.

Les antidépresseurs noradrénergiques sont préférés lorsqu'il y a un fort ralentissement psychomoteur et une anhédonie importante.

Les antécédents de réponse

On choisit une molécule qui a déjà été utilisée si elle a été bien tolérée par le patient. On regarde alors l'efficacité et la tolérance de la molécule sur les patients individuellement afin d'augmenter l'observance.

La comorbidité psychiatrique

On préférera par exemple un ISRS lorsqu'un patient présente un trouble anxieux.

Les habitudes de prescription et la subjectivité du médecin.

Le choix de prescription dépend de l'expérience, de la formation et du statut : profession en cabinet ou à l'hôpital.

Un autre aspect est pris en compte dans le choix thérapeutique, surtout lors d'un EDM sévère: le risque suicidaire en début de traitement. Celui-ci peut être réduit avec l'association de molécules sédatives en début de traitement.

Dès les premiers jours, le malade retrouve de la force et passe plus facilement à l'acte.

Face à ce risque, le suivi du patient en début de traitement est important, ainsi que le dépistage de facteurs de risques, comme la consommation de drogues.

b) Résultats d'étude

A travers les études, aucune différence d'efficacité n'a été relevée entre les ISRS et les tricycliques. Pour les patients hospitalisés, cependant, les tricycliques semblent plus efficaces que les ISRS. La dépression avec mélancolie est le type de dépression le plus susceptible de répondre positivement aux antidépresseurs. Tricycliques et IMAO seraient les plus efficaces pour ces types de dépression. Pour ce qui est de la tolérance, une méta-analyse a montré que les effets indésirables sont plus fréquents avec les ISRS (nausées, anorexie, diminution de la libido). Mais les tricycliques induisent des effets secondaires plus importants, en raison de l'activité anticholinergique : problèmes cardiaques, glaucomes, rétention urinaire.⁵²

Un seul groupe, celui du Dr I Kirsch, professeur en psychologie, a remis en question la pertinence clinique de l'efficacité des antidépresseurs.⁵² Dans une étude publiée en 2008, il a soutenu que les antidépresseurs avaient à peine plus d'effets que le placebo.⁵³ Il recommande plutôt des thérapies cognitives. Mais cela manque d'arguments.⁵² Le Dr A Gérard a contesté la méthodologie utilisée. Le Dr Kirsch aurait utilisé les résultats d'études négatives, dans lesquelles les antidépresseurs ont été initiés chez des dépressifs légers voire non dépressifs. Ces résultats ne sont pas recevables de son point de vue.⁵³ D'autres auteurs ont été tentés de suivre le Dr Kirsch mais il ressort des analyses que l'efficacité est cliniquement pertinente en cas de dépression sévère.⁵² Le Dr Kirsch reconnaît les effets des antidépresseurs dans le cas de dépressions caractérisées et sévères. Or, comme le dit le Pr Pelissolo, ce sont spécifiquement dans ces cas que les antidépresseurs sont recommandés. Et dans 60 à 70% des cas, les antidépresseurs sont efficaces et préviennent le risque de suicide.⁵⁴

Il faut bien prendre en compte que ces médicaments ont été approuvés par l'EMA et la FDA. Cela confirme la pertinence clinique de l'effet antidépresseur.⁵²

Les études montrent également que l'approche psychothérapeutique a plus ou moins la même efficacité que les traitements antidépresseurs dans la dépression légère à modérée. La psychothérapie peut être une alternative aux médicaments pour ces patients. Cela est d'ailleurs repris par les recommandations de l'APA (European Psychiatric Association) ou les recommandations

allemandes. Aujourd'hui, nous manquons de données sur les bénéfices d'une combinaison antidépresseur/psychothérapie. Mais cette combinaison semble pertinente en cas de dépression sévère.⁵²

c) Les recommandations

Le NICE recommande les traitements antidépresseurs pour les dépressions modérées à sévères. Pourtant les dépressifs légers ne doivent pas être sous-estimés. Ils peuvent présenter un risque de suicide, de résistance au traitement (résistance qui augmente avec le temps écoulé avant l'initiation). En revanche, l'APA (American Psychiatric Association) et le WFSB (World Federation of Societies of Biological psychiatry) recommandent les antidépresseurs pour tous les stades de gravité de la dépression.⁵²

En cas d'épisode dépressif modéré à sévère, l'HAS recommande en première intention (du fait de la meilleure tolérance) : ISRS, IRSN ou un antidépresseur de la classe « autres » (comme valdoxan ou brintellix).⁴⁹

Afin de conclure sur le choix du traitement pour les dépressions sévères, nous pouvons nous reporter aux recommandations de l'ANSM. L'Agence recommande en première intention un ISRS ou IRSN en cas de dépression sévère en ambulatoire. Si les patients sont hospitalisés, l'Agence privilégie les imipraminiques ou la venlafaxine.

Dans les deux cas, une psychothérapie peut être associée afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Episode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé

Intensité légère	Intensité modérée/sévère Suivi ambulatoire	Intensité sévère Patients hospitalisés
Psychothérapie Antidépresseur Association des deux*	Antidépresseur en première intention : ISRS, IRSNA ^{***} ± Psychothérapie	Imipraminiques/ Venlafaxine# ± Psychothérapie

* si antécédents de rémission partielle avec l'une des modalités en monothérapie; ou chez les sujets peu observants

** ou un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » compte tenu du rapport bénéfice/risque

Figure 9: Prise en charge de l'épisode dépressif majeur ⁶

Une fois l'antidépresseur choisi, il faut l'évaluer via un suivi régulier.⁶

L'objectif du traitement est la rémission. En effet, celle-ci est directement corrélée à la vie sociale et à la diminution des rechutes.⁵²

La prise en charge peut évoluer suivant la réponse au traitement :

1] si la réponse est complète, que l'amélioration est supérieure à 50%, le traitement est conservé, à la même dose.¹⁵

2] si la réponse est partielle, c'est-à-dire avec une amélioration de 25 à 50 %, le traitement est augmenté ou on utilise un potentialisateur. Si ces changements n'ont pas d'effet on change le traitement.¹⁵

30% des dépressifs ne vont pas répondre suffisamment au traitement. On peut alors proposer ces stratégies alternatives ⁵² :

- Switch vers un antidépresseur d'une autre classe
- Combinaison de deux antidépresseurs de classes différentes
- Potentialisation avec d'autres agents : antipsychotiques de seconde génération, lithium, hormone thyroïde
- Combinaison avec une intervention psychothérapeutique
- Combinaison avec des thérapies non pharmacologiques comme celle du manque de sommeil, la thérapie lumineuse, l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou d'autres types de stimulation du cerveau.

Quelques auteurs disent qu'il faut privilégier la potentialisation avec d'autres agents. Le lithium peut être vu comme l'une des meilleures thérapies de potentialisation.

3] en-dessous de 25%, on change de stratégie thérapeutique d'emblée.¹⁵

d) La place des thérapies cognitives

Bien que les psychothérapies prennent de plus en plus d'importance, les antidépresseurs restent le traitement le plus fréquemment utilisé. Ils ont une efficacité prouvée, plus particulièrement dans la dépression sévère, avec mélancolie.⁵²

Il y a plusieurs freins à la mise en place d'une psychothérapie ⁵²:

- Le médecin généraliste préfère un traitement médicamenteux
- Le patient vient en consultation pour avoir un médicament
- Le patient n'est pas suffisamment motivé pour suivre les conditions de la psychothérapie
- Il manque des psychothérapeutes.

III Débat sur le lien « antidépresseurs/suicide »

1/ Le suicide

a) Epidémiologie et process suicidaire

D'après l'OMS, environ 1 million de personnes meurent de suicide chaque année. Et ce nombre atteindrait 1,5 millions en 2020. Le suicide touche plus d'hommes que de femmes et principalement les personnes de 35 à 44 ans. Il y aurait 10 à 40 tentatives de suicide pour un « véritable » suicide. Ce ratio est plus élevé chez l'adolescent et diminue avec l'âge.⁵⁵

Avec de tels chiffres, le suicide est la première cause de mortalité chez les 25-34 ans et la deuxième pour les 15-25 ans.⁵⁶

La plupart des cas de suicide (81-95%) dans la population générale concernent des personnes avec des maladies psychiatriques. Presque 50% d'entre eux ont une anomalie de l'humeur. Les taux de suicide sont particulièrement hauts chez les personnes présentant des problèmes d'anxiété.⁵⁷ En cas de dépression, le risque de tentative de suicide est multiplié par 21.⁵⁸

Plus d'un tiers des actes suicidaires arrivent dans la première année de la maladie et plus de la moitié dans les 5 ans. Cela montre bien le besoin de diagnostic rapide et d'intervention rapide.⁵⁷

Comme illustré ci-après, le process suicidaire se développe sur un terrain de vulnérabilité individuelle. Les facteurs de vulnérabilité peuvent être génétiques (comportements suicidaires dans la famille, chez des jumeaux..) et/ou acquis (traumatisme, alcoolisme, maladie chronique, situation sociale, régime...). La réflexion sur la théorie génétique n'est encore qu'embryonnaire. Mais les découvertes génétiques pourraient aider, en découvrant de nouvelles cibles moléculaires. Cela pour découvrir de nouveaux traitements ou comprendre la réponse aux traitements actuels.⁵⁵

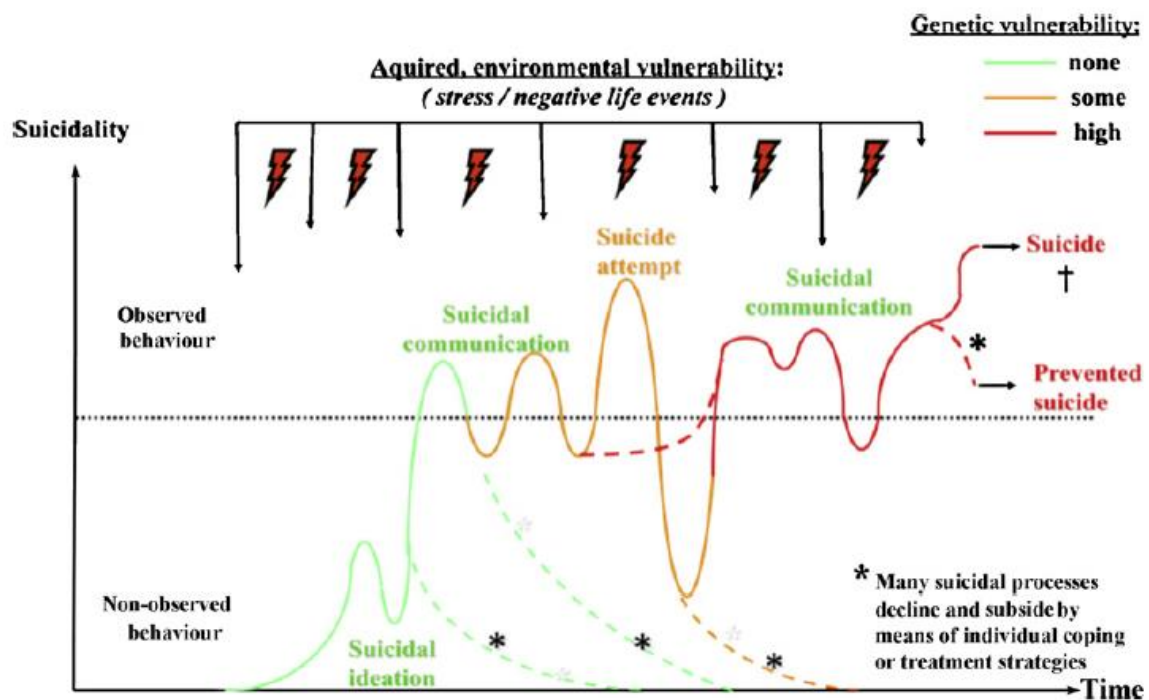


Figure 10: Le process suicidaire et son évolution sur la base de la vulnérabilité individuelle ⁵⁵

b) Les facteurs de risque et facteurs de protection

Les facteurs de risque

Il existe un grand nombre de facteurs de risque : hérédité, problèmes psychiatriques, dépression majeure, troubles bipolaires, anxiété, abus d'alcool et substance, schizophrénie, troubles alimentaires, évènements de stress, maladie chronique.⁵⁵

Le risque de suicide est aussi lié à un âge avancé, au sexe masculin, des éléments stressants récents, un manque de soutien social...⁵⁹

Lors d'une dépression, l'anomalie dans la balance fonctionnelle des neurotransmetteurs peut être à l'origine d'idées suicidaires.⁶⁰

Une autre cause du risque de suicide est l'erreur de diagnostic. En effet, si un antidépresseur est prescrit à un patient qui souffre de troubles bipolaires (et non de dépression), alors cela aggrave son état et le risque de suicide est augmenté.⁶¹

Les facteurs protecteurs

Il existe aussi des facteurs protecteurs du suicide comme un style de vie sain avec une vie sociale, un bon régime alimentaire, un bon sommeil, des exercices physiques.⁵⁵

Le traitement antidépresseur semblerait également protéger du risque de suicide. L'Académie de médecine a révélé que, en cas d'épisode dépressif, le risque de tentative de suicide est multiplié par 21. Ce risque est multiplié par 4 en cas de rémission partielle, comparée à la rémission complète. Parmi les patients dépressifs, 5 à 20% se suicident. Beaucoup d'entre eux n'ont pas de traitement.⁶²

Enfin, l'intervention clinique est indispensable pour prévenir le suicide. C'est ce qu'a confirmé une étude réalisée aux Etats-Unis. Elle a montré une forte corrélation entre le risque de suicide et les indicateurs de systèmes de soins, comme la densité en psychiatres.⁵⁹

C'est cette interaction entre facteurs de risque et facteurs de protection qui détermine la vulnérabilité individuelle à développer un comportement suicidaire.⁵⁵

c) Le patient à tendance suicidaire

C'est une personne qui réagit aux évènements négatifs de la vie avec honte, sentiments de culpabilité, désespoir mais aussi angoisse et rage. Il a des problèmes cognitifs, a des difficultés à penser à l'avenir. Ce patient « mène en bateau » les membres de sa famille, le staff hospitalier donnant l'impression de pouvoir gérer la situation sans besoin d'aide extérieure. Il ne va pas parler de ses tendances suicidaires, même pas à son mari/sa femme. C'est pourquoi il est important de former les professionnels de santé pour bien reconnaître les situations à risque de suicide. Il arrive

parfois que le patient ne soit pas interrogé sur sa tentative de suicide. Et pourtant, sans cela, le patient peut ressentir un sentiment de culpabilité, de honte et d'impuissance. Et la tentative de suicide est le prédicteur le plus fort de suicide.⁵⁵

Il est important de connaître le contexte familial, de savoir si le patient est dépressif ou abuse de substances. Un questionnaire peut aider à lever le problème de sous-information : le questionnaire d'histoire familiale « the Family History Questionnaire ». L'évaluation des problèmes psychiatriques, de personnalité ou somatiques (ex handicap physique) avec le DSM peuvent aider à mieux évaluer le risque chez le patient.⁵⁵

d) Les méthodes d'évaluation du risque suicidaire

Le risque de suicide est évalué avec un interrogatoire sur le fonctionnement social et psychologique.

- Mesures biologiques

Les faibles concentrations de certaines substances peuvent être prédictives d'un risque suicidaire. Mais ces dosages ne peuvent être réalisés que dans des cliniques spécialisées et sont surtout utilisés pour la recherche.

- Evaluation psychologique

Elle repose sur la personnalité, l'impulsivité, les fonctions cognitives.

- Investigation sociale

Elle comprend le réseau social, le logement, la stabilité économique, l'emploi.

- Echelles psychométriques

Différentes échelles peuvent être utilisées pour évaluer le risque :

- La Sad Persons Scale for Assessing the Risk of Suicide (SAD PERSONS) et son échelle additionnelle : NO HOPE.
- L'item de sévérité du suicide de l'échelle Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)
- L'échelle Paykel Suicide Scale (PSS)

- L'item « my future seems dark to me » de l'échelle Beck Hopelessness Scale
- La méthode "Reason for living inventory", qui indique ce qui constitue une raison de vivre pour le patient
- L'échelle Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS), qui permet d'évaluer les idées suicidaires et la sévérité de la tentative de suicide. C'est actuellement l'outil le plus utilisé dans les études pharmacologiques.⁵⁵

e) Les traitements psychologiques et pharmacologiques.

Le traitement pharmacologique a un rôle majeur pour traiter la détresse psychologique aiguë.

Mais quels sont les traitements recommandés pour la prévention des comportements suicidaires ?

Le risque de suicide et tentatives de suicides est réduit par un traitement pharmacologique sur le long terme. Mais le comportement suicidaire reste élevé chez les patients répondeurs, pendant les 10-14 premiers jours de traitement. Par exemple, les ISRS et IRSN manquent de potentiel sédatif. Ainsi il est conseillé d'associer pendant quelques temps un anxiolytique ou des somnifères. Cela permet de réduire l'anxiété et les insomnies en début de traitement.

Une combinaison de traitement médicamenteux avec une psychothérapie et un support psychosocial peut également procurer des résultats sur le long terme.

Et pourtant, des études ont montré que les antidépresseurs peuvent induire des idées suicidaires ou augmenter le risque de tentative de suicide. C'est ce que nous allons voir dans la seconde partie.⁵⁵

2/ Comment expliquer le lien entre dépression/antidépresseur et suicide ?

Etudier le rapport bénéfices/risques des antidépresseurs n'est pas évident. Il est difficile de déterminer « si le passage à l'acte est dû aux médicaments, à l'échec du traitement ou à l'état

psychique du patient », comme le précise le Dr Botbol, professeur de pédopsychiatrie au CHU de Brest.⁶¹

Les antidépresseurs agissent en 2 temps :

- Le patient ressent d'abord un regain d'énergie
- Puis il sent une amélioration de l'humeur

Ainsi, au début du traitement, quand le patient est encore « déprimé », il a assez de force pour passer à l'acte.⁵³ Le débat repose sur la levée d'inhibition motrice qui pourrait favoriser le passage à l'acte.⁶³

Une autre raison pourrait être liée aux effets secondaires des antidépresseurs. Les effets comme anxiété, agitation, insomnie...peuvent jouer un rôle dans le risque de suicide au démarrage de l'antidépresseur et particulièrement dans le cas de troubles bipolaires non diagnostiqués.⁵⁵ D'autres relient cela à l'akathisie, une agitation qui pourrait augmenter le risque de suicide et de violence.⁶⁴ Mais cela doit être interprété avec précautions, il ne faut pas négliger l'apport bénéfique de ces traitements, et spécifiquement en combinaison avec une méthode psychologique. Les données montrent plutôt un effet réducteur du risque de suicide, y compris dans les formes sévères.⁵⁵

Le pharmaco-épidémiologue, Pr B Begaud, a fait une modélisation. Celle-ci montre que les antidépresseurs diminuent le risque de suicide si les patients sont traités assez longtemps. Mais le risque est réactivé si le traitement est arrêté trop vite. Les adolescents seraient plus touchés car l'adolescence est une « étape impulsive de la vie ». L'adolescence est heureusement une période pendant laquelle il y a une forte inhibition. Mais les antidépresseurs lèvent l'inhibition...⁵³

Le Dr Courtet, psychiatre à Montpellier, dit qu'il y a un vrai biais à prendre en compte. Les antidépresseurs sont prescrits à des patients dépressifs qui, par définition, sont à risque de comportement suicidaire. L'efficacité des antidépresseurs n'est pas absolue. Les suicides peuvent être liés à un échec du traitement et ainsi à une aggravation des symptômes. Et, jusqu'aujourd'hui, aucune hypothèse chimique ou physiologique solide n'a permis de confirmer un lien entre antidépresseurs et suicide.⁶⁵ Et les interventions psychosociales peuvent elles-mêmes induire le suicide.⁵²

Un autre article montre que les conduites suicidaires sous antidépresseur sont généralement liées à une aggravation ou émergence d'idées suicidaires liées à la dépression. D'ailleurs une étude observationnelle chez 5529 patients a montré que l'émergence ou aggravation des conduites suicidaires pendant les 6 premières semaines de traitement étaient liées à l'absence d'efficacité du traitement.⁵⁸

Ce débat est nourri par des actualités à travers les années. Ainsi, en 1989, à Louisville, une polémique avait été soulevée lorsqu'un homme a tué 8 personnes pour se suicider ensuite. Cet homme, étant sous Prozac, certains pensèrent que les antidépresseurs favorisaient la criminalité en plus du suicide. Beaucoup plus récemment, un pilote de la Germanwings se serait suicidé entraînant 150 passagers avec lui. Cet homme ayant présenté une dépression récemment, le débat était relancé.⁶³

Avec ces premières données, il semble difficile de créer un lien direct entre antidépresseurs et suicide. Afin de mieux comprendre, je propose de faire un point sur les résultats d'études et les recommandations actuelles.

3/ Débat sur le risque de comportement suicidaire provoqué par les antidépresseurs

L'expérience clinique des psychiatres semble montrer que les antidépresseurs diminuent les symptômes dépressifs et les pensées et intentions suicidaires.⁵²

La disparition de toute dépression diminuerait de 78% les tentatives de suicide. Ainsi, le traitement de la dépression préviendrait les comportements suicidaires. Il a également été dit que l'on pourrait diminuer par 3 la mortalité suicidaire si l'on prescrivait un antidépresseur.⁵⁸

Et pourtant, il y a débat...

Les données montrant un possible effet suicidogène des antidépresseurs

Les premières suspicions avec la fluoxétine sont apparues dans un article décrivant 6 cas dans lesquels des patients sévèrement dépressifs ont présenté des sentiments intenses suicidaires juste après le début du traitement. Plus tard, il fut soutenu que les ISRS étaient plus fortement associés au suicide que les médicaments tricycliques.⁶⁶

Ces discussions ont commencé chez l'enfant et l'adolescent puis l'adulte.⁵² En effet, la FDA a effectué des méta-analyses. La première méta-analyse d'études sur ISRS et IRSN regroupait 4582 patients. Cette méta-analyse a montré une augmentation modeste du risque suicidaire. Ces études n'ont montré aucun suicide abouti. Cela a conduit à des mises en garde chez les enfants et

adolescents jusqu'à 18 ans. Une seconde méta-analyse, reposant sur 372 études et près de 100000 patients a ressorti une élévation non significative du risque suicidaire chez les 18-24 ans. Cela a conduit à une deuxième mise en garde s'élargissant aux 18-24 ans.⁵⁸

Ainsi, il a été relevé dans ces études que le comportement suicidaire était fortement lié à l'âge. Le risque associé aux antidépresseurs versus placebo était augmenté chez les patients de 25 ans ou plus jeunes alors qu'il était réduit chez les patients de 65 ans ou plus.⁵⁸

Un biais important à prendre en compte est que ces études n'étaient pas désignées initialement pour mesurer le comportement suicidaire. Mais il est impossible, en raison de difficultés méthodologiques, de réaliser une étude sur un effet préventif des antidépresseurs sur le risque de suicide.⁵⁸

De plus, moins de 30% des événements suicidaires étaient de sérieuses tentatives de suicide ou morts. Et la tendance suicidaire était rapportée par le patient plus qu'observée dans la majorité des essais cliniques. Ainsi il est possible que le traitement antidépresseur, particulièrement chez les jeunes, ait augmenté la communication sur la tendance suicidaire.⁵⁷

Et l'efficacité n'est pas prise en compte. Ainsi, ces méta-analyses n'évaluent pas le rapport bénéfices/risques.⁵⁸

La plupart des études sur l'effet de l'antidépresseur sur le risque de suicide a d'autres limitations⁵⁷ :

- Les études observationnelles sont sujettes à des biais
- Parmi les adolescents, le traitement par ISRS est souvent réservé aux cas très sévères et donc pour lesquels le taux de suicide est plus grand. Ainsi les adolescents qui ont reçu les ISRS étaient plus sévèrement dépressifs que les adolescents qui n'en ont pas reçu. Au contraire, les adultes pouvaient recevoir des ISRS pour les cas plus ou moins sévères. Seulement quelques études ont pris en compte ce facteur de sévérité.

Les données en faveur des antidépresseurs

Ces débats ont été balayés par les résultats de nombreuses études. Le risque suicidaire est diminué par la prise d'antidépresseur. Les taux de suicide ont été réduits après l'arrivée des ISRS. Et la

diminution de l'utilisation d'antidépresseur, suite aux mises en garde de la FDA, avait été associée à une augmentation des suicides. Nous reviendrons sur ces mises en gardes plus tard. ⁶³

Une étude épidémiologique a montré une diminution du taux de suicide, dans différents pays, avec une augmentation de prescription des ISRS. ⁵² Seuls quelques pays (Islande et Norvège) ont trouvé des résultats différents. Mais aucun lien causal n'a été démontré entre antidépresseurs et taux de suicide. Et beaucoup de facteurs peuvent affecter ces taux, comme l'abus d'alcool, le chômage, la pauvreté...⁶⁶

Des études écologiques en scandinavie ont montré que l'on diminuait de 25 % la mortalité par suicide en doublant les prescriptions d'antidépresseurs. Cela s'est confirmé dans des études américaines, européennes et australiennes. ⁵⁸

Les études toxicologiques post mortem ont montré que plus de 80% des patients dépressifs n'avaient pas d'antidépresseur au moment du suicide. ⁵⁸

Dans des études par autopsie, plus de 90% des patients dépressifs morts par suicide ne présentaient aucune trace d'antidépresseur dans le sang. ⁶⁵

C'est aussi une méta-analyse de Barbu et al, chez les 18-25 ans, qui a montré une réduction de 40% des conduites suicidaires avec antidépresseurs, dont ISRS. Celle-ci a démontré un effet protecteur des antidépresseurs sur les conduites suicidaires. ⁵⁸

Finalement, des études pharmaco-épidémiologiques ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque suicidaire avec les ISRS et tricycliques. Et même, ces études ont montré une diminution du taux de suicide avec les antidépresseurs. ⁵²

Ainsi, les antidépresseurs protègent du risque suicidaire. Ce qui est encore confirmé par une étude réalisée chez 162625 patients. Cette étude publiée dans le JAMA (Journal of the American Medical Association) en 2014 confirme l'absence de risque suicidaire associé aux antidépresseurs. Cependant, une forte dose initiale chez les jeunes peut aggraver ce risque. ⁶³

En plus de ces études, il a été démontré que les antidépresseurs diminuent l'impulsivité. C'est le cas des ISRS, qui peuvent conduire à une apathie. Les patients ont alors moins de comportements spontanés. Ce qui est le contraire d'un comportement impulsif. Contrairement à cela, la dépression elle-même peut être source d'impulsivité. Ainsi, le non traitement augmente l'impulsivité du patient et son risque suicidaire. ⁶³

En conclusion, des comportements suicidaires peuvent apparaître après la prescription d'antidépresseur. Mais cela peut être lié à l'aggravation de la maladie si l'antidépresseur ne fonctionne pas. Cela peut aussi être lié à la sévérité de la maladie ou à son apparition dès l'adolescence. Ainsi les antidépresseurs ne semblent pas augmenter le risque de suicide ni conduire à des actes violents. Il faut protéger le grand public de ces fausses rumeurs pour éviter tout arrêt de traitement dont les conséquences pourraient être dramatiques.⁵⁶

Chez les enfants, les résultats sont contradictoires mais plutôt bénéfiques. Et chez les adultes, il y aurait un effet protecteur des antidépresseurs.⁵⁸

4/ Les mesures prises aujourd'hui

a) Warnings des autorités américaines

En octobre 2003, la FDA a publié un rapport sur le suicide des enfants traités par antidépresseurs. En septembre 2004, les analyses de la FDA ont confirmé que le risque suicidaire sous ISRS était réel.⁶⁰ Ainsi la FDA a recommandé⁶⁰:

- Une « black box » sur les boîtes d'antidépresseurs précisant qu'il y a un risque d'augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires
- Une brochure patient donnée à chaque prescription
- L'ajout des données des études chez l'enfant dans le RCP des antidépresseurs.

Cependant ces médicaments n'ont pas été contre-indiqués aux Etats-Unis. Certains patients peuvent tirer profit de ces médicaments.⁶⁰ Cette black box a été ajoutée en 2004 pour les enfants et adolescents.⁶⁰

Puis, en 2007, la FDA a élargi la tranche d'âge concernée par ce risque jusqu'à 24 ans. Ces deux versions de box supportaient le besoin de suivre attentivement les patients au début du traitement par antidépresseur.⁵⁶

La FDA souligne l'importance d'une surveillance accrue à l'initiation du traitement. Mais il ne s'agit pas d'une contre-indication car le suicide peut être lié à la pathologie elle-même. Il pourrait aussi être lié à la honte ressentie par le jeune au moment de l'annonce du diagnostic.⁵⁶

En plus de la box, la FDA a aussi demandé la mise en place d'un guide patient. Il est donné aux patients recevant leur traitement pour leur communiquer des conseils et précautions à prendre. Ces guides sont distribués par le pharmacien à chaque délivrance. La notice a été modifiée pour inclure ces données additionnelles sur les études pédiatriques. Cela s'applique à tous les antidépresseurs.⁶⁷

Ces mises en garde de la FDA seraient un danger. En effet, il y a eu moins de diagnostic, moins de prescriptions et une augmentation des conduites suicidaires.⁶⁵ Et il ne faut pas que le grand public ne pense que les antidépresseurs sont équivalents au placebo. Sinon un patient réellement malade pourrait renoncer à consulter. « Or, non seulement dans son cas les antidépresseurs pourraient être efficaces, mais la démarche elle-même d'aller consulter est essentielle au processus de guérison », nous dit le Dr D Dupagne.⁵³

De plus, un expert ayant participé au vote des mises en garde de la FDA a rappelé que les mises en garde étaient censées diminuer le risque de suicide associé à une dépression non traitée et non le risque lié aux antidépresseurs.⁵⁸

La FDA a publié des recommandations de suivi en 2005⁵⁸ :

- Suivi hebdomadaire le 1^{er} mois
- Suivi bimensuel le 2^{ème} mois
- Suivi à 3 mois

Mais ces recommandations ne sont pas suivies. Et pourtant, les études montrent que les moments où les tentatives de suicides sont les plus fréquentes sont le mois précédant l'initiation et les quelques jours suivant l'initiation, à l'arrêt du traitement ou en cas de changement de dose.⁵⁸ Ainsi, une fois le traitement initié, la surveillance est essentielle pour prévenir le risque de suicide.⁵⁸

b) Les autorités européennes

L'EMA a jugé que les ISRS et IRSN ne devaient pas être prescrits chez les enfants ou adolescents dépressifs.

Le Comité de l'agence européenne, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), a conclu lors de la réunion du 19 au 22 avril 2005 que :

« les comportements suicidaires (idées suicidaires et tentatives de suicide) et l'hostilité (aggression, comportement oppositionnel, colère) étaient plus fréquents, dans les essais cliniques, chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs en comparaison à ceux recevant un placebo ». Ainsi, l'agence a mis en place des mises en alerte auprès des médecins et des parents. Dans le cas où le médecin décide de prescrire un antidépresseur à un enfant ou jeune adulte, le CHMP recommande un suivi renforcé, surtout en début de traitement. Le suivi permet de détecter tout comportement suicidaire, hostilité.

Le CHMP signale également que:

- Le traitement ne doit pas être arrêté sans avis médical. Tout arrêt brutal peut déclencher des effets tels que problèmes de sommeil, anxiété et vertiges
- Si le traitement est arrêté, il faut réduire les doses sur plusieurs semaines ou mois
- Si les patients ou parents ont des préoccupations concernant le traitement, il faut en parler au médecin pour discuter d'alternatives thérapeutiques.⁶⁸

Le Committee for the Safety of Medicines des UK a soutenu que la balance bénéfices/risques des antidépresseurs dans la population pédiatrique n'était pas favorable, pour la plupart des ISRS.⁵⁷ Une revue UK, en 2004, a montré une augmentation du comportement suicidaire chez les enfants et adolescents. Ce qui a conduit à la mise en place de warnings contre les antidépresseurs dans cette tranche d'âge. Les UK ont également étudié le comportement agressif sous antidépresseur. Les données du MHRA (UK's Medicine and Health care products Regulatory Agency) ont montré une augmentation de l'hostilité chez les enfants et adolescents. Ce qui est confirmé par une méta-analyse regroupant des essais cliniques testant la duloxétine, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine. Cette revue montre un doublement du risque de comportement agressif chez l'enfant et l'adolescent.⁶⁴

c) Les autorités françaises

Les mises en garde

Pour l'enfant ou adolescent, l'ANSM précise que le traitement doit être associé à une psychothérapie. Et le médecin doit suivre son patient de près.⁶¹

En France, tous les médicaments actuellement sur le marché sont surveillés dans le cadre de la pharmacovigilance. Mais des médicaments font l'objet d'un suivi renforcé. Ce sont ceux figurant sur la liste des médicaments sous surveillance publiée par l'ANSM ou ceux faisant l'objet d'un PGR (Plan de Gestion de Risques). On y retrouve certains antidépresseurs, comme Valdoxan ou Cymbalta.⁶⁹

Par ailleurs, la revue Prescrire a publié une liste de médicaments « à écarter pour mieux soigner ». 74 médicaments y sont recensés. Ceux-ci sont considérés comme plus dangereux qu'utiles, leur balance bénéfiques/risques étant défavorable. On y retrouve des traitements de cancérologie, de cardiologie, dermatologie...et psychiatrie.⁷⁰

Certains antidépresseurs semblent présenter plus de risques graves que d'autres, sans nécessairement être plus efficaces. Ainsi, il est recommandé dans ce bilan d'utiliser des antidépresseurs dont on connaît le profil de tolérance, grâce au recul d'utilisation.⁷⁰

Voici les antidépresseurs cités, avec les effets secondaires associés⁷⁰ :

- Agomélatine VALDOXAN :
⇒ Hépatites, suicides, pancréatites, agressions, atteintes cutanées graves.
- Duloxétine CYMBALTA :
⇒ Effets secondaires des ISRS + troubles cardiaques, hépatites et atteintes cutanées graves.
- Citalopram SEROPRAM et Escitalopram SEROPLEX :
⇒ Sur l'échocardiogramme : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe.
- Minalcipran IXEL et Venlafaxine EFFEXOR :
⇒ Effets secondaires des IRS + troubles cardiaques.
- Tianeptine STABLON :
⇒ Hépatites, atteintes cutanées graves.

La revue Prescrire a ré-analysé les balances bénéfice/risque des médicaments de cette liste. La procédure comprenait une recherche documentaire, une prise en considération des effets secondaires, une hiérarchisation des données médicales et une identification des critères d'efficacité. Ces études ont conduit à confirmer que la venlafaxine est à écarter. En effet, ses effets cardiovasculaires et le risque de décès en cas de surdosage sont supérieurs à ceux de beaucoup d'autres antidépresseurs. De même, il a été mis en évidence un surcroît de troubles cardiaques avec le citalopram et l'escitalopram.⁷⁰

Autres traitements associés

D'autres traitements peuvent être associés aux antidépresseurs pour réduire le risque suicidaire ⁵⁵ :

- Le lithium et les antiépileptiques stabilisateurs d'humeur

Des études ont montré une réduction de 80% du risque de tentatives de suicide et des suicides dans les dépressions avec ou sans troubles bipolaires avec un traitement au lithium sur le long terme. Son potentiel réducteur de suicide serait lié à ses effets sérotoninergiques. Les antiépileptiques ont aussi montré leurs preuves mais moins robustement que le lithium.

- La thérapie électroconvulsive

Elle est efficace pour éliminer le risque suicidaire aigu chez les patients dépressifs sévères et fortement suicidaires. Elle est aussi efficace pour réduire les risques de comportements suicidaires.

- Le traitement psychologique

Malgré quelques biais dans la méthodologie des études, la thérapie cognitive comportementale (CCT) est reconnue comme une méthode pouvant réduire la tendance suicidaire.

La thérapie comportementale dialectique (dialectical behavioural therapy, DCT) a été testée pour diminuer le comportement suicidaire et l'auto mutilation chez le dépressif bipolaire. Mais d'autres études devraient être pratiquées, comme pour la thérapie familiale ou encore le développement de la thérapie de groupe.

Ces thérapies peuvent être utilisées en plus d'un traitement médicamenteux chez les patients suicidaires. Quoiqu'il arrive, quelle que soit la psychothérapie utilisée, deux choses sont essentielles : la bonne relation médecin/patient et l'observance.

Ainsi les traitements pharmacologiques et le CCT sont des traitements confirmés pour réduire le risque de suicide. Les autres traitements psychologiques sont encore à étudier. Et le soutien social est essentiel. ⁵⁵

D'autres pistes d'amélioration sont envisageables ⁵⁸ :

- La formation des médecins est essentielle pour réduire les taux de suicide et favoriser la prescription d'antidépresseurs.

- La kétamine en IV diminue les idées suicidaires en 40 min. Cet effet pourrait être lié à l'effet antalgique, les dépressifs présentant une perception augmentée de la douleur psychologique.
- Le DSM V a intégré un item « trouble conduite suicidaire » ce qui favorise la prise en compte de ce risque.

Recommandations de suivi

Finalement pour minimiser ces risques avec les antidépresseurs, il est important de faire un suivi régulier : 1 semaine après initiation du traitement puis toutes les deux semaines. Si le patient présente en plus des problèmes de sommeil ou d'agitation ou autres, un sédatif anxiolytique ou un médicament favorisant le sommeil peut être envisagé.⁵²

La HAS recommande une réévaluation à 8 jours du patient, puis une évaluation régulière. Ce n'est pas toujours réalisé sur le terrain. Le Pr A Pelissolo, chef de service à Henry Mondor Cretéil, dit qu'aujourd'hui il y a trop de prescriptions de psychotropes, mais pas suffisamment de traitements alternatifs comme les psychothérapies. Il conclut en disant que le but n'est pas d'arrêter les antidépresseurs car ils sont vraiment bénéfiques pour les patients.⁶⁰

d) Le cas particulier des enfants et adolescents

0,5 à 6% des enfants et adolescents seraient touchés par la dépression. Et la dépression est encore sous-diagnostiquée du fait notamment de symptômes différents de ceux de l'adulte.⁷¹

Chez l'enfant, on constate des problèmes comportementaux, familiaux, relationnels et scolaires. La dépression se manifeste par une forte irritabilité ou un comportement de retrait. Chez l'adolescent, on observe des passages à l'acte (garçons), des plaintes somatiques (filles) ou un désinvestissement scolaire soudain. Le risque suicidaire augmente durant l'adolescence. En France, la dépression est la deuxième cause de décès chez les 15-24 ans.⁷²

Voici la prise en charge recommandée à ce jour par l'ANSM⁷² :

- Traitement de la dépression chez l'enfant :
 - o Psychothérapie en première intention
 - o Traitement antidépresseur envisageable en cas d'absence d'amélioration
- Traitement de la dépression chez l'adolescent :
 - o Psychothérapie en première intention dans la majorité des cas
 - o Antidépresseur en première intention en cas d'épisode caractérisé sévère
 - o Antidépresseur en seconde intention si psychothérapie insuffisamment efficace ou si aggravation

Voici, ci-après, la prise en charge recommandée par la HAS.

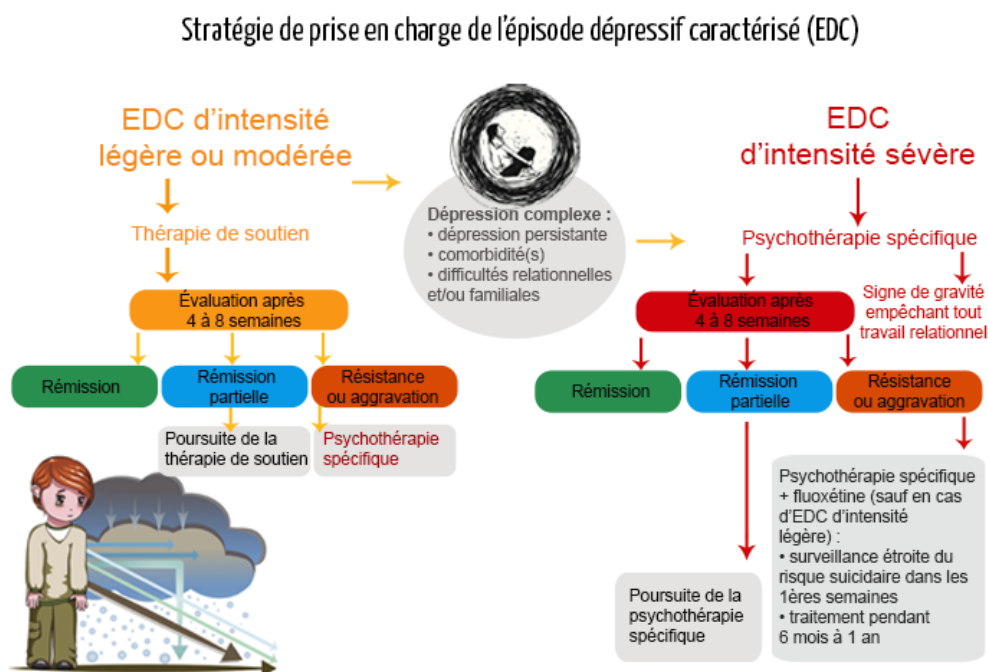


Figure 11 : Stratégie de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé, HAS ⁷³

Du fait d'un risque de comportement hostile ou suicidaire chez les enfants ou adolescents recevant des ISRS, ces antidépresseurs sont déconseillés pour les patients jeunes. ⁷²

Seule la fluoxétine (PROZAC) a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la dépression des patients de moins de 18 ans à partir de 8 ans pour cette indication : « le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés, d'intensité modérée à sévère, en

association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule.⁷¹

Une méta-analyse a été réalisée afin d'évaluer le rapport bénéfices/risques des antidépresseurs chez l'enfant ou l'adolescent. Cette méta-analyse repose sur tous les essais disponibles randomisés en double aveugle.⁷¹ Les critères principaux d'évaluation étaient le changement des symptômes et la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. L'évaluation des symptômes a été effectuée grâce : à l'échelle CDRS-R (Children Depression Rating Scale Revised), le BDI (Beck Depression Inventory) et le Children's depression inventory.⁷⁴ Au total, 31 publications ont été étudiées, décrivant 5260 patients. 3106 patients ont été randomisés versus traitement actif et 2154 versus placebo. Ces publications comparent 14 antidépresseurs.⁷⁴ Globalement, le traitement avait duré 8 semaines.⁷¹ En termes d'efficacité, seule la fluoxétine était meilleure que le placebo. En termes de tolérance, la fluoxétine était supérieure à la duloxétine et l'imipramine.⁷¹ La venlafaxine était associée à une augmentation significative du risque de comportement ou idées suicidaires par rapport au placebo et 5 autres antidépresseurs (escitalopram, imipramine, duloxétine, fluoxétine et paroxétine). Cependant, ce risque n'a pu être suivi pour l'ensemble des médicaments.⁷¹

Il y a cependant quelques biais dans cette analyse, comme⁷⁴ :

- La qualité des essais cliniques a pu changer ces 30 dernières années
- Les patients avec dépression résistante au traitement ont été exclus
- Seuls les patients avec dépression majeure ont été étudiés. Ceux avec symptômes moins importants ont été exclus
- Les effets indésirables apparaissent généralement après une longue période. Les résultats positifs des études sur une courte période sont ainsi à interpréter avec précaution.

D'autres données à long terme suggèrent que la fluoxétine est bien tolérée et diminue le risque de rechute après 32 semaines de traitement.⁷⁴

Ainsi, la fluoxétine est considérée comme la meilleure option en cas de décision de traitement pharmacologique.⁷⁴

Quel que soit le traitement prescrit, il est essentiel de faire un suivi très rapproché. Cela dans le but de détecter tout comportement suicidaire, surtout en début de traitement, ou tout signe de comportement hostile.⁷²

Si l'on s'intéresse aux recommandations nationales et internationales chez les adolescents, nous voyons :

- Pour les dépressions légères, il semble y avoir un consensus : soutien et surveillance sans antidépresseur en première intention
- Pour les dépressions modérées : les recommandations américaines et canadiennes recommandent en première intention l'association antidépresseur + psychothérapie. Les autres recommandations mettent la psychothérapie en première intention
- Pour les dépressions sévères : le NICE et l'HAS recommandent la psychothérapie en première intention versus l'association traitement antidépresseur + psychothérapie dans les autres recommandations. La position du NICE et de l'HAS peuvent poser questions car la faisabilité peut être difficile et il est parfois nécessaire d'obtenir un effet rapide. Certaines de ces recommandations ont pu être rédigées au moment de l'implémentation des « warning box » par la FDA en 2004.⁷⁵

En conclusion, il est bien connu que les antidépresseurs sont associés à une agitation, de l'insomnie, de l'anxiété sévère, des états bipolaires ou de la psychose. Il est important de mettre en place une surveillance clinique rapprochée, un suivi pour optimiser l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs. Des signes d'alerte comme une anxiété ou une irritabilité doivent être contrôlés et doivent guider le clinicien face à un patient à haut risque suicidaire. Les patients avec des signes de bipolarité ou de maladies psychotiques sont à haut risque suicidaire.⁵⁷

Quand le risque de suicide est présent, le traitement doit être modifié, en changeant l'antidépresseur, en ajoutant un sédatif, un antipsychotique ou un stabilisateur de l'humeur. Il est aussi essentiel d'apporter un soutien individuel additionnel.

Devant de tels résultats, malgré les quelques biais inclus dans les études, un traitement alternatif peut être proposé aux enfants et adolescents. L'exercice ou la psychothérapie peuvent présenter un vrai bénéfice pour ces patients.⁶⁴

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, il reste encore des interrogations sur le lien suicide/antidépresseurs. Comment savoir si le suicide est lié à l'état psychique du patient, à l'échec du traitement ou au traitement lui-même ? Il est difficile de répondre à cette question. La plupart des études cliniques montre une diminution du risque suicidaire avec les antidépresseurs. Mais un débat persiste pour les patients jeunes, avec d'autres études qui montrent que le risque suicidogène augmente dans certaines tranches d'âges. Cependant ces études avaient souvent des biais, comme l'association entre antidépresseurs et sévérité de la maladie. Et elles n'étaient pas désignées initialement pour évaluer le risque de suicide associé aux traitements pharmacologiques. Quel que soit notre regard sur ces résultats, il existe un consensus : la prise en charge du sujet jeune diffère de celle de l'adulte. Les jeunes patients présentent des symptômes différents et traversent une période impulsive qui peut aggraver leur état. Cela a conduit la FDA à mettre en place des alertes sur les boîtes d'antidépresseurs. Ces alertes soulignent l'importance d'un suivi rigoureux des patients jeunes (enfants jusque 24 ans) en raison de risque de suicide. En effet, un suivi régulier est essentiel au cours d'une dépression, particulièrement après initiation du traitement. Quant à la prise en charge, chez les enfants et adolescents, toutes les recommandations privilégient une psychothérapie en cas de dépression légère. Pour les dépressions modérées à sévères, la FDA recommande une association traitement et psychothérapie. La HAS, quant à elle, privilégie la psychothérapie en première intention. Cela peut poser questions car la faisabilité peut être difficile et il est parfois nécessaire d'obtenir un effet rapide. Afin de diminuer les risques de passage à l'acte, il est aussi possible d'associer du lithium ou des antiépileptiques stabilisateurs de l'humeur. Un sédatif anxiolytique peut être ajouté en cas de problème de sommeil ou d'agitation. Quelle que soit la prise en charge choisie, deux choses sont essentielles : l'observance et la relation médecin/patient. Chaque patient est différent, c'est avec un suivi régulier que la prise en charge peut être optimisée.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Symptômes dépressifs cités par les médecins	15
Figure 2 : Evolution de la maladie dépressive au cours du traitement antidépresseur.....	17
Figure 3 : Le trouble dépressif majeur	18
Figure 4 : Part de patients dépressifs recevant un traitement adapté.....	22
Figure 5 : Anatomie du neurone	34
Figure 6 : Neurotransmission	35
Figure 7 : Implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans la physiopathologie de la dépression	36
Figure 8 : Rôle des noyaux suprachiasmiques (NSC) : l'horloge interne	45
Figure 9 : Prise en charge de l'épisode dépressif majeur	52
Figure 10 : Le process suicidaire et son évolution sur la base de la vulnérabilité individuelle	55
Figure 11 : Stratégie de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé, HAS	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) en population générale en France à partir des Baromètres santé 2005 et 2010	19
Tableau 2 : modalités de définition des dépressions sévères ou difficiles.....	24
Tableau 3 : Scores seuils des principales échelles de dépression	25
Tableau 4 : Scores acceptés et changements cliniquement significatifs au sein des échelles validées pour l'évaluation de la sévérité et le suivi d'une dépression	33
Tableau 5 : Les imipraminiques.....	40
Tableau 6 : Les IMAO	41
Tableau 7 : Les ISRS	42
Tableau 8 : Les IRSN	43
Tableau 9 : Les autres antidépresseurs	44

ANNEXE 1 : critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé (DSM IV TR)¹

► Selon le DSM-5 (traduction non validée)

Tableau 3. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être 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. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
- 2) Diminution marquée 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 (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) 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 (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiments 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 la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou *épisode dépressif caractérisé*).

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif.

Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée.

Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif majeur, les critères D et E doivent s'y ajouter :

D. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

ANNEXE 2 : échelle HAMD ou HDRS ¹⁹

Instructions: To rate the severity of depression in patients who are already diagnosed as depressed, administer this questionnaire. The higher the score, the more severe the depression.

For each item, circle the number next to the correct item (only one response per item).

1. Depressed Mood (sadness, hopeless, helpless, worthless)

- 0 - Absent
- 1 - These feeling states indicated only on questioning
- 2 - These feeling states spontaneously reported verbally
- 3 - Communicates feeling states non-verbally – i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep
- 4 - Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication

2. Feelings of Guilt

- 0 - Absent.
- 1 - Self reproach, feels he has let people down
- 2 - Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds
- 3 - Present illness is a punishment. Delusions of guilt
- 4 - Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations

3. Suicide

- 0 - Absent
- 1 - Feels life is not worth living
- 2 - Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self
- 3 - Suicidal ideas or gesture
- 4 - Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)

4. Insomnia Early

- 0 - No difficulty falling asleep
- 1 - Complains of occasional difficulty falling asleep – i.e., more than 1/2 hour
- 2 - Complains of nightly difficulty falling asleep

5. Insomnia Middle

- 0 - No difficulty
- 1 - Patient complains of being restless and disturbed during the night
- 2 - Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding)

6. Insomnia Late

- 0 - No difficulty
- 1 - Waking in early hours of the morning but goes back to sleep
- 2 - Unable to fall asleep again if he gets out of bed

7. Work and Activities

- 0 - No difficulty
- 1 - Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies
- 2 - Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or activities)

- 3 - Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity
- 4 - Stopped working because of present illness

8. Retardation: Psychomotor (slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)

- 0 - Normal speech and thought
- 1 - Slight retardation at interview
- 2 - Obvious retardation at interview
- 3 - Interview difficult
- 4 - Complete stupor

9. Agitation

- 0 - None
- 1 - Fidgetiness
- 2 - Playing with hands, hair, etc.
- 3 - Moving about, can't sit still.
- 4 - Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

10. Anxiety (psychological)

- 0 - No difficulty
- 1 - Subjective tension and irritability
- 2 - Worrying about minor matters
- 3 - Apprehensive attitude apparent in face or speech
- 4 - Fears expressed without questioning

- 11. Anxiety Somatic:** Physiological concomitants of anxiety (i.e., effects of autonomic overactivity, “butterflies,” indigestion, stomach cramps, belching, diarrhea, palpitations, hyperventilation, paresthesia, sweating, flushing, tremor, headache, urinary frequency). Avoid asking about possible medication side effects (i.e., dry mouth, constipation)
- 0 - Absent
 - 1 - Mild
 - 2 - Moderate
 - 3 - Severe
 - 4 - Incapacitating
- 12. Somatic Symptoms (gastrointestinal)**
- 0 - None.
 - 1 - Loss of appetite but eating without encouragement from others. Food intake about normal
 - 2 - Difficulty eating without urging from others. Marked reduction of appetite and food intake.
- 13. Somatic Symptoms General**
- 0 - None
 - 1 - Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headache or muscle aches. Loss of energy and fatigability.
 - 2 - Any clear-cut symptom rates “2”
- 14. Genital Symptoms** (symptoms such as loss of libido; impaired sexual performance; menstrual disturbances)
- 0 - Absent
 - 1 - Mild
 - 2 - Severe

15. Hypochondriasis

- 0 - Not present
- 1 - Self-absorption (bodily)
- 2 - Preoccupation with health
- 3 - Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4 - Hypochondriacal delusions

16. Loss of Weight

- 0 - No weight loss
- 1 - Probable weight loss associated with present illness
- 2 - Definite (according to patient) weight loss
- 3 - Not assessed

17. Insight

- 0 - Acknowledges being depressed and ill
- 1 - Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2 - Denies being ill at all

Total Score (total of circled responses): _____

ANNEXE 3 : échelle de dépression de Hamilton à 7 questions (HAMD-7)²³

<p>1. Depressed mood (sadness, the blues, weepiness)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have you been feeling down or depressed this past week? • How often have you felt this way, and for how long? 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Indicated only on questioning <input type="checkbox"/> Spontaneously reported verbally <input type="checkbox"/> Communicates nonverbally (facial expression, posture, voice, tendency to weep) <input type="checkbox"/> Patient reports <i>virtually only</i> these feeling states in spontaneous verbal and nonverbal communication
<p>2. Feelings of guilt (self-criticism, self-reproach)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the past week, have you felt guilty about something you've done, or that you've let others down? • Do you feel you're being punished by being sick? 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Self-reproach (letting people down) <input type="checkbox"/> Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds <input type="checkbox"/> Present illness seen as punishment; delusions of guilt <input type="checkbox"/> Hears accusatory or denunciatory voices or experiences threatening visual hallucinations
<p>3. Interest, pleasure, level of activities (work and activities of daily living)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Are you as productive at work and at home as usual? • Have you felt interested in doing things that usually interest you? 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No difficulty <input type="checkbox"/> Fatigue, weakness or thoughts of incapacity (related to activities, work or hobbies) <input type="checkbox"/> Loss of interest in activities (directly reported or indirectly through listlessness, indecision and vacillation) <input type="checkbox"/> Decrease in actual time spent in activities or in productivity <input type="checkbox"/> Stopped working because of current illness
<p>4. Tension, nervousness (psychological anxiety)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have you been feeling more tense or nervous than usual this week? • Have you been worrying a lot? 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No difficulty <input type="checkbox"/> Subjective tension and irritability <input type="checkbox"/> Worrying about minor matters <input type="checkbox"/> Apprehensive attitude apparent in face or speech <input type="checkbox"/> Fears expressed without questioning
<p>5. Physical symptoms of anxiety (somatic anxiety)</p> <ul style="list-style-type: none"> • How much have these things been bothering you in this past week? <p>DON'T RATE IF SYMPTOMS ARE CLEARLY DUE TO MEDICATION:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the past week, have you had any of these symptoms? <ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinal: dry mouth, gas, indigestion, diarrhea, cramps, belching – Cardiovascular: heart palpitations, headaches – Respiratory: hyperventilation, sighing – Having to urinate frequently – Sweating 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe <input type="checkbox"/> Incapacitating

6. Energy level (somatic symptoms)	
• How has your energy been this past week?	<input type="checkbox"/> None
• Have you felt tired?	<input type="checkbox"/> Heaviness in limbs, back or head (backache, headache, muscle aches; loss of energy and fatigability)
• Have you had any aches or pains or felt any heaviness in your limbs, back or head?	<input type="checkbox"/> Any clear-cut symptom rates 2 points
7. Suicide (ideation, thoughts, plans, attempts)	
• Have you any thoughts life is not worth living or you'd be better off dead?	<input type="checkbox"/> Absent
• Have you thoughts of hurting or killing yourself?	<input type="checkbox"/> Feels life is not worth living
• Have you done anything to hurt yourself?	<input type="checkbox"/> Wishes to be dead (or any thoughts of possible death to self)
	<input type="checkbox"/> Suicidal ideas or gestures
	<input type="checkbox"/> Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)
HAMD-7 score ≥ 3 indicates full remission.	
HAMD-7 score ≤ 4 indicates non/partial response.	
Total score:	

ANNEXE 4: échelle MADRS ¹⁹

Montgomery Asberg Depression Rating Scale

1. Apparent Sadness

Representing despondency, gloom and despair (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture. Rate by depth and inability to brighten up.

- 0 - No sadness.
- 2 - Looks dispirited but does brighten up without difficulty.
- 4 - Appears sad and unhappy most of the time.
- 6 - Looks miserable all the time. Extremely despondent.

2. Reported Sadness

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or the feeling of being beyond help and without hope.

- 0 - Occasional sadness in keeping with the circumstances.
- 2 - Sad or low but brightens up without difficulty.
- 4 - Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.
- 6 - Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

3. Inner Tension

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil, mental tension mounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

- 0 - Placid. Only fleeting inner tension.
- 2 - Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort.
- 4 - Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.
- 6 - Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.

4. Reduced Sleep

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

- 0 - Sleeps as normal.
- 2 - Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced, light or fitful sleep.
- 4 - Moderate stiffness and resistance.
- 6 - Sleep reduced or broken by at least 2 hours.

5. Reduced Appetite

Representing the feeling of a loss of appetite compared with when well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

- 0 - Normal or increased appetite.
- 2 - Slightly reduced appetite.
- 4 - No appetite. Food is tasteless.
- 6 - Needs persuasion to eat at all.

6. Concentration Difficulties

Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to an incapacitating lack of concentration.

- 0 - No difficulties in concentrating.
- 2 - Occasional difficulties in collecting one's thoughts.

2 Rating Scales for Depression

29

- 4 - Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduced ability to read or hold a conversation.
- 6 - Unable to read or converse without great difficulty.

7. Lassitude

Representing difficulty in getting started or slowness in initiating and performing everyday activities.

- 0 - Hardly any difficulty in getting started. No sluggishness.
- 2 - Difficulties in starting activities.
- 4 - Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.
- 6 - Complete lassitude. Unable to do anything without help.

8. Inability to Feel

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

- 0 - Normal interest in the surroundings and in other people.
- 2 - Reduced ability to enjoy usual interests.
- 4 - Loss of interest in the surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.
- 6 - The experience of being emotionally paralyzed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

9. Pessimistic Thoughts

Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse, and ruin.

- 0 - No pessimistic thoughts.
- 2 - Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-depreciation.
- 4 - Persistent self-accusations or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.
- 6 - Delusions of ruin, remorse or irredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

10. Suicidal Thoughts

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and preparations for suicide. Suicide attempts should not in themselves influence the rating.

0 - Enjoys life or takes it as it comes.

2 - Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.

4 - Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intentions.

6 - Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.

Total Score (total of circled responses): _____

ANNEXE 5: échelle DSSS ²⁷

Depression and somatic symptoms scale

Date: _/ _/ _

Please evaluate the severity of these symptoms you have experienced in the past week (7 days):

Absent: no symptoms.

Mild: symptoms caused **slight** discomfort or disturbance.

Moderate: symptoms caused **significant** discomfort or disturbance.

Severe: symptoms caused **very significant** discomfort or disturbance.

Please check one of absent, mild, moderate, or severe to indicate the severity of the following symptoms.

	Absent	Mild	Moderate	Severe
1. Headache				
2. Loss of interest in daily or leisure activities				
3. Tightness in the chest				
4. Insomnia				
5. Muscle tension				
6. Irritable mood				
7. Back pain				
8. Unable to feel happy or decreased ability to feel happy				
9. Dizziness				
10. Depressed mood or tearful				
11. Chest pain				
12. Feelings of self-reproach or guilt				
13. Neck or shoulder pain (or soreness)				
14. Loss of interest in sex				
15. Shortness of breath or difficulty breathing				
16. Anxious or nervous				
17. Soreness in more than half of the body's muscles				
18. Unable to concentrate				
19. Palpitations or increased heart rate				
20. Thoughts of death or suicidal ideas				
21. Fatigue or loss of energy				
22. Decreased appetite or loss of appetite				

ANNEXE 6: échelle BDI ²⁹

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

A

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

B

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

C

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

D

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

E

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

F

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

G

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

H

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

I

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

J

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

K

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

L

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

M

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

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D. Guelfi et Coll, Ardix Médical.

Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Cottraux, Collection Scientifique Survector, 1985.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Recommandation de bonne pratique. Mai 2014
2. Etude Vivactis
3. Brawand-Bron A., Gillibert C. Troubles dépressifs à travers les âges en MPR : outils de dépistage, de diagnostic et de suivi. Rev Med suisse 2010 ; 6 :1826-31
4. Kupfer DJ., Management of recurrent depression, J Clin Psychiatry, 1993, 54 suppl: 29-33
5. Rouillon F. Les troubles dépressifs récurrents. John Libbey Eurotext, 2004, pages 13-17
6. AFFSSAPS. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et troubles anxieux de l'adulte. Argumentaire. Octobre 2006
7. OMS – La dépression - aide mémoire N°369 – Avril 2016
8. INPES. La dépression en France. Enquête Anadep 2005
9. Gorwood P. Dépression à répétition : quels effets sur le cerveau ? INSERM. 13 octobre 2014
10. INPES : Institut National de prévention et d'éducation pour la santé. La dépression chez l'adulte : en savoir plus pour s'en sortir. Octobre 2007
11. Bhalla R, Moraille-Bhalla P. Depression. E-medicine medscape, 17 août 2010
12. Le Hir P. La thérapie génique au chevet de la dépression. Le Monde. 22 Octobre 2010
13. INPES. Anadep: la plus vaste enquête grand public sur la depression en France. Dossier de presse, mai 2009
14. Wan D. Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day, 10 octobre 2012
15. Mouchabac S. Dépressions sévères: traitements pharmacologiques. L'Encéphale 2009, supplément 7, S319-S324
16. Pelissolo A. Les depressions sévères : quels concepts ? quels critères ? L'Encéphale. 2009. Supplement 7. S243-S249
17. Nemeroff C.B. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. Journal of psychiatric research. 2007. 41: 189-206
18. Corruble E. Personnalité et vulnérabilité aux dépressions sévères. L'Encéphale, supplément 7. 2009. S282-285
19. Cusin C, Yang H, Young A, Fava M. Rating scales for depression. Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health. Springer. 2009
20. Wiles N, Mulligan J, Peters TJ, Cowen PJ, Mason V, Nutt D, Sharp D, Tallon D, Thomas L, O'Donovan MC, Lewis G. Severity of depression and response to antidepressants. GENPOD randomized controlled trial. The British Journal of Psychiatry. Février 2012. 200 (2): 130-136
21. Thase M.E. Treatment of severe depression. J Clin Psychiatry. 2000. 61 (supplément 1): 17-25
22. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB Major depressive disorder: a prospective study of

- residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50 (2-3); 97-108
23. McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA, Fulton KA, Parikh SV, Grigoriadis S, Grupp LA, Bakish D, Filteau MJ, Gorman C, Nemeroff CB, Kennedy SH. Measuring the severity of depression and remission in primary care: Validation of the HAMD-7 scale. *Canadian Medical Association Journal*, 2005, 173(11) : 1327-1331 (erratum in *CMAJ*, 2006, 174(2) : 207-208)
 24. Hamilton M. A rating scale for depression (HDRS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56 - 62
 25. Farabaugh AH, Bitran S, Witte J, Alpert J, Chuzi S, Clain AJ, Baer L, Fava M, McGrath PJ, Dording C, Mischoulon D, Papakostas GI. Anxious depression and early changes in the HAMD-17 anxiety-somatization factor items and antidepressant treatment outcome. *International Clinical Psychopharmacology*, vol 25, n°4, p214-217, 2010
 26. Montgomery SA, Åsberg M : A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134:382-389, 1979
 27. Hung CI, Weng LJ, Su YJ, Liu CY. Depression and somatic symptoms rating scale: a new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2006 (60), 700-708
 28. Cunningham JL1, Wernroth L, von Knorring L, Berglund L, Ekselius L. Agreement between physicians' and patients' ratings on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*. Décembre 2011. Vol 135: 148-153
 29. Echelle de Beck. Echelles-psychiatrie.com. UNAFAM info
 30. Lejeune C. Les psychotropes. Les antidépresseurs. Les veillées des chaumières. 17 novembre 2010
 31. La transmission de l'influx nerveux. Phénomène de nature électrique. Extrait de l'Encyclopédie Le Corps Humain. 5 Janvier 2012
 32. Fava M, Kendler KS – Major depressive disorder. *Neuron* novembre 2000; 28: 335-41
 33. Baldwin D – Essential considerations when choosing a modern antidepressant. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2003; 7 (Suppl 1): 3-8
 34. Ressler KJ, Nemeroff SB – Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12: 2-19
 35. Angelucci F., Brenè S., Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular psychiatry*, 2005. 345-352
 36. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders* 2007. 101, 239-244
 37. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton R. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after six months treatment with sertraline, escitalopram or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research* 2009. 43 (3), 247-254
 38. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology* July 2004. 25 (2), 77-107
 39. Buxeraud J. Avancées thérapeutiques dans la dépression. *Actualités pharmaceutiques*. Supplément 1 au n°499. Octobre 2010

40. Gorgulu Y., Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Research Bulletin* septembre 2009. 80 (3), 158-162
41. HAS. Avis Commission de la Transparence Brintellix. 4 Février 2015
42. Grima M. *Les antidépresseurs*. Faculté de médecine de Strasbourg. Module de pharmacologie clinique. Mise à jour Janvier 2008
43. Green B. Brief report. Focus on agomelatine. *Current Medical research & opinion*. Vol 27, N°4, 2011, 745-749
44. Manikandan S. Agomelatine : a novel melatoninergique antidepressant. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. Juillet-décembre 2010. Vol 1
45. Résumé des caractéristiques du Produit Valdoxan
46. HAS. Avis commission transparence Valdoxan. 18 novembre 2009
47. HAS. Avis commission de la transparence Valdoxan. 21 octobre 2015
48. EMA. EPAR Brintellix. Janvier 2014
49. HAS. Avis commission transparence Brintellix. 4 février 2015
50. Cochois I. Dépression : Brintellix (vortioxétine) désormais remboursable. VIDAL. 24 novembre 2016
51. Yon L. Les antidépresseurs. Choisir les bonnes modalités de traitement. *Repères en gériatrie*. Octobre 2010
52. Moller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *European psychiatry*. 2017. 114-128
53. Nebias A. Antidépresseurs. Le grand mensonge. *Magazine enquête*. 23-29 Octobre 2010
54. Richard-Guerroudj N. Dépression. Se consacrer à soi est important. *Psychologies*. Juillet 2009
55. Wassermann D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, Zalsman G, Zemishlany Z, Carli V. *European Psychiatry*. 2012. 129-141
56. Courtet P, Leboyer M. Dépression, suicide, antidépresseurs...les idées reçues tuent ! *Le Figaro santé*. 2 avril 2015
57. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Ambrosi E, Giordano G, Girardi P, Tatarelli R, Lester D. Antidepressants and suicide risk: a comprehensive overview. *Pharmaceuticals*. 30 août 2010
58. Courtet P, Olié E. Les antidépresseurs préviennent le suicide...en attendant mieux ! *Académie nationale de médecine*. 1er avril 2014
59. Medscape. Halverson J.L., Bienenfeld D. Depression. 29 April 2016
60. Andrew L, Brenner B et al. Depression and suicide. *Medscape*. 12 février 2016
61. Maillard R. Idée reçue N°12 : les antidépresseurs favorisent les suicides. *Le point*. 18 février 2013
62. Aouizerate B. Dépression. *Inserm*. Aout 2014
63. Costemale J.F., Martinez G., Plaze M. Huffington post. La dépression n'est pas un facteur de risque de criminalité et les antidépresseurs sauvent plus qu'ils ne tuent. 10 avril 2015

64. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gotzsche P. Suicidality and aggression during antidepressant treatment : systematic review and meta-analysis based on clinical study reports. *BMJ* 2016. 352-365
65. Desmichelle S. Les antidépresseurs, un scandale sanitaire? *Sciences et avenir*. 12 juin 2015
66. JA McCain. Antidepressants and suicide in adolescents and adults. A public health experiment with unintended consequences. Vol. 34 N°7. *P&T*. July 2009
67. FDA Launches a Multi-Pronged Strategy to Strengthen Safeguards for Children Treated With Antidepressant Medications. FDA news release. 15 octobre 2004
68. European medicines agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. 25 avril 2005. Site EMEA consulté le 11.09.16
69. ANSM. Surveillance des médicaments. Site consulté le 13 décembre 2016
70. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2016. *Revue Prescrire*. Février 2016. Tome 36 N°388
71. Lewandowski C. Dépression caractérisée des enfants et adolescents : résultats comparés de 14 antidépresseurs. *Vidal*. 13 juillet 2016
72. ANSM. Mise au point. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Janvier 2008
73. Webzine HAS. Dépression de l'adolescent : repérage, diagnostic et prise en charge initiale. 5 février 2015
74. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. Août 2016. Vol 388. 881-890
75. Tremey A, Courty E, Jalenques I. Synthèse critique des recommandations internationales de traitement de la dépression chez l'adolescent. *Annales medico-psychologiques*. 2016. 389-392



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40 - Télécopie : 03 20 96 43 64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LE BIANCHINI ELODIE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 06 / 10 / 2017 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Andri PAULING

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/8/17

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/8/2017

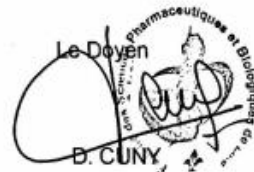
Signature:

Pr Bernard GRESSIER
P.U. P.H.

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Le Bihan
Prénom : Elodie

Titre de la thèse : Dépression, antidépresseur et risque de suicide

Mots-clés : épisode dépressif majeur, antidépresseur, médiateurs, mélatonine, suicide, mises en garde, suivi personnalisé, rémission, levée d'inhibition, enfants et adolescents, recommandations, dépression sévère

Résumé

Alors que la dépression est encore une maladie taboue, plus de 3 millions de personnes seraient touchées en France. Cette maladie au pronostic sombre doit être prise en charge rapidement, avec un suivi rigoureux. A ce jour, de nombreux traitements antidépresseurs peuvent être proposés. L'expérience clinique montre que les antidépresseurs diminuent les symptômes dépressifs et pensées suicidaires. Pourtant, le sujet pose question aujourd'hui. Un débat est nourri par les études et les actualités depuis des années. Les antidépresseurs pourraient avoir un lien avec le suicide des patients dépressifs. Ce risque suicidaire serait-il lié aux antidépresseurs, à un échec de traitement ou encore à une aggravation de la maladie ?

Membres du jury :

Président : Bernard GRESSIER,
Professeur de pharmacologie, Université de Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Assesseur : Thierry DINE,
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Membres extérieurs : Camille LEGRAND
Docteur en Pharmacie