



HAL
open science

L'observance médicamenteuse des patients sous antidépresseurs : une enquête en officine

Valérie Alabeatrix

► **To cite this version:**

Valérie Alabeatrix. L'observance médicamenteuse des patients sous antidépresseurs : une enquête en officine. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01225116

HAL Id: dumas-01225116

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225116>

Submitted on 5 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2002

N° **7045**

**L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES
PATIENTS SOUS ANTIDEPRESSEURS :
UNE ENQUETE EN OFFICINE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE**

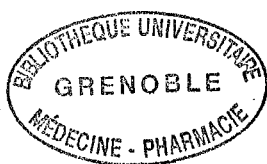
DIPLOME D'ETAT

Présentée à Grenoble et soutenue publiquement le 28 Octobre 2002
par

Valérie ALABEATRIX
Née le 8 décembre 1976 à Romans

Devant le jury composé de :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. CALOP
MEMBRE : Madame le Docteur C. BORDENAVE-GABRIEL
Madame le Docteur F. PUECHALDOU-VALLON
Madame le Docteur GIRAUD-BARO
Monsieur le Docteur O. SERVES



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWE	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	<i>Delphine</i>	<i>Parasitologie</i>
ALLENET	<i>Benoit</i>	<i>Pharmacie Clinique</i>
BARTOLI	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Pharmacie Clinique et Biotech.</i>
BOUMENDJEL	<i>Ahcène</i>	<i>Pharmacognosie</i>
BURMEISTER	<i>Wilhelm</i>	<i>Physique</i>
CARON	<i>Cécile</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
CHARLON	<i>Claude</i>	<i>Chimie Pharmacie</i>
DELETRAZ	<i>Martine</i>	<i>Droit Economie pharmaceutique</i>
DIJOUX-FRANCA	<i>M.-Geneviève</i>	<i>Pharmacognosie</i>
DURMORT-MEUNIER	<i>Claire</i>	<i>Virologie moléculaire structur</i>
ESNAULT	<i>Danielle</i>	<i>Chimie Analytique</i>
FAURE	<i>Patrice</i>	<i>Biochimie C</i>
FAURE-JOYEUX	<i>Marie</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie.</i>
FOUCAUD-GAMEN	<i>Jacqueline</i>	<i>Bactériologie-Virologie.</i>
GEZE	<i>Annabelle</i>	<i>Pharmacotechnie Galénique</i>
GILLY	<i>Catherine</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
GUIRAUD	<i>Pascale</i>	<i>Biologie cellulaire</i>
GROSSET	<i>Catherine</i>	<i>Chimie analytique</i>
HININGER-FAVIER	<i>Isabelle</i>	<i>LBSO-Biochimie C</i>
KRIVOBOK	<i>Serge</i>	<i>Botanique-Cryptogamie</i>
MORAND	<i>Jean-Marc</i>	<i>Chimie thérapeutique</i>
NICOLLE	<i>Edwige</i>	<i>Chimie organique</i>
PERA	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Chimie organique</i>
PEYRIN	<i>Eric</i>	<i>Chimie Analytique Alimentaire</i>
PINEL	<i>Claudine</i>	<i>Parasitologie</i>
RAVEL	<i>Anne</i>	<i>Chimie Analytique</i>
RIBUOT	<i>Diane</i>	<i>Physio. Pharmaco</i>
RICHARD	<i>Jean-Michel</i>	<i>Chimie Toxico-Ecotoxicologie</i>
RIONDEL	<i>Jacqueline</i>	<i>Physiologie Pharmacologie</i>
TAILLANDIER	<i>Georges</i>	<i>Chimie organique</i>
VILLEMMAIN	<i>Danièle</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
VILLET	<i>Annick</i>	<i>Chimie analytique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2002

N°

**L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES
PATIENTS SOUS ANTIDEPRESSEURS :
UNE ENQUETE EN OFFICINE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

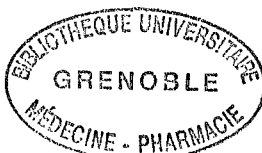
DIPLOME D'ETAT

Présentée à Grenoble et soutenue publiquement le 28 Octobre 2002
par

Valérie ALABEATRIX
Née le 8 décembre 1976 à Romans

Devant le jury composé de :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. CALOP
MEMBRE : Madame le Docteur C. GABRIEL-BORDENAVE
Madame le Docteur F. PUECHALDOU-VALLON
Madame le Docteur GIRAUD-BARO
Monsieur le Docteur O. SERVES



A Monsieur le professeur CALOP,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Il a été un guide précieux, par ses conseils toujours avisés, et par ses enseignements formateurs.

Qu'il me permette de témoigner ici de ma respectueuse gratitude et de ma profonde admiration.

A Madame le docteur GABRIEL-BORDENAVE,

J'ai été très sensible à l'accueil qu'elle m'a accordé et à l'intérêt qu'elle a porté à mon travail.

Je ne saurais assez la remercier du temps qu'elle m'a consacré et des judicieux conseils dont elle m'a fait bénéficier pour mener à bien ce travail

Que ce travail demeure le témoignage de mes sincères remerciements et de ma grande reconnaissance.

A Madame le docteur GIRAUD-BARO

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Je tiens à la remercier et à l'assurer de ma grande reconnaissance.

A Madame le docteur PUECHALDOU-VALLON,

Avec qui j'ai toujours eu beaucoup de plaisir à travailler. Elle demeurera pour moi un exemple de réussite. Je tiens à l'assurer de ma profonde gratitude d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le docteur SERVES,

J'ai été très sensible à l'accueil qu'il m'a accordé, et à l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à le remercier et à l'assurer de mon profond respect.

A mes parents,

Sans qui tout cela ne serait pas.

Je les remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir permis de devenir ce que je suis.

Ils ont su m'éclairer de conseils toujours avisés.

Je n'aurais cessé d'essayer d'en être digne.

A mes grands-parents,

Pour leur soutien moral et leur affection apportée durant toutes ces années.

A Olivier,

Pour toutes les « pauses » dont il m'a permis de bénéficier.

A mes amis,

Pour tout ce qu'ils m'apportent et tout ce qu'ils m'ont apporté.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	15
<u>I- LES ETATS DEPRESSIFS ET LEUR TRAITEMENT</u>	17
1. LES ETATS DEPRESIFS - LA DEPRESSION	18
1.1. QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	18
1.1.1. La prévalence de la maladie dans le monde	18
1.1.2. La prévalence de la maladie en France et en Europe	18
1.1.3. Répartition selon le sexe	19
1.1.4. Répartition selon le milieu socio-économique	19
1.1.5. Répartition géographique	20
1.1.6. Répartition selon l'âge	20
1.1.7. Pharmaco-économie	20
1.2. SEMIOLOGIE DU SYNDROME DEPRESSIF	22
1.2.1. L'humeur triste ou la dépression de l'humeur	22
1.2.2. L'inhibition psychomotrice ou le ralentissement psychomoteur	23
1.2.3. L'anxiété	23
1.2.4. Les troubles somatiques	23
1.2.5. Les conduites suicidaires	25
1.3. LES FORMES CLINIQUES DE LA DEPRESSION	26
1.3.1. Les formes cliniques selon la prédominance symptomatique	27
1.3.2. Les formes cliniques en fonction du terrain	31
1.3.3. Les formes cliniques selon l'évolution	36
1.4. ETIOLOGIE DE LA DEPRESSION	38
1.4.1. Facteurs impliqués dans l'étiologie de la dépression	38
1.4.2. Théories psychobiologiques	42
1.4.3. Théorie chronobiologique	49
1.4.4. Théories immunologiques	49

2. LES TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION	50
2.1. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION PAR LES ANTIDEPRESSEURS	50
2.2. L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE	50
2.3. PSYCHOTHERAPIE ET PSYCHANALYSE	51
2.3.1. La psychothérapie de soutien	51
2.3.2. La psychothérapie analytique	52
2.3.3. La psychanalyse	53
2.4. LES THERAPIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES DE LA DEPRESSION	53
2.5. LA PHOTOTHERAPIE	55
2.6. LES TRAITEMENT ADJUVANTS	58
2.6.1. Les anxiolytiques	58
2.6.2. Les hypnotiques	60
2.6.3. Les neuroleptiques	61
2.6.4. Les thymorégulateurs ou normothymiques	61
3. LES ANTIDEPRESSEURS	63
3.1. HISTORIQUE	63
3.1.1. La découverte des IMAO	63
3.1.2. La découverte des imipraminiques	63
3.1.3. La découverte des non tricycliques, non IMAO ou antidépresseurs de seconde génération ou antidépresseurs divers	64
3.1.4. La découverte des IRS	64
3.1.5. La découverte des IRSNa et des NaSSA	65
3.2. CLASSIFICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS	66
3.2.1. Classification pratique et actuelle	66
3.2.2. Classification chimique	69
3.2.3. Classification biochimique	71
3.2.4. Classifications thérapeutiques	72
3.3. LES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS	74
3.3.1. Les états dépressifs	74
3.3.2. Les autres affections psychiatriques	74
3.3.3. Les affections non psychiatriques	75
3.4. LES CONTRES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS	76
3.4.1. Les contre-indications des imipraminiques et des IMAO	76

3.4.2. Les contre-indications des antidépresseurs divers, des IRS, des IRSNa et des NaSSa	77
3.5. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTIDEPRESSEURS	78
3.5.1. Les interactions médicamenteuses des imipraminiques	78
3.5.2. Les interactions médicamenteuses des IMAO	79
3.5.3. Les interactions médicamenteuses des antidépresseurs divers	81
3.5.4. Les interactions médicamenteuses des IRS	81
3.5.5. Les interactions médicamenteuses des IRSNa	85
3.5.6. Les interactions médicamenteuses des NaSSa	85
3.6. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIDEPRESSEURS	86
3.6.1. Les effets indésirables communs à tous les antidépresseurs	86
3.6.2. Les effets indésirables des imipraminiques	87
3.6.3. Les effets indésirables des IMAO	88
3.6.4. Les effets indésirables des antidépresseurs divers	90
3.6.5. Les effets indésirables des IRS	91
3.6.6. Les effets indésirables des IRSNa	91
3.6.7. Les effets indésirables des NaSSa	92
3.7. INTOXICATIONS AIGUES DES ANTIDEPRESSEURS	93
3.7.1. L'intoxication aiguë des tricycliques ou imipraminiques	93
3.7.2. L'intoxication aiguë des IMAO	93
3.7.3. L'intoxication aiguë des antidépresseurs divers	94
3.7.4. L'intoxication aiguë des IRS	95
3.7.5. L'intoxication aiguë des IRSNA	96
3.7.6. L'intoxication aiguë des NaSSA	97

II- L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE **98**

1. DEFINITION ET AMPLEUR	99
1.1. DEFINITION DE L'OBSERVANCE	99
1.2. AMPLEUR DE L'INOBSERVANCE	100
1.3. AMPLEUR DE L'INOBSERVANCE CONCERNANT LE CAS PARTICULIER DES ANTIDEPRESSEURS	101

2. EVALUATION DE L'OBSERVANCE	102
2.1. LE DECOMPTE DES PRISES MEDICAMENTEUSES	102
2.2. LES METHODES CLINIQUES	104
2.3. LES METHODES BIOLOGIQUES	104
2.4. LES METHODES INFORMATIQUES	106
2.5. LES METHODES D'ENQUETES	106
3. CONSEQUENCES DE LA NON-OBSERVANCE	109
3.1. CONSEQUENCES DE L'INOBSERVANCE SUR LE PATIENT	109
3.2. CONSEQUENCE DE L'INOBSERVANCE SUR LA CHIMIORESISTANCE INDUITE	109
3.3. CONSEQUENCE DE L'INOBSERVANCE EN TERME D'IMPACT ECONOMIQUE	110
3.4. CONSEQUENCE DE L'INOBSERVANCE AU NIVEAU DE SON IMPACT SCIENTIFIQUE	111
3.5. CONSEQUENCES DE L'INOBSERVANCE SUR LE CAS PARTICULIER DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS	111
4. LES DETERMINANTS DE L'OBERVANCE	113
4.1. LES FACTEURS OBJECTIVABLES	114
4.1.1. Les facteurs objectivables liés au patient	114
4.1.2. Les facteurs objectivables liés à la maladie	115
4.1.3. Les facteurs objectivables liés au traitement et à la relation patient médecin	115
4.2. LES FACTEURS LIES A LA PERCEPTION SUBJECTIVE DE LA MALADIE	119
4.2.1. Reconnaissance et acceptation du diagnostic médical de la maladie	119
4.2.2. Perception de la gravité de la maladie	119
4.2.3. Perception des bénéfices secondaires engendrés par la maladie	120
4.3. FACTEURS LIES A LA PERCEPTION SUBJECTIVE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	120
4.3.1. Considérations subjectives sur les potentialités des médicaments	121
4.3.2. Perception des contraintes liées à l'interaction du traitement sur le mode de vie du patient	122
4.4. LES FACTEURS D'INFLUENCE	124
4.4.1. L'environnement socio-familial du patient	124
4.4.2. La relation du patient avec son médecin	124

III-REALISATION D'UNE ENQUETE SUR
L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES
TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS **129**

1. MATERIEL ET METHODE	130
1.1. LE PLAN D'OBSERVATION	131
1.2. LA CONSTRUCTION DU QUESTIONNAIRE	132
1.2.1. Questions relatives à l'évaluation du niveau d'observance	132
1.2.2. Questions relatives à l'évaluation des facteurs impliqués dans l'observance	133
1.2.2.1. <i>Les facteurs objectivables</i>	133
1.2.2.2. <i>Les facteurs liés à la perception subjective de la maladie</i>	134
1.2.2.3. <i>Les facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux</i>	136
1.2.2.4. <i>Les facteurs d'influences</i>	137
1.2.3. Questions relatives à l'évaluation de l'information reçue	138
1.2.3.1. <i>Evaluation de la perception qu'ont les patients à avoir reçu ou non de l'information</i>	138
1.2.3.2. <i>Désir de recevoir davantage d'information</i>	138
1.2.4. Questions relatives à l'évaluation des connaissances acquises	139
1.2.4.1. <i>Evaluation des connaissances techniques des patients</i>	139
1.2.4.2. <i>Evaluation des connaissances pragmatiques des patients</i>	139
1.2.4.3. <i>Evaluation des connaissances idéologiques des patients</i>	140
1.3. AGENCEMENT GLOBAL DU QUESTIONNAIRE	140
1.4. TEST DU QUESTIONNAIRE	141
1.5. LE RECUEIL DES DONNEES	141
1.6. LES TECHNIQUES D'ANALYSE DES DONNEES	142
1.7. LA POPULATION INTERROGEE	143

2. RESULTATS-DISCUSSION	145
2.1. AMPLEUR DU COMPORTEMENT D'INOBSERVANCE	145
2.2. APPROCHE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MOTIVER UN COMPORTEMENT OBSERVANT	148
2.2.1. Facteurs objectivables	148
2.2.1.1. <i>Les facteurs objectivables liés au patient</i>	148
2.2.1.2. <i>Les facteurs objectivables liés à la maladie</i>	152
2.2.1.3. <i>Les facteurs objectivables liés au traitement et à la relation patient médecin</i>	154
2.2.2. Facteurs liés à la perception subjective de la maladie	159
2.2.3. Facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux	165
2.2.3.1. <i>Perception des potentialités bénéfiques des médicaments antidépresseurs</i>	165
2.2.3.2. <i>Perception des potentialités négatives des médicaments antidépresseurs</i>	167
2.2.3.3. <i>Les contraintes liées au traitement</i>	171
2.2.4. Les facteurs d'influence	174
2.2.4.1. <i>Facteurs d'influence liés à l'environnement socio familial</i>	174
2.2.4.2. <i>Facteurs d'influence liés à la relation médecin malade</i>	177
2.3. EVALUATION DE L'INFORMATION THERAPEUTIQUE REÇUE	181
2.4. CONNAISSANCES ACQUISES PAR LES PATIENTS SUR LEURS MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS	189
2.4.1. Les connaissances techniques	189
2.4.2. Les connaissances pragmatiques	192
2.4.3. Les connaissances idéologiques	195
 CONCLUSION	 202
 BIBLIOGRAPHIE	 203
 ANNEXES	 217

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La mauvaise observance médicamenteuse a toujours existé. Hippocrate y faisait déjà allusion lorsqu'il dénonçait la « faiblesse des patients » qui, bien souvent mentent quand on leur demande s'ils ont bien pris les médicaments prescrits ou observé les règles diététiques ou d'hygiène proposées.

Deux mille cinq cents ans après, le problème est plus que jamais d'actualité : les nombreuses études publiées sur le sujet s'accordent toutes sur un taux d'observance avoisinant 50%.

La dépression est un véritable problème de santé publique : l'OMS recense chaque année plus de 100 millions de cas de maladie dépressive.

Pourquoi les patients ne sont-ils pas observants et quels sont les facteurs qui influent sur ce comportement ? Qu'en est-il précisément des patients traités par antidépresseurs ?

Afin de tenter de répondre à ces questions, j'ai d'abord réalisé une étude bibliographique, sur la dépression et les antidépresseurs d'une part, et sur l'observance médicamenteuse d'autre part, afin de cerner l'état actuel des connaissances sur ces deux thèmes.

Puis, grâce à la mise en œuvre d'une enquête sociologique en officine dans la troisième partie de ce travail, j'ai tenté d'éclaircir un peu plus le problème de l'observance médicamenteuse des patients traités par médicaments antidépresseurs.

I- LES ETATS DEPRESSIFS ET LEUR TRAITEMENT

I. LES ETATS DEPRESSIFS ET LEUR TRAITEMENT.

1. LES ETATS DEPRESSIFS - LA DEPRESSION.

1.1. QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.

1.1.1. La prévalence de la maladie dans le monde.

La dépression est la plus fréquente de toutes les maladies psychiatriques (90, 135).

L'OMS recense chaque année plus de 100 millions de cas de maladie dépressive dans le monde, ce qui incite à considérer cette pathologie comme une priorité en terme de santé publique (90).

La prévalence du trouble sur une vie entière varie entre 20 et 30 % en fonction des critères diagnostiques retenus (90, 135).

De plus, il semble que la prévalence de la maladie ne soit pas stable dans le temps et qu'elle progresse depuis les années cinquante selon Klerman et Weismann (88, 135). Les causes profondes de cette tendance ne sont pas connues.

Les dépressions sont associées à une morbidité et une mortalité accrue par différentes affections somatiques (150), et elles sont l'une des principales causes d'incapacité dans le monde.

Il s'agit là d'un problème majeur de santé publique, et l'extrapolation des chiffres pour l'an 2020 montre que les dépressions vont engendrer des besoins croissants en terme de santé publique (135).

1.1.2. La prévalence de la maladie en France et en Europe.

Les dépressions représentent la 8^o cause de décès dans la population générale en Europe et sont à l'origine de la majorité des suicides : 15% des dépressifs meurent ainsi (135, 150).

On estime que 15 à 20 % des français auront une dépression au cours de leur vie (89).

Selon certains auteurs, plus de 4% de la population française se déclare dépressive (29).

Une enquête (DEPRES en 1997) a montré que sur six pays européens étudiés (France, Belgique, Pays-Bas, Allemagne, Espagne et Royaume-Unis), c'est en France que la prévalence de la dépression est la plus forte : 9,1 % contre 6,4% pour la moyenne des autres pays (133).

1.1.3. Répartition selon le sexe.

Le risque de présenter une dépression au cours de sa vie varie dans la population générale de 10 à 25 % pour les femmes, et de 5 à 12 % pour les hommes (39).

La prévalence serait donc au moins deux fois plus importante chez la femme que chez l'homme (94, 135).

Cependant, ces chiffres ne seraient pas uniquement le reflet d'une plus grande vulnérabilité des femmes à la dépression (160, 161). En effet, les femmes consulteraient plus facilement que les hommes, comme le montre l'étude de Kovess (89).

1.1.4. Répartition selon le milieu socio-économique.

Les troubles dépressifs affectent plus les milieux socio-économiques bas. Cependant, les catégories socioprofessionnelles intermédiaires seraient celles qui recevraient le plus d'antidépresseurs (89).

Ainsi, la prévalence de la dépression est forte chez les ouvriers et les employés, elle est moins forte chez les sujets qui ont fait des études supérieures (29,94). Elle est également très forte chez les inactifs qui n'ont pas choisi de l'être (94).

Une étude récente réalisée en région parisienne (90) montre que la dépression est beaucoup plus fréquente parmi les allocataires du RMI (Revenu minimal d'insertion) que chez les non-allocataires : 18,5% pour les RMistes versus 2,7% chez ceux qui ne le perçoivent pas.

1.1.5. Répartition géographique.

La dépression est plus fréquente dans les grandes agglomérations qu'en milieu rural (89). De plus, des variations régionales sont observées, en particulier sous la forme d'un gradient Nord-Sud en France (119).

1.1.6. Répartition selon l'âge.

L'étude nommée PAQUID a retrouvé une prévalence de la consommation de psychotropes et d'antidépresseurs beaucoup plus élevées en population générale de plus de 65 ans que dans la population générale tout âge confondu (107).

Cette plus forte prévalence ne semble cependant pas uniquement liée à l'état inactif de cette population, puisqu'une autre étude, réalisée au sein de l'amicale d'une grande entreprise nationale basée à Toulouse sur de jeunes retraitées (d'âge moyen de 66,7 ans) a retrouvé une prévalence semblable (29).

De nombreuses études ont montré que les sujets d'âge mûr consultent plus leur médecin que les sujets jeunes (8), ce qui pourrait expliquer en partie la plus forte consommation d'antidépresseurs et de psychotropes dans cette population par rapport à la population générale. Cependant, les dépressions des personnes âgées sont souvent plus difficiles à diagnostiquer car elles s'expriment souvent par des formes atypiques.

1.1.7. Pharmaco-économie.

Globalement, d'après une enquête du CREDES datant de 1999, 22% de l'ensemble des personnes dépressives recourent à un ou plusieurs médicaments pour traiter leur maladie (131).

La décennie 1990 s'est caractérisée par une forte augmentation de la consommation des antidépresseurs dans les pays occidentalisés. En 1994, les antidépresseurs représentaient 2.8% des remboursements de médicaments, et la dépense engendrée par l'augmentation de leur prescription se majore de 10% par an (94).

En 1997, ils ont représenté, en terme de vente, plus de 200 millions d'unités en officine et environ 10 millions à l'hôpital, pour un chiffre d'affaire respectivement de 4,8 milliards et 366 millions de francs (133).

Les comparaisons effectuées à l'échelle européenne ont mis en évidence une surconsommation française d'antidépresseurs par rapport à ses voisins européens : les Français consomment deux voire trois fois plus d'antidépresseurs que leurs voisins.

1.2. SEIMIOLOGIE DU SYNDROME DEPRESSIF (163,166).

Dans sa forme typique, l'épisode dépressif est caractérisé par une humeur triste, un ralentissement psychomoteur et des troubles somatiques. Il peut exister une anxiété associée et des conduites suicidaires.

1.2.1. L'humeur triste ou la dépression de l'humeur.

La caractéristique essentielle des états dépressifs est l'affaissement de l'humeur.
 « L'humeur est cette disposition affective de base qui nous fait osciller de la joie la plus extrême à la douleur la plus profonde en fonction des événements et des émotions qui commandent nos réponses en nous permettant de nous adapter au mieux de notre environnement social, affectif, familial et professionnel » (J.Delay).

La dépression de l'humeur se traduit par une vision pessimiste de soi et du monde, un émoussement affectif, une instabilité des affects et une idéation suicidaire.

Son installation est le plus souvent lente, laissant émerger une certaine morosité avant qu'une tristesse franche n'apparaisse.

Celle-ci est alors marquée par une impossibilité à éprouver du plaisir (anhédonie).

Le sujet devient timoré, parfois au contraire irritable voire caractériel, la réactivité émotionnelle à des stimulations anodines étant exagérée.

Le déprimé se replie sur lui-même, s'enferme sur sa douleur morale. Son entourage confond parfois cette attitude avec une marque d'indifférence qui ne fait qu'accentuer la douleur du déprimé.

L'abrasion émotionnelle, l'impossibilité à moduler les émotions affectives participent à l'hyperthymie douloureuse et au repli du déprimé sur lui-même.

Au total, le patient déprimé est dans un état de perte totale d'intérêt, de goût au plaisir, du sens de la vie, avec souvent irruption d'une anxiété et d'une angoisse.

1.2.2. L'inhibition psychomotrice ou le ralentissement psychomoteur.

Le ralentissement psychomoteur est considéré par certains auteurs comme la véritable pierre angulaire de la dépression (163). Celle-ci va de la perte de l'élan vital à la prostration, véritable inhibition psychomotrice responsable d'un tableau de catatonie mélancolique. Ce ralentissement psychique serait présent chez 90 % des sujets (166).

Il y a un ralentissement gestuel (bradykinésie), de la mimique (hypomimie), et du flux verbal (bradyphémie)

Tout mouvement devient un effort vite épuisant. Il existe une asthénie profonde, qui peut fluctuer au cours du nyctémère. La mise en train matinale est particulièrement difficile. Le déprimé se plaint d'un déficit d'énergie.

Le discours du sujet est lui aussi marqué par ce ralentissement : il devient monotone, le flux verbal diminue, le délai de réponse est plus long qu'à l'habitude, les réponses sont courtes, laconiques.

Il y a également diminution de l'activité intellectuelle (bradypsychie), le déprimé se sent incapable de penser, appauvri sur le plan intellectuel.

1.2.3. L'anxiété.

Certains auteurs (62) considèrent l'anxiété comme un symptôme constant de la dépression. Il s'agit d'un sentiment d'inquiétude sans objet qui s'accompagne d'un état de malaise, de désarroi et d'agitation. Son intensité est variable. Elle augmente le risque suicidaire.

1.2.4. Les troubles somatiques.

Ce sont :

- **L'asthénie.**

C'est une asthénie physique et psychique. Elle n'est pas améliorée par le repos. Tout acte de la vie quotidienne apparaît nécessiter un effort considérable.

- Les troubles du sommeil.

Ils sont quasi constants : Ils sont présents chez 85 % des patients déprimés (65).

Il s'agit d'insomnie d'endormissement, d'insomnie matinale et/ou de réveils nocturnes fréquents avec cauchemars.

L'insomnie matinale serait souvent corrélée à un risque suicidaire accru.

L'insomnie d'endormissement est elle surtout liée à l'anxiété.

Parfois, les sujets déprimés présentent une hypersomnie qui peut avoir la même valeur sémiologique. En effet, ce sommeil n'est ni réparateur ni susceptible de diminuer le plainte d'asthénie.

- Les troubles de la conduite alimentaire.

Il y a une perte de l'appétit qui peut entraîner un amaigrissement dans les formes sévères de dépression. Ce symptôme concerne davantage les femmes (69%) que les hommes (60%) (65). Chez certains sujets, des comportements boulimiques peuvent au contraire, entraîner une prise de poids.

- Les troubles de la sexualité.

Ils se caractérisent par une baisse de la libido, voire une impuissance chez l'homme et une frigidité chez la femme.

- Les troubles somatiques divers.

Les manifestations les plus fréquemment trouvées sont :

- Les troubles génito-urinaires avec aménorrhée, dysménorrhée, pollakiurie, brûlures mictionnelles ;
- Les troubles digestifs : diarrhée, constipation, nausées, vomissements, gastralgie et colopathie ;
- Les troubles cardio-vasculaires : palpitations, bouffées vasomotrices, tachycardies, précordialgies, dyspnée. Dans les formes de dépression très ralenties, une hypotension et une bradycardie peuvent être observées (48).

- Des troubles cénesthésiques : crispations, crampes musculaires, céphalées, vertiges, paresthésies et algies diverses.

1.2.5. Les conduites suicidaires (1, 46, 65, 91, 147).

Il s'agit du risque majeur de la dépression. Le taux annuel de suicide est trois à quatre fois plus élevé en cas de dépression que lors des autres troubles psychiques.

Les idées suicidaires sont présentes chez 80% des déprimés (65), et le risque suicidaire serait maximum entre 18 et 25 ans, et après 60 ans.

La sévérité de ce risque serait plus corrélée au degré d'anxiété et d'agitation qu'à l'intensité de l'état dépressif (46).

L'évaluation de ce risque n'est pas facile car le déprimé peut dissimuler ses intentions (147). Il faut en faciliter l'expression et mettre en place d'éventuelles actions préventives.

Le suicide peut-être un acte mûrement réfléchi, élaboré, ou peut au contraire survenir lors d'un acte impulsif et l'évaluation du risque dépressif est dans ce cas très difficile.

Il faut également savoir repérer divers troubles des conduites réalisant des équivalents suicidaires : conduite automobile dangereuse, abus d'alcool, utilisation de toxique.

En 1997, il y a eu en France, tous ages confondus, 11139 déclarations de décès par suicide enregistrées par l'INSERM, soit près d'un quart de plus que les décès par accident de la route. Le nombre estimé de tentative de suicide est de 160 000 cas annuels.

1.3. LES FORMES CLINIQUES DE LA DEPRESSION (103).

Jusqu'aux années 80, sur le plan clinique, on distinguait classiquement deux grandes catégories de dépression :

- Les dépressions endogènes, appartenant au cadre de la maladie maniaco-dépressive, surtout dépendante de l'hérédité et de facteurs biologiques.
- Les dépressions psychogènes, dans lesquelles la personnalité et les événements existentiels apparaissent plus déterminants.

Dans cette classification, les dépressions endogènes se caractérisent par une symptomatologie dépressive plus sévère évoluant par accès, une moindre réactivité aux facteurs environnementaux et aux démarches psychothérapeutiques ainsi qu'une bonne réponse aux thérapeutiques biologiques (médicaments antidépresseurs et électrochocs).

Les dépressions psychogènes diffèrent des formes endogènes par le rôle prédominant des facteurs psychologiques, une réactivité à l'environnement et à la psychothérapie mais une amélioration inconstante au moyen des thérapeutiques biologiques. Dans cette catégorie de dépression sont distinguées les dépressions réactionnelles lorsque le traumatisme inducteur de dépression est récent, et les dépressions névrotiques pour lesquelles le traumatisme est ancien.

Cette distinction nosologique entre dépressions « endogène » et « psychogène » a longtemps prévalu. Elle reste utile mais ne repose sur aucun fait scientifiquement établi. Les médicaments antidépresseurs ont en effet une action favorable sur toutes les formes de dépression. L'idée de deux maladies, l'une de nature psychique, l'autre biologique, n'est plus une position tenable.

D'autres classifications dichotomiques existent, comme celles opposant les dépressions primaires, ou le sujet ne présente aucun antécédent de trouble psychique (hormis des antécédents de troubles de l'humeur) et aucune maladie concomitante, et les dépressions secondaires liées à une affection physique (tumeur cancéreuse, maladie endocrinienne, infection par le virus VIH...) ou psychiatrique (alcoolisme, anorexie ou boulimie, trouble anxieux...). Le critère de classification se situe donc dans les antécédents et ne fait pas référence aux autres classifications nosographies. La

distinction primaire-secondaire est indépendante des autres dichotomies (endogène / psychogène).

Pour les cas de dépressions chroniques évoluant sur plusieurs années, les psychiatres ont introduit le concept de dysthymie qui recoupe partiellement la notion de dépression névrotique. La chronicité de ces états dépressifs et leur intrication étroite avec les caractéristiques de la personnalité des sujets peuvent poser d'importantes difficultés de diagnostiques.

Enfin, des classifications cliniques prennent en compte des symptômes cibles opposés : dépression avec ralentissement psychomoteur et dépression avec agitation, anxiété et impulsivité.

Les formes cliniques que peuvent revêtir les états dépressifs sont multiples et posent souvent de très difficiles problèmes de diagnostiques. On distinguera ainsi les formes selon la prédominance symptomatique, selon l'âge et selon l'évolution.

1.3.1. Les formes cliniques selon la prédominance symptomatiques. (44, 62, 119, 134, 139).

1.3.1.1. Les formes anxieuses (62, 119).

Le syndrome anxieux fait partie du tableau clinique de la majorité des états dépressifs, mais il n'appartient pas au syndrome central de la dépression et peut s'associer de façon variable à l'humeur et au ralentissement dépressif.

Le syndrome anxieux entraîne une souffrance clinique significative. La vie sociale, professionnelle ou dans d'autres domaines est perturbée.

1.3.1.2. L'accès mélancolique (62, 119).

L'accès mélancolique a été décrit depuis l'Antiquité. Selon Kraepelin au XIXe siècle, il représentait la phase dépressive de la psychose maniaco-

dépressive. Actuellement, il constitue seulement une spécification de l'épisode dépressif majeur dans le DSM IV.

Au cours de la période d'état, un masque de tristesse s'observe sur le visage avec un abaissement des coins de la bouche et une obliquité des sourcils qui dessinent « l'oméga mélancolique ». La douleur morale est intense. Le sujet parle peu et peut rester mutique de longs moments.

L'accès débute progressivement le plus souvent mais peut survenir de façon brusque. Les symptômes suivants peuvent apparaître : céphalée, fatigue, anorexie, constipation et insomnie. Une tentative de suicide peut survenir.

Plusieurs variétés sémiologiques d'accès mélancolique sont décrites : mélancolie stuporeuse, mélancolie délirante, mélancolie anxieuse ou agitée.

1.3.1.3. Les formes confusionnelles (62, 119).

Ces formes sont rares, sauf chez les personnes âgées.

Elles prennent un aspect confuso-déméntiel dont la caractéristique principale est d'être réversible sous traitement antidépresseur bien conduit.

1.3.1.4. Les formes délirantes (62, 119).

Ces formes ont fait l'objet d'études sémiologiques détaillées de la part de psychiatres américains (Glassman, 1977 ; Weismann, Prusoff 1984). Les formes délirantes de dépressions étaient connues de longues dates depuis les travaux de Cotard (1880), Seglars (1895) et Kraepelin.

Les thèmes délirants les plus fréquents décrits sont ceux de culpabilité, de ruine, d'indignité, de damnation, de néantisation avec ou sans délire hypochondriaque de négation d'organes ou de transformation corporelle.

Certaines études plus récentes ont permis de rattacher des thèmes plus persécutoires à la maladie dépressive lorsqu'ils se développent parallèlement aux troubles de l'humeur. Ainsi, les idées délirantes de persécution, de préjudice, d'empoisonnement, de référence, avec ou sans

hallucinations (acoustico-verbales, cénesthésiques, visuelles ou psychomotrices) peuvent se rencontrer au cours de certains accès dépressifs.

1.3.1.5. Les formes stuporeuses (62, 119)

Ces formes accompagnent quelquefois certaines dépressions délirantes. Stupeur et mutisme masquent alors une activité idéique centrée sur des thèmes d'incapacité et d'incurabilité et une douleur morale intense (repérable à la mimique figée et torturée du patient, classique « oméga » mélancolique des sourcils et du front).

1.3.1.6. Les formes avec apragmatisme prédominant (62, 119).

Ces formes correspondent aux dépressions qui présentent un ralentissement psychomoteur très important et qui touchent toute initiative comportementale et la plupart des conduites sociales.

Cette forme très caractéristique de dépression est habituellement accompagnée d'une perte des investissements intellectuels et affectifs, d'un désintérêt, et de difficultés majeures de concentration.

1.3.1.7. Les formes atypiques (62, 119).

Décrite aux Etats-Unis chez des patients hospitalisés pour dépression majeure ou inclus dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs, cette forme de dépression s'exprime par une symptomatologie distincte de celle observée couramment.

Les sujets souffrant de dépression atypique peuvent présenter les symptômes suivants : appétit augmenté ou prise de poids, hypersomnie, hypersensibilité au rejet, asthénie intense avec lourdeur de jambes et sensation de pseudoparalysie.

Les formes atypiques de dépression sont assez mal définies ; elles posent généralement le problème de la frontière diagnostique entre schizophrénie et état dépressif.

On les rencontre le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune comme les schizophrénies. Les symptômes dépressifs sont souvent associés à d'autres symptômes typiques des schizophrénies : angoisse profonde, ébauche de dépersonnalisation, rationalisations bizarres sur les causes de l'état pathologique, retrait affectif ou indifférence qui remplacent alors les plaintes et l'expression de la douleur morale.

Des conduites hétéro- ou auto-agressives (suicide) dont les motivations apparaissent souvent obscures ou franchement incohérentes peuvent survenir dans un tel contexte.

1.3.1.8. Les formes masquées ou à expression somatique (3, 87).

Les dépressions masquées n'ont été considérées comme des dépressions à part entière que très récemment.

En 1972, le psychiatre Lopez Ibor publiait un travail sur ces « dépressions sans tristesse ». Un an après, P. Kielholz, sommité bien connue dans le domaine des antidépresseurs, distinguait à son tour, chez des patients sans vécu dépressif, un ensemble de symptômes somatiques (sans cause organique), sur lesquels les antidépresseurs étaient efficaces et qu'il baptisait « dépressions masquées ».

Les dépressions masquées, ou dépressions à expression somatique, se caractérisent par l'existence de plaintes somatiques et par l'absence des symptômes typiques de la dépression.

Les symptômes cliniques sont principalement des plaintes somatiques : céphalées, fatigue, crampes musculaires, paresthésie, précordiales, douleurs abdominales et autres troubles digestifs. Ces plaintes somatiques évoluent dans un climat hypochondriaque. Une symptomatologie douloureuse subjective telles que lombalgies et céphalées est en faveur du diagnostic.

Il existe aussi des symptômes psychiques : troubles isolés du caractère, certains symptômes névrotiques (phobiques, obsessionnels), des troubles isolés des conduites (sexuelles, alimentaire) ou certaines toxicomanies.

La dépression masquée n'apparaît ni dans la classification CIM-10 de l'OMS, ni dans la classification américaine DSM IV. Cependant, dans son chapitre sur les troubles somatoformes, cette dernière regroupe un ensemble de syndromes hétérogènes qui comprennent notamment le « trouble somatoforme indifférencié ». Ce dernier recouvre en partie, par ses caractéristiques diagnostiques, la notion de dépression masquée, mais l'étiologie d'une dépression sous-jacente n'apparaît pas.

1.3.2. Formes cliniques en fonction du terrain.

1.3.2.1. La dépression du nourrisson (45).

Chez le nourrisson, la dépression peut se manifester à travers les symptômes suivants :

- Troubles du sommeil du bébé : il s'agit d'insomnie précoce, avec parfois excitation dans le but d'attirer l'attention de l'entourage ou au contraire fuite dans le sommeil ;
- Troubles alimentaires : anorexie parfois accompagnée de vomissement, mérycisme (il s'agit de régurgitations volontaires, suivies d'une activité de rumination) ;
- Eczéma plus ou moins généralisé ;
- Infection O.R.L. à répétition ;
- Arrêt de la croissance avec cassure de la courbe stature ;
- Retard de développement psychomoteur.

Il peut également s'agir d'états d'hébètement survenant progressivement après une phase de protestation, faite d'apathie, de retrait, de somnolence, chez des nourrissons âgés de plus de six mois, séparés de leur mère après six mois de bonnes relations avec elle. Ces états sont donc liés à une déprivation maternelle affective.

La dépression du nourrisson est liée à celle de sa mère (voir chapitre 1.3.2.6) du fait des modifications des interactions mère-bébé qui en découlent.

Les troubles sont habituellement réversibles lorsqu'il y a une reprise normale des interactions mère-enfant.

1.3.2.2. La dépression de l'enfant (109).

Chez l'enfant, la clinique de la maladie dépressive est très polymorphe.

La dépression peut s'exprimer par :

- une tristesse apparente ;
- un comportement de retrait, de désintérêt et une apparence d'ennui ;
- un sentiment de rejet ou d'être mal aimé ; dans ce cas, l'enfant a tendance à se détourner de ses camarades vécus comme décevants ;
- une attitude de mécontentement, sans jeux ;
- une incapacité à être réconforté sans adopter bientôt une attitude de dépit ou d'instabilité ;
- une indifférence ;
- des activités auto-érotiques ;
- des troubles somatiques (troubles alimentaires, troubles du sommeil).
- des perturbations physiques, l'échec scolaire et des troubles de comportement de l'enfant.

La démission éducative, l'absentéisme parental, et le manque de cohésion social seraient liés à l'apparition de troubles dépressifs chez l'enfant selon Garisson (53).

Plusieurs études ont montré une liaison significative entre monoparentalité et dépression chez l'enfant (24). Les auteurs attribuent cet effet à un niveau chronique de stress chez le parent qui entraînerait des difficultés relationnelles avec l'enfant.

La séparation des parents est également un facteur de risque de trouble dépressif si elle est précoce dans la vie de l'enfant (de 0 à 5 ans) (24).

1.3.2.3. La dépression de l'adolescent (8 , 23, 27, 109).

Des accès de déprime, d'ennui, de morosité avec le trouble de l'estime de soi font partie du processus normal de l'adolescence. Toutefois, ces états peuvent conduire à un état dépressif chez certains adolescents.

Trois types d'états dépressifs sont différenciés chez l'adolescent. Ce sont :

- les états dépressifs liés à la psychologie infantile,
- la dépression juvénile d'infériorité,
- les états dépressifs annonçant une pathologie nouvelle.

- Les états dépressifs liés à la psychologie infantile.

Même si pendant l'enfance, il n'y a pas eu de manifestation dépressive apparente, la dépression apparaît à l'adolescence.

Deux formes cliniques sont décrites :

- La réaction anxio-dépressive.

L'adolescent se sent brusquement envahi par une crainte, une phobie, qui porte spécifiquement sur son activité mentale. Il a peur d'avoir à éprouver des sentiments de terreur et de tristesse. Cette réaction anxio-dépressive fait suite à une névrose de l'enfant (à la suite le plus souvent d'une séparation du milieu familial au début de l'adolescence).

- La crise dépressive.

Elle se manifeste soit sous la forme d'une grande inhibition et de repli sur soi, soit sous forme de conduites antisociales masquant d'authentiques sentiments dépressifs d'abandon chez des adolescents ayant présenté une carence précoce et majeure de soins maternels.

- La dépression juvénile d'infériorité.

Dans cette forme, l'adolescent éprouve des sentiments de doute sur ses propres capacités intellectuelles, physiques et sur la possibilité de pouvoir élaborer des relations sociales avec les autres.

Le trouble de l'estime de soi prédomine. Le sujet pense qu'il n'est pas assez intéressant pour être aimé ou apprécié par autrui.

Entravé dans ses investissements vers de nouveaux objets, il se replie narcissiquement sur lui-même dans des rêves grandioses : l'idéal du Moi est pour lui impossible à atteindre.

- **Les états dépressifs annonçant une pathologie nouvelle.**

Ce sont des états dépressifs atypiques qui peuvent évoluer vers la schizophrénie, ou des états dépressifs sévères ou masqués qui peuvent évoluer vers la psychose maniaco-dépressive.

Ces états sont plus rares que les précédents.

1.3.2.4. La dépression du sujet âgé (122).

Le tableau clinique est classiquement composé par une tristesse pathologique, de l'anxiété, un ralentissement psychomoteur et des troubles somatiques.

Cependant, la plainte principale est souvent purement somatique et masque les symptômes dépressifs.

Les sujets âgés présentent souvent des douleurs inexplicables ou des symptômes non spécifiques tels qu'une apathie, des troubles du sommeil et des troubles de mémoire.

Dans certains cas, les perturbations cognitives interagissent avec celles liées à la dépression, conduisant à un tableau de pseudodémence.

Lors du diagnostic d'une telle dépression, il faut être vigilant quant aux polymédications dont les personnes âgées font souvent l'objet. En effet, les traitements de l'hypertension artérielle, l'usage abusif de tranquillisants, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de corticoïdes et d'antithyroïdiens peuvent entraîner des dépressions iatrogènes, diagnostiquées à tort de dépression du sujet âgé ou encore de démence.

1.3.2.5. La dépression gravidique (45, 139).

Les dépressions gravidiques sont relativement rares. Elles surviennent surtout au début (et elles s'améliorent alors spontanément au fil des mois)

ou au dernier mois de la grossesse (et elles se prolongent alors souvent après l'accouchement).

Certains facteurs semblent favoriser la survenue de ce type de dépression : ce sont les antécédents d'interruption volontaire de grossesse (IVG), l'ambivalence de la mère à l'égard de sa grossesse, son jeune âge, son isolement affectif ou social, ses conflits familiaux ou conjugaux, ainsi que ses difficultés matérielles.

Ces dépressions sont classées en deux catégories : les dépressions gravidiques de registre névrotique et les dépressions gravidiques de type mélancolique.

- Les dépressions gravidiques de registre névrotique.

Elles associent le plus souvent des sentiments d'incapacités et d'autodépréciation à une asthénie importante. Les plaintes somatiques sont fréquentes. La demande affective et de réassurance s'associe volontiers à des troubles du sommeil.

La mère est très préoccupée de la santé du fœtus, et cette préoccupation peut devenir obsessionnelle.

Ce type de dépression est rarement levé par l'accouchement. La maintenance de l'hospitalisation de ces femmes pendant plusieurs semaines peut alors être justifiée, afin de permettre à la mère d'être traitée, et au bébé de traverser les premières semaines de sa vie dans les meilleures conditions psychologiques possibles.

- Les dépressions gravidiques de type mélancolique.

Elles surviennent plus généralement en fin de grossesse. Elles sont souvent sévères, associant des symptômes confusionnels et/ou délirants.

La sismothérapie peut être indiquée pour lever ce type de dépression.

1.3.2.6. La dépression après l'accouchement (45, 139).

On distingue le syndrome du 3^e jour (également appelé baby blues) des dépressions du post partum.

- Le syndrome du 3^e jour ou baby-blues.

C'est une période de dépression légère et transitoire. Sa durée varie de quelques heures à quelques jours. Les manifestations cliniques sont : une anxiété par rapport au nouveau-né, des crises de larmes, une insomnie, une asthénie et un sentiment d'incapacité. Ce syndrome peut être le prodrome d'une psychose puerpérale.

- Dépression du post-partum.

Elle peut survenir dans l'année qui suit l'accouchement. Elle est :

- soit d'allure « endogène » ou mélancolique, marquée par un sentiment d'incapacité et un sentiment d'indignité.
- soit de type « névrotique », masquée par la fatigue liée aux soins apportés à l'enfant.

1.3.2.7. La dépression de la femme ménopausée (112).

Des troubles de caractères (impatience, bouderie, irritabilité, émotivité, agressivité), l'asthénie et l'insomnie sont fréquents. Lorsque ces troubles sont discrets, ils font partie de la symptomatologie ménopausique. Lorsqu'ils sont associés à des bouffées de chaleur, des troubles de la vie sexuelle, des douleurs diverses et qu'il apparaît un état de souffrance pathologique en nette rupture avec l'état antérieur de la patiente, ils font partie de la symptomatologie dépressive.

1.3.3. Les formes cliniques selon l'évolution (103).

Avec une fréquence diverse, toutes les modalités évolutives peuvent être observées dans le temps, depuis l'accès mélancolique très bref, spontanément résolutif, jusqu'aux dépressions chroniques résistantes à tout traitement antidépresseur.

Ce concept de dépression chronique a fait l'objet d'études répétées depuis le travail princeps de Kraepelin en 1921 jusqu'aux publications plus récentes d'Akiskal en 1983 et 1984.

Ce concept renvoie à celui de guérison. Or, comme le soulignent Chevalier et Ginestet, cette notion est subjective, fonction de l'époque, de la culture, du milieu et du médecin. Une amélioration estimée autrefois satisfaisante peut ne plus l'être aujourd'hui.

Les critères retenus pour porter le diagnostic de dépression chronique sont habituellement de deux ordres :

- La durée : variable selon les auteurs, mais généralement supérieure à deux ans ;
- Les symptômes : persistance d'une symptomatologie dépressive vérifiée à plusieurs reprises et/ou altération de l'adaptation sociale ou professionnelle.

1.4. ETIOLOGIE DE LA DEPRESSION.

1.4.1. Facteurs impliqués dans l'étiologie de la dépression.

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'étiologie de la maladie dépressive :

- des facteurs psychosociaux tels que les événements de vie indésirables, le stress chronique et léger, les traits de la personnalité et le facteur cognitif ;
- des facteurs biologiques tels que des facteurs génétiques, des maladies somatiques et des traitements médicamenteux.

1.4.1.1. Facteurs psychosociaux (73, 81, 97, 101, 119, 140).

- **Événements de vie indésirables.**

Le lien entre dépression et événements de vie indésirable a été établi depuis longtemps.

Un deuil, des soucis répétés peuvent déclencher une maladie dépressive. Plus ces événements sont importants ou accumulés, plus le risque est grand.

Des événements de vie indésirables peuvent parfois engendrer une réaction de détresse dépassant le cadre de ces événements, révélant une fragilité latente à la dépression.

Des expériences négatives pendant l'enfance peuvent progressivement faire apparaître un épisode dépressif. Il s'agit le plus souvent d'événements ayant valeur de perte ou de deuil (séparation des parents, décès des grands-parents, d'un membre de la fratrie, ou d'un parent...) ou d'événements pouvant paraître anodins aux yeux des adultes (perte d'un animal domestique familier, déménagement, perte d'un camarade...)

- **Stress chronique et léger.**

Il est reconnu qu'un stress chronique, de faible intensité, est un facteur précipitant plus efficace de la dépression qu'un stress intense et aigu. Le chômage, des difficultés financières ou de logement sont associés à un risque élevé de dépression.

Selon une théorie explicative, le stress qui accompagne le premier épisode dépressif entraîne des modifications durables de la biologie cérébrale. L'individu est plus vulnérable à des épisodes ultérieurs de dépression, même en absence de facteurs de stress externes.

- **Traits de personnalité.**

L'introversion, l'impulsivité, le manque de confiance en soi ou une dépendance excessive à l'égard des autres peuvent faciliter la survenue d'une dépression.

Selon Akiskal (118), les critères de la personnalité dépressive sont les suivants :

- 1- sombre, pessimiste, sérieux, incapable de joie et de détente
- 2- calme, passif, indécis
- 3- pessimiste, hypercritique, se lamentant ;
- 4- se tourmentant, broyant du noir ;
- 5- dévoué, consciencieux, auto-discipliné ;
- 6- doutant de soi, autocritique, se faisant des reproches, autodérogatoire ;
- 7- tourmenté par l'insuffisance, les échecs, les événements négatifs ;
- 8- somnolence, tendance à l'indifférence, avec une aggravation matinale.

Cependant, aucun trait ou type de personnalité ne suffit à prédisposer un individu à la dépression. Toute personne quelle que soit sa personnalité peut souffrir de dépression à un moment de sa vie.

- **Le facteur cognitif (119, 122).**

L'approche cognitive des troubles psychiatriques représente l'ensemble des processus et expériences par lesquels un sujet acquiert des informations sur lui-même et sur le monde, et les assimile pour organiser sa perception du monde et son comportement.

D'après la théorie de Beck, un certain nombre de distorsions cognitives, façonnées précocement dans la vie du patient, caractérisent la pensée du déprimé. Ces distorsions sont des pensées dépressogènes, stables et inconscientes qui, une fois activées par des événements électifs, colorent l'ensemble du vécu du patient dans un sens négatif.

L'un des buts de la thérapie cognitive consiste à prendre conscience de ces processus cognitifs irrationnels (voire chapitre 2.4).

1.4.1.2. **Facteurs biologiques (60, 81, 119).**

- **Facteurs génétiques.**

Le facteur héréditaire impliqué dans la dépression a été mis en évidence par de nombreuses études : études familiales, études de jumeaux, études d'adoption et des études de « linkage ».

- Les études familiales ont montré que les parents au premier degré d'une personne souffrant de trouble dépressif majeur ont 2 à 3 fois plus de chances de présenter ce trouble que les parents du premier degré de sujets contrôle normaux. Cependant, il faut noter que les membres d'une même famille ayant un patrimoine génétique proche partagent aussi un même environnement.
- Les études d'adoption ont montré qu'il existe une base génétique pour la transmission des troubles de l'humeur en général. Deux parmi trois études d'adoption ont démontré une forte composante génétique dans la transmission du trouble dépressif majeur.

- Les études de jumeaux ont montré un taux de concordance d'environ 50 % pour le trouble dépressif majeur chez les homozygotes et de 10 à 25 % chez les jumeaux dizygotes. Ces résultats sont en faveur du rôle des facteurs génétiques, mais des facteurs environnementaux doivent être pris en compte puisque la concordance chez les monozygotes n'atteint jamais 100%.
- Les études de « linkage ». Ces techniques modernes de biologie moléculaire ont permis de nombreuses études qui ont montré des associations diverses entre différents gènes spécifiques ou gènes marqueurs, dans les troubles de l'humeur. Cependant, aucune association n'a été sérieusement reproduite. Des gènes particuliers identifiés dans les études positives pourraient être impliqués dans la transmission génétique du trouble de l'humeur dans les familles étudiées mais pas dans d'autres.

L'ensemble de ces études montre qu'il est difficile d'exclure des facteurs non génétiques dans les troubles dépressifs.

- **Maladies somatiques (119).**

La survenue d'un état dépressif au cours d'une maladie chronique est d'observation fréquente. L'explication la plus souvent rapportée est le caractère invalidant et souvent douloureux de la maladie chronique. Parfois d'autres mécanismes plus complexes peuvent être mis en cause. C'est le cas, par exemple, de la maladie hypertensive, dont la dysrégulation mono-aminergique, expliquerait pour certains auteurs son association fréquente à la maladie dépressive.

Au cours de telles maladies chroniques, les symptômes dépressifs peuvent être masqués par les troubles somatiques, rendant le diagnostic de dépression plus difficile. A l'inverse, certains symptômes de la maladie chronique peuvent être confondus avec des symptômes dépressifs et faire poser le diagnostic de dépression par excès.

Enfin, l'association dépression-maladie chronique peut gêner l'utilisation des psychotropes. En effet certaines maladies peuvent contre-indiquer la

prescription de thymorégulateurs, d'antidépresseurs ou de neuroleptiques ou justifier des précautions d'emploi.

- **Traitement médicamenteux.**

Plusieurs classe de médicaments sont dépressiogènes ou peuvent favoriser l'apparition de troubles dépressifs chez des terrains prédisposés.

Parmi les médicaments incriminés dans ces dépressions iatrogènes, on retrouve : la réserpine, la méthyl dopa (Aldomet®), les corticoïdes, les neuroleptiques, les amphétamines, la cimétidine (Tagamet®), l'isoniazide et les bêta-bloquants.

1.4.2. Théories psychobiologiques (119).

Diverses hypothèses concernant les mécanismes mis en jeu dans l'étiologie de la maladie dépressive ont été proposées par la psychiatrie biologique. Elles sont nommées les « théories psychobiologiques ».

En 1947, Delay a développé la théorie sous corticale des dérèglements de l'humeur. Depuis, l'hypothèse d'une régulation cérébrale de l'humeur a été renforcée par de nombreux travaux.

Au fur et à mesure du développement des techniques d'explorations, plusieurs théories biologiques se sont succédées, et coexistent actuellement. Elles impliquent différents neuromédiateurs (catécholamines, sérotonine, acétylcholine, acide gamma aminobutyrique, endorphines) et différents récepteurs.

Cependant, ce sont les théories impliquant les monoamines, dites « hypothèses monoaminergique » qui ont suscité le plus d'intérêt.

Après un bref rappel sur les caractéristiques de la neurotransmission, nous décrirons dans la première partie de ce chapitre les hypothèses monoaminergiques. Puis, nous passerons succinctement en revue les autres hypothèses qui ont été avancées au niveau enzymatique, membranaire,

endocrinien, ionique, chronologique et immunologique. Enfin, nous parlerons des travaux de recherche actuels.

1.4.2.1. Rappel sur les caractéristiques de la neurotransmission.

Les neuromédiateurs (NT) sont des substances chimiques libérées par les terminaisons nerveuses soumises à un potentiel d'action. Ces messagers chimiques agissent sur des sites récepteurs entraînant soit une excitation soit une inhibition de la cellule cible.

La neurotransmission se déroule selon les étapes suivantes :

- Synthèse de neuromédiateur (NT) au niveau du corps cellulaire pré-synaptique,
- Transport au niveau de l'axone jusqu'au lieu de stockage pré-synaptique,
- Stockage du NT ou de son précurseur dans les vésicules pré-synaptiques,
- Libération de la substance dans l'espace synaptique extracellulaire,
- Fixation au niveau du récepteur post-synaptique spécifique,
- Inactivation du NT par recapture par le neurone pré-synaptique ou par dégradation enzymatique au niveau du neurone post-synaptique.

La synthèse et la libération des NT sont soumises à des mécanismes de régulation très sensibles :

- Lorsque le neurone pré-synaptique est stimulé, une augmentation de la synthèse du NT se produit.
- Le NT peut réguler sa propre libération en activant les récepteurs pré-synaptiques appelés alors auto-récepteurs.
- Les récepteurs post-synaptiques sont également soumis à des régulations : régulation de leur nombre et de leur sensibilité. Certains récepteurs sont couplés à des canaux ioniques et d'autres sont couplés aux protéines G.

1.4.2.2. Hypothèses monoaminergiques (119, 134).

Selon ces hypothèses la dépression s'accompagnerait d'une diminution de la neurotransmission monoaminergique centrale, principalement au niveau de la noradrénaline (NA) et/ou de la sérotonine (5-HT) et/ou de la dopamine (DA). Il est cependant difficile d'évaluer les taux des neuromédiateurs au niveau cérébral étant donné que les mesures sont faites indirectement à l'aide de leurs métabolites dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), le sang ou les urines.

Les théories monoaminergiques sont basées sur les constatations suivantes :

- Des travaux ont rapporté une diminution de ces neuromédiateurs ou de leurs métabolites dans le cerveau des déprimés qui s'étaient suicidés.
- Des études ont mis en évidence une diminution des taux de certains métabolites de ces neuromédiateurs lors des épisodes dépressifs, notamment l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5HIAA), métabolite de la sérotonine, dans le LCR et le 3-méthyl-4 hydroxy phényl-glycol (MMHPG) urinaire, métabolite de la NA.
- Il a été observé que la réserpine (antihypertenseur) pouvait induire des états dépressifs. Or, la réserpine déplete les neurones catécholaminergiques.
- Les médicaments antidépresseurs agissent au niveau de la neurotransmission : les tricycliques inhibent le recaptage pré-synaptique des neurotransmetteurs et les IMAO inhibent leur dégradation. De plus, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la NA d'une part et de la 5-HT d'autre part ont fait la preuve de leur efficacité en tant qu'antidépresseur.
- Certaines études ont suggéré un pouvoir antidépresseur pour les précurseurs de la sérotonine (tryptophane et 5-hydroxy tryptophane) et dans une moindre mesure pour les précurseurs de la noradrénaline (tyrosine).
- Certains travaux ont montré une diminution des concentrations plasmatiques des acides aminés précurseurs de la synthèse de ces neuromédiateurs : tryptophane (pour la sérotonine) et tyrosine (pour la NA).

- **Le déficit noradrénergique.**

Ce déficit peut être apprécié par le dosage de ses métabolites, en particulier le dosage du méthoxy-hydroxy-phényl-glycol urinaire (MHPG) et dihydroxy-phényl éthylène-glycol sanguin (DHPG ou DOPEG).

Différents travaux ont montré des taux de MHPG urinaires et de DOPEG plasmatique diminués chez les déprimés par rapport à des témoins

Toutefois, la signification de la baisse du DOPEG dans la dépression n'est pas claire : elle pourrait montrer une défaillance du système noradrénergique central.

- **Le déficit sérotoninergique.**

Le déficit en 5-HT est évalué par son dosage au niveau de la plaquette sanguine, et en particulier par le dosage de son métabolite l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5HIAA) dans le LCR.

L'hypothèse d'un déficit en sérotonine s'appuie sur les observations suivantes :

- La vitesse maximale de sa capture plaquettaire est abaissée chez les déprimés comparés à des sujets sains.
- Les concentrations intraplaquettaires de 5-HT sont souvent diminuées chez les déprimés majeurs ou les déprimés endogènes.
- Les taux de 5-HT ont tendance à se normaliser avec la guérison.
- Les taux de 5-HIAA dans le LCR sont diminués chez les déprimés.

- **Le déficit dopaminergique.**

Le déficit dopaminergique est évalué par la mesure de son principal catabolite, l'acide homovanillique (HVA) dans le LCR.

La plupart des études ont comparé l'accumulation du HVA sous probénécide chez des déprimés et des témoins. D'après la revue générale de Welner (162), 10 études rapportent le taux de base de HVA dans le LCR diminué chez les déprimés par rapport aux témoins, et cinq autres études ne mettent pas en évidence d'autre différence.

Conclusion :

Ces trois systèmes monoaminérgiques semblent liés à la dépression. Cependant, ni la psychopathologie des troubles de l'humeur ni le mécanisme d'action des antidépresseurs ne peuvent être entièrement expliqués par des modifications d'un seul système monoaminérgique.

Dans la mesure où les structures cérébrales reçoivent les projections de plusieurs systèmes neurotransmetteurs, les auteurs pensent que les mécanismes biochimiques mis en jeu dans la dépression résultent non pas des modifications d'un seul système monoaminérgique mais plutôt de l'interaction des trois.

1.4.2.3. Hypothèses enzymatiques (119).

De nombreuses enzymes liées au métabolisme des mono-amines, et notamment des catécholamines, ont été explorées dans les troubles de l'humeur. Les résultats sont le plus souvent contradictoires.

- L'activité d'une enzyme de synthèse, la dopamine bêta hydroxylase (DBH), qui transforme la dopamine (DA) en noradrénaline (NA) a été mesurée. Les résultats obtenus ont été variables : certaines études n'ont pas montré de modifications de la DBH plasmatique entre témoins et déprimés, alors que d'autres ont montré une diminution de l'activité de cette même enzyme chez les déprimés.
- Le catéchol-o-méthyl-transférase (COMT), qui intervient dans la transméthylation des catécholamines, a également été l'objet d'intérêt. Mais les résultats obtenus se sont encore une fois révélés mitigés : Certaines études ont montré une activité supérieure chez les déprimés alors que d'autres ont montré une activité diminuée dans les formes unipolaires de dépression.

1.4.2.4. Théories membranaires (96, 119).

La théorie membranaire s'appuyait sur l'hypothèse d'une pathologie de la structure et de la physiologie membranaire des cellules chez le déprimé.

Cette hypothèse a été expérimentée par des travaux portant d'une part sur le nombre de récepteurs et de sites de liaison et d'autre part sur l'état fonctionnel des récepteurs.

Les résultats ont été contradictoires.

Cependant, les études portant sur cette théorie sont poursuivies, notamment avec l'utilisation de nouvelles substances spécifiques d'un sous type de récepteur sérotoninergique.

1.4.2.5. Théorie endocrinienne (96, 119).

Des perturbations neurohormonales dans les états dépressifs existent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Chez les déprimés, une augmentation des catabolites plasmatiques et urinaires du cortisol et une perturbation du rythme de sa sécrétion sont observées.

Cependant, d'autres facteurs en dehors de la dépression peuvent entraîner des perturbations hormonales identiques : la dénutrition, les états prédéméntiels et les maladies somatiques.

- L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Ce système endocrinien est exploré par le test de stimulation de la TSH (Thyroïd-Stimulating Hormone) par la TRH (Tyroïd-releasing Hormone). Les résultats sont contestés.

Chez environ 25 % des déprimés récurrents, une diminution de la réponse TSH à la stimulation par la TRH est constatée. Ce test semble se normaliser après guérison clinique. Des facteurs autres que la dépression peuvent également modifier la réponse à ce test.

1.4.2.6. Perturbations ioniques (119).

Des perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique sont présentes chez les déprimés et ces perturbations impliquent des modifications de concentration

des ions sodium, potassium, magnésium et surtout calcium, dans les milieux biologiques.

Une augmentation du sodium intracellulaire et de l'eau résiduelle a été observée lors des premières études. Des travaux ont signalé des perturbations des taux de calcium dans le sérum, dans le plasma et dans le LCR. Il y aurait hypercalcémie dans la dépression et hypocalcémie dans les états maniaques.

Les enzymes membranaires impliquées dans les phénomènes de transport actif des ions ont fait l'objet d'études. Les activités de certaines de ces enzymes seraient significativement diminuées pendant les phases dépressives comparées aux périodes normothymiques.

Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être effectuée avec prudence. L'élaboration de nouvelles techniques de dosage des ions intracellulaires apportera de nouvelles précisions sur ces perturbations ioniques.

1.4.2.7. Autres hypothèses récentes (19, 95, 119, 134, 135, 156).

De récentes études menées chez l'animal avec les antidépresseurs tricycliques ont permis l'expression d'une nouvelle hypothèse :

La dépression pourrait être considérée comme un trouble déterminé par un défaut génétique, de la superfamille des protéines G couplées à un récepteur, qui s'exprime dans les récepteurs ou, alternativement, dans les protéines G. Ce défaut génétique conduit à une liaison défectueuse entre les récepteurs et la protéine, entraînant des mécanismes de transduction anormaux.

Des publications montrent que le traitement chronique par des antidépresseurs augmente le couplage entre les protéines et l'unité catalytique de l'adényl cyclase. Plus récemment, il a été montré que l'administration à long terme d'antidépresseurs régule des sous unités de protéines G.

Cette hypothèse permet l'unification de données jusqu'ici divergentes concernant des anomalies réceptorielles dans la dépression. Elle autorise également une nouvelle interprétation du dysfonctionnement du second messenger.

De nouvelles études de la dépression révéleront probablement des anomalies d'autres récepteurs couplés aux protéines G non encore étudiés.

Conclusion :

Les anomalies biologiques qui ont été citées dans les différentes hypothèses précédentes ne permettent pas à l'heure actuelle d'établir de façon formelle des théories explicatives des dépressions. Aucune des mesures biologiques disponibles ne peut être considérée comme un marqueur de trait spécifique de la dépression. Les auteurs ne peuvent affirmer qu'une anomalie biologique soit une cause ou une conséquence de la symptomatologie dépressive.

1.4.3. Théorie chronobiologique (96, 119).

L'ensemble des organismes vivants est soumis à des rythmes biologiques et les périodes de ces rythmes varient de quelques minutes à plusieurs mois. Chez l'homme, l'évolution de ces rythmes est de type circadien, c'est à dire que les périodes sont d'environ 24 heures.

Selon l'hypothèse chronobiologique, il existe une perturbation de ces rythmes dans la dépression. On parle de désynchronisation. Celle-ci concerne particulièrement le cortisol, la température corporelle et la mélatonine.

A l'heure actuelle, les résultats des travaux chronobiologiques ne permettent pas de conclure si la dépression résulte de la désynchronisation des rythmes circadiens ou si elle est responsable de la perturbation de ces rythmes.

1.4.4. Théories immunologiques (119).

Le système immunitaire a des liens avec les systèmes nerveux et endocriniens, eux même impliqués dans les états dépressifs.

Cependant, les facteurs immunologiques impliqués dans la dépression n'ont pas été confirmés. Le lien entre les états dépressifs et les affections à composante immunitaire comme le cancer est remis en cause selon certaines études. A l'inverse, la survenue d'une dépression au cours d'une maladie immunitaire peut aussi être due à des causes psychologiques.

2. LES TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION.

2.1. Traitement de la dépression par les antidépresseurs (119, 125).

Les antidépresseurs sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques selon la classification de Delay et Deniker (1953). Il s'agit de substances susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves, en agissant sur l'ensemble des symptômes dépressifs. Ceci les distingue des molécules comme les anxiolytiques, les amphétamines, les opiacés, voire certains hypnotiques : tous ces produits ne modifient que l'une ou l'autre des composantes de la dépression et peuvent parfois aggraver à terme sa symptomatologie. Les propriétés thérapeutiques des antidépresseurs dépassent leur indication préférentielle : les états dépressifs. Ils sont utiles dans d'autres affections en psychiatrie et en médecine générale.

Nous en reparlerons longuement dans le chapitre consacré aux antidépresseurs (voir chapitre 3).

2.2. L'électoconvulsivothérapie (2, 4, 6, 26, 49, 101, 125).

L'électoconvulsivothérapie (également appelée sismothérapie, électrochoc ou électronarcose) est une technique vieille de plus d'un demi-siècle.

Elle consiste à provoquer, après induction d'une courte anesthésie générale, une crise épileptique au moyen d'un stimulus électrique.

D'après la conférence consensus sur l'électoconvulsivothérapie (26) et les diverses synthèses sur le sujet (2, 4, 101, 125), les indications de l'électoconvulsivothérapie en matière de dépression sont les suivantes :

- Les dépressions délirantes.
- Les dépressions sévères ou il existe un risque vital tant des raisons psychiatriques (idées suicidaires majeures) ou somatiques (grande dénutrition par exemple).

- Les dépressions résistantes à une médication antidépressive administrées à posologie efficace et pendant une durée suffisante.
- Les dépressions pseudo-démentielles.
- Les dépressions où existe une contre indication à l'emploi des antidépresseurs.
- Les dépressions mélancoliques.
- Les dépressions pour lesquelles un traitement par électoconvulsivothérapie a été prescrit avec succès.

Le mécanisme d'action de l'électoconvulsivothérapie sur les pathologies psychiatriques n'a pas été élucidé. Trois hypothèses sont retenues :

- Une hypothèse neurophysiologique, basée sur les propriétés anticonvulsivantes de l'électoconvulsivothérapie sur l'animal.
- Une hypothèse neuroendocrinienne, selon laquelle la libération de peptides cérébraux durant la cure d'électoconvulsivothérapie serait à l'origine de réactions biologiques conduisant aux effets thérapeutiques.
- Une hypothèse pharmacologique, inspirée de celle qui explique l'action des antidépresseurs, selon laquelle les effets de l'électoconvulsivothérapie résulteraient des modifications de fonctionnement synaptique de certaines monoamines.

2.3. Psychothérapie et psychanalyse.

2.3.1. La psychothérapie de soutien (5, 119).

Elle se fonde sur l'établissement d'une relation verbale entre le patient et son thérapeute, l'objectif étant d'amener le patient déprimé à expliciter ses difficultés actuelles, de l'aider à cerner les conditions de survenue de sa dépression, de le soutenir dans des décisions appropriées, qu'il aura lui-même mises à jour. Les entretiens doivent l'aider à « verbaliser ses craintes ».

Pour cela, le thérapeute doit avoir une attitude de réassurance, par des interventions concrètes dans le récit du sujet qui se voit soutenu et accompagné dans cette période douloureuse de sa vie. Il ne s'agit ni de l'encourager ni de lui dicter sa conduite, attitudes qui renforceraient sa dépendance et son sentiment

d'impuissance. Ce type de thérapie risque en effet de provoquer une dépendance, phénomène qui est accru lorsqu'il s'agit de dépression.

La psychothérapie de soutien est principalement indiquée lors de l'hospitalisation du déprimé. Elle est également indiquée pour les sujets dépressifs qui veulent débiter une analyse ou pour ceux qui sont en cours d'analyse et dont l'état nécessite un traitement antidépresseur ou une hospitalisation.

2.3.2. Les psychothérapies analytiques (7, 105, 119).

Elles recouvrent les psychothérapies brèves ou focales et les psychothérapies d'inspiration psychanalytiques.

- Les psychothérapies brèves ou focales.

Les psychothérapies brèves ont été codifiées par Malan (105). Par la suite, Balint et al (7) ont apporté des modifications à la stratégie thérapeutique et leur ont donné le nom de « psychothérapies focales ».

Le processus thérapeutique est volontairement limité à un objectif, focal, dégagé dans les premiers entretiens, à partir de questions soulevées par le patient. Le thérapeute s'efforce dans les séances, dont le nombre est fixé par avance (10 à 20) de cerner l'objectif focal, par le seul moyen des interprétations et de l'analyse immédiate de transfert (7).

Cette technique s'adresse à des sujets névrosés en situation d'impasse, de crise, dont la motivation à la guérison est forte. La dépression est également une très bonne indication lorsqu'il se dégage en parallèle un net problème Oedipien. Les dépressions psychotiques sont quant à elles exclues de ces indications.

Ce type de psychothérapie est très peu utilisé en France.

- Les psychothérapies d'inspiration psychanalytiques (119, 146).

Schneider (146) la définit comme « une modalité de la cure analytique » exercée par des psychanalystes. Elle soulève les mêmes questions que la psychanalyse.

Elle est indiquée uniquement dans les cas de dépressions pour lesquelles la psychanalyse typique est contre-indiquée, alors qu'un travail analytique est

tout de même souhaitable (par exemple chez certains patients schizophréniques).

2.3.3. La psychanalyse.

La psychanalyse, encore appelée « cure type », s'appuie sur le modèle théorique développé par Freud avec comme élément central de la cure, l'analyse de transfert (ensemble de sentiments que le patient éprouve à l'égard de l'analyste reproduisant les conflits et les relations infantiles).

Le cadre technique défini par Freud est rigoureux : l'analyse se déroule sur le divan, à raison de 3 à 4 séances hebdomadaires de 45 minutes.

Ce modèle classique s'adresse à un nombre relativement restreint de cas. Il nécessite de plus un engagement profond du patient, compte tenu de la durée du traitement (3 ans minimum).

Les psychothérapies d'inspiration psychanalytique, moins contraignantes, ont été développées à partir de ce modèle.

La psychanalyse est indiquée dans les dépressions névrotiques, pour lesquelles les chimiothérapies agissent moins bien, et dans certaines dépressions réactionnelles.

2.4. Les thérapies comportementales et cognitives de la dépression (7, 10, 11, 14, 43, 72).

- Aspects théoriques.

Les approches cognitives des troubles de l'humeur font référence aux théories de l'attribution qui ont été élaborées sous leur forme la plus complète par Seligman et Wiener.

Ces théories sont basées sur l'hypothèse de l'existence d'une relation étroite entre émotions et cognitions (c'est à dire processus de pensées). Les comportements acquis auraient un rôle positif dans l'expression et le maintien des symptômes caractéristiques de la dépression et de l'anxiété. Autrement dit, « je pense négatif donc je déprime ».

Les thérapies comportementales et cognitives (TCC) se distinguent des autres psychothérapies par les caractéristiques suivantes :

- L'attention est prioritairement portée sur les aspects actuels et accessibles à l'observation, de la pathologie dépressive.
- Les améliorations obtenues sont évaluées et mesurées avec la plus grande attention, le changement durable de comportement étant considéré comme un critère majeur de réussite de la thérapie.
- Les processus de traitement sont codifiés le plus précisément possible, avec le double objectif de mieux identifier les « ingrédients actifs » de la thérapie et d'en permettre la reproduction par d'autres thérapeutes, ou avec d'autres patients.

La relative simplicité des modèles théoriques, l'accent mis sur l'acquisition par les patients de stratégies accessibles pour lutter contre les symptômes dépressifs, et le caractère ouvert et collaboratif de la relation thérapeute-patient caractérisent l'approche comportementale et cognitive (11, 14).

- **Principes de bases.**

Les TCC sont des approches à court terme (de 15 à 25 séances de une heure) et à terme défini : le thérapeute définit par avance le nombre de séance au terme duquel les progrès réalisés seront évalués.

Elles sont organisées selon un « plan de marche » assez souple pour permettre de l'adapter à chaque patient, mais assez structuré pour éviter un glissement vers une thérapie informelle, de type thérapie de soutiens.

Les TCC préfèrent considérer le passé sous l'angle de l'apprentissage : elles sont centrées sur « l'ici et le maintenant ». Par ailleurs, les TCC n'utilisent pas les postulats psychodynamiques classiques (pulsions inconscientes, mécanismes de défense...).

Le but des TCC est une sorte de « transfert technologique » du thérapeute à son patient : ce dernier va lui apprendre des méthodes pour faire face à ses troubles et le conduire peu à peu à les appliquer en dehors de la thérapie.

- **Indications.**

Les TCC sont indiquées (en association aux antidépresseurs) dans tous les types de dépressions, à l'exception des dépressions psychotiques.

Les TCC représentent également une alternative intéressante pour les patients ne souhaitant pas ou ne pouvant pas avoir recours aux antidépresseurs.

C'est un mode de prise en charge de la dépression en plein développement.

- **Résultats et études.**

De très nombreuses études validées ont démontré l'efficacité des TCC (11).

Une analyse de 27 études conclut à une efficacité au moins identique aux antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs unipolaires (43).

Il semble également que la thérapie cognitive possède une action prophylactique meilleure que les traitements pharmacologiques et apporte un moindre taux de rechute (72, 146).

Enfin, l'association thérapie cognitive et antidépresseur apparaît souvent plus efficace que chacun des deux traitements reçus séparément, même si les différences enregistrées ne sont pas toujours statistiquement significatives.

2.5. La photothérapie (59, 76, 137, 142, 153, 159, 164 165).

Dans les années quatre-vingt, l'idée d'un effet antidépresseur de la lumière est née de deux observations :

- La récurrence saisonnière des dépressions apparaît dépendante des photo-périodes (c'est à dire de l'intensité lumineuse selon la saison).
- La mise en évidence du rôle de la mélatonine (MT) dans les comportements d'hibernation chez l'animal.

- **Principes de la photothérapie.**

Cette nouvelle thérapeutique est encore imprécise quant aux paramètres qui permettent d'obtenir la meilleure réponse thérapeutique. Ainsi, la nature de la lumière, l'intensité lumineuse, la durée d'exposition, les horaires de traitement ainsi que sa durée restent discutés.

- **Nature de la lumière.**

Plusieurs sources lumineuses sont actuellement disponibles : la lumière brillante fluorescente, la lumière fluorescente et la lumière incandescente. Les

différentes études admettent toutes la supériorité de la lumière brillante fluorescence en terme de bénéfices thérapeutiques.

- Intensité lumineuse.

En théorie, seules les intensités lumineuses de plus de 2500 lux auraient un effet physiologique chez l'homme. Ainsi, la majorité des traitements sont conduits avec une exposition d'au moins 2000 lux. Toutefois, des patients se seraient trouvés améliorés cliniquement avec une intensité de seulement 500 lux (59, 164). Le problème du seuil d'activité thérapeutique reste donc posé.

- Durée d'exposition.

Au cours des premières études (137), la durée d'exposition quotidienne s'étalait entre 2 et 6 heures. L'équipe de Wirst- Justine (164, 165) a avancé l'hypothèse d'un effet dose dépendant, en fonction d'une courbe dose-réponse individuelle qu'il serait nocif de dépasser. Cette hypothèse souligne l'imprécision actuelle de la durée d'exposition thérapeutique. De plus, il semble que la durée optimale d'exposition quotidienne varierait selon l'intensité lumineuse utilisée ainsi que selon l'horaire du traitement.

- Durée de traitement.

En pratique, les protocoles thérapeutiques durent entre 7 et 14 jours. Cependant, des traitements qui dureraient toute la saison hivernale seraient suivis d'un moindre taux de rechute.

- Horaire de traitement.

Les différentes études n'ont pas pu conclure à la supériorité d'un horaire par rapport à un autre. Ainsi, plusieurs protocoles d'horaires de traitement sont employés : une seule séance matinale (de 6 à 8 heures) ou vespérale (de 18 à 23 heures ou de 20 à 22 heures) ou en milieu de journée (de 12 à 14 heures), ou encore une séance biquotidienne.

Il semble cependant que l'unique séance matinale soit le protocole préférentiel.

- **Hypothèses de mécanismes d'action de la photothérapie.**

Le mécanisme d'action de la photothérapie n'est pas encore connu. Plusieurs hypothèses sont envisagées :

- L'effet placebo :

Un effet placebo du traitement a été évoqué devant la dimension symbolique et émotionnelle de la lumière dont l'effet bénéfique est souvent décrit par les médias (76). Cette thérapeutique présente pour le public un attrait de par sa nouveauté, son caractère « naturel » et d'innocuité.

- La diminution de la sécrétion de mélatonine (MT).

La diminution de cette sécrétion serait responsable des améliorations cliniques. Cependant, de nombreuses études invalident l'hypothèse que la MT soit l'unique médiateur dans l'étiopathologie des syndromes anxio-dépressifs :

- Une exposition à la lumière peut-être efficace sans qu'une suppression de MT ne soit retrouvée (153, 159).
- La suppression pharmacologique de la sécrétion de MT par l'atenolol (antagoniste de la MT) n'a pas d'activité antidépressive chez tous les dépressifs.

La MT ne serait donc qu'un médiateur dans l'étiologie des dépressions.

- L'hypothèse chronobiologique.

Selon cette hypothèse, les sujets atteints de dépression présentent une désynchronisation de leurs rythmes circadiens. La photothérapie provoquerait une modification de phase responsable de l'amélioration clinique.

- **Indications de la photothérapie en matière de dépression :**

- Les dépressions saisonnières sont les principales indications de la photothérapie.
- Les dépressions non saisonnières, pour lesquels les bénéfices sont inconstants.
- Les dépressions dites atypiques sont exclues de ces indications.

- **Conclusion :**

Cette nouvelle thérapeutique, bien qu'imprécise quant aux paramètres d'efficacité, apparaît donc très intéressante : elle provoque une rémission rapide, bien que rapidement réversible, et elle a peu d'effets secondaires.

Les études s'accordent toutes pour souligner l'efficacité thérapeutique de la lumière brillante chez les patients souffrants de dépressions saisonnières.

2.6. Les traitements adjuvants (119).

En théorie, la prescription d'un antidépresseur en monothérapie serait la meilleure conduite à tenir (119), mais en pratique, la plupart des déprimés reçoivent plusieurs médicaments.

La prescription de médicaments adjuvants revêt deux aspects principaux :

- Un aspect symptomatique : on associe un anxiolytique, un hypnotique, ou un normothymique en début de traitement afin d'apaiser les symptômes que l'antidépresseur est incapable de contrôler seul.
- Un aspect correcteur : afin de corriger les effets indésirables des antidépresseurs, principalement tricycliques. Il s'agit d'analeptiques cardio-vasculaires, de médicaments contre la sécheresse buccale, la constipation ou les tremblements...

L'administration de médicaments dans un but correcteur est donc étroitement liée aux effets indésirables des antidépresseurs. Nous en reparlerons dans le chapitre consacré aux effets indésirables des antidépresseurs.

Nous allons développer les différents médicaments administrés dans un but symptomatiques.

2.6.1. Les anxiolytiques.

L'association d'anxiolytiques à l'antidépresseur en début de traitement permet d'attendre l'apparition de l'effet antidépresseur qui nécessite un délai de deux à quatre semaines.

L'anxiolytique reparti dans la journée peut éteindre les crises d'angoisses, habituelles au cours de la dépression.

De plus, dans les premières semaines de traitement, l'antidépresseur peut avoir un effet dissocié : il redonne une certaine énergie au sujet alors que ses pensées demeurent dépressives. Cette situation favorise les passages à l'acte suicidaire.

L'association d'un anxiolytique rend cette période moins dangereuse. Cette crainte de la « levée de l'inhibition » (bien décrite dès les premières années d'utilisation des antidépresseurs) justifie l'habitude d'associer antidépresseur et anxiolytique.

Mais si les anxiolytiques sont utiles à certains moments de la dépression, leur utilisation pendant toute la durée de la dépression peut avoir de graves conséquences :

- Les anxiolytiques ont des effets sédatifs qui vont majorer le ralentissement psychomoteur et l'asthénie, habituels au cours d'une dépression. Le sujet considère alors son état comme aggravé, ce qui peut être à l'origine d'une mauvaise observance de son traitement : le patient diminue les doses, voire renonce à certains médicaments prescrits. Il sacrifie plus volontiers l'antidépresseur que l'anxiolytique, car s'il perçoit un effet bénéfique immédiatement après la prise de ce dernier, ce n'est pas le cas avec l'antidépresseur.
- Les anxiolytiques, et notamment les benzodiazépines, ont des effets délétères sur la mémoire. Il est donc important de réduire progressivement les doses utilisées dans le traitement d'attaque et de limiter la durée du traitement.
- Il en est de même du phénomène de dépendance, qui inquiète les patients.

Si l'association d'anxiolytiques aux antidépresseurs dans le traitement de la dépression peut être bénéfique, elle ne doit pas pour autant être systématique. Il faut évaluer le bénéfice en tenant compte du type de dépression, de la personnalité du déprimé et du choix de l'antidépresseur :

- Une dépression grave avec forte anxiété nécessite l'adjonction d'anxiolytiques. Il y a urgence à apaiser, même partiellement, la souffrance ; il y a danger à laisser évoluer une forte angoisse en même temps que des thèmes dépressifs prégnants. Dans les dépressions de gravité moyenne ou légère, le traitement peut se limiter à un antidépresseur sédatif le soir. Cette modalité favorise la poursuite des activités professionnelles.
- La personnalité du déprimé intervient dans le choix thérapeutique. Certains déprimés ne supportent pas une altération trop importante de leur vigilance ; il faut alors éviter, autant que possible, la co-prescription d'anxiolytiques. D'autres, en raison de leur intolérance à l'anxiété, exigent un effet immédiat, même au prix d'une certaine somnolence. Leur impossibilité à différer, à supporter l'attente de l'amélioration, justifie l'usage d'anxiolytiques jusqu'à la survenue de l'effet antidépresseur.

- En ce qui concerne le choix de l'antidépresseur, les produits stimulants nécessitent souvent une co-prescription d'anxiolytique en début de traitement, à l'inverse des antidépresseurs sédatifs.

Parmi les anxiolytiques utilisés, on retrouve préférentiellement les benzodiazépines, mais aussi des carbamates tels que méprobamate (Equanil®) et des antihistaminiques tels qu'hydroxyzine (Atarax®), et buspirone (Buspar®).

2.6.2. Les hypnotiques.

Des médicaments à visée hypnotique peuvent être utilisés au cours de la dépression, lorsqu'il y a présence de troubles du sommeil. Il en existe plusieurs classes :

- Les antidépresseurs sédatifs. Ils sont prescrits seuls ou en association à une benzodiazépine si la monothérapie est insuffisante.

En l'absence de contre-indication aux tricycliques, le choix se porte sur des produits sédatifs prescrits essentiellement le soir, par exemple :

- Doxépine (Quitaxon®),
- Amitriptyline (Laroxyl®),
- Trimipramine (Surmontil®), etc.

L'effet bénéfique sur l'insomnie précède en général l'action antidépressive et survient dès la première semaine de traitement.

- Les phénothiazines.

Certaines phénothiazines sont également employées dans un but hypnotique : thioridazine (Melleril® 10 à 20mg), propériciazine (Neuleptil®) ou lévomépromazine (Noctran®).

Cependant la prudence s'impose avec ces produits chez les personnes âgées en raison du risque d'hypotension artérielle et de confusion mentale.

- Les benzodiazépines.

Elles ne représentent qu'un traitement symptomatique de l'insomnie lorsque les antidépresseurs sédatifs sont insuffisants ou lorsque l'on prescrit un

antidépresseur médian ou stimulant chez un déprimé avec des troubles du sommeil. Ils sont surtout utiles en début de traitement lorsque l'insomnie et l'anxiété sont majeure et que le risque suicidaire est important.

Les benzodiazépines à visée hypnotique sont essentiellement celles à demi vie très brève : oprazolam (Havlane®), triazolam (Halcion®).

Cependant des produits à demi vie plus longue sont également largement utilisés : nitrazépam (Mogadon®), flunitrazépam (Rohypnol®), etc....

- Les dérivés des benzodiazépines : Imovane® et Stilnox®

Zolpidem (Stilnox®) et zolpiclone (Imovane®) sont des dérivés des benzodiazépines utilisés uniquement dans un but hypnotique. Leur usage largement répandu aujourd'hui ne les dispenserait cependant pas d'un risque de dépendance, et d'un effet rebond à l'arrêt du traitement.

Ils peuvent être utiles au début du traitement antidépresseur pour lutter contre les insomnies d'endormissement, mais leur prescription devra être interrompue le plus rapidement possible.

2.6.3. Les neuroleptiques.

Les traitements associant antidépresseurs et neuroleptiques sont fréquemment utilisés en pratique clinique. Cela concerne essentiellement les patients qui présentent des états dépressifs majeurs avec anxiété importante.

Cette association est toujours justifiée dans la mélancolie délirante. Les patients y répondent mieux qu'au neuroleptique ou à l'antidépresseur seul.

De même les schizophrènes qui présentent un syndrome dépressif sont justifiables de cette association thérapeutique.

Cette association impose cependant une certaine prudence dans le maniement posologique : il y a inhibition réciproque du catabolisme enzymatique des deux médicaments, entraînant une augmentant des taux plasmatiques des produits.

2.6.4. Les thymorégulateurs ou normothymiques.

La prescription d'un thymorégulateur peut-être envisagée si la dépression entre dans le cadre d'une psychose maniaco-dépressive uni- ou bi-polaire.

Devant un antécédent de virage maniaque, la co-prescription de thymorégulateurs se justifie pour prévenir la récurrence d'un virage de l'humeur. Dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives unipolaires, la poursuite du traitement antidépresseur au long cours à titre préventif et/ou la prescription d'un thymorégulateur se discute.

Les principaux thymorégulateurs prescrits dans ce cadre sont : le lithium (Theralite®), Depamide ®, Depakote® et Tegretol®.

3. LES ANTIDEPRESSEURS.

3.1. HISTORIQUE (104,134).

3.1.1. La découverte des IMAO.

La médecine n'a été dotée de médicaments actifs sur la dépression qu'à partir des années 1950.

L'iproniazide, le premier IMAO commercialisé, était administré comme antituberculeux depuis 1951. Une stimulation du système nerveux central a précocement été rapportée comme effet secondaire : certains malades tuberculeux traités par l'iproniazide se sentaient tellement bien qu'ils arrêtaient de prendre leur traitement antituberculeux alors qu'ils ne bénéficiaient pourtant d'aucune amélioration pulmonaire.

Cette découverte empirique a ouvert la voie des chimiothérapies antidépressives. Dès 1956, Kline a étudié cette molécule sur des déprimés sévères, et a rapporté des améliorations surprenantes. Il a alors baptisé l'iproniazide « happy pills » ou « pilule du bonheur », car elle avait selon lui « la propriété de relancer l'élan vital, l'activité mentale, et de redonner le goût de vivre aux déprimés ».

Une douzaine de spécialités a été développée mais elles ne sont pratiquement plus prescrites aujourd'hui, ni commercialisées pour la plupart. Seuls trois produits, dont deux d'activité plus sélective et qui sont de ce fait mieux tolérés, demeurent disponibles en France : iproniazide (Marsilid®), toloxatone (Humoryl®) et moclobémide (Moclamine®).

3.1.2. La découverte des imipraminiques.

L'imipramine, le chef de fil des antidépresseurs tricycliques, a été découvert par le psychiatre suisse Roland Kuhn en 1956 alors qu'il travaillait sur un dérivé de la chlorpromazine. Il en a confirmé dès 1957 l'action anti-dépressive. Depuis, l'imipramine (Tofranyl®) aux Etats-Unis et son dérivé la clomipramine (Anafranil®) en France constituent des références thérapeutiques. Aucune autre

drogue mise sur le marché depuis ne prétend à une efficacité antidépressive supérieure à celle de l'imipramine.

Actuellement, une dizaine d'antidépresseurs tricycliques est utilisée. Le profil thérapeutique et le profil de tolérance de ces antidépresseurs sont comparables.

3.1.3. La découverte des non tricycliques, non IMAO ou antidépresseurs de seconde génération ou antidépresseurs divers (104).

Au début des années 1970 est apparue une deuxième génération d'antidépresseurs, non imipraminiques non IMAO, synthétisée dans le but d'améliorer l'effet des imipraminiques ou de diminuer l'incidence ou la gravité des effets indésirables qu'ils provoquent. On les a nommés par la suite antidépresseurs divers.

3.1.4. La découverte des IRS (104).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ont représenté une nouvelle voie thérapeutique : ces spécialités manifestent une activité exclusive sur les récepteurs sérotoninergiques.

En 1983, l'indalphine ouvre la voie de cette nouvelle famille. Commercialisée sous le nom d'Upstène®, cette molécule, très attendue par le corps médical, sera retirée du marché français en 1985, en raison d'une toxicité sanguine à type d'agranulocytose.

En 1986, les laboratoires DUPHAR commercialisent la fluvoxamine (Floxyfral®) sous forme de comprimés dosés à 50 mg.

En 1989 la Fluoxétine apparaît sous forme de gélules dosées à 20 mg, commercialisée par les laboratoires LILLY sous le nom de Prozac®. Suivront paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®) et citalopram (Seropram®).

D'efficacité comparable à celle des imipraminiques, ces médicaments présentent un profil d'effets indésirables différents. Les progrès réalisés portent notamment sur la disparition des effets anticholinergiques et de la toxicité cardio-vasculaire.

3.1.5. La découverte des IRSNa et des NaSSA.

Depuis, de nouvelles molécules, ayant simultanément un impact sur plusieurs récepteurs ont été commercialisées, telles le milnacipran (Ixel®) ou la venlafaxine (Effexor®) (qui font partie de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSNa) ainsi que, plus récemment, la mirtazapine (Norset®) qui se distingue des deux précédents par son mode d'action original (il appartient à la famille des NaSSA : Noradrenergic-Serotonin Selective Antagonist).

3.2. CLASSIFICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS (19, 44, 57, 60, 71, 157).

On en distingue quatre :

- La classification actuellement utilisée en pratique clinique.
- La classification selon la structure chimique.
- La classification selon les actions biochimiques.
- La classification selon le spectre d'activité.

3.2.1. Classification pratique et actuelle.

Cette classification est mixte et tient compte essentiellement des propriétés biochimiques des antidépresseurs, ainsi que de leur structure chimique. Elle est utilisée par les livres de référence : Vidal®, Dorosz®, moniteur de l'internat (44, 157).

Elle est détaillée dans les tableaux suivants, avec la posologie usuelle des antidépresseurs :

- Antidépresseurs imipraminiques (34, 81).

DCI	Nom commercial et formes pharmaceutiques	Posologie quotidienne usuelle
Clomipramine	Anafranil®, cp. 10, 25 et 75 mg Sol. Inj. 25 mg	75 à 150 mg
Dosulépine	Prothiaden®, gel. 25 mg, cp. 75mg	75 à 150 mg
Imipramine	Tofranil®, cp. 10 et 25 mg	75 à 150 mg
quinupramine	Kinupril®, cp. 2,5 et 7,5 mg	7,5 à 15 mg
Desipramine	Pertofran®, cp. 25 mg	75 à 150 mg
Amoxapine	Défanyl®, cp. 50 et 100 mg	100 à 400 mg
Amitriptyline	Laroxyl®, cp. 25 et 50 mg Sol. Buv. 1mg/gtte Sol. Inj. 50 mg Elavil®, cp. 10 et 25 mg	25 à 150 mg
Doxépine	Quitaxon®, cp.séc. 10 et 50 mg Sol. Buv. 0.5mg/gtte Sol. Inj. 25 mg	25 à 100 mg
Maprotiline	Ludiomil, cp. 25 et 75 mg Sol. Inj. 25 mg	50 à 150 mg
trimipramine	Surmontil®, cp.25 et 100 mg Sol. Buv. 1mg/gtte Sol. Inj. 25 mg	75 à 150 mg

- Antidépresseurs IMAO (34, 81).

Sélectivité	DCI	Nom commercial et formes pharmaceutiques	Posologie quotidienne usuelle
Sélectifs de type A	Toloxone	Humoryl®, gel 200 mg	600 mg en 3 prises
	Moclamine	Moclobémide®, cp. 150 mg	300 à 600 mg en 2 ou 3 prises
Non sélectifs	Iproniazide	Marsilid®, cp. 50 mg	50 à 150 mg en 2 ou 3 prises

- Antidépresseurs divers (34, 81).

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial et formes pharmaceutiques</u>	<u>Posologie quotidienne usuelle</u>
Viloxazine	Vivalan® Cp. 100 mg 300 mg LP Sol. Inj. Amp.5 ml=100 mg...	Adultes : 200 à 300 mg/j en 1 à 2 prises matinales Adultes : 300 mg/j en 1 prise à jeun le matin (jusqu'à 600 mg/j) Perfusions I.V. lente : Adultes : 100 mg le premier jour puis 200 à 400 mg/j)
Tianeptine	Stablon®, cp. 12,5 mg	Adultes : 37,5 mg/j en 3 prises (25 mg/j en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé)
Miansérine	Athymil®, cp. 10, 30 et 60 mg	Adulte : 30 à 90 mg/j (<60 mg/prise) en 1 à 2 prises le soir

- Antidépresseurs IRS (34, 81).

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial et formes pharmaceutiques</u>	<u>Posologie quotidienne usuelle</u>
Fluvoxamine	Floxyfral® cp. 50 et 100 mg	Adultes : 100 mg/j en 1 prise au repas du soir (jusqu'à 300 mg/j en 3 prises aux 3 repas)
Fluoxétine	Prozac® gel. 20 mg, sol. buv. 4mg/ml, cp. Orodispersibles	Adultes : 20 mg/j en 1 prise le matin au repas (jusqu'à 60 mg/j)
Paroxétine	Déroxat®, cp. Séc. 20 mg	Adultes : 20 mg/j en 1 prise le matin au repas puis si besoin jusqu'à 50 mg/j
Citalopram	Séropam®, cp. Séc. 20 mg	Adultes : 20 à 60 mg/j
Sertraline	Zoloft®, gel. 50 mg	Adulte : 50 mg/j (jusqu'à 200 mg/j)

- Antidépresseurs IRSNA.

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial et formes pharmaceutiques</u>	<u>Posologie quotidienne usuelle</u>
Venlafaxine	Effexor®, cp. 25, 37.5 (LP) et 50 mg	75 mg/j en 2 à 3 prises jusqu'à 375 mg/j en 2 à 3 prises
Minalcipran	Ixel®, gel. 25 et 50 mg	Adultes : 100 mg/j en 2 prises matin et soir, de préférence au cours des repas

- Antidépresseurs NaSSA.

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial et formes pharmaceutiques</u>	<u>Posologie quotidienne usuelle</u>
Mirtazapine	Norset®, comprimés 15 mg	15 à 45 mg/j

3.2.2. Classification chimique (44, 157).

Elle a initialement opposé les IMAO définis par une action biologique commune, l'inhibition de la monoamine-oxydase, et les antidépresseurs tricycliques dérivés de l'imipramine, également dénommés imipraminiques, définis par une structure chimique commune. Ensuite sont apparus les antidépresseurs de seconde génération, non tricycliques et non IMAO, puis les IRS, les IRSNa et les NaSSa. On distingue donc quatre groupes, dont un seul est homogène : celui des imipraminiques.

- Les imipraminiques ou tricycliques.

Ce sont les dérivés de l'imipramine. Ils ont tous une structure tricyclique. L'imipramine a une structure voisine de celle d'un neuroleptique : la chlorpromazine (Largactil®).

Des modifications au niveau de la structure tricyclique de l'imipramine ont permis de répartir les dérivés en plusieurs sous-groupes :

- Dérivés de l'iminodibenzyle : imipramine (Tofranil®), clomipramine (Anafranil®), trimipramine (Surmontil®), quinupramine (Kinupril®).

- Dérivés de la dibenzoazépine : amoxapine (Defanyl®).
- Dérivés du dibenzocycloheptadiène : amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®).
- Dérivés du dibenzoxépine : doxépine (Quitaxon®).
- Et dérivés du dibenzothiépine : dosulépine (Prothiaden®).

- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou IMAO.**

Ils ne sont pas une classe chimique univoque.

Certains IMAO ont une fonction hydrazinique et sont dits hydraziniques : iproniazide (Marsulid®), nialamide (Niamide®).

Les IMAO non hydraziniques comprennent :

- Des inhibiteurs spécifiques : de la MAO A (toloxatone : Humoryl® et moclobémide : Moclamine®) et de la MAO B, qui ne sont pas utilisés pour la dépression.
- Des IMAO non sélectifs ou classiques : Iproniazide (Marsilid®).

- **Les antidépresseurs de seconde génération.**

Ce groupe d'antidépresseurs regroupe tous les antidépresseurs qui ne sont ni tricycliques, ni IMAO. Ils sont nommés les « ni-ni » ou les divers.

Ce groupe est très hétérogène, comme nous pouvons le voir dans les exemples suivants :

- La maprotiline (Ludiomil®) est une molécule quadricyclique dérivée du dihydroanthracène, apparentée aux tricycliques par ses effets thérapeutiques et latéraux.
- La miansérine (Athymil®) est aussi une substance quadricyclique.
- La viloxazine (Vivalan®) est un antidépresseur bicyclique noradrénergique dérivée du pyrocatechol.

- **Les IRS, les IRSNa, les NaSSa.**

Ce groupe d'antidépresseurs ne présente aucune homogénéité structurelle :

- fluvoxamine (Floxyfral®) est un dérivé de la phéylpipéridine.
- paroxétine (Deroxat®) et mirtazapine (Norset®) sont des dérivés des pipérazinoazépines.
- citalopram (Seropram®) est un dérivé de l'isobenzofurane.

- sertraline (Zoloft®) est un dérivé de la tetrahydronaphtylamine.
- fluoxétine (Prozac) est un dérivé de la propylamine.

3.2.3. Classifications biochimiques.

Ces classifications sont basées sur les actions biochimiques des antidépresseurs. L'utilité pratique de ses classifications reste à démontrer, hormis l'identification des molécules anticholinergiques qui détermine certaines contre-indications.

- Classification monoaminérgique.

Elles reposent sur les hypothèses biologiques concernant l'action des antidépresseurs sur les monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine).

On distingue 2 sous groupes :

- Les antidépresseurs d'action monoaminérgique non spécifique :

Ce sont :

- Les IMAO, certains tricycliques ;
- Les antidépresseurs ayant une action prédominante sur la noradrénaline (NA) : tricyclique à fonction amine secondaire (désipramine, nortriptylline) et maprotiline ;
- Les antidépresseurs ayant une action prédominante sur la sérotonine (5-HT) : tricycliques à fonction amine tertiaire (imipramine, clomipramine, amitriptyline, doxépine) ;
- La miansérine qui a une action sur la NA et sur certains récepteurs à la 5-HT ;
- Ceux qui agissent à la fois sur la NA et la 5-HT : les IRSNa (venlafaxine et minalcipran).

- Les antidépresseurs d'action monoaminérgique spécifique.

Ce sont :

- Les antidépresseurs à action spécifique sur la 5-HT : fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram et trazodone. Ce sont les IRS.
- Les antidépresseurs à action spécifique sur la NA : viloxazine, oxaprotiline (non commercialisé) ;

- Ceux à action spécifique sur la DA : amineptine (retiré du marché), bupropion (non commercialisé en tant qu'antidépresseur).

- **Classification selon l'activité anticholinergique.**

Certaines affections (glaucome à angle fermé, adénome prostatique) contre-indiquent la prescription des molécules possédant cette activité.

Les antidépresseurs n'ayant pas d'activité anticholinergiques sont : les IMAO, les IRS, les IRSNa, les antidépresseurs dits « divers » (viloxazine, tianeptine, miansérine), les NaSSa (mirtazapine).

- **Classification selon l'activité antihistaminique.**

Cette propriété est responsable de l'activité sédatrice des antidépresseurs.

Elle est toutefois à nuancer pour les molécules qui possèdent à la fois un effet antihistaminique et un effet anticholinergique. L'activité anticholinergique entraîne une activité stimulante diminuant l'effet sédatif de la molécule.

Les antidépresseurs qui possèdent une haute affinité pour les récepteurs histaminiques sont les imipraminiques dits « sédatifs et anxiolytiques », c'est à dire l'amitriptyline (Laroxyl®), la doxépine (Quitaxon®), l'amoxapine (Défanyl®), la trimipramine (Surmontil®) et la maprotiline (Ludiomil®).

Les molécules dépourvues d'activité sur les récepteurs histaminiques sont : les IRS, les IRSNa, et les imipraminiques dits « psychotoniques ou desinhibiteurs » : quinupramine (Kinupril®) et désipramine (Pertofran®).

- **Classification selon l'activité alpha-adrénergique.**

Celle ci conditionne aussi l'importance de l'effet sédatif.

Les molécules ayant une forte activité alpha-adrénergique sont : les tricycliques à amines tertiaires, la trimipramine, la miansérine, la trazodone.

3.2.4. **Classifications thérapeutiques (87).**

A coté de la propriété thymoanaleptique fondamentale, les antidépresseurs possèdent des propriétés thérapeutiques latérales qui se manifestent généralement dès le début du traitement. Ces propriétés sont de deux types :

- Sédatifs et/ou anxiolytiques pour les composés dits « sédatifs » ;
- Psychostimulants pour les antidépresseurs dits « desinhibiteurs ou psychotoniques ou psychostimulants » ;

Les classifications thérapeutiques sont établies selon un modèle bipolaire, du pôle sédatif au pôle psychostimulant, et inspiré de la première classification de Kielholz (87) :

Les antidépresseurs sédatifs :

doxépine	Quitaxon®
trimipramine	Surmontil®
amitriptyline	Laroxyl®, Elavil®
maprotiline	Ludiomil®
amoxapine	Défanyl®
miansérine	Athymil®

Les antidépresseurs médians ou intermédiaires :

imipramine	Tofranil®
clomipramine	Anafranil®
dosulépine	Prothiden®
fluvoxamine	Floxyfral®
tianeptine	Stablon®
fluoxétine	Prozac®

Les antidépresseurs psychotoniques :

les IMAO	
quinupramine	Kinuprine®
viloxazine	Vivalan®
désipramine	Pertofran®

3.3. LES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS (34, 57, 119, 133, 157)

3.3.1. Les états dépressifs.

Les antidépresseurs ont prouvé leur efficacité dans le traitement de toutes les formes de syndromes dépressifs :

- Etat dépressif majeur, avec réponse de 60 à 70 % des sujets au bout d'un mois.
Les tricycliques et les IRS sont peut-être plus actifs que les IMAO, les produits les plus récents sont les mieux tolérés.
Un échec avec une molécule doit inciter à en essayer une autre.
- Dysthymie (dépression modérée, chronique, analogue à la dépression névrotique), avec efficacité des IMAO, des IRS, de la trazodone.
- Dépression atypique (hyperphagie, insomnie, anxiété importante, phobies), avec efficacité supérieure des IMAO et des IRS par rapport aux tricycliques.
- Dépression du sujet âgé et de l'enfant.
- Phobie sociale.
- Etat dépressif sur pathologie anxieuse : avec efficacité des tricycliques, des IMAO, des IRS.
Clomipramine et IRS sont particulièrement indiqués en cas de manifestations obsessionnelles. Leur efficacité est discutable dans les dépressions saisonnières et les dépressions symptomatiques (dysendocrinies, cancer, parkinson, etc....).

Tous les troubles de l'humeur ne sont pas traités par des antidépresseurs : certaines formes (psychose maniaco-dépressive, etc.) constituent une indication des thymorégulateurs (lithium, analeptiques).

3.3.2. Les autres affections psychiatriques.

Les antidépresseurs sont utilisés avec succès pour traiter d'autres affections psychiatriques en dehors de la dépression et notamment :

- Les troubles paniques et l'agoraphobie : l'imipramine est la molécule de choix dans le trouble panique (75 % de réponse à 3 mois), ainsi que la clomipramine et les IRS.

- L'anxiété généralisée : imipramine, miansérine, amytriptiline, trimipramine, maprotiline et récemment venlafaxine (Effexor®).
- Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) : clomipramine et IRS.
La clomipramine est administrée à la dose de 75 à 300 mg/j pendant au moins 6 mois, avec un délai d'action de 15 à 30 jours, voire plus de 90 jours.
Les IRS préconisés sont : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine.
- Stress post traumatique : IMAO, secondairement autres produits.
- Troubles des conduites alimentaires (anorexies, boulimie, etc.) clomipramine, IRS.
- L'alcoolisme et les toxicomanies : De façon générale les antidépresseurs réduisent le syndrome déficitaire et dépressif démasqué par le sevrage. Les IRS pourraient réduire certaines appétences alcooliques ;

3.3.3. Les affections non psychiatriques.

- L'énurésie : L'efficacité de quelques dérivés imipraminiques a été démontrée dans certains cas d'énurésie (10 à 20 mg/j chez l'enfant).
- Akinésie de la maladie de Parkinson : L'efficacité des imipraminiques semble, au moins en partie, indépendante de leur effet antidépresseur : ils doivent toujours être associés aux antiparkinsonniens.
- Douleurs névralgiques : Ce sont notamment les douleurs chez les cancéreux, les névralgies du trijumeau, les douleurs subjectives des membres fantômes, soulagées par les tricycliques et les IRS.
- Céphalées et migraines : tricycliques et IMAO.
- L'éjaculation précoce : La clomipramine (Anafranil®) est utilisée à dose modérée.

3.4. LES CONTRE-INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS (17, 34, 44, 155, 157).

Les contre-indications des différents antidépresseurs sont répertoriées dans les tableaux suivants, par famille thérapeutique :

3.4.1. Contre-indications des imipraminiques et des IMAO :

	Imipraminiques	IMAO non sélectifs	IMAO type A
hypersensibilité au produit	X		Moclamine (Moclobémide®)
risque de glaucome par fermeture de l'angle	X		
risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique	X		
HTA		X	
Phéochromocytome		X	
atteinte hépatique et antécédents d'hépatites du au produit		X	
Sujet âgé ou ayant des antécédents d'AVC		X	
Etats maniaques et délirants		X	Toloxone (Humoryl®)
Alcoolisme chronique		X	
Grossesse, allaitement Enfants de moins de 15 ans			Moclamine (Moclobémide®)

3.4.2. Contre-indications des IRS, IRSNa, NaSSa et antidépresseurs divers :

	IRS	IRSNa	NaSSa	Divers
hypersensibilité au produit	X (Sauf fluvoxamine : Floxyfral®)	X	X	
risque de glaucome par fermeture de l'angle				
risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique		Milnacipran (Ixel®)		
atteinte hépatique et antécédents d'hépatites du au produit				Tianeptine (Stablon®)
Grossesse, allaitement	X (Sauf fluvoxamine : Floxyfral®)	X		
Enfants de moins de 15 ans	X (Sauf fluvoxamine : Floxyfral®)	X (18 ans pour venlafaxine : Effexor®)		Tianeptine (Stablon®)
IR sévère	Citalopram (Seropram®)			
Antécédent d'agranulocytose due au produit				Miansérine (Athymil®)

3.5. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTIDEPRESSEURS (16, 17, 28, 34, 44, 99, 157, 127, 128, 129).

3.5.1. Les interactions médicamenteuses des imipraminiques.

Les associations contre-indiquées concernent :

- **Les IMAO non sélectifs** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Cela concerne uniquement les antidépresseurs imipraminiques qui possèdent une action sérotoninergique : clomipramine, imipramine, amitriptyline.

Il faut respecter un délai de quinze jour entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur imipraminique, et d'au moins 7 jours entre l'arrêt de l'antidépresseur imipraminique et le début du traitement par l'IMAO.

- **Le sultopride** (neuroleptique benzamide) : risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointe.

Les associations déconseillées concernent :

- **Les IMAO de type A** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Cela concerne uniquement les antidépresseurs imipraminiques mixtes : clomipramine, imipramine, amitriptyline.

Si l'association s'avère nécessaire, il faut exercer une surveillance clinique très étroite, et débiter l'association aux posologies minimales recommandées.

- **La clonidine et apparentés** : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine.

Cela est décrit seulement pour le désipramine et l'imipramine.

- **Les sympathomimétiques alpha et bêta (épinéphrine, norépinéphrine, dopamine)** : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythmes.

3.5.2. Les interactions médicamenteuses des IMAO.

3.5.2.1. Les interactions médicamenteuses des IMAO non sélectifs.

Les associations contre-indiquées concernent :

- **Les antidépresseurs sérotoninergiques purs (IRS) et mixtes (clomipramine, imipramine, amitriptyline) :** risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Il faut respecter un délai de quinze jour entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur sérotoninergique, et d'au moins 7 jours entre l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique (sauf pour la fluoxétine pour laquelle il faut cinq semaines) et le début du traitement par l'IMAO.

- **Les antidépresseurs IRSNa :** risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Il faut respecter un délai de quinze jour entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par l'antidépresseur, et d'au moins 7 jours entre l'arrêt de l'antidépresseur et le début du traitement par l'IMAO.

- **Le dextrométhorphan (antitussif central) et la péthidine (antalgique morphino-mimétique) :** risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

- **La réserpine :** risque d'agitation psychomotrice, de convulsion et d'hypertension.

- **Amphétamines et dérivés (anorexigènes, psychostimulants), sympathomimétiques indirects (amphétamines et dérivés, éphédrine et apparentés) et midodrine (alpha-adrénergique périphérique, sympathomimétique utilisé dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère).** Il y a un risque de crise hypertensive et d'hyperthermie qui peut être fatale.

- **Le sumatriptan :** risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire.

- **La lévodopa (si elle est utilisée sans inhibiteur de la décarboxylase) :** potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du catabolisme des catécholamines formées dans le secteur

extracérébral. L'association de la L-dopa avec des inhibiteurs de la décarboxylase rend cette interaction peu probable.

Les associations déconseillées sont :

- **L'alcool** : il y a une majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, bière, etc....)

Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

- **Les sympathomimétiques alpha** (autre que la midodrine, contre-indiquée) : risque d'hypertension paroxystique.

3.5.2.2. Interactions médicamenteuses des IMAO sélectifs de type A.

Les associations contre-indiquées sont :

- **La péthidine, le dextrométhorphan**: Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.
- **Les triptans** (antimigraineux) sauf le naratriptan : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire.

Les associations déconseillées sont :

- **Les antidépresseurs sérotoninergiques purs (IRS) et mixtes (clomipramine, imipramine, amitriptyline)** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être effectuée. L'association doit débiter aux posologies minimales recommandées.

- **Les antidépresseurs IRSNa** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être effectuée. L'association doit débiter aux posologies minimales recommandées

- **Le naratriptan** (antimigraineux de la famille des triptans) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire.

3.5.3. Les interactions médicamenteuses des antidépresseurs « divers ».

Elles diffèrent selon les produits :

- **Viloxazine (Vivalan®).**

Il n'y a pas d'associations contre-indiquées.

La seule interaction **déconseillée** est la **théophylline et ses dérivés** : il y a un risque de surdosage par augmentation de la théophyllémie. Si l'association ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite avec contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline doit être effectuée.

- **La tianeptine (Stablon®).**

D'après le livret des interactions du Vidal 2001, aucune association n'est contre-indiquée, ni déconseillée avec ce produit.

- **La miansérine (Athymil®).**

D'après le livret des interactions du Vidal 2001, aucune association n'est contre-indiquée, ni déconseillée avec ce produit.

3.5.4. Les interactions médicamenteuses des IRS (16, 17, 28, 99, 127, 128, 129).

Les IRS sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses aux conséquences cliniques parfois graves.

Les interactions concernent tous les IRS, mais particulièrement la fluoxétine (Prozac®), peut être parce qu'il est le plus étudié des antidépresseurs de ce groupe.

Ces interactions sont dues à deux types de mécanismes :

- D'une part, l'inhibition enzymatique de certaines sous unités du cytochrome P 450, qui conduit à l'augmentation des concentrations plasmatiques de nombreux médicaments associés.

- D'autre part, l'addition des effets sérotoninergiques des médicaments associés susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique (voir chapitre 3.7.4.1.)

Compte tenu de la fréquence de prescription de ce type d'antidépresseurs, nous allons étudier en détail ces interactions médicamenteuses.

Dans une première partie, nous ferons le point sur le syndrome sérotoninergique, puis nous détaillerons dans une seconde partie les interactions médicamenteuses des IRS.

3.5.4.1. Le syndrome sérotoninergique.

Ce syndrome individualise un ensemble de symptômes associant confusion, hypomanie, agitation avec incoordination motrice, tremblements, myoclonies et hyperreflexie, diarrhée, sueurs profuses avec frissons.

Les signes demeurent le plus souvent frustrés, incomplets. Lorsque les manifestations sont importantes, elles imposent l'arrêt du traitement, car le syndrome peut avoir une issue fatale (par myoclonie s'étendant aux muscles thoraciques et abdominaux).

Le syndrome sérotoninergique serait lié à une augmentation des taux de sérotonine dans diverses zones du cerveau.

Il peut apparaître lors d'interactions médicamenteuses provoquant une augmentation du taux de sérotonine, par exemple une association d'IMAO et d'IRS. Il peut également survenir lors de surdosage de certains médicaments : IMAO, L-tryptophane, buspirone.

3.5.4.2. Interactions médicamenteuses des IRS (127, 128).

- Les IMAO : un risque mortel.

Les IMAO non sélectifs et les IMAO sélectifs de type A exposent à des événements indésirables graves, voire mortels, sous forme de syndrome sérotoninergique. La fluoxétine serait plus particulièrement concernée (127).

Le risque d'interaction persiste après l'arrêt des IRS du fait de leur longue demi-vie.

Le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001, **contre indique** cette association pour les IMAO non sélectifs, et la **déconseille** pour les IMAO sélectifs de type A (99).

- Antidépresseurs imipraminiques : Un risque de surdosage.

De nombreuses observations cliniques d'interactions entre antidépresseurs imipraminiques et IRS ont été rapportées. Les observations décrivent divers symptômes : délires, convulsions, sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, sédation et troubles de la conduction cardiaque (128).

Dans la plupart des cas, les signes décrits évoquent un surdosage en antidépresseurs imipraminiques, et plusieurs observations mettent en évidence une concentration plasmatique d'antidépresseur imipraminiques largement supérieure aux valeurs thérapeutiques (128).

Le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001, préconise des **précautions d'emploi** en cas d'association : une surveillance clinique accrue et, si besoin, une adaptation de la posologie de l'antidépresseur (99).

- Lithium : Surveillance clinique et de la lithiémie.

Plusieurs observations d'effets indésirables neurologiques ont été rapportées lors de l'association du lithium à la fluoxétine, la fluvoxamine ou la paroxétine.

Le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001 recommande des **précautions d'emploi**, avec une surveillance clinique régulière de la lithiémie (99).

- Neuroleptiques : surdosage, troubles extrapyramidaux et troubles cardiaques.

Plusieurs publications rapportent l'apparition d'une majoration des effets indésirables de divers neuroleptiques lors de leur association à un IRS (128).

Le mécanisme d'interaction reste discuté : certains auteurs pensent à une augmentation de la concentration du neuroleptique alors que d'autres considèrent que ces manifestations cliniques sont liées à une addition d'effets indésirables.

La prudence s'impose lors de cette association.

Le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001 ne recommande paradoxalement aucune précaution.

- Antimigraineux de type triptans : prudence

Du fait du mécanisme d'action du sumatriptan, qui intervient sur les voies sérotoninergiques, l'éventualité d'une interaction avec les IRS a été évoquée. Actuellement, peu de données cliniques sont venues étayer ce risque d'interaction.

Dans le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001, le sumatriptan figure en **contre indication**. Naratriptan et zolmitriptan sont **déconseillés**.

- Carbamazépine, phénytoïne : risque de surdosage.

Certains antiépileptiques sont sensibles à l'inhibition enzymatique exercée par les IRS.

Le livret d'interactions médicamenteuses du dictionnaire Vidal 2001 recommande des **précautions d'emploi** : surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine (ou phénytoïne), et une diminution éventuelle de leur posologie (99, 128).

- Anticoagulants oraux : risque hémorragique.

Quelques observations d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et même d'hémorragies ont été rapportées lors de la prise de fluoxétine chez des patients traités au long cours par antivitamine K.

Le livret d'interactions médicamenteuses du dictionnaire Vidal 2001 recommande des **précautions d'emploi** (99, 128) : contrôle plus fréquent du taux de prothrombine ou de l'INR, adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement par l'antidépresseur et à son arrêt.

- Diurétiques : penser à l'hyponatrémie.

De très nombreuses observations d'hyponatrémie sous IRS ont été décrites. Elles sont survenues surtout chez des sujets âgés et se sont manifestées par une faiblesse, une léthargie, une confusion (128).

En somme, chez des patients âgés traités par un IRS et un diurétique, une hyponatrémie doit être évoquée dès l'apparition de fatigue ou de confusion. La natrémie devrait être surveillée et d'autant plus qu'un autre médicament susceptible d'entraîner une hyponatrémie, tel qu'un diurétique, est associé (28, 128, 129).

Malheureusement, ce risque d'additions d'effets hyponatrémiants **ne figure pas dans le fascicule « interactions médicamenteuses »** du dictionnaire Vidal 2001(99).

3.5.5. Les interactions médicamenteuses des IRSNA.

Une seule association est contre-indiquée : il s'agit des **IMAO non sélectifs** (iproniazide). Il faut respecter un intervalle de 15 jours entre ces IMAO et les IRSNa ou de 7 jours de ceux-ci aux IMAO.

Les associations déconseillées sont :

- **Les IMAO sélectifs de type A** : il y a un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.
Si l'association s'avère nécessaire, le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal 2001 recommande une surveillance clinique très étroite, et une instauration du traitement aux posologies minimales recommandées.
- **Les sympathomimétiques alpha et bêta (épinéphrine, norépinéphrine et dopamine) par voie parentérale.** Il y a un risque d'hypertension paroxystique avec la possibilité de troubles du rythme.

3.5.6. Les interactions médicamenteuses des NaSSA.

La mirtazapine (Norset®) n'est contre indiquée ou déconseillée avec aucun produit. Cependant, la mise sur le marché de ce produit étant récente, les données cliniques concernant la mirtazapine sont peu nombreuses et la prudence s'impose en cas d'association.

3.6. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIDEPRESSEURS (34, 44, 57, 119, 155, 157).

Si les antidépresseurs ont à peu près tous la même efficacité, leurs effets latéraux sont différents. Ces effets latéraux sont responsables des effets indésirables voire de toxicité lors d'un surdosage.

Dans une première partie, nous étudierons les effets indésirables communs à tous les antidépresseurs.

Puis nous étudierons les effets indésirables propres à chaque famille thérapeutique.

3.6.1. Les effets indésirables communs à tous les antidépresseurs.

- La levée de l'inhibition psychomotrice avec passage à l'acte suicidaire.

C'est dans la première semaine de traitement qu'elle peut se produire.

- L'anxiété.

Elle fait partie de la symptomatologie dépressive. Cependant, les antidépresseurs psychotoniques et médians favorisent des résurgences anxieuses, qui peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire.

- L'inversion maniaque de l'humeur.

Les antidépresseurs peuvent provoquer le passage brusque d'un état dépressif à un état maniaque.

Chez un sujet prédisposé, l'administration d'un antidépresseur peut provoquer un délire et révéler ainsi une psychose. Ce sont les antidépresseurs stimulants, notamment les IMAO et les pro-dopaminérgiques qui sont les plus souvent incriminés.

- La confusion mentale.

Elle est fréquente chez les sujets âgés, dénutris et polymédiqués.

3.6.2. Les effets indésirables des imipraminiques.

3.6.2.1. Les effets indésirables anticholinérgiques.

Ils sont de deux types :

- Les effets anticholinérgiques périphériques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, et rétention urinaire.

Ils peuvent être suffisamment ennuyeux, particulièrement chez les personnes âgées, pour induire une mauvaise compliance voire un arrêt du traitement.

- Les effets anticholinérgiques centraux : états confusionnels, délire, et tachycardie.

3.6.2.2. Les effets indésirables adrénolytiques.

Au niveau central, ils sont responsables une somnolence diurne, surtout en début de traitement.

Au niveau périphérique, ils peuvent entraîner hypotension artérielle, fatigue, vertiges, voire malaises avec perte de connaissance.

3.6.2.3. Les effets indésirables neurologiques.

Il s'agit de tremblement et d'épilepsie.

C'est un tremblement fin, digital, qui augmente avec l'émotion et qui peut gêner les mouvements de précision et l'écriture. Lorsque le tremblement est ample et qu'il s'accompagne d'une incoordination motrice et d'une dysarthrie, un surdosage doit être suspecté.

La plupart des antidépresseurs tricycliques diminuent le seuil épileptogène.

Une surveillance électroencéphalographique est nécessaire lorsque des antidépresseurs sont administrés chez l'épileptique.

3.6.2.4. Les effets indésirables neurovégétatifs.

Il s'agit de sueurs nocturnes, de troubles sexuels et de troubles cardiaques. Les sueurs nocturnes sont fréquentes en début de traitement. Elles peuvent être accompagnées de bouffées de chaleur et de palpitations. Les imipraminiques peuvent être responsables de troubles sexuels : baisse de la libido, frigidité chez la femme et impuissance chez l'homme. Outre la tachycardie, les imipraminiques peuvent induire des troubles de la conduction et de la repolarisation cardiaque. Des phlébites peuvent survenir, même chez le sujet jeune et sont favorisées par l'hypotension artérielle, le ralentissement circulatoire, l'alitement, l'obésité et la prise de contraceptif oral.

3.6.2.5. Les effets indésirables métaboliques.

Il s'agit de prise de poids et d'avitaminose B. Une prise de poids est fréquemment observée avec les imipraminiques. L'amitriptyline (Laroxyl®) est le produit le plus souvent incriminé. Les avitaminoses B se traduisent par des glossites et stomatites, et exceptionnellement par une polynévrite des membres inférieurs.

3.6.3. Les effets indésirables des IMAO.

3.6.3.1. Les effets indésirables des IMAO non-sélectifs.

On retrouve :

- Des effets indésirables adrénolytiques : il existe un risque d'hypotension orthostatique (liothymies voire syncopes) qui nécessite une réduction des posologies voire l'arrêt du traitement.
- Des effets indésirables métaboliques : une avitaminose B est possible lors de traitements prolongés et peut conduire (plus souvent qu'avec les imipraminiques) à une polynévrite des membres inférieurs ou à une névrite optique rétrobulbaire

- Des effets indésirables neurovégétatifs : sueurs, troubles sexuels.
- Des effets indésirables anticholinérgiques : ils sont surtout périphériques et rarement centraux (sécheresse buccale et troubles de l'accommodation).

D'autres effets indésirables ont également été retrouvés :

- La prise d'aliments riches en tyramine entraîne des risques de crises hypertensives. Elles sont traitées par la chlorpromazine en IM ou par la phentolamine.
- De rares cas d'hépatites cytolytiques ont été rapportés, surtout avec l'iproniazide. Elles sont parfois sévères, d'origine immuno-allergique.

3.6.3.2. Les effets indésirables des IMAO sélectifs de type A.

La tolérance de ces IMAO est supérieure à celle des IMAO classiques mais aussi à celle des imipraminiques : Les IMAO spécifiques de la mono-amine oxydase de type A réduisent les risques d'accidents liés aux interactions avec la tyramine.

- Les effets indésirables sont mineurs : céphalées, nausées, constipation, vertiges, insomnies.
- De très rares cas d'états confusionnels cédant rapidement à l'arrêt du traitement ont été rapportés avec la moclobémide.
- On signale également une possibilité d'hypertension artérielle (de l'ordre de 0.5 pour mille) parfois très élevée, régressant à l'arrêt, ou d'hypotension orthostatique avec tachycardie surtout en cas d'association aux neuroleptiques et antihypertenseurs.

3.6.4. Les effets indésirables des antidépresseurs dits « divers ».

Ils sont généralement bien tolérés.

Viloxazine (Vivalan®) :

- Des cas de crises convulsives ont cependant été rapportés chez des patients épileptiques traités ou ayant des antécédents de la maladie, voir hors de tout terrain épileptique.
- Quelques cas d'éruptions cutanées et d'augmentation de la tension artérielle ont été observés.
- Des effets anticholinérgiques ont été signalés avec une faible fréquence (très inférieure à celle observée avec les tricycliques).
- Elle induit plus rarement : nausées, anxiété, insomnie d'endormissement, et très rarement céphalées, diarrhées, vomissement, agitation, somnolence et réactivations psychotiques chez les schizophrènes.

Tianeptine (Stablon®) :

- troubles digestifs : gastralgies, douleurs abdominales, sécheresse buccale, nausées, vomissement, constipations, flatulences...
- troubles neuropsychiques : insomnie ou somnolence, cauchemars, asthénie...
- troubles cardio-vasculaires : tachycardie, extrasystole, précordialgie.
- hépatites, très rares, imposant l'arrêt immédiat du traitement.

Miansérine (Athymil®) :

- Ils sont généralement bénins : somnolence, constipation, sécheresse buccale.
- Quelques rares cas de convulsions, de prise de poids, de sensations vertigineuses par hypotension orthostatique, d'œdème, de dysfonctionnement hépatique, d'ictères, ont également été décrits.
- Des cas exceptionnels d'agranulocytose, notamment chez des personnes de plus de 65 ans, ont été rapportés.
- Des cas exceptionnels de bradycardie et/ou d'hypotension ont été rapportés après la première prise de médicament.

3.6.5. Les effets indésirables des IRS (17, 44, 157).

- Des effets indésirables digestifs : nausées, diarrhées, anorexie, parfois perte de poids.
- Des effets indésirables neurologiques : céphalées, anxiétés, insomnies, somnolences et tremblements.
- Des troubles sexuels : impuissance, anorgasmie.
- Des réactions allergiques : elles se traduisent par des rashes cutanés, un érythème pigmenté fixe, un érythème polymorphe, un syndrome desquamatif, des réactions anaphylactiques, de la fièvre...
Cet effet indésirable semble être plus fréquent avec la fluoxétine (Prozac®), qu'avec les autres IRS, mais tous peuvent en être responsables. Ces réactions sont rares mais graves, et peuvent imposer l'arrêt du traitement.
- Les IRS peuvent également induire des hyponatrémies, réversibles à l'arrêt du traitement, et souvent révélées par un syndrome confusionnel.
- Des cas d'élévation des aminotransférases et d'exceptionnelles hépatites cytolytiques ou mixtes ont été observées.
- La fluoxétine (Prozac®) peut induire des hypoglycémies chez le sujet diabétique traité. Les autres IRS ne semblent pas induire cet effet indésirable.

3.6.6. Les effets indésirables des IRSNA.

Les effets indésirables observés sous IRSNA surviennent durant la première, voir la deuxième semaine de traitement, et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif. Ils sont généralement bénins et conduisent rarement à l'arrêt du traitement.

Des effets indésirables de nature cardio-vasculaire sont retrouvés. Bénins chez les personnes sans antécédents, ils sont plus fréquents et plus problématiques chez les personnes avec antécédents cardio-vasculaires ou recevant simultanément un traitement à visée cardiaque.

Sous venlafaxine (Effexor®) notamment, une augmentation de la tension artérielle peut être observée, et son administration nécessite une surveillance de la tension artérielle.

Sous venlafaxine (Effexor®), les effets indésirables les plus fréquents sont : nausée, constipation, anorexie, étourdissement, sécheresse buccale, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypersudation, trouble de l'éjaculation et de l'orgasme.

Sous milnacipram (Ixel®), les effets indésirables les plus communément rapportés sont : vertiges, hypersudation, anxiété, bouffées de chaleur et dyspnée. Certains effets indésirables sont plus rares : nausée, vomissement, sécheresse buccale, constipation, tremblements, agitation, palpitation, agitation, éruption cutanées.

3.6.7. Les effets indésirables des NaSSa (30, 32, 64, 80, 113, 114).

- Les effets indésirables le plus fréquemment observés sous mirtazapine sont : une augmentation de l'appétit avec prise de poids, ainsi qu'une somnolence, survenant généralement pendant les premières semaines de traitement.
- Plus rarement, des élévations des enzymes hépatiques ainsi qu'une atteinte hématologique réversible à type de leucopénie, d'agranulocytose, de neutropénie, de thrombopénie ont été rapportées.
- Dans de rares cas, les effets suivants ont également été rapportés :
 - o hypotension orthostatique ;
 - o accès maniaque ;
 - o convulsions, tremblements, myoclonies ;
 - o œdème avec prise de poids associé ;
 - o exanthème ;
 - o sécheresse de la bouche.
- La mirtazapine n'induit que des perturbations mineures sur les fonctions cognitives : Les virages maniaques st très rares (0.2%) ainsi que les épisodes comitiaux, décrit chez les seuls patients ayant des antécédents d'épilepsie pour qui les précautions habituelles s'imposent (0,04 %des cas) (64).

3.7. INTOXICATION AIGUE DES ANTIDEPRESSEURS (17, 34, 66, 134, 157).

3.7.1. L'intoxication aiguë des tricycliques ou imipraminiques.

L'intoxication aiguë par les imipraminiques peut se manifester par différents troubles :

- neurologiques : trouble de la conscience, convulsions, signes extrapyramidaux, hypotonie, tremblements.
- cardiaques : troubles du rythme, trouble de la repolarisation, trouble de la conduction, trouble de la pression artérielle.
- divers : variations thermiques, mydriase bilatérale, modifications de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang artériel.

L'intoxication aiguë volontaire par les tricycliques reste grave, car le pronostic vital peut-être engagé : le pronostic immédiat dépend de la dose absorbée, des interactions médicamenteuses, de l'âge, de la survenue des complications cardiaques, de la rapidité de la prise en charge hospitalière.

En cas de surdosage, il y a lieu de faire hospitaliser immédiatement le malade dans un service spécialisé. Le traitement alors pratiqué sera un lavage gastrique, avec des vomissements provoqués, une purge, et le contrôle des convulsions éventuelles. Les fonctions vitales, notamment cardiaques et respiratoires, devront être surveillées pendant au moins 5 jours.

3.7.2. L'intoxication aiguë des IMAO.

- IMAO non sélectifs.

Les principales manifestations d'intoxication sont celles d'une stimulation nerveuse importante avec ataxie, stupeur, excitation, sécheresse de la bouche, sueurs profuses, tachycardie, fièvre, fasciculations musculaires, convulsions.

L'hypotension est fréquente, bien que parfois une hypertension avec céphalées puisse également être observée.

Les intoxications aiguës peuvent engager le pronostic vital pour une dose inférieure ou égale à 1,5 g – 2,5g.

Le traitement d'urgence sera un lavage gastrique, des vomissements provoqués, une purge et un contrôle des convulsions éventuelles. En cas de dépression respiratoire, l'oxygénation sanguine devra être maintenue par respiration artificielle. La pression sanguine devra être maintenue à la normale, de préférence par l'emploi de perfusion.

- IMAO sélectifs de type A.

Les intoxications aiguës sont habituellement peu sévères, sauf en cas d'interaction médicamenteuse.

3.7.3. L'intoxication aiguë des antidépresseurs divers.

Elles sont généralement bénignes :

- Viloxazine (Vivalan®).

Dans les cas rapportés à ce jour, aucun trouble cardiaque grave (trouble du rythme, de la conduction, chute de la tension artérielle) et aucun trouble respiratoire n'a été constaté.

En cas de surdosage accidentel, il faut procéder à un lavage gastrique dans la première heure suivant l'absorption et accélérer l'élimination par diurèse forcée. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

- Tianeptine (Stablon®).

En cas d'intoxication aiguë par la tianeptine, il est décrit des troubles bénins de la conduction cardiaque et des convulsions.

En cas de surdosage accidentel, il faut interrompre le traitement et surveiller étroitement le patient : surveillance cardiorespiratoire, métabolique, rénale, et

procéder à un traitement symptomatique des éventuels désordres, notamment ventilation assistée, correction des troubles métaboliques et rénaux.

- Miansérine (Athymil®).

Ce surdosage provoque généralement de la somnolence.

Le traitement en cas de surdosage consiste en l'évacuation rapide du contenu gastrique et le maintien des fonctions vitales jusqu'à l'élimination du produit.

3.7.4. L'intoxication aiguë des IRS (17).

Les IRS sont beaucoup moins dangereux que les tricycliques, ce qui a eu pour conséquence de faciliter grandement l'essor de la prescription des antidépresseurs lors des deux dernières décennies.

Cependant, l'association d'un surdosage en IRS avec une prise d'autres médicaments tels que les IMAO, un autre antidépresseur sérotoninergique, le lithium, les morphiniques ou les tricycliques peut provoquer un syndrome sérotoninergique grave ou mortel.

Le traitement d'un surdosage en IRS (ou en IRSNA) est symptomatique : il n'existe pas d'antidote spécifique. Un lavage gastrique doit être effectué dès que possible après l'ingestion orale, et éventuellement complété par l'administration répétée de charbon activé. Une surveillance devra être effectuée, qui portera notamment sur les fonctions cardio-vasculaires, respiratoires et neurologiques.

- Fluvoxamine (Floxyfral®), Fluoxétine (Prozac®) :

Les symptômes observés le plus souvent sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), ainsi qu'une somnolence, des vertiges et des tremblements. Des troubles cardiovasculaires (tachycardie, bradycardie, hypotension) ainsi que des élévations des transaminases, des troubles de la conscience et des convulsions ont également été rapportés.

- Citalopram (Seropram®).

Les symptômes les plus fréquemment observés lors de surdosage sont : une somnolence, des nausées, des vomissements, de la fatigue, des vertiges, des tremblements des mains. A dose importante, des convulsions et plus exceptionnellement des troubles de l'excitabilité ou de la conduction intraventriculaire ont été rapportés.

- Sertraline (Zoloft®).

Les principaux symptômes retrouvés sont une fatigue, des vertiges, des tremblements des mains, des nausées, une somnolence.

3.7.5. L'intoxication aiguë des IRSNA.

Les IRSNa sont comme les IRS beaucoup moins dangereux que les tricycliques. Cependant, l'association d'un surdosage en IRSNa avec une prise d'autres médicaments tels que les IMAO, un autre antidépresseur sérotoninergique, le lithium, les morphiniques ou les tricycliques peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique grave ou mortel.

- Venlafaxine (Effexor®).

Les principaux symptômes de surdosages retrouvés sont une somnolence et une tachycardie légère, mais la plupart des surdosages sont asymptomatiques.

- Milnacipram (Ixel®).

A la dose de 200 mg ont été observées très fréquemment (> 10 %) : nausées, hypersudation et constipation.

Aux doses de 800 mg à 1 g et en monothérapie, les principaux symptômes observés sont : vomissements, troubles respiratoires (apnées) et tachycardie.

A dose massive (1,9 à 2,8 g), en association avec d'autres médicaments (notamment des benzodiazépines) s'y ajoutent les signes suivants : somnolence, hypercapnie et trouble de la conscience. Aucune cardiotoxicité n'a été constatée.

Les rares cas de surdosages observés sous milnacipram n'ont jamais eus de conséquences létales : aux doses élevées, l'effet émétisant limite considérablement le risque du surdosage.

3.7.6. L'intoxication aiguë des NaSSA.

Cette molécule ayant été mise sur le marché en 2001, nous ne disposons que de peu de données sur son intoxication.

Les études toxicologiques ne montrent pas d'effet cardiotoxique cliniquement significatif après surdosage en mirtazapine.

Les essais cliniques et les données de pharmacovigilance ont montré qu'aucun effet secondaire grave n'a été observé lors d'un surdosage en mirtazapine : les symptômes de surdosage aigu sont limités à une sédation prolongée.

La conduite à tenir en cas de surdosage est de pratiquer un lavage gastrique accompagné d'un traitement symptomatique approprié assurant le maintien des fonctions vitales.

II. L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

II. L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE.

1. DEFINITION ET AMPLEUR (68, 98, 121, 143, 145).

1.1. Définition.

L'observance désigne l'obéissance liée à la confiance, en d'autres termes la rigueur plus ou moins grande avec laquelle le patient se plie à la prescription du médecin.

Des consultations médicales irrégulières, des écarts aux règles hygiéno-diététiques recommandées ou des modifications du traitement médicamenteux prescrit constituent tous des problèmes d'observance.

Dans un contexte pharmaceutique, nous nous intéresserons à cette dernière modalité.

Un patient a de multiples possibilités de ne pas respecter les prescriptions : Il peut oublier son traitement plus ou moins volontairement ou l'interrompre totalement, il peut modifier les posologies, les horaires de prises ou la durée du traitement, il peut trier les médicaments pour n'en prendre que certains, ou il peut ne pas respecter les directives et précautions d'administration (telle que la prise à jeun).

Hippocrate y faisait déjà allusion lorsqu'il dénonçait la « faiblesse des patients » qui, bien souvent mentent quand on leur demande s'ils ont bien pris les médications prescrites ou observées les règles diététiques ou d'hygiène proposées (121). Le premier incident de non-compliance serait survenu très tôt dans l'histoire de la société judéo-chrétienne, puisque Eve en fut l'auteur, lorsqu'elle mangeât la pomme dans le jardin d'Eden.

Si l'on sait depuis fort longtemps que l'absence de compliance, autrement dit la non-soumission au désir ou à l'agir du médecin, fait obstacle au traitement médical, ce n'est que depuis deux ou trois décennies environ que l'on juge ce problème digne d'un objet de réflexion scientifique.



L'observance n'est devenue un problème de santé publique qu'après la seconde guerre mondiale.

A ce moment sont apparues alors les premières résistances à l'isonazide et à la rifampicine, qui venaient tout juste de neutraliser le fléau de la tuberculose. Les autorités ont alors sévèrement réprimé le phénomène d'inobservance, qu'elles ont attribué aux « alcooliques et toxicomanes des quartiers pauvres ».

Mais les premières études sur l'observance vont contredire ces préjugés en déterminant que ce comportement survient aussi bien chez les « pauvres » que chez les « riches ». Petit à petit, on va se rendre compte que le phénomène touche tout le monde et tous les médicaments (98).

Deux canadiens, Sackett et Haynes, vont véritablement populariser le concept d'observance, en publiant dans les années 70 une synthèse de l'ensemble des études rendant compte de cet aspect particulier de la pharmacothérapie (68, 143). A partir de là, les études sur l'observance vont se multiplier. Il ne s'agit plus de réprimer, mais de comprendre le phénomène, afin de trouver des solutions.

1.2. Ampleur de l'inobservance (9, 58, 67, 68, 69, 121, 143).

Haynes, que l'on considère aujourd'hui comme un expert des phénomènes de compliance, estime le taux moyen d'inobservance à 50 %.

Ce taux varie de 13 à 93 % selon le groupe étudié, le type d'études et les méthodes de mesures utilisées (67, 68, 69, 143).

Les résultats du baromètre Santé 1992 indiquaient que 58% des prescriptions médicales, tous produits confondus, n'étaient pas respectées par le patient, du fait de modification de doses ou de durées (9).

Un sondage Louis Harris effectué en 1996 précise que, parmi les 71 % des malades qui n'observent pas l'intégralité de leur prescription médicale, 16 % n'achètent pas les médicaments, 41 % ne les prennent pas, 33 % n'observent pas la durée du traitement (121).

Ce problème touche la majorité des classes thérapeutiques et un très grand nombre de pathologies.

On peut citer les maladies infectieuses, les pathologies cardio-vasculaires, les affections broncho-pulmonaires, le diabète, les greffes, les cancers, le glaucome, les affections neuro-psychiatriques, le sida, les ulcères gastro-digestifs à *Helicobacter-Pylori*, ainsi que le traitement hormonal substitutif de la ménopause (58).

1.3. Ampleur de l'inobservance concernant le cas particulier des médicaments antidépresseurs.

Le taux de mauvaise observance est aussi élevé dans les pathologies psychiatriques que dans les pathologies médicales (diabète, hypertension artérielle), pour les traitements chroniques (120).

Le taux d'inobservance des traitements antidépresseurs est supérieur à 20% pour la majorité des études (100, 115). Certaines études l'estiment même entre 30 et 70% (68, 69, 70).

La fréquence de l'inobservance varie du simple au double selon les études (100), cette variabilité s'explique par les différences de définitions du concept de l'observance, de méthodologies employées et de populations étudiées.

Certaines études considèrent la non-observance en terme d'oublis de prises (36, 82), d'autres de modifications de posologie (83), et d'autres d'arrêt total du traitement avant la fin de la cure (1, 82, 85, 115).

Diverses méthodes sont utilisées : déclarations du patient, piluliers électroniques (38), ou dosages biologiques.

Enfin, les populations étudiées lors de ces différentes études sont variables : sujets participants à des essais thérapeutiques (36, 82, 85, 92, 115), population de cliniques psychiatriques (92), ou population de médecine générale (83, 84).

2. EVALUATION DE L'OBSERVANCE (15, 38, 145).

Il est maintenant établi que le concept d'observance n'est pas un phénomène continu dans le temps, mais peut varier avec les événements vécu par le patient : même les patients supposés observants ne le sont que partiellement (15).

On considère généralement que ce concept d'observance reste satisfaisant lorsqu'il respecte la prescription dans 75% à 100% des cas.

On le considère acceptable lorsque cela n'atteint que 25% à 75% des cas, et très insuffisant en dessous (38, 145).

Différentes méthodes d'évaluation de l'observance existent, avec chacune leurs intérêts et leurs limites : chacune influe d'une façon ou d'une autre sur la fiabilité de son résultat. La méthode idéale n'existe pas (38).

2.1. Le décompte des prises médicamenteuses (58).

- Une des méthodes les plus anciennes d'évaluation de l'observance consistait à compter les pilules, c'est à dire faire la différence entre la quantité dispensée initialement et la quantité restante lors d'une visite médicale à domicile ou au cabinet.

Cette méthode surestimait considérablement le taux de bonne observance, car les patients prennent vite l'habitude de cacher les unités non prises.

Cette méthode est aujourd'hui totalement abandonnée.

- Une méthode de surveillance électronique de l'observance des médicaments administrés per os a récemment été mise au point, sous forme de pilulier électronique.

Ainsi un flacon, appelé MEMS (Medication Event Monitoring System) a été développé par une société californienne. Un microprocesseur incorporé dans le couvercle du flacon enregistre les dates et les heures d'ouverture du pilulier par le patient. Une fois le flacon rapporté au médecin, celui ci relie le

microprocesseur à un boîtier qui lit les informations et les transmet à un ordinateur, permettant ainsi la saisie des données.

Ces outils électroniques ont un coût élevé, ce qui concourt à en limiter les applications.

Cette méthode constitue au premier abord un procédé objectif et très précis de détection d'une mauvaise observance.

Mais pour que la méthode reste objective, le patient ne devrait pas être informé, ni se douter du stratagème dont il est l'objet : s'il est assez improbable que le patient ouvre le flacon sans en ôter le comprimé pour l'avaler de matière naturelle, ce biais devient beaucoup plus important pour un patient se sachant surveillé par ce procédé. Or les principes d'éthiques actuels obligent à informer les patients qu'ils sont l'objet d'une étude.

De toute façon, le fait que le médecin remette personnellement le pilulier à son patient et lui demande de le rapporter à chaque visite, est une démarche assez éloignée de la pratique courante de notre système de soins. Cela constitue un autre biais susceptible d'influer sur la fiabilité de la mesure de l'observance : en effet, quelles que soient les justifications apportées par le médecin, le fait que le patient se sente investi de ce rôle particulier risque d'influer sur son comportement d'observance.

De plus, cette méthode ne permet pas d'explorer tous les aspects de la compliance puisqu'elle ne détecte pas si la posologie et les modalités d'administration (telle que la prise du comprimé à jeun ou au milieu du repas) ont été respectées.

Elle ne permet pas non plus d'explorer les facteurs impliqués dans le comportement d'observance.

Cette méthode devra donc être obligatoirement couplée à une autre afin de pouvoir explorer les autres aspects du comportement d'observance ainsi que ses déterminants.

Malgré tout, cette méthode est intéressante pour mesurer l'ampleur de la compliance relative aux horaires de prise du traitement, dans l'optique d'une recherche épidémiologique.

Une étude menée grâce à cette méthode sur des patients devant prendre chaque jour un inhibiteur calcique, a pu montrer que seulement un patient sur 6 prenait régulièrement son traitement toutes les 18 à 30 heures (58).

2.2. Méthodes cliniques.

La mesure des résultats cliniques objectifs obtenus, pour les thérapeutiques reconnues comme très efficaces (mesure de la glycémie, de la tension artérielle, de la pression intraoculaire, etc....) peut également être une méthode d'évaluation de l'observance.

Cette méthode apporte des indices sur l'observance du patient mais elle s'avère en pratique très aléatoire.

En effet, le patient peut facilement « tricher » en « chargeant » le traitement quelques jours avant la consultation. Ce type de comportement apparaît très répandu.

Les Américains appellent cela la « white coat compliance », c'est à dire l'effet blouse blanche en matière d'observance, ou parfois la « tooth brush effect », par analogie au brossage de dents consciencieux que l'on s'empresse d'effectuer juste avant le rendez-vous chez le dentiste.

2.3. Méthodes biologiques (58).

Il en existe plusieurs :

- Une des méthodes biologiques d'évaluation de l'observance consiste à **utiliser des traceurs biologiques**. Il s'agit de la plus récente des techniques de mesures biologiques.

Le traceur est constitué par un agent chimique à demi-vie longue, incorporé en très faible quantité dans les médicaments. La détection de ce traceur dans le plasma permet de contrôler si les médicaments ont été correctement pris au cours de la semaine précédente. Le phénobarbital est le traceur le plus utilisé : Il a l'avantage de ne pas présenter de variations inter et intra individuelles des

concentrations plasmatiques obtenues, lorsque sa posologie a été préalablement bien adaptée à l'âge et au poids.

Le dosage plasmatique du traceur sera conforme aux concentrations attendues si plan de prise, posologie et recommandations ont été correctement suivis.

Cette méthode permet de détecter le comportement d'observance dans sa globalité de manière très objective.

Le patient peut être informé de l'évaluation de son observance, car il ne peut en aucune manière « tricher » pour fausser le résultat de son évaluation, car même la « white coat compliance » sera déjouée par cette méthode.

Par contre il existe un biais à envisager dans la fiabilité des résultats, par l'effet de « surinvestissement du patient » impliqué dans cette pratique.

Cette méthode ayant un coût relativement important (comprenant les pratiques biologiques nécessaires à l'incorporation du traceur dans le médicament, puis à la détection de l'agent dans le plasma du patient), elle est difficilement utilisable dans la pratique clinique.

Elle s'avère par contre très intéressante à utiliser dans le cadre d'une recherche épidémiologique, couplée à une autre méthode d'exploration des facteurs impliqués dans le comportement d'observance.

- Une autre méthode biologique consiste à mesurer un marqueur plasmatique qui existe de façon physiologique dans l'organisme, et dont l'observance est corrélée à l'observance du médicament.

Par exemple, le dosage de l'hémoglobine glycosylée permet d'apprécier objectivement le comportement d'observance aux antidiabétiques sur les trois derniers mois écoulés.

Ce procédé présente les mêmes caractéristiques que les traceurs biologiques, avec l'avantage supplémentaire d'être moins onéreux, puisqu'il ne nécessite pas d'être incorporé dans le médicament étudié.

La présence d'un marqueur biologique physiologique aussi fiable n'existe cependant que pour un nombre très limité de pathologies.

- La mesure directe de la concentration plasmatique du médicament étudié constitue une troisième méthode biologique d'évaluation de l'observance.

Ces suivis plasmatiques sont déjà couramment pratiqués pour certains médicaments, dits « à marge thérapeutique étroite », comme la digoxine, ou la plupart des antiépileptiques.

Cette méthode n'est utilisable que pour des molécules à demi vie longues, qui ne présentent pas de variations inter ou intra-individuelles et en l'absence d'interactions médicamenteuses, afin de minorer les biais liés à cette méthode.

Les applications de cette méthode seraient de plus limitées aux études épidémiologiques, sachant que comme toutes les méthodes biologiques, elles ne permettent pas d'explorer les déterminants de l'inobservance.

Cependant, une adaptation de ce procédé pourrait peut être en relancer l'intérêt pour le suivi clinique : des études ont montré que le calcul du coefficient de variation calculé à partir d'une série de dosage plasmatique des antiépileptiques (phénytoïne et carbamazépine) administrés chez un patient donné, permet d'avoir une bonne estimation de l'observance de ce malade.

Un coefficient de variation inférieur à 20 % serait le marqueur d'une bonne observance, et l'ampleur de l'inobservance serait proportionnelle à la valeur de ce coefficient (58).

2.4. Méthodes informatiques (58).

Les données informatiques des pharmacies pourraient permettre de déterminer le taux de renouvellement des ordonnances. L'ampleur du phénomène d'inobservance pourrait ainsi être évaluée à grande échelle.

Le développement de la carte sésame vitale en France va offrir aux recherches épidémiologiques un espace de données inestimable.

2.5. Méthodes d'enquêtes (15, 67).

Actuellement, la méthode la plus utilisée pour évaluer l'observance reste celle de l'enquête interrogative auprès des patients.

Elle consiste à effectuer un sondage auprès d'un groupe de malade, à l'aide d'un questionnaire auto ou hétéro administré ou au cours d'un entretien semi-dirigé, afin de recueillir leurs témoignages sur ce problème.

Cette méthode présente l'avantage de ne nécessiter aucun outil onéreux.

Cependant, elle n'est pas pour autant facile à réaliser. Elle nécessite tout d'abord la construction d'un questionnaire rigoureux qui demande beaucoup de recherches bibliographiques et de réflexion et nécessite d'observer des règles sociologiques précises. L'administration de ce questionnaire doit-elle aussi être effectué selon des modalités précises et réfléchies.

Cette méthode est très complète car elle permet d'évaluer à la fois le nombre de patients compliants, de préciser le type de comportements inobservants et d'explorer les facteurs qui peuvent jouer sur ce comportement.

Le principal biais de ce mode d'investigation réside dans sa subjectivité : la fiabilité de ces enquêtes repose sur la sincérité des patients.

Ceux ci, pour satisfaire l'investigateur, ou pour éviter sa réprobation peuvent lui fournir des informations qui vont tendre à surestimer son comportement observant (15).

Le comportement observant sera d'autant plus surestimé que l'investigateur est le médecin prescripteur lui-même.

De nombreuses études ont en effet montré qu'il n'est pas possible de s'appuyer sur l'interrogatoire du patient par le médecin lui-même pour évaluer l'observance.

Par exemple, dans une étude menée sur un groupe de 10 généralistes, la compliance à la prise orale de digoxine n'a pas été plus exacte que s'ils avaient répondu au hasard même lorsqu'ils connaissaient leur patient depuis plus de cinq ans (67).

On conçoit très bien en effet que les implications de l'interaction médecin patient, entre le premier investi du rôle de guérir et le second venu lui en faire la demande, soient suffisamment puissantes pour fausser la fiabilité des réponses du patient.

Il importe cependant que le médecin continue à interroger régulièrement son patient sur ses difficultés par rapport à ses médicaments afin de lui permettre d'en parler et l'aider à les résoudre.

Les malades seraient davantage incités à exprimer « leurs vérités » avec un investigateur indépendant de l'équipe soignante impliquée dans la prise en charge médicale du patient, qui affiche une attitude neutre et discrète, et qui se porte garant de la confidentialité de leurs réponses.

3. CONSEQUENCES DE LA NON-OBSERVANCE

3.1. Conséquences de l'inobservance sur le patient (42, 58).

L'inobservance va avoir des conséquences sur la santé et la qualité de vie du patient lui-même.

Les études sur les maladies chroniques indiquent toutes que l'observance du patient a un effet sur ses résultats cliniques (42).

Au congrès de 1998 de l'American Heart Association, on estimait que 60 % des rehospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive étaient dues à une inobservance du régime alimentaire et/ou médicamenteuse (58).

On estime également que de nombreux traitements sont arrêtés par les médecins parce qu'ils les jugent insuffisamment efficaces (alors qu'ils ne sont simplement pas pris) au profit d'autres traitements plus lourds, plus efficaces, mais aussi plus toxiques.

3.2. Conséquences de l'inobservance sur la chimiorésistance induite (42, 98, 151).

L'inobservance peut induire un phénomène de résistance médicamenteuse : des cures discontinues vont entraîner une diminution de l'efficacité de la réponse thérapeutique obtenue chez le patient.

C'est le cas pour certains psychotropes, et bien sûr pour les antibiotiques (151).

Concernant un traitement anti-infectieux l'inobservance entraîne un risque collectif par la sélection de résistance chez les micro-organismes visés.

L'histoire de la tuberculose témoigne de l'implication de l'inobservance dans les ravages créés par le développement de souches multi-résistantes.

On retrouve de nos jours les mêmes enjeux liés aux trithérapies anti-HIV.

Ces molécules doivent être prises de façon fiable pour pouvoir atteindre et maintenir des concentrations intracellulaires suffisantes, car une concentration sous inhibitrice,

en présence de réplication virale persistante, forme les conditions idéales à une sélection de résistance aux médicaments.

Si l'on ajoute à cela les phénomènes de résistance croisée aux molécules et la transmission de résistance aux autres personnes, on obtient des conséquences catastrophiques pour la prise en charge ultérieure de la maladie (42, 98).

3.3. Conséquences de l'inobservance en terme d'impact économique (58).

La maîtrise des dépenses de santé représente de nos jours un enjeu majeur.

L'évaluation du coût réel du phénomène d'inobservance est un phénomène très complexe, car il faut à la fois considérer les coûts directs (la prolongation de la maladie en terme de consultations médicales, de médicaments, d'exams complémentaires, d'hospitalisation...) et les coûts indirects (la moins value économique liée à la baisse de la productivité, au retrait des travailleurs en incapacité de travail...)

La quasi-totalité des données économiques disponibles sur la non observance a été réalisée aux Etats-Unis. Il est difficile d'évaluer l'ampleur réelle du phénomène en France.

- L'office of National Cost Estimate chiffrait en 1998 à plus de 800 dollars les dépenses de santé générées par un évènement clinique lié à une pause ou à un arrêt du traitement anti-hypertenseur.
- La Task Force for Compliance estimait en 1992 que la moitié des prescriptions établies chaque année sont incorrectement suivie, ce qui entraînerait un coût annuel de plus de 100 milliards de dollars.
- Une étude réalisée en France par les médecins conseils de la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) de Mulhouse en 1992 portant sur 195 ordonnances, a révélé que la moitié des patients ne suivent pas leur ordonnance. Le coût de cette inobservance a alors été chiffré à 7,7 % du coût de l'ordonnance (58).

3.4. Conséquences de l'inobservance au niveau de son impact scientifique (58).

L'inobservance a des conséquences néfastes sur le domaine scientifique, et notamment médical : l'inobservance gêne l'évaluation du bénéfice thérapeutique réalisé dans le cadre des essais cliniques.

L'inobservance constitue peut-être le problème scientifique le plus important des essais thérapeutiques.

Même si l'on estime que les patients qui participent à des essais cliniques sont plus observants que ceux traités dans la pratique médicale courante (car plus étroitement encadrés), la non observance est une variable qui ne peut pas être randomisée au moment de l'inclusion dans l'étude, contrairement à de nombreux autres paramètres.

La non observance substantielle lors d'un essai clinique peut ainsi diminuer la puissance statistique et donc la probabilité de détecter une différence entre les traitements testés. Cela amènerait à conclure faussement à une absence de différence alors qu'il en existe une en réalité (58).

Plusieurs méthodes permettraient de diminuer ce risque d'erreur :

- Effectuer de nombreuses études sur un grand nombre de patients.
- Utiliser une méthode appropriée de mesure de l'observance pour détecter les relations temporelles entre exposition réelle et réponse.
- Développer des méthodes statistiques analytiques de prise en compte de l'observance. Cette méthode est de nos jours préconisée par la plupart des pharmacologues.

3.5. Conséquence de l'inobservance concernant le cas particulier des médicaments antidépresseurs (68, 69 70, 54, 110).

Les essais thérapeutiques menés avec les antidépresseurs ont montré leur efficacité lorsqu'ils sont prescrits et pris à des doses efficaces et pendant des périodes de temps allant de six à neuf mois (54).

La principale conséquence d'une mauvaise observance au traitement antidépresseur pour le patient est l'inefficacité de son traitement.

Le risque de tentative de suicide qui est élevé chez les déprimés non ou mal traités est augmenté. Il y a également une augmentation du risque de passage à la chronicité, par rechute précoce ou récurrence dépressive (110). Il est en effet démontré, dans une étude menée sur 3 ans à Pittsburgh que la non adhésion au traitement antidépresseur prescrit est le facteur le plus significatif de la prédiction de récurrence (68, 69).

La non-observance serait en cause dans environ un tiers des cas de résistance aux antidépresseurs. La modification de l'antidépresseur initialement prescrit peut alors sembler souhaitable au praticien, au profit d'un autre antidépresseur aux effets indésirables souvent plus contraignants.

4. LES DETERMINANTS DE L'OBSERVANCE (12, 143).

Il est important de dégager les différents facteurs qui vont être susceptibles de jouer un rôle sur la qualité de l'observance d'un traitement. De nombreux auteurs se sont attelés à cette tâche. Haynes lors de ses travaux a répertorié plus de 260 facteurs susceptibles d'influer sur l'observance (143).

L'abondante littérature disponible sur le sujet nous a permis de distinguer deux types d'approches :

- La première, plutôt biomédicale, tentait de prédire l'observance à partir de la recherche de caractéristiques structurelles et quantifiables, telles que celles inhérentes à la maladie, au traitement, au patient, ou encore au prescripteur. Les résultats de ces études, souvent contradictoires, se sont avérés assez décevants.
- La seconde, issue de la psychologie médicale, recherchait plutôt pourquoi un patient donné est observant ou pas.

Ces variables, plus subtiles, se sont révélées plus prédictives de l'observance : l'observance apparaît en effet plus comme un comportement que comme une structure donnée. Un individu peut-être observant dans une situation et ne pas l'être dans une autre. Il importe alors de comprendre les facteurs susceptibles d'induire ou d'inhiber ce comportement.

Dans cette optique, plusieurs modèles cognitivo-comportementaux se sont développés : tous s'inspirent plus ou moins du « Health Belief Model » (HBM) (12).

Le HBM a initialement été utilisé dans le cadre de la médecine préventive auprès d'une population ayant participé à des campagnes de vaccination et à des bilans dentaires. Il a été élaboré à partir d'une adaptation des modèles de valeurs attendus qui permettent de prédire le comportement qui va être adopté par un individu dans des conditions d'incertitude. Il était alors utilisé pour prédire l'adhésion des patients à ces mesures de santé préventive. Par la suite, cette théorie de la motivation a été appliquée pour les comportements d'observance à des mesures de santé curative.

Selon le HBM, la probabilité pour un individu d'adopter un comportement observant sera influencé par trois déterminants :

- D'une part, la perception subjective qu'il a de la menace représentée par la maladie.
- D'autre part, son auto-appréciation subjective des bénéfices et contraintes que peut lui apporter le traitement préconisé.
- Enfin, les « facteurs d'influences » susceptibles d'interférer sur les deux grands déterminants précédemment cités.

Ces trois déterminants sont tous structurés par de nombreuses variables, que nous allons tenter de répertorier.

4.1. Les facteurs objectivables.

4.1.1. Les facteurs objectivables liés au patient (12, 20, 30, 120).

L'approche biomédicale des travaux initiaux sur l'observance a tenté de rechercher **les variables socio-démographiques** qui caractérisent un patient inobservant.

Il en a été dégagé cinq : le sexe, l'âge, l'activité professionnelle, le niveau d'instruction et le statut familial.

D'autres variables existent, mais elles se recoupent généralement : ainsi, la profession recouvre l'importance des revenus, le niveau de vie et dans une certaine mesure, le niveau d'instruction, qui à son tour, implique la capacité de compréhension (20).

Les résultats de ces études se sont révélés très décevants, leurs conclusions étant très discordantes. Davis, qui dresse l'inventaire de tous les travaux effectués à ce sujet, en souligne leur contradiction et leur inconstance (30).

Dans un tiers des travaux, il apparaît que les femmes, les personnes âgées et celles aux faibles revenus et avec un niveau d'instruction bas, ont tendance à ne pas suivre les prescriptions. Mais ces associations relevaient plus d'impressions : aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre une ou plusieurs variables socio-démographiques et le comportement d'observance.

L'approche psychologique a tenté de dégager **les types de personnalités** plus prédisposées à ne pas être observant au traitement (12, 20). Les différents traits de personnalités incriminés tels que la suggestibilité, l'impulsivité, la dépendance, la frustration, l'anxiété, le narcissisme, l'impulsivité, l'immaturation ou le pessimisme, n'ont montrés aucune association consistante avec le degré d'adhésion au traitement (30). Aucun test psychométrique n'est parvenu à dégager un type de personnalité prédisposé à l'observance.

Il semble donc que le portrait robot psycho-socio-démographique du patient n'existe pas : l'observance est un comportement complexe et dynamique, qui peut affecter tout le monde, quelle que soit son origine, son caractère ou sa profession. D'ailleurs, les médecins constitueraient eux-mêmes d'assez bons exemples de non-observance, d'après les confidences d'un médecin qui en traite d'autres (120).

4.1.2. Les facteurs objectivables liés à la maladie (43).

Les facteurs qui augmentent la perception de la gravité tels que la présence de symptômes graves ou l'incidence d'une hospitalisation, augmentent l'observance.

Ainsi, les maladies peu symptomatiques, telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou la tuberculose ont toujours suscitées de graves difficultés d'adhésion au traitement (43).

4.1.3. Les facteurs objectivables liés au traitement médicamenteux et à la relation patient médecin (143, 20, 145, 151).

4.1.3.1. Complexité de l'ordonnance et caractéristiques galéniques des médicaments.

De nombreuses études ont tenté de déterminer si la complexité d'une ordonnance ou les caractéristiques galéniques des médicaments jouent un rôle sur l'observance au traitement. Les résultats obtenus ont souvent été

contradictoires, ce qui nous laisse penser que leur rôle sur l'observance au traitement ne serait que secondaire.

Nous avons détaillé les différents facteurs qui jouent sur la perception des caractéristiques concrètes des médicaments prescrits.

- Le nombre de médicaments prescrit apparaît négativement corrélé à l'observance avec son augmentation pour certaines études (143, 20), alors qu'il s'avère pour d'autres sans incidence sur l'observance (145, 151).
- En ce qui concerne le nombre de prise par jour, les opinions divergent quant à leur influence sur l'observance : certains sont partisans de la prise unique qui éviterait l'oubli (20), alors que d'autres pensent que les prises pluriquotidiennes fidéliseraient davantage le patient à son traitement et le rassurerait sur la constance et l'efficacité du traitement ingéré (58, 132).
- Le plan de prise médicamenteux quotidien peut interférer avec l'observance : si le petit déjeuner et le dîner semblent être des moments faciles à se remémorer, la prise au déjeuner peut gêner ceux qui déjeunent sur leur lieu de travail. Les horaires choisis en dehors des repas apparaissent quant à eux favoriser la fréquence des omissions (20).
Il semblerait donc qu'il faille tenir compte lors de l'élaboration du plan de prise outre des caractéristiques cinétiques des médicaments, du mode de vie et des désirs des patients, afin de favoriser l'observance.
- La durée du traitement fait aussi l'objet d'opinions contradictoires. Certaines études révèlent que les traitements de courtes durées seraient mieux suivis (20, 132). D'autres estiment au contraire que les traitements au long court favoriserait mieux l'adhésion des patients, grâce à l'acquisition d'habitudes et d'une meilleure compréhension de la maladie (12, 20).
En fait, les problèmes d'inobservance semblent exister aussi bien avec les traitements de courte durée que dans ceux au long court. Il semblerait que ce qui interfère réellement sur l'observance soit la notion de « durée du

traitement envisagée » par le patient. Ainsi, les notions de traitement à vie, ou très court ou de longueur indéterminée altérerait l'observance.

Afin d'influencer de façon positive l'observance, il faudrait donc discuter de la durée du traitement avec le patient.

- La voie d'administration des médicaments apparaît controversée quant à son influence sur l'observance.

La voie parentérale à libération prolongée utilisée notamment pour les neuroleptiques présente un réel avantage en matière d'observance pour les patients opposants au traitement (67), mais elle apparaît également comme la plus coercitive et est donc la moins bien acceptée à long terme (132). En retirant leur libre arbitre au patient, ces formes galéniques injectables altèrent la confiance dans les médicaments et sa relation au prescripteur. De plus, elles n'existent pas, et loin s'en faut, pour tous les médicaments (dont les antidépresseurs).

- Les industries pharmaceutiques étudient la présentation et le conditionnement des médicaments afin que le médicament soit agréable et facile à prendre. Mais ces facteurs d'acceptabilité ne contribuent qu'accessoirement à l'observance (20).

Ils peuvent gêner ou faciliter plus ou moins la prise médicamenteuse. Les comprimés peuvent être plus faciles à prendre que les gouttes pour certains patients qui mènent une activité professionnelle, notamment sur leur lieu de travail, alors que pour d'autres, les gouttes apparaîtront plus faciles à avaler (20).

La présentation, le nom, la couleur peuvent aussi parfois jouer un rôle dans le processus d'appropriation du médicament par le patient. Une patiente n'accepte ainsi de prendre que « son Akinéton® », « médicament du pharaon », qui selon elle est le seul à pouvoir lui redonner un peu de chaleur (51).

Là encore, il convient surtout d'en discuter avec le patient pour cerner et gérer avec lui ces difficultés individuelles.

- L'influence du coût du traitement ne paraît pas absolument décisive. Plusieurs travaux montrent que les problèmes de compliance au traitement existent parmi toutes les classes sociales, et dans des infrastructures sanitaires diverses, avec ou sans système de remboursement. Certains avancent que les médicaments bon marché seraient pris de façon moins régulière que les médicaments chers, parce que le malade serait sceptique quant à leurs efficacités. Mais en fait, cet aspect du problème semble plutôt lié aux aspects psychologiques de la relation du patient avec l'argent (20).

4.1.3.2. Influence des effets indésirables des médicaments.

De prime abord, il peut sembler évident que les effets indésirables des médicaments jouent un rôle sur l'observance thérapeutique au traitement. C'est ce que confirment la plupart des études (12,67) : les patients ne veulent pas se sentir moins bien avec leur traitement. C'est un des problèmes qui explique la faible observance des traitements anti-hypertenseur. Les patients hypertendus se sentent moins bien lorsqu'ils sont traités, ils se sentent plus « mou », et tendent à préférer l'état « hyper-tendu » qui était le leur avant le traitement. Ils se sentaient en meilleure forme.

Cependant, certains travaux montrent que ce n'est pas un facteur déterminant et que les effets indésirables ne constituent que rarement une réelle cause d'arrêt du traitement (20, 67).

4.1.3.3. Influence de la relation patient-malade

Le traitement prescrit par le médecin de famille, qui nous « connaît bien » et qui a déjà soigné avec succès les différents membres de notre famille, se voit crédité de davantage de confiance.

Une continuité de la relation médecin-malade au long cours est ainsi corrélée à une bonne observance selon plusieurs études (12, 120).

4.2. Les facteurs liés à la perception subjective de la maladie.

4.2.1. Reconnaissance et acceptation du diagnostic médical de la maladie (120, 143).

L'esprit humain a besoin de causalité et ne peut accepter de traiter une cause qui reste confuse. Le patient doit se reconnaître comme malade pour accepter d'être soigné par des médicaments. Il doit accepter le diagnostic de sa maladie et le traitement qui en découle, tels qu'ils lui ont été énoncés par le médecin.

Les conceptions et les croyances théoriques que le patient peut avoir sur les causes et la nature de sa maladie vont agir sur son observance au traitement.

Becker (12) cite trois études qui démontrent une corrélation statistiquement significative entre une bonne observance à un traitement à la pénicilline, et la lucidité des patients quant à la possibilité de contracter un rhumatisme articulaire aiguë suite à leur angine.

4.2.2. Perception de la gravité de la maladie (67, 132, 143).

Pour accepter d'être traité par des médicaments antidépresseurs, le patient doit percevoir sa dépression comme une menace contre laquelle il doit se prémunir : il doit donc être conscient de la gravité potentielle de cette maladie et être décidé à y faire face.

En pédiatrie, de nombreuses études montrent de façon significative que plus les parents ont perçu la gravité de l'affection de leur enfant, plus ils se sont révélés observants dans le traitement de la maladie ce dernier (143).

Cependant, les facteurs réactionnels à la perception de la gravité, tels que l'anxiété ou les signes dépressifs peuvent diminuer l'observance.

Etre malade suscite toujours un certain degré d'anxiété, et le degré d'anxiété constitue un facteur négatif d'observance aux deux extrêmes du comportement :

- Si l'anxiété est peu importante, elle n'est pas suffisamment motivante et le patient ne ressent pas la nécessité de se soigner.

- A l'autre extrême, si l'anxiété est trop importante, elle est inhibante : le patient se défend contre ce stress insurmontable par une réaction de déni de la maladie, l'oubli de la prise du médicament permettant de faire inconsciemment comme si la maladie n'existait plus, suivant le fonctionnement de la pensée magique selon laquelle ce qui n'est pas présent à l'esprit n'existe pas.
- Entre ces deux extrêmes, une anxiété modérée apparaît comme un important facteur positif d'adhérence au traitement, ce qui est largement décrit dans plusieurs publications (67, 132, 143).

4.2.3. Perception des bénéfices secondaires engendrés par la maladie.

Consciemment ou inconsciemment, certains patients ne souhaitent pas réellement guérir. Ils tirent d'importants bénéfices secondaires de la maladie. Ce pourra être par exemple un intérêt accru de leur entourage, la possibilité d'échapper à un travail ennuyeux et pénible, ou de fuir de trop lourdes responsabilités.

Bien entendu, en modifiant le désir de guérison, ces bénéfices secondaires peuvent aussi modifier l'observance thérapeutique.

Ces facteurs sont intimement liés à l'histoire personnelle du patient et à son inconscient. Ils sont donc très difficiles à évaluer dans leur comportement à l'observance.

4.3. Les facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux.

Face à sa prescription thérapeutique, le patient effectue une analyse subjective des bénéfices, des inconvénients et des contraintes que va lui apporter le traitement préconisé pour faire reculer sa maladie.

Le résultat de cette analyse personnelle va déterminer sa motivation à être observant ou non.

4.3.1. Considérations subjectives sur les potentialités des médicaments.

L'attitude du patient face à ses médicaments va être déterminée par des considérations façonnées par le poids de ses croyances, de l'imaginaire social et culturel (12, 20, 37, 41, 67, 79, 117, 120, 132),

Ces considérations sont divisées en deux courants opposés, dont l'importance relative va déterminer l'opinion du patient.

Le premier courant concerne les croyances quant aux potentialités positives du médicament. Le deuxième est constitué par les croyances sur les potentialités négatives du médicament.

- Croyances sur les potentialités positives des médicaments.

Il s'agit de la confiance ressentie dans l'efficacité de la molécule pour faire reculer la menace de la maladie. Si le patient doit croire dans la théorie médicale qu'on lui a proposée, il doit également croire dans la réponse thérapeutique qu'il ressent.

Becker cite trois études qui montrent une liaison significative entre les croyances des patients dans l'efficacité de la pénicilline et leur observance au traitement.

Dans une autre étude menée sur des personnes âgées atteintes de maladies chroniques, l'expression d'un « doute sur la procédure recommandée » est significativement corrélée à une mauvaise observance (12).

La compréhension et la confiance dans les bénéfices du traitement apparaissent donc comme un pré-requis nécessaire à l'adoption d'un comportement observant.

- Croyances sur les potentialités négatives des médicaments.

Les médicaments apparaissent toujours plus ou moins maléfiques.

Les idées du public sur les médicaments n'ont en effet pas évolué au rythme du passage de la potion magique du sorcier jusqu'aux riches acquisitions scientifiques actuelles (20,132)

Le langage populaire contribue au maintien de ce phénomène. Ainsi, l'étymologie de poison et potion est la même (potio). L'ambiguïté linguistique se retrouve aussi dans l'utilisation péjorative du mot « drogue ». C'est le mythe

du médicament qui entraîne une dépendance, comme un stupéfiant (12). Nombre de patients expriment cette peur de la dépendance.

Cette croyance est renforcée dans le cas des psychotropes : la parenté avec la drogue est amplifiée de par leur action au niveau du psychisme, et le discrédit sur leur usage abusif est largement relayé par les médias et le « bon sens populaire ».

La bande rouge sur les boîtes de médicaments maintient cette ambiguïté clairement et ouvertement. Le médicament ne se distingue du poison que par sa quantité, et toutes les tentatives de suicides médicamenteuses peuvent en témoigner. Une étude révèle ainsi le cas d'un patient tuberculeux qui par souci de donner un peu de repos à son corps, arrête de prendre ses médicaments une fois par semaine (20).

Enfin, cette symbolique négative peut aussi s'expliquer par la peur d'un rapport de domination, de contraintes, que la métaphore « faire avaler la pilule traduit bien ». Certains patients ne peuvent supporter de ne plus maîtriser leur volonté et leur responsabilité au profit d'un mécanisme biochimique qu'ils ne contrôlent pas (124). Cette « agressivité thérapeutique se retrouve dans le discours médical : « l'arsenal thérapeutique », « l'interrogatoire du patient » ou le « traitement d'attaque » illustrent bien l'acharnement guerrier de cette lutte contre la maladie.

Cela explique en partie l'engouement massif au profit des médecines « douces » ou « naturelles » telles que l'homéopathie, identifiées à la nature, pure, vierge, intacte, non agressive (20).

Mais ces médecines « parallèles » illustrent surtout l'échec d'une médecine scientifique qui omet les éléments magiques, mystiques, ou symboliques.

Toutes ces croyances peuvent donner matière à élaboration par le patient et lui permettre de mieux s'approprier son traitement en lui donnant un sens humain (145).

4.3.2. Perception des contraintes liées à l'interaction du traitement sur le mode de vie du patient.

Plus un traitement est contraignant, moins il aura de chance d'être correctement suivi.

Ainsi, les modifications d'habitudes alimentaires et de consommation d'alcool qu'exigent certains traitements altèrent nettement l'observance (12, 67).

Le patient va avoir tendance à s'arranger avec son traitement pour minorer ces contraintes : certains vont ainsi compenser leurs écarts de régime en augmentant leur dose de médicaments, d'autres au contraire vont se mettre ponctuellement en « vacances thérapeutiques » pour s'octroyer quelques verres d'alcool (20).

D'autres modifications peuvent également interagir sur le mode de vie du patient, d'une façon qui lui reste totalement personnelle, et altérer ainsi son observance au traitement.

Ce pourra être par exemple la prise médicamenteuse de 16 heures négligée pour des commodités professionnelles, ou encore l'omission d'une prise vespérale pour se permettre de mieux affronter des obligations sociales sans être soumis à la somnolence inhérente au médicament, etc....

Au quotidien, chaque patient rencontre ainsi de légers problèmes liés à la prise de ses médicaments, que, par facilité ou crainte d'exprimer, il résout lui-même par une non-observance au traitement.

En effet, l'interaction du traitement sur la vie du patient entraîne des difficultés qu'il ne parvient pas à résoudre et qu'il n'accepte donc pas. Comme pour les effets indésirables, c'est plus ces difficultés inacceptées, que les contraintes par elles-même, que le patient n'acceptera pas et qui altéreront son observance.

Les travaux les plus récents sur les déterminants de l'observance s'accordent bien sur le fait que les patients ne vont suivre que les recommandations qu'ils se sentent réellement capables d'assumer (41).

Il convient donc de négocier avec le patient les aménagements qu'il peut envisager pour que le traitement s'insère au mieux dans sa vie (132).

Il est également important que le patient puisse trouver des soutiens disponibles pour l'aider à résoudre ces petites difficultés (40). Le pharmacien d'officine a donc un rôle primordial à jouer de par les conseils pertinents qu'il peut dispenser.

4.4. Les facteurs d'influence.

La perception intrinsèque de sa maladie, de la nécessité de se soigner, et de se soigner précisément avec les médicaments prescrits, peut-être influencée par des facteurs externes au patient. Son mode de vie, ses rencontres, ses expériences, sont tout autant d'influences susceptibles d'interférer sur son comportement d'observance.

4.4.1. L'environnement socio-familial du patient.

L'environnement socio-familial du patient peut influencer sur son comportement d'observance :

- **De par les opinions émises sur les médicaments et la maladie.**

Ces opinions vont façonner les croyances et les considérations du patient, l'influençant sur sa motivation à être observant.

- **De par l'attitude d'acceptation ou de rejet de la maladie, l'accent mis sur la nécessité du traitement, ou l'hostilité marquée à celui-ci.** Plusieurs études ont ainsi montré l'existence d'une corrélation entre une bonne observance et un entourage familial favorable au traitement du patient (12, 132, 143).

- **De par son influence sur le désir inconscient de guérison du patient, qui dépend de la place de ce sujet dans l'écosystème familial et de l'intérêt que trouvent les uns et les autres à l'état de santé du sujet atteint.**

Différentes études s'accordent sur le fait qu'un mode de vie en solitaire ou dans une famille instable constitue un facteur d'altération de l'observance (132, 143).

4.4.2. La relation du patient avec son médecin.

Ce facteur, qui a été largement étudié, semble aussi complexe que le problème de l'observance lui-même.

Au cours de la relation patient-médecin, le diagnostic de la maladie va être posé et le traitement proposé, ce qui va influencer sur la perception du patient vis à vis de la maladie et du traitement, et donc sur son comportement d'observance.

Parmi toutes les dissertations émises par les médecins, il importe de cerner les facteurs déterminants, inhérents à la relation, qui peuvent vraiment jouer un rôle direct sur le comportement d'observance du patient.

Deux facteurs semblent importants : la relation doit inspirer confiance au patient, et elle doit également autoriser un partenariat actif du patient.

- **La relation doit inspirer confiance au patient.**

Le patient doit se sentir en confiance avec le médecin à qui il a confié sa santé, afin d'améliorer son observance au traitement.

Cette influence peut s'expliquer par une théorie psychanalytique très répandue, qui se fonde sur le principe d'un mécanisme de transfert. Ainsi, le médicament pourra être reçu comme « un bon objet » si le patient a confiance dans le médecin qui le prescrit, ou comme un « mauvais objet » s'il rappelle au patient le sentiment négatif que lui a inspiré son prescripteur. Ces considérations inconscientes vont influencer directement sur la motivation du patient à être observant.

Cette notion de confiance a plus les qualités d'une émotion que d'un jugement intellectuel, ce qui rend son évaluation très difficile. Elle peut cependant être appréhendée par un élément qui en découle directement : la satisfaction que le patient ressent par rapport aux consultations médicales.

La satisfaction du malade par rapport à la consultation médicale est corrélée positivement à une bonne observance selon certaines études (12).

La relation qui s'établit au cours de ces consultations a été étudiée grâce aux théories inter-actionnistes de la communication. Davis a ainsi procédé à l'analyse de 223 séquences d'enregistrements de séances de consultations auprès de 154 patients et de 154 médecins (30). Il est apparu que l'adhésion du patient à son traitement est significativement corrélée à l'établissement d'une communication détendue, où chacun peut émettre des opinions et apporter des informations tout en restant à l'écoute de celles des autres.

Une autre étude a également montré que la conviction du médecin dans l'efficacité du traitement qu'il prescrit favorise une bonne observance (75) : si

le médecin paraît assuré dans ses décisions médicales, cela va participer au climat rassurant de ses consultations.

Ainsi, pour que le patient se sente satisfait de sa consultation, il faut que le médecin entretienne un climat détendu et rassurant, qu'il prodigue une écoute attentive qui permette au patient de se sentir compris dans son individualité, et qu'il dispense une information claire et loyale témoignant du respect et de la considération qu'il accorde à son patient.

Les bases de cette relation idéale constituent ce que la littérature décrit sous le terme « d'alliance thérapeutique ». De nombreux travaux citent cette alliance thérapeutique comme un facteur d'une bonne observance des patients (21, 67, 132).

Le médecin doit donc principalement améliorer l'écoute et la communication avec son patient, en commençant par s'appliquer à lui transmettre clairement le but de son traitement.

Ces difficultés sont soulignées par de nombreuses études, puisque 50 % des patients quittent le cabinet médical sans avoir compris ce qu'il devait faire (41), ce problème apparaissant corrélé à une mauvaise observance dans un quart à un tiers des cas selon les études (12, 19, 120).

- **La relation doit autoriser un partenariat actif du patient**

Les publications les plus récentes sur l'observance s'accordent sur le fait que le médecin doit accepter de partager son pouvoir en considérant son patient comme un partenaire actif à part entière dans la prise en charge de sa maladie, afin de favoriser l'observance.

Pour cela, le patient doit se sentir d'avantage impliqué dans l'appréciation des effets d'une bonne observance de son traitement.

Haynes a montré dans une étude sur 38 hypertendus qui n'étaient pas observants que le fait de leur donner un appareil pour mesurer eux même leur tension artérielle et de leur demander de noter le moment précis auquel ils prenaient leur pilule avait permis d'améliorer notablement leur adhérence au traitement (67).

Cela permet ainsi au médecin et au patient de communiquer en véritables partenaires sur l'évolution de la maladie et sur l'intérêt du traitement prescrit.

Le patient doit également se sentir davantage impliqué dans les décisions thérapeutiques qui le concernent.

Les recherches en sciences sociales concernant la relation patient-médecin effectués durant les trente dernières années laissent en effet nettement apparaître la nécessité d'impliquer le malade dans les décisions prises sur sa santé afin qu'il se sente réellement prêt à appliquer les recommandations médicales qui en découlent, c'est à dire à être observant (15, 41).

Médecins et patients doivent s'accorder ensemble sur les buts et l'évolution du traitement suivis.

Le patient doit devenir capable d'apprécier rationnellement le rapport bénéfices risques de son traitement, et d'entretenir une discussion pertinente sur le sujet avec son médecin, afin de se sentir réellement investi de la décision ultime qu'ils prendront tous les deux.

De plus, en étant lui-même au cœur du ressenti des effets de sa maladie comme de son traitement, le patient pourrait ainsi devenir un excellent partenaire pour aider le médecin à maintenir au long cours l'équilibre du traitement, et pour mieux prévenir les décompensations de sa maladie chronique.

Cependant, pour pouvoir réellement prétendre jouer ce rôle de partenaire, il semble nécessaire que le patient acquière certaines connaissances et compétences, nécessitant une formation préalable.

Cette formation apporterait au patient les rudiments médicaux lui permettant une meilleure compréhension de sa maladie et des caractéristiques de son traitement, ainsi que les compétences lui permettant de devenir plus actif dans la prise en charge de sa maladie et dans la gestion de son traitement, compétences qui l'aideront à occuper une place satisfaisante et pertinente dans la relation de partenariat avec son médecin.

D'après certaines études, les patients ayant bénéficiés de telles formations seraient devenus beaucoup plus actifs dans la prise en charge de leur maladie, et auraient été beaucoup plus satisfaits de leurs soins : Meilleure observance au traitement, sensation d'un plus grand contrôle de leur santé et de leur vie,

meilleur soulagement de leurs symptômes et amélioration de leur état de santé général, diminution des angoisses liées à leur maladie et amélioration de leurs perspectives de santé (41).

III

**REALISATION D'UNE ENQUETE SUR
L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES
TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS.**

III- REALISATION D'UNE ENQUETE SUR L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS.

Afin de me rendre compte de la réalité du problème de l'observance des patients dépressifs, et de mieux en comprendre les déterminants, j'ai choisi d'agir sur le terrain.

L'enquête représente la technique épidémiologique la plus complète pour explorer à la fois l'ampleur et les déterminants de l'observance, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent.

Cependant, la fiabilité de ce procédé dépend de la sincérité des personnes interrogées.

L'associer à une méthode objective de mesure de l'observance aurait permis une meilleure objectivité. Mais ces méthodes nécessitant toutes la modification du déroulement ordinaire de l'interaction médecin-malade au sein de la consultation médicale, elles risquaient par-là même d'influer sur le comportement d'observance.

L'objectif de mieux comprendre les déterminants impliqués primant sur celui d'une évaluation extrêmement précise de l'ampleur du problème, j'ai choisi de m'en tenir à la seule méthode de l'enquête. Cependant, à chaque étape de la mise en place de cette enquête, il a été tenu compte de ce biais afin d'en minimiser l'impact.

Me destinant à la pharmacie d'officine, c'est tout naturellement dans ce milieu que j'ai choisi d'opérer afin de réaliser mon étude.

1. MATERIEL ET METHODE.

L'objectif général de cette étude est d'évaluer le niveau d'observance des patients consommant des antidépresseurs et fréquentant les pharmacies de ville, et d'explorer l'impact que peuvent avoir différents facteurs sur ce comportement d'observance.

1.1. Le plan d'observation.

Le plan d'observation de cette enquête a été élaboré pour servir au mieux cet objectif.

Le questionnaire a été choisi comme instrument d'évaluation. Il permet d'obtenir une approche quantitative statistique : mesure de la fréquence des différents facteurs explorés, séparation des interrogés en un groupe de patients observants et un groupe de patient inobservants, et établissement de comparaison entre ces groupes.

La population observée concerne des patients consommateurs d'antidépresseurs, venu s'approvisionner dans une pharmacie (en milieu rural ou en milieu urbain), qui étaient capables de comprendre les questions, et qui ont accepté d'y répondre.

Les modalités d'observations ont été déterminées afin de favoriser au mieux la sincérité des personnes interrogées, et de ne pas sélectionner un profil particulier de patient.

En accord avec les titulaires des pharmacies concernées, l'investigateur se rendait dans les locaux de celle ci et proposait à chaque patient présentant une ordonnance avec un ou plusieurs médicaments antidépresseurs, de participer à l'enquête.

Ainsi, la sélection des personnes interrogées a été basée sur le hasard et le volontariat. Le fait que les patients ne soient pas prévenus au préalable et participent de façon volontaire, favorisait la spontanéité et la sincérité de leurs réponses.

Le patient répondait alors à un questionnaire, dans un bureau, en compagnie de l'investigateur qui devait lui lire chacune des questions et noter ses réponses.

Cette formule permet de s'assurer que le questionnaire est entièrement rempli et bien compris, et permet de pallier aux difficultés de démotivation fréquentes dans les troubles dépressifs.

L'entretien se déroulait dans un bureau à part, ce qui en assurait la confidentialité et incitait le patient à se confier plus facilement.

Afin d'assurer la standardisation de l'entretien entre les différents patients, j'étais l'unique investigateur de cette enquête.

1.2. La construction du questionnaire.

« L'art d'interroger n'est pas si facile que l'on pense. Il faut avoir déjà appris beaucoup de chose pour savoir demander ce qu'on ne sait pas » disait Rousseau.

Le questionnaire a été élaboré par Cécile Bordenave-Gabriel, pharmacien attaché de recherche clinique sur l'information et l'éducation thérapeutique des patients suivis en psychiatrie, et titulaire d'un DEUG (diplôme d'études universitaires générales) de psychologie.

A travers ce questionnaire, quatre concepts ont été explorés : le comportement d'observance du patient, les différents facteurs susceptibles d'influer sur ce comportement, l'information thérapeutique reçu par le patient, et les connaissances thérapeutiques acquises par le patient.

1.2.1. Questions relatives à l'évaluation du niveau d'observance.

A partir de la définition de l'observance, le niveau d'observance des patients à été déterminé par deux indicateurs de ce comportement : l'interruption et la modification (de tout ou d'une partie) de la prescription.

Une question a été formulée pour chacun de ces indicateurs (questions 11 et 12 du questionnaire placé en annexe).

La formulation de ces questions a nécessité certaines précautions, afin de minimiser le biais qui consiste pour le patient à surestimer son comportement d'observance, dans le but de donner une bonne image de lui à l'investigateur.

La mauvaise observance est en effet un comportement qui peut être perçu comme « socialement déplaisant » puisqu'il s'oppose aux recommandations du médecin. Les questions doivent donc être formulées correctement, et avec l'assurance de la confidentialité, afin que les répondeurs acceptent de divulguer ce type de comportement gênant (13).

- Afin d'établir un climat de confiance, et de montrer au patient que l'on juge l'inobservance normale, les questions évaluant l'observance ont toutes été précédées d'une phrase d'introduction compréhensive pour ce comportement

et qui en minimisait le caractère négatif (cela ne doit pas être facile de prendre ces médicaments tous les jours, alors je voulais vous demander...)

- Afin de rendre la réponse répréhensible plus acceptable, la formulation des questions a nécessité certaines précautions, comme par exemple l'utilisation d'oubli plutôt que celui d'interruption volontaire des médicaments.
- Afin que le patient ait le temps de se sentir en confiance, les questions évaluant l'observance n'ont pas été abordées d'emblée mais dans la deuxième partie du questionnaire.

Comme il a déjà été mentionné, le comportement d'observance ne se manifeste pas comme une loi du tout ou rien. Deux niveaux d'observance qualifiés de satisfaisants et insuffisants, ont donc été séparés.

Ainsi, lors de l'exploitation des résultats, ont été considérés comme observants les patients qui ne modifient jamais leur traitement ou qui l'oublient moins d'une fois par semaine. Le fait de l'oublier une fois par mois semble en effet plus révélateur d'une défaillance ponctuelle de mémoire que d'un véritable désir de ne pas être observant.

1.2.2. Questions relatives à l'évaluation des facteurs impliqués dans l'observance.

Comme on a pu le voir lors de l'analyse bibliographique précédente, certains facteurs se sont révélés plus ou moins susceptibles d'influer sur l'observance du traitement. Les critères et indicateurs retenus pour explorer chacun de ces facteurs sont présentés ci-après.

1.2.2.1. Les facteurs objectivables.

Ils peuvent être liés au patient, à la maladie, au traitement et à la relation patient-médecin :

A. Les facteurs objectivables liés au patient.

Les principales caractéristiques socio-démographiques des patients ont été recherchées, afin de vérifier l'absence d'influence de ses données sur

l'observance : sexe, âge, activité professionnelle, niveau d'instruction (question 25) et statut familial (question 24).

B. Les facteurs objectivables liés à la maladie.

Ils ont été investigués par :

- La présence ou non d'antécédents dépressifs, lors de la question 3. On conçoit bien en effet que le fait d'avoir déjà subi, parfois à plusieurs reprises, des épisodes de récurrence de dépression, aide le patient à prendre conscience de la gravité de sa maladie.
- La présence ou non d'épisodes d'hospitalisation, évoquée lors de la question 3. Ces hospitalisations, subies par le patient lors de l'épisode dépressif actuel soulignent la réalité et la sévérité de la pathologie.

C. Les facteurs objectivables liés au traitement et à la relation patient-médecin.

- Pour appréhender la complexité de l'ordonnance, j'ai relevé grâce à la question 1 le nombre de médicaments et le nombre de prises par jour du traitement.
- La durée du traitement est évaluée lors de la question 3, qui interroge le patient sur le nombre de mois de prise de l'antidépresseur actuel.
- Afin d'évaluer l'impact de la survenue des effets indésirables liés au traitement, j'ai interrogé le patient sur son expérimentation ou non d'effets indésirables à travers la question 7.
- La question 3 interroge le patient sur le vécu ou non de modifications de son traitement au cours de l'épisode dépressif actuel, afin de déceler d'éventuels antécédents d'échecs thérapeutiques.
- La continuité ou non de la relation que le patient entretient avec le médecin pour soigner l'épisode dépressif actuel est appréhendée lors de la question 3.

1.2.2.2. Les facteurs liés à la perception subjective de la maladie.

- A. Les facteurs liés à la perception de la gravité de la maladie ont été explorés par l'intensité de la souffrance physique ressentie lors de la question 5.

Plus la souffrance ressentie par le patient est importante, plus cela souligne la gravité de sa maladie.

B. Les facteurs subjectifs liés à la reconnaissance et à l'acceptation de la maladie comme une maladie biologique susceptible d'être soignée par des médicaments ont été explorés par :

- La causalité attribuée par le patient à sa maladie (question 4).

Plusieurs réponses ont été proposées au patient : sa dépression est-elle due à des événements stressants survenus au cours de sa vie ? Est-elle due à son caractère ? Ou à l'installation progressive d'un déséquilibre biologique ? Une réponse « autre » permet au patient d'exprimer une autre causalité de sa maladie.

- Les solutions envisagées pour soigner la dépression (question 6).

De la même manière, plusieurs réponses ont été proposées au patient : suivre une psychothérapie, se reposer, « se battre », ou prendre ses médicaments antidépresseurs. Une réponse « autre » était également proposée.

C. Les facteurs d'anxiété et de dépression, réactionnels à la perception de la maladie, ne sont pas explorés dans ce questionnaire, bien que cités dans la littérature comme susceptibles d'influer sur l'observance.

Ces facteurs constituent en effet souvent le motif de consultation des patients et font partie intégrante de leur pathologie. Il n'apparaissait donc pas ici possible de séparer les signes anxieux ou dépressifs liés à la perception de leur gravité de leur maladie, de ceux à l'origine même de la pathologie.

D. Les facteurs « bénéfiques secondaires engendrés par la maladie » qui pourraient inciter le patient qui ne désire pas vraiment guérir à ne pas être observant, ne sont pas explorés non plus dans cette étude. Ces éléments étant intimement intriqués à l'histoire personnelle du patient et à son inconscient, ils ne peuvent prétendre être démasqués au cours d'une intervention aussi brève et ponctuelle que celle instaurée dans le cadre d'une enquête.

1.2.2.3. Les facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux.

A. Les facteurs liés à la perception subjective des potentialités bénéfiques du traitement.

- La 2^o question interroge le patient sur sa croissance en l'efficacité théorique des antidépresseurs pour soigner sa dépression. Là encore, cinq niveaux de réponses ont été proposés, évoluant de « tout à fait probable » à « tout à fait improbable ».
- La question 5 (a et b) interroge le patient sur ce qu'il ressent vis à vis de l'efficacité de ses antidépresseurs pour soigner les symptômes de sa dépression. Cinq niveaux de réponses sont proposés au patient, afin de correspondre au mieux à ses sentiments.

B. Les facteurs liés à la perception subjective des potentialités négatives du traitement.

- La question 9 interroge le patient sur son ressenti de confiance ou méfiance par rapport à ses médicaments. Cette méfiance s'exprime à travers l'adhésion en des croyances populaires les concernant.
Lors de la formulation de la question, chacune des croyances les plus répandues sur les médicaments antidépresseurs ont été suggérées (intoxication, dépendance, contrôle par les médicaments) en y ajoutant la possibilité d'une réponse ouverte pour la formulation de croyances plus personnelles.
- La question 7 a exploré l'intensité du ressenti et l'acceptation des effets indésirables survenus. Cinq niveaux de réponses ont été proposés, comme précédemment.

C. Les facteurs liés à la perception des contraintes du traitement :

- Les contraintes pratiques, liées à la prise des médicaments ont été explorées lors de la question 10.

Lors de la formulation de cette question, chacune des contraintes les plus répandues sur le mode de vie du patient traité par antidépresseur ont été suggérées, en y ajoutant comme précédemment la possibilité

d'une réponse ouverte pour la formulation de réponses plus personnelles.

- Les contraintes liées à la durée du traitement ont été explorées lors de la question 13. Cette question interroge le patient sur son degré d'acceptation d'un éventuel traitement à long terme.

1.2.2.4. Les facteurs d'influences.

Ils sont composés par l'environnement socio-familial du patient et la relation qu'il entretient avec son médecin.

A. L'influence de l'environnement socio-familial du patient a été évaluée par :

- La question 14 qui interroge le patient sur l'opinion de ses proches à l'égard de ses médicaments antidépresseurs.
- La question 16 qui interroge le patient sur le soutien des ses proches, pour l'aider à surmonter sa maladie.
- La question 17 qui interroge le patient sur ses difficultés à assumer socialement sa maladie.
- La question 15 qui interroge le patient sur ses difficultés à assumer socialement ses médicaments antidépresseurs.

B. L'influence de la relation médecin-patient a été évaluée par :

- La question 19 qui interroge directement le patient sur le degré de confiance qu'il accorde aux décisions médicales prises par son médecin.
- Le ressenti d'un climat relationnel de partenariat mis en place entre le patient et son médecin est évalué lors de la question 18. Cette question interroge le patient sur son ressenti de possibilités d'écoute et d'efforts d'information de son médecin ainsi que sur sa possibilité de jouer un rôle participatif dans les décisions thérapeutiques le concernant.

1.2.3. Questions relatives à l'évaluation de l'information thérapeutique reçue (18, 51, 124, 152).

Le questionnaire a tenté d'évaluer l'intérêt d'une pratique d'information par trois de ses aspects : la perception, l'appréciation, et l'intégration de ces informations chez des personnes qui en ont bénéficié.

1.2.3.1. Evaluation de la perception qu'ont les patients à avoir reçu ou non de l'information.

La question initiale sur le sujet consiste à demander au patient s'il considère ou non avoir reçu de l'information sur son traitement médicamenteux (question 21). Cette question « filtre » permet la sélection des personnes concernées par le sujet pour les interroger plus avant ensuite.

Afin d'évaluer le type d'information reçu, les patients reconnaissant avoir reçu de l'information sont interrogés sur le contenu de cette information :

- Dans quelle circonstance ?
- Par l'intermédiaire de qui ?
- Et sur quoi portait cette information ? (façon pratique de gérer son traitement, but du traitement, effets indésirables du traitement, durée prévisible du traitement, ou d'autres aspects particuliers que l'on demande alors au patient de préciser).

Enfin, lors de cette même question, on demande au patient si l'information qu'il a reçue lui apparaît satisfaisante.

1.2.3.2. Désir de recevoir davantage d'information sur ses médicaments.

Tous les patients sont interrogés sur leur désir de bénéficier de plus d'information sur leur traitement antidépresseur (question 22).

L'évaluation du critère d'efficacité de cette information est formulée sous forme « d'un désir de répétition de l'information ». Si les patients ont en

effet intégré cette information, ils n'émettent pas le souhait qu'on la leur répète (question 15).

1.2.4. Questions relatives à l'évaluation des connaissances acquises.

Le meilleur indicateur qu'un patient ait intégré une information consiste à vérifier que le patient possède effectivement les connaissances correspondantes.

Ces questions de connaissance ont été placées en début de questionnaire afin que les réponses ne puissent pas être suggérées par des questions précédentes.

1.2.4.1. Evaluation des connaissances « techniques » acquises par les patients.

Les connaissances techniques ont été évaluées au travers des questions 1 et 8 :

- La question 1 détermine si le patient connaît le nom, la posologie, et les effets thérapeutiques de ses médicaments antidépresseurs.

Les réponses fournies par le patient ont été comparées à celles figurant sur l'ordonnance, afin d'en vérifier la validité.

- La question 8 complète ces données en investiguant leurs connaissances sur les effets indésirables potentiels des médicaments.

Lors de l'exploitation des résultats, j'ai considéré qu'un patient possédait une connaissance technique correcte lorsqu'il connaît le nom de son antidépresseur, son effet thérapeutique, et au moins deux de ses effets indésirables.

1.2.4.2 Evaluation des connaissances « pragmatiques » acquises par les patients.

Les connaissances pragmatiques des patients concernant leurs médicaments ont été appréhendées lors de la question 20. Cette question interroge le patient sur l'importance qu'il accorde à l'observance et à la nécessité de prises régulières. Il est également interrogé sur sa

connaissance du délai d'action des antidépresseurs et de la nécessité de consolidation du traitement. Enfin, cette question évalue sa connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise.

Lors de l'exploitation des résultats, j'ai considéré qu'un patient avait une connaissance pragmatique correcte lorsqu'il connaît l'ensemble des notions liées à une efficacité optimale de son traitement : connaissance de la nécessité d'une prise régulière, connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli, connaissance du délai d'action du traitement, et connaissance de la nécessité de consolidation du traitement.

1.2.4.3. Evaluation des connaissances « idéologiques » acquises par les patients.

La connaissance des considérations bénéfiques des antidépresseurs (déjà investigué à la question 2) et l'absence d'adhésion en des potentialités maléfiques du traitement (déjà mentionné à la question 9) ont été utilisés comme indicateurs d'une bonne connaissance idéologique du traitement.

J'ai considéré qu'un patient avait une connaissance idéologique favorable lorsqu'il reconnaît l'efficacité théorique de ses antidépresseurs et qu'il n'adhère à aucune croyances négatives les concernant.

1.3. Agencement global du questionnaire.

L'adhésion des patients pour accepter de répondre au questionnaire était favorisée par le titre, formulé « questionnaire d'opinion sur vos médicaments », car les gens accueillent toujours assez favorablement le fait que l'on s'intéresse à leur avis personnel.

La sincérité des réponses des patients était favorisée par l'agencement global des questions au sein du questionnaire :

- Trois questions, dites « brises glaces », ont été placées en début de questionnaire, afin de poser d'entrée les règles du jeu de ce questionnaire : simplicité et sincérité. Lors de ces questions, le patient nous dévoile l'antidépresseur qu'il prend pour soigner une maladie qu'il accepte ou non de spécifier, mais pour laquelle il avoue

consentir à prendre ces médicaments. Il n'a en quelques sortes plus rien à cacher de ses problèmes et peut donc dorénavant parler plus librement sur le sujet.

- Les quatre questions suivantes sont toutes relatives à des aspects négatifs des médicaments antidépresseurs (durée de traitement, effets indésirables et potentialités maléfiques de ces médicaments). Affichant une certaine critique de ses médicaments, le patient qui se sent mieux compris osera ensuite plus facilement émettre ses opinions négatives.
- Ce climat permissif et compréhensif instauré lors des questions précédentes va offrir la possibilité de critiquer la prise en charge médicale, l'environnement socio-familial ainsi que les éventuels écarts d'observance (questions 11 à 19).
- Au milieu de ces questions délicates ont été administrées les questions relatives à la connaissance des médicaments.
- Enfin, les renseignements signalétiques concernant les caractéristiques socio-démographiques, assez rébarbatives à compléter, sont placés à la fin du questionnaire pour éviter qu'elles n'altèrent auparavant l'attention du patient.

1.4. Test du questionnaire.

Afin de s'assurer que les contenus de ce questionnaire soient suffisamment pertinents et complets pour bien cerner le problème de l'observance et de l'information chez des patients dépressifs évoluant en pharmacie de ville, il a été soumis à la relecture de différents professionnels : psychiatres, médecins généralistes, et pharmaciens.

Ensuite, il a été testé sur le terrain auprès de cinq patients. En notant leurs difficultés de compréhension, puis en discutant avec eux de leur perception et de leur appréciation du questionnaire, j'ai pu améliorer la formulation de certaines questions.

1.5. Le recueil des données.

La réalisation pratique des entretiens de cette enquête s'est déroulée de novembre 2001 à mars 2002, ce qui a nécessité environ 60 demi-journées consacrées à cette tâche.

Deux pharmacies ont été sélectionnées. La première se situe en milieu rural, dans un village de 2000 habitants nommé Montmeyran, qui se trouve à 14 km de Valence. La deuxième se situe en milieu urbain, dans le centre piétonnier de la ville de Valence.

Comme prévu dans le plan d'observation, la sélection des patients interrogés s'est effectuée sur le hasard et le volontariat. Tous les patients qui présentaient une ordonnance comportant un antidépresseur étaient invités à participer à l'enquête.

Je me présentais en tant qu'étudiante en 5^o (puis 6^o) année de pharmacie, et en cours de réalisation d'une thèse sur les médicaments antidépresseurs, ce qui mettait les patients en confiance sur le sérieux et l'objectivité de mes fonctions.

Puis je formulais ma demande en leur signifiant l'intérêt que je portais à leur « opinion » sur un sujet médical qui mériterait d'être amélioré : leurs médicaments.

Ma requête se terminait par l'assurance de la confidentialité de leurs réponses.

Avec le sentiment positif de pouvoir contribuer à la connaissance scientifique et d'aider l'enquêteur, et avec la satisfaction d'avoir l'opportunité d'aborder ce thème des médicaments qui leur tient généralement à cœur, la plupart ont accepté : seule, une dizaine de patient a refusé de répondre à l'enquête.

L'entretien nécessaire pour dispenser le questionnaire avec un patient durait environ 30 à 40 minutes.

1.6. Les techniques d'analyse des données.

Le questionnaire a permis principalement l'extraction des variables qualitatives.

Après codification, les modalités de réponse de chacune de ces variables ont été saisies sur le logiciel tableur Microsoft® EXCEL 98.

Ce type de logiciel permet de faciliter les tris à plat des données, en donnant accès aux effectifs et pourcentages inhérents aux variables qualitatives, et en calculant les moyennes et écarts types des variables quantitatives.

De plus, prenant en compte plusieurs variables simultanément, il permet d'en faire l'analyse comparative et de repérer l'effet probable d'une variable sur une autre.

Cependant, afin de pouvoir affirmer le lien de dépendance entre deux variables, une analyse statistique a été effectuée.

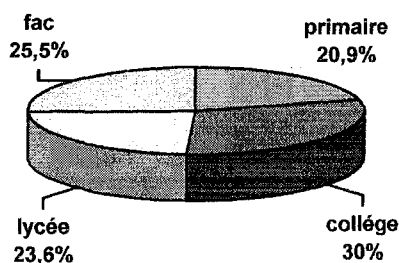
Les variables qualitatives ont été analysées par le test de Khi deux (test de Khi carré). Les variables observées sur de grands échantillons indépendants ont été analysées grâce au test de comparaison des moyennes (Z test), alors que le test de Student a été utilisé pour les petits échantillons. Le test de Snedecor a permis la vérification de la correction d'égalité. Les calculs scientifiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview 5.

1.7. La population interrogée.

L'échantillon interrogé porte sur 110 personnes dont 78 femmes et 32 hommes.

- Leur âge varie de 21 à 82 ans, l'âge moyen étant de 51,4 ans. L'étendue de cet intervalle souligne la grande dispersion de l'âge des personnes interrogées, ce qui est conforme aux attendus des troubles dépressifs qui touchent toutes les tranches d'âge de population.
- Les patients ont un **niveau d'instruction** élevé dans l'ensemble : environ 50% des patients de mon échantillon ont arrêté leurs études en primaire ou au collège, 25% ont poursuivis leurs études au lycée, et 25% ont effectué des études supérieures.

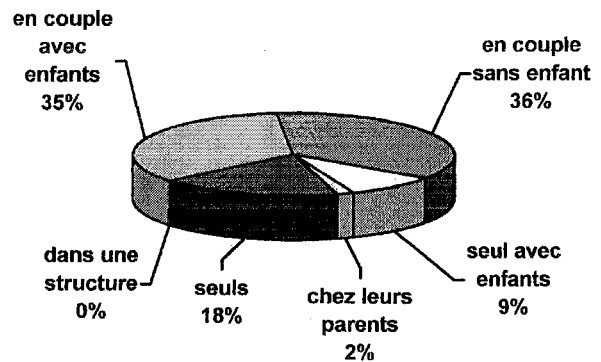
	effectif	pourcentage
primaire	23	20.9
collège	33	30
lycée	26	23.6
supérieure	28	25.5



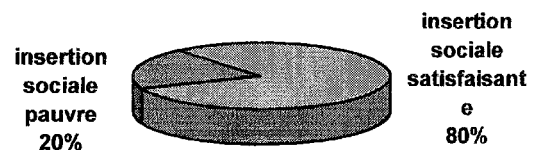
- Afin de décrire l'**environnement socio familial** des répondants, la notion de « mode de vie familial » a été utilisée plutôt que celle de « statut familial » : nombre de « vie de couple » s'effectuent actuellement hors mariage. Dans cet échantillon, 80% des patients ont un bon niveau d'insertion sociale puisqu'ils mènent une vie de famille en couple et/ou avec leurs enfants, alors que

20% des patients ne sont pas insérés socialement, vivant seuls, chez leurs parents, ou dans une structure.

	Effectif	Pourcentage
En couple avec enfants	38	34,5
En couple sans enfants	40	36.3
Seul avec enfants	10	9.1
Chez leurs parents	2	1.8
Seuls	20	18.2
Dans une structure	0	0

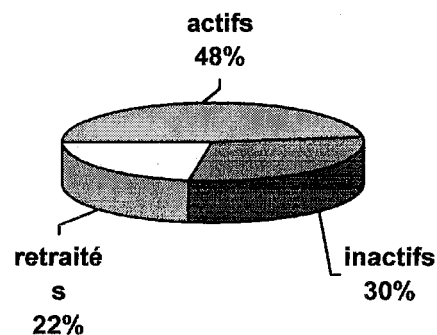


	Effectif	Pourcentage
insertion sociale satisfaisante	88	80
insertion sociale pauvre	22	20



- En ce qui concerne **l'insertion professionnelle**, 48,2% des patients de cet échantillon sont actifs (avec un emploi stable ou en intérim) alors que 30% sont inactifs (en arrêt de travail ou sans emploi), et 22,7 % sont retraités.

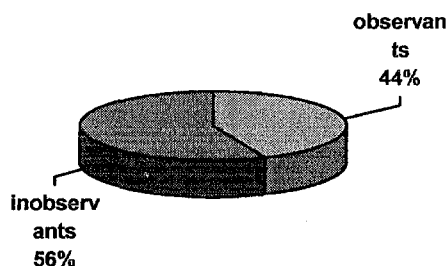
	effectif	pourcentage
Actifs	53	48.2
Inactifs	33	30
Retraités	25	22.7



2. RESULTATS-DISCUSSION.

2.1. Ampleur du comportement d'inobservance.

	effectifs	pourcentage
observants	48	43,6
inobservants	62	56,4



Dans cet échantillon, 56,4% des patients ont montré un niveau d'observance insuffisant, puisqu'ils avouent oublier leur traitement une fois par semaine ou plus et/ou le modifier sans avis médical.

Ce résultat apparaît en accord avec les données bibliographiques, dans le domaine des pathologies médicales chroniques (143), ou il est admis que 30 à 70% des patients ne sont pas observants.

Une étude a montré que 56% des patients traités par antidépresseurs ont arrêté leur traitement après le 4^o mois (83).

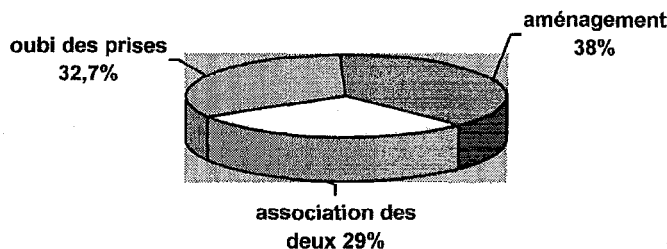
D'autres études (85, 123) suggèrent que plus de 70% des patients traités par antidépresseurs sont inobservants par oubli de prise, arrêt prématuré, ou les deux.

Une étude, menée par Myers, a révélé seulement 40% d'observance après 12 semaines de traitement (111).

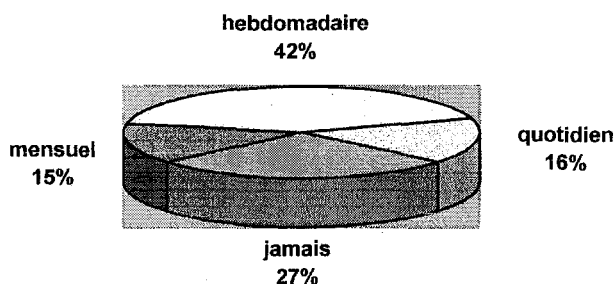
Dans une étude récente, 58% des patients dont le traitement antidépresseur était limité à une prise par jour avaient une observance inférieure à 50% de la dose prescrite sur une période de 9 semaines (36).

Seule une étude, publiée en 2001 portant sur 423 participants a trouvé un taux de 63,1% d'observance. Cependant, les critères de la non-observance étaient plus restrictifs (traitement jamais pris ou totalement arrêté, ou plus de 3 épisodes d'oubli lors de la semaine précédent l'étude) ce qui explique le taux particulièrement élevé d'observance de cette étude (54).

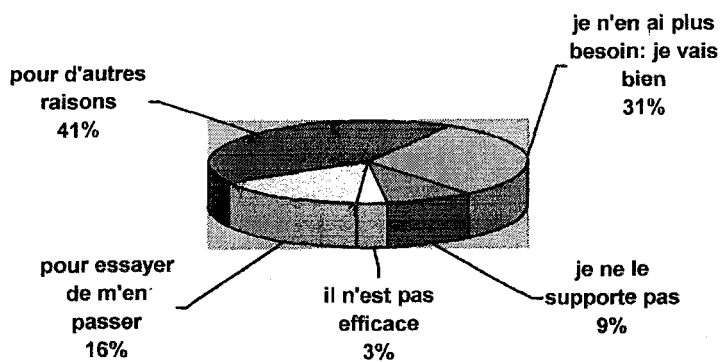
Les modalités d'expression de ce comportement inobservant se répartissent à peu près équitablement selon les deux tendances (figure 1) : l'oubli des prises de médicament de façon hebdomadaire (32,7%) et « l'aménagement » personnel de l'ordonnance (39%). 29% des patients associent les deux modes d'inobservance.



- **L'oubli des médicaments**, peu culpabilisant, est facilement avoué par les patients non observants. 27,4% estiment ne jamais l'oublier et 14,5% reconnaissent l'oublier quelquefois sans dépasser plus d'une fois par mois. Par contre, 41,9% avouent oublier de façon hebdomadaire, et seuls 16,1% revendiquent un oubli quotidien ou presque.



- **Les modifications personnelles du traitement** ont été le plus souvent justifiées (49,1%) par le fait que la personne pense « ne plus en avoir besoin parce qu'elle va bien ». 14% des patients interrogés modifient leur traitement parce qu'ils ne le supportent pas, et 5,3% parce qu'ils pensent qu'il n'est pas efficace. 31,6% des patients qui modifient leur traitement le font pour d'autres raisons, dont pour 86% d'entre eux dans une volonté de sevrage : « pour essayer de diminuer un peu, pour essayer de m'en passer... »



2.2. Approche des facteurs susceptibles de motiver un comportement observant.

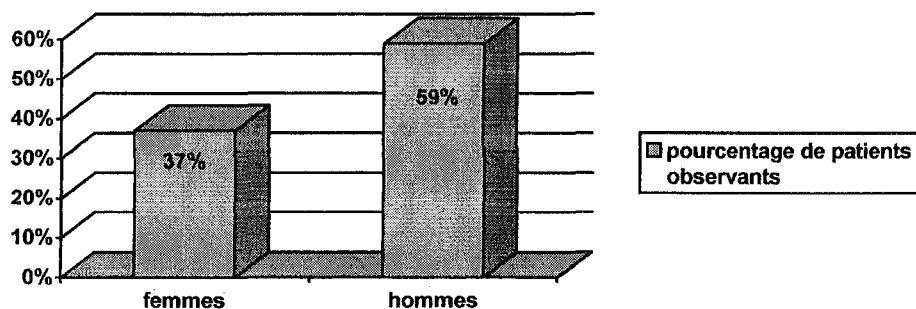
Chacun des facteurs précédemment définis et explorés dans le questionnaire a été corrélé avec l'observance des patients de mon échantillon, afin de déterminer si une liaison statistiquement significative pouvait être établie entre les deux.

2.2.1. Les facteurs objectivables.

2.2.1.1. Les facteurs objectivables liés au patient

Les dernières données bibliographiques rejettent dans l'ensemble une corrélation entre les caractères socio démographiques des patients et leur comportement d'observance. Ainsi, le niveau d'instruction, le niveau social, l'âge et le statut professionnel seraient sans influence sur l'observance d'après la littérature (38, 151). Un seul critère est controversé et diffère selon les études: celui du sexe.

- Dans mon échantillon, les femmes apparaissent être moins observantes que les hommes : elles sont seulement 37% à adopter un comportement observants alors que 59 % des hommes le sont. 63% des femmes et 41% des hommes de cet échantillon sont inobservants.



Le test de Khi deux a révélé une corrélation statistiquement significative entre le sexe et le niveau d'observance ($p=0.073$).

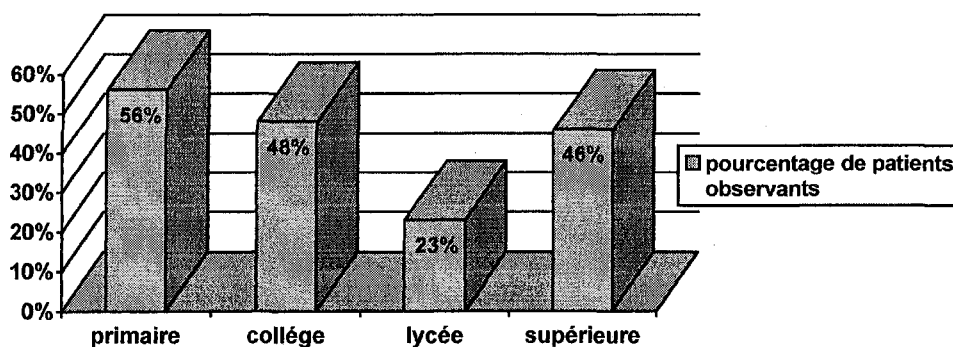
	Observants		Non observants		total	
	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
homme	19	39.6	13	21	32	29.09
femme	29	60.4	49	79	78	70.90
total	48	100	62	100	110	100

Etre un homme semble favoriser une bonne observance chez les patients de cet échantillon.

Pourtant, la plupart des études publiées sur le sujet rejettent l'influence du sexe sur l'observance (38, 126). Une seule étude, publiée en 2001, et portant sur 423 sujets dépressifs français a révélé une inobservance plus importante des femmes que des hommes : 24,4% contre 13,4% (54).

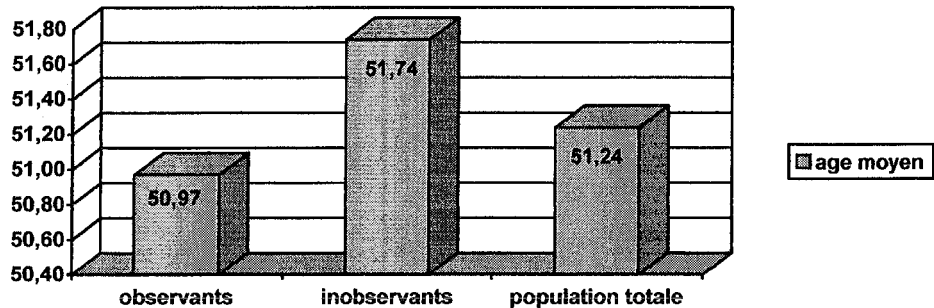
Compte tenu du faible effectif d'hommes dans mon échantillon, on peut toutefois s'interroger sur la pertinence de ce facteur. Lors de mon étude, je n'ai en effet pu interroger que les hommes qui venaient eux même chercher leur traitement à la pharmacie. Or c'était le plus souvent les femmes des hommes traités par antidépresseurs qui venaient chercher le traitement de leur mari à la pharmacie. La population d'hommes que j'ai pu interroger n'est donc peut-être pas représentative de l'observance de l'ensemble des hommes traités par antidépresseurs.

- Il n'y a pas de corrélations significatives entre les différents niveaux d'instruction et le comportement d'observance.



Le niveau d'instruction n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon, ce qui se révèle en accord avec les données bibliographiques publiées sur le sujet (38, 151).

- De la même manière, l'âge des patients n'est pas un facteur prédictif de leur observance dans mon échantillon.

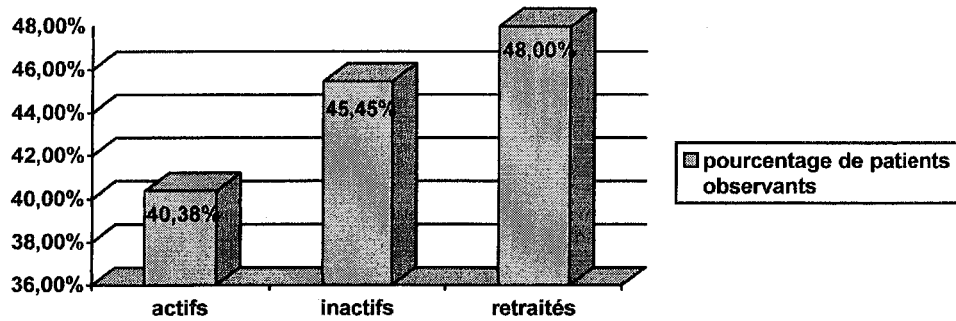


L'âge moyen des patients observants est de 50,97 ans, ce qui est légèrement inférieur à celui des patients non observants : 51,74 ans.

Mais il n'y a pas de différences significatives entre ces deux sous populations (test de Khi).

Plusieurs études suggèrent qu'un âge élevé serait corrélé à une moins bonne observance. Mais ce serait plus les caractéristiques liées à l'âge comme l'isolement social ou la polymédication qui induiraient une moins bonne observance (38). Ainsi, l'âge est globalement considéré par la littérature comme un facteur qui n'est pas déterminant sur l'observance.

- Afin de considérer l'influence de la situation professionnelle sur l'observance, les patients de mon échantillon ont été scindés en trois catégories : les actifs, les inactifs et les retraités.

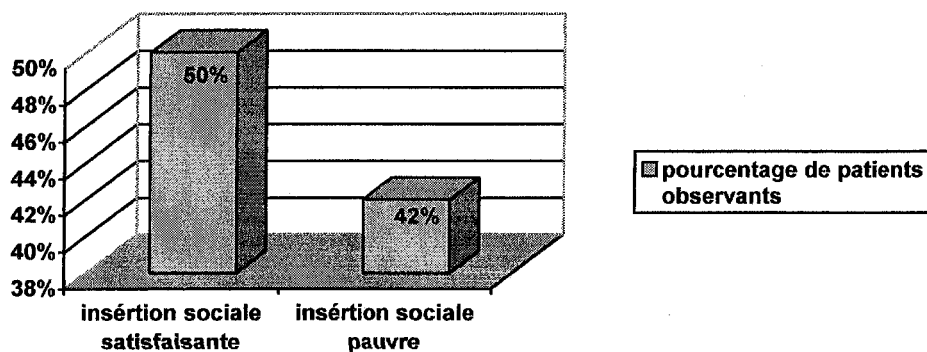


Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les sous-populations différenciées par leur situation professionnelle.

La situation professionnelle des patients interrogés n'a pas d'influence sur l'observance.

Ce résultat est en accord avec les données bibliographiques publiées sur le sujet.

- Afin de pouvoir évaluer l'influence de l'insertion sociale sur l'observance des patients de mon échantillon, j'ai considéré qu'un patient bénéficiait d'une insertion sociale satisfaisante lorsqu'il vivait en couple (avec ou sans enfants) ou lorsqu'il vivait seul avec ses enfants. Par contre, lorsque le patient vivait chez ses parents, seul, ou dans une structure, son insertion sociale a été considérée pauvre.



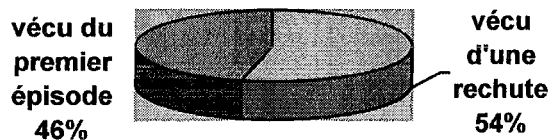
Il n'existe là encore pas de différence significative en terme d'observance entre les sous-populations différenciées selon leur mode de vie social.

Le mode de vie social n'est pas un facteur déterminant du comportement d'observance lors de mon étude, conformément aux données bibliographiques.

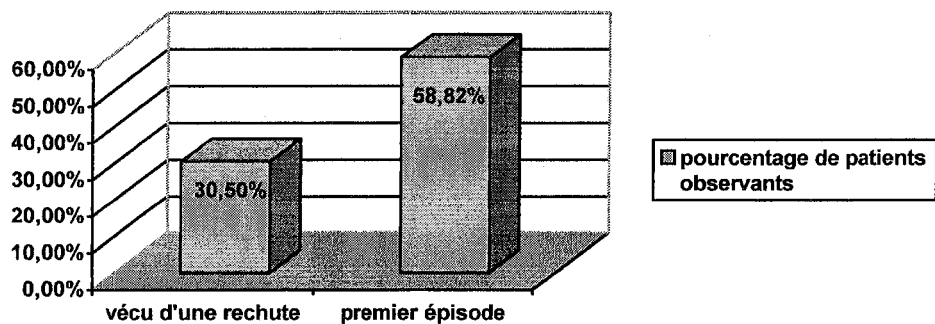
Conformément aux données bibliographiques publiées sur le sujet, les caractéristiques socio-démographiques des patients n'apparaissent pas significativement corrélées à leur comportement d'observance.

2.2.1.2. Les facteurs objectivables liés à la maladie

- 53,6% des patients de mon échantillon ont vécu une ou plusieurs rechutes de leur maladie dépressive.



Lorsque l'on compare les niveaux d'observance des patients ayant vécu une rechute et le niveau d'observance de ceux qui n'en ont pas vécu, il semble contre toute attente que ce soit les patients qui vivent leur premier épisode qui soient les plus observants. : 58% d'entre eux sont observants contre 30% dans l'autre groupe.



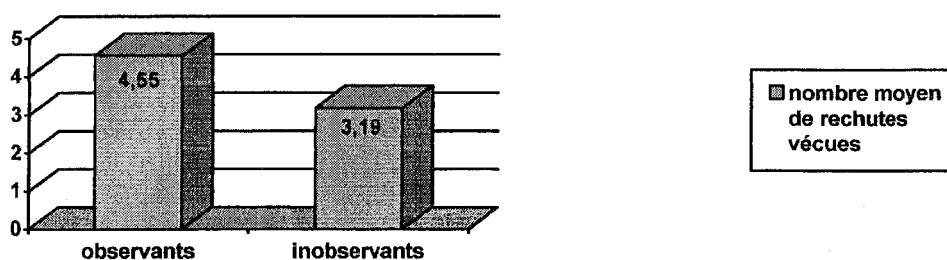
Pourtant les patients qui vivent leur premier épisode dépressif semblent moins enclins à percevoir la gravité de la maladie que ceux qui en ont déjà vécus.

Le test de khi deux révèle une **corrélation statistiquement significative** entre le vécu d'une rechute de la maladie et le comportement d'inobservance ($p=0.003$).

	Observants		Non observants		total	
	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
Vécu d'une rechute	18	37.5	41	66.1	59	53.6
Premier épisode	30	62.5	21	33.9	51	46.4
Total	48	100	62	100	110	100

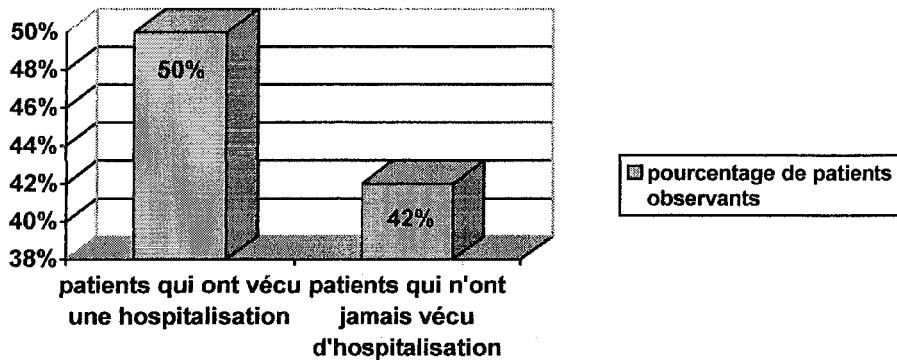
Pourtant, la littérature cite le vécu d'une rechute dépressive comme un facteur qui en augmentant la conscience de la morbidité des troubles, favorise l'observance (38).

On a calculé le nombre moyen de rechutes vécues chez les personnes concernées.



Parmi les patients qui ont déjà vécu une rechute, les patients observants ont vécu en moyenne 4,55 rechutes, contre 3,19 pour les patients inobservants. Peut être que le vécu d'un certain nombre d'épisodes dépressifs est nécessaire à la prise de conscience de la morbidité de la maladie. Mais la différence n'est pas significative.

- **Le vécu d'hospitalisations liées à la maladie concerne 20% des patients de mon échantillon.**



Les patients qui ont vécu une hospitalisation suite à leur maladie dépressive semblent être plus observants que ceux qui n'en ont pas vécu. Mais la différence n'est pas significative.

Le vécu d'hospitalisations liées à sa maladie n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

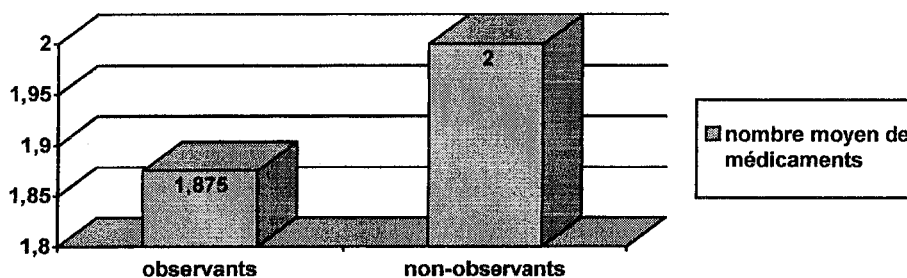
La survenue d'une hospitalisation est également citée par la littérature comme un facteur susceptible de souligner la gravité de la maladie (38).

Le vécu d'une rechute ou celui d'une hospitalisation, bien qu'ils puissent souligner la gravité de la maladie, n'apparaissent pas être des facteurs prédictifs d'une bonne observance chez les patients dépressifs de cet échantillon. Et ce sont même les patients pris en charge pour leur premier épisode dépressif qui se montrent significativement les plus observants.

2.2.1.3. Les facteurs objectivables liés au traitement et à la relation patient médecin.

- La littérature semble partagée sur l'influence de la **complexité de l'ordonnance** sur l'observance. Elle est classiquement considérée comme un facteur de mauvaise observance, comme le rapportent plusieurs publications de psychiatrie (54, 78, 79). Mais plusieurs études ont remis en cause cette incidence (58, 151).

La complexité de l'ordonnance est appréhendée par le nombre de médicaments associés à l'antidépresseur sur l'ordonnance et par le nombre de prises par jour.

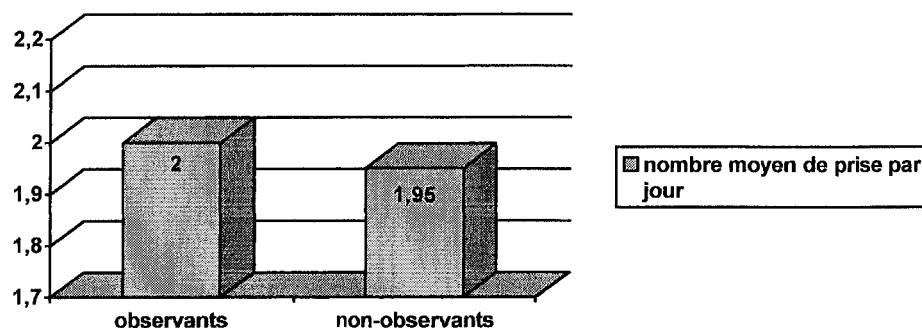


Les patients non observants de mon échantillon **semblent avoir plus de médicaments associés à leur médicament antidépresseur** que les observants. Le nombre moyen de médicaments est de 2 pour les « non-observants » versus 1,875 pour les « observants ». Ce résultat semble être en accord avec celui obtenu lors de l'enquête publiée par Gasquet : le nombre élevé de médicament associé à l'antidépresseur était significativement lié à une mauvaise observance.

Mais le test de Khi ne révèle pas de différence significative en ce qui concerne les patients de mon échantillon.

Le nombre de médicaments associés à l'antidépresseur ne joue donc pas un rôle déterminant sur l'observance des patients dans mon échantillon.

De la même manière, lorsque l'on compare **le nombre moyen de prise médicamenteuse quotidienne** entre les patients observants et les non-observants, on voit que ce nombre est de 2 pour les premiers contre 1,95 pour les seconds.



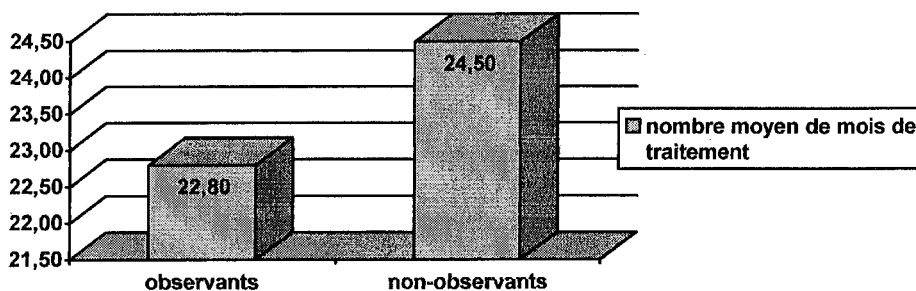
Ces chiffres sont donc très proches et la différence n'est pas significative.

Le nombre de prises quotidiennes n'est pas un facteur déterminant de l'observance dans mon échantillon.

Le fractionnement des prises sur la journée est considéré par la littérature comme un facteur de la non observance (36, 54, 144). Une étude portant sur l'observance en fonction du fractionnement choisi ou non par le patient, a montré paradoxalement que la seule amélioration significative de l'observance concernait le groupe ayant choisi le schéma thérapeutique de trois prises par jour. Les auteurs de cette étude avaient conclu que dans le but d'optimiser l'observance, il était justifié de laisser décider au patient du nombre de prise de son traitement (111).

La simplicité du traitement n'apparaît pas jouer un rôle déterminant sur l'observance des patients de mon échantillon.

- En ce qui concerne **l'influence de la durée du traitement** sur l'observance des patients de mon échantillon, on s'aperçoit que les patients observants prennent leur traitement antidépresseur depuis 22,8 mois en moyenne, contre 24,5 mois pour les non observants.



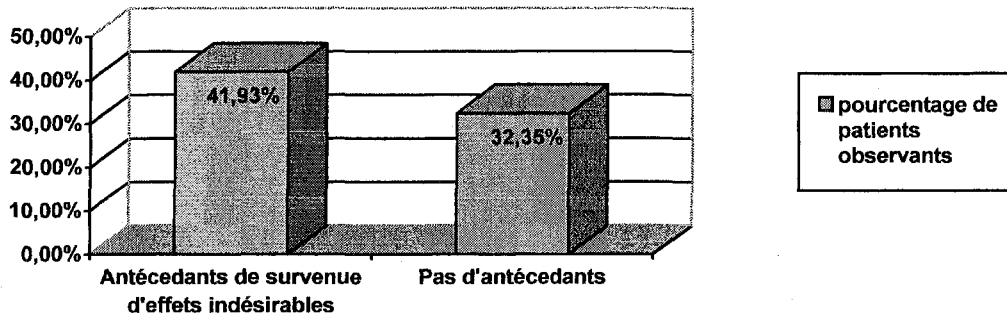
Ces chiffres sont très proches et la différence n'est pas significative.

La durée du traitement avec l'antidépresseur en cours n'apparaît pas jouer un rôle déterminant sur l'observance des patients de cet échantillon.

La littérature est partagée sur le sujet :

Certaines études considèrent que les traitements de courtes durées seraient mieux suivis (20, 54, 111, 132). D'autres estiment au contraire que les traitements au long court favoriseraient mieux l'adhésion des patients, grâce à l'acquisition d'habitudes et d'une meilleure compréhension de la maladie (12, 20). En fait, il semblerait que cela soit le fait d'évoquer la durée du traitement avec le médecin qui soit un facteur positif de l'observance (54).

- En ce qui concerne **l'influence de la survenue des effets indésirables sur l'observance**, les patients de mon échantillon qui ont expérimenté cette survenue semblent être plus observants que ceux qui ne l'ont jamais expérimenté.

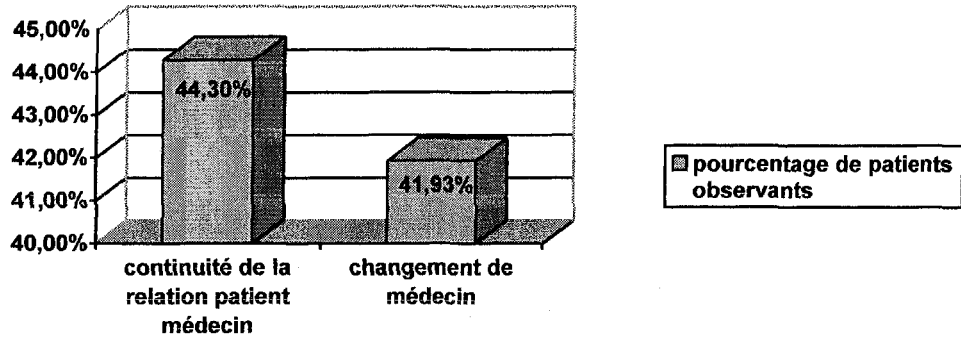


Mais le test de Khi deux ne révèle aucunes corrélations significatives entre les antécédents de survenue d'effets indésirables et le comportement de non observance. **La survenue d'effets indésirables n'apparaît pas jouer un rôle déterminant sur l'observance dans cet échantillon.**

La survenue d'effets indésirables est classiquement retenue par la littérature comme une cause de mauvaise observance (46, 79). Ainsi, plusieurs études ont montré qu'à efficacité égale, il y avait moins d'inobservance avec les antidépresseurs provoquant moins souvent d'effets indésirables, comme c'est

le cas avec les IRS (22, 38, 115). Mais certaines études nuancent l'influence de ce facteur (38, 151).

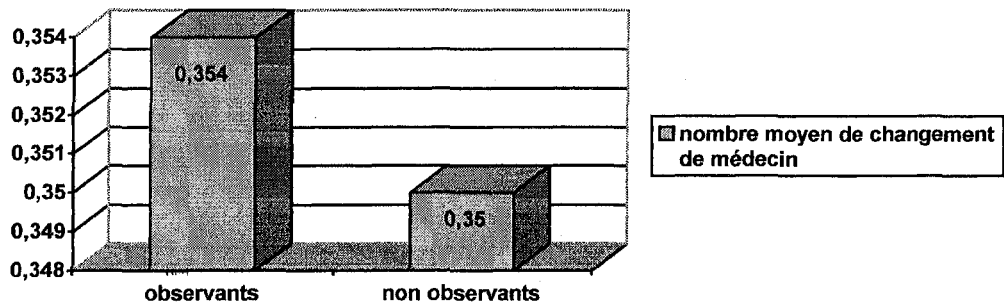
- En ce qui concerne la continuité de la relation entre le patient et son médecin, il n'y a pas de différence entre l'observance des patients qui ont changé de médecin de ville au cours du dernier épisode dépressif et ceux qui lui sont resté fidèle.



Le test de Khi deux a mis en évidence l'absence de différence significative entre l'observance des patients qui ont changé de médecin au cours de cet épisode dépressif et ceux qui n'en ont pas changé.

La continuité de la relation entre le patient et son médecin n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

- Parmi les patients qui ont changé de médecin de ville au cours de leur épisode dépressif actuel, le nombre moyen de changement n'est pas significativement différent entre les patients observants et les non observants.



Le test de Khi deux ne révèle pas de différence significative entre les deux sous populations.

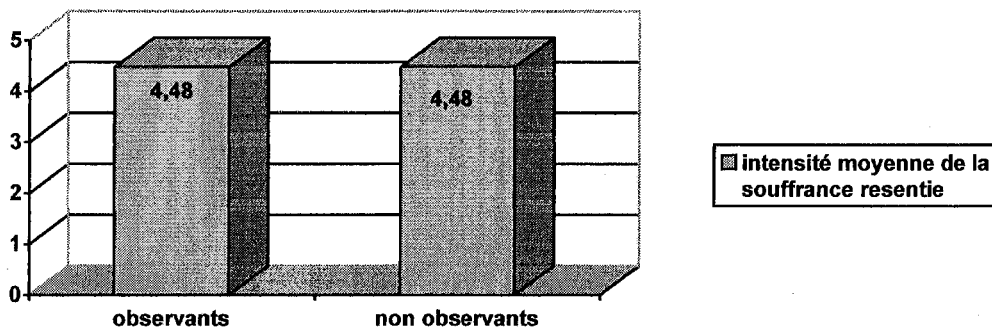
Le nombre moyen de changement de médecin n'est donc pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Conclusion : les facteurs objectivables liés au traitement et à la relation patient médecin n'apparaissent pas déterminant sur le comportement d'observance des patients de cet échantillon.

2.2.2. Facteurs liés à la perception subjective de la maladie.

Plusieurs études établissent qu'une faible lucidité des patients à l'égard de leur maladie permet de prédire une mauvaise observance (79). Cependant, David établit que les patients qui n'ont pas conscience de leurs troubles peuvent tout de même accepter leur traitement et en tirer des bénéfices (79).

- **La perception de la gravité de la maladie** est évaluée par la reconnaissance de la souffrance physique liée à la dépression.



L'intensité moyenne de la souffrance ressentie est de 4,48 pour les patients observants versus 4,48 pour les non-observants. Il n'y a donc pas de différences significatives.

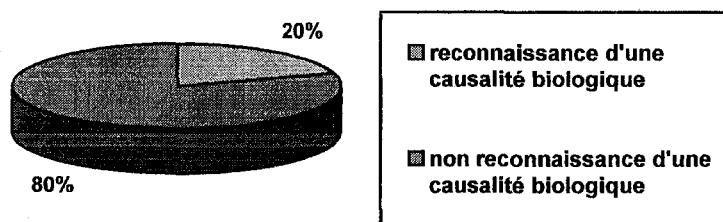
La perception de la gravité de la maladie n'est pas un facteur déterminant de l'observance lors de mon étude.

L'absence de détection de ce facteur dans mon échantillon est peut-être due à l'utilisation d'un facteur restreint d'évaluation de la gravité de la maladie.

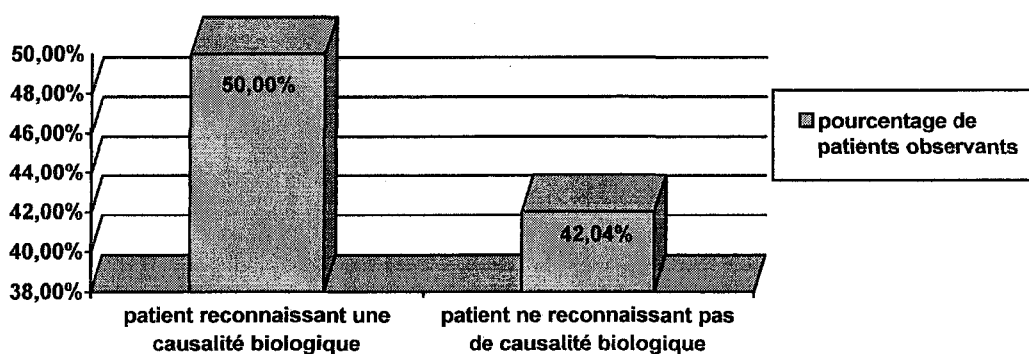
La perception de la gravité de la dépression prend sans doute en compte plusieurs autres facteurs tels que la souffrance sociale ou la stigmatisation liée à la dépression.

- **La reconnaissance et l'acceptation de la dépression, comme une maladie biologique qui peut être améliorée par des médicaments a été appréhendée d'une part par la reconnaissance ou non d'une causalité biologique à leur pathologie, et d'autre part par la reconnaissance ou non de l'efficacité des antidépresseurs.**

Parmi les 110 patients de mon échantillon, seuls 22 ont **reconnu une causalité biologique à leur maladie**, soit seulement 20%.



Afin de déterminer l'influence de la reconnaissance d'une causalité biologique à cette maladie sur l'observance, j'ai scindé mon échantillon en deux sous populations selon leur attitude vis à vis de cette reconnaissance.

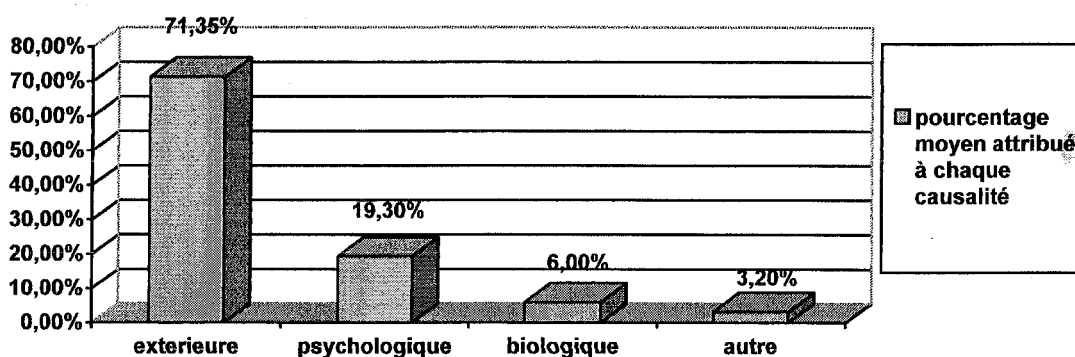


Les patients de mon échantillon qui reconnaissent une causalité biologique à leur maladie semblent être plus observants que les autres : 50% contre 42%.

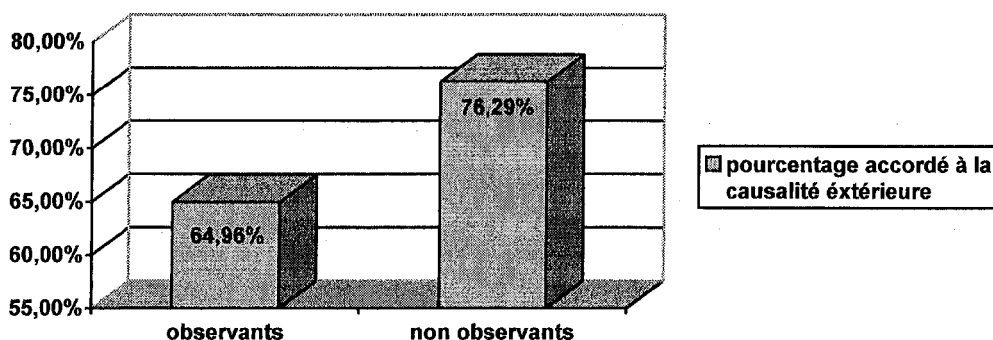
Cependant, le test de Khi deux n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les deux sous populations.

La reconnaissance d'une causalité biologique n'est donc pas un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon.

Les patients de mon échantillon ont été interrogés sur le pourcentage de responsabilité qu'ils accordent à chacune une des causes proposées pour expliquer la survenue de leur dépression : « Des événements stressants survenus dans votre vie, votre caractère ou structure psychologique, l'installation progressive d'un déséquilibre biologique dans votre organisme, ou d'autres facteurs ? »



Lorsque l'on compare la fréquence avec laquelle chaque causalité est citée, on note que **la causalité la plus fréquemment citée est la causalité extérieure** avec 71,35% de réponses. La causalité psychologique est citée à 19,3% et la causalité biologique a seulement 6%. En ce qui concerne la causalité « autre », citée à 3,32%, les patients ont le plus souvent parlé de comorbidité familiale, de l'âge, ou encore de la ménopause.



En comparant le pourcentage accordé à la causalité extérieure entre les sous populations de patients observants et non observants, il semble que les patients observants accordent moins d'importance à ce facteur : 64,96% pour les patients observants contre 76,29% pour les non observants.

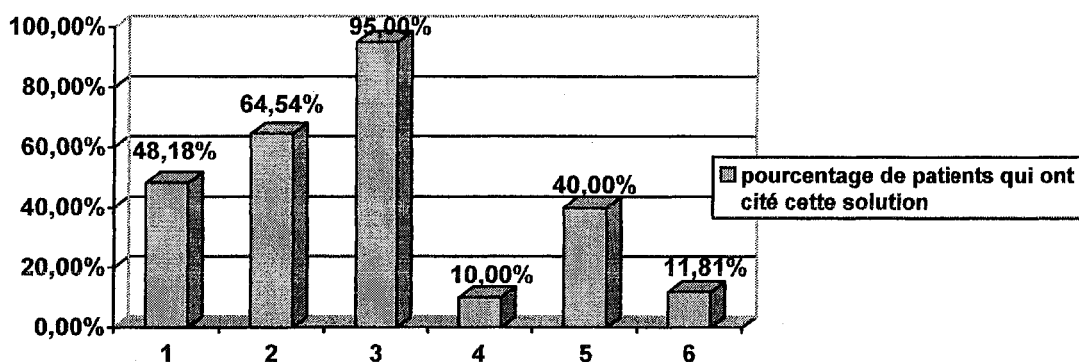
	Pourcentage moyen attribué par le patient à chaque causalité			Test de Khi
	Observants	Non observants	total	
Causalité extérieure	64.96	76.29	71.35	Significatif P=0,0022
Causalité psychologique	24.75	15.1	19.3	Non significatif
Causalité biologique	6.3	5.8	6.03	Non significatif
Causalité « autre »	3.96	3.8	3.32	Non significatif

Le test de khi deux révèle une différence statistiquement significative entre les deux (p=0.022).

En comparant les pourcentages accordés à chacune des autres causalités, aucune autre liaison significative ne s'est dégagée.

Les patients qui attribuent la causalité de leur dépression à la survenue d'évènements extérieurs, avec une forte intensité, ont davantage tendance à n'être pas observants.

Les patients de cet échantillon ont été interrogés sur les solutions qu'ils reconnaissent efficaces pour soigner leur dépression. Ils avaient le choix entre plusieurs réponses : « vous obliger vous-même à vous reposer, vous obliger vous-même à vous battre pour vous en sortir, prendre vos médicaments antidépresseurs correctement, suivre une psychothérapie, ou d'autres facteurs ». La solution « être soutenue par son entourage », bien qu'elle n'ait pas été initialement proposée lors du questionnaire, a quand même été citée spontanément par 10% des patients de ce questionnaire.



- 1- « Vous obliger vous-même à vous reposer ».
- 2- « Vous obliger vous-même à vous battre pour vous en sortir ».
- 3-« Prendre vos médicaments antidépresseurs correctement ».
- 4-« Etre soutenue par votre entourage ».
- 5-« Suivre une psychothérapie ».
- 6-Autres facteurs.

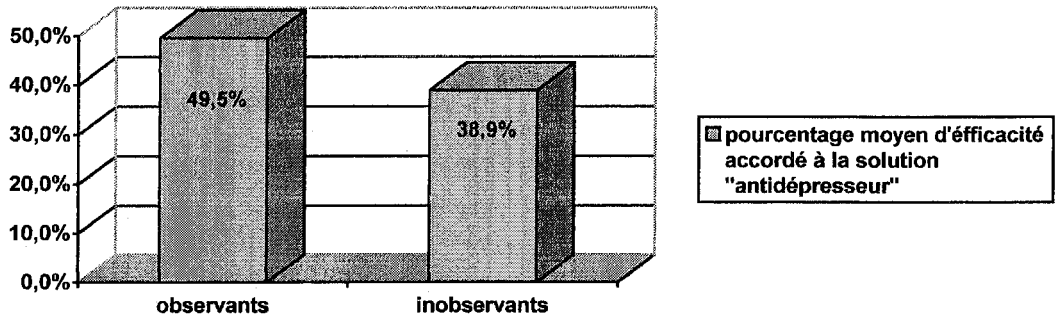
Seuls 5 patients parmi les 110 n'ont pas cité les médicaments antidépresseurs, soit seulement 4,5%. **95% des patients de cet échantillon reconnaissent donc leurs antidépresseurs efficaces pour soigner leur dépression.**

Parmi les solutions proposées, **la solution antidépresseur apparaît la plus fréquemment citée.** Les solutions « autres » citées par les patients ont été très diverses : travailler, faire de la relaxation avec un kinésithérapeute, fumer un joint, prendre des vitamines, effectuer une remise en question personnelle, « que les éléments extérieurs soient favorables », « avoir confiance dans la prière à Dieu », ou encore avoir de bonnes relations de confiance avec son médecin.

Pour chacune des solutions choisies, le patient devait estimer un pourcentage d'efficacité.

	Pourcentage moyen d'efficacité attribué à chaque solution	
	Observants	Non observants
Solution personnelle repos	21.2	39
Solution personnelle battant	35.27	35.25
Solution médicaments antidépresseurs	49.54	38.94
Solution soutien	27.3	31.7
Solution psychologique	35.04	38.6
Solution « autre »	28.75	38.4

Lorsque l'on compare le pourcentage accordé à chacune des solutions de soin entre les populations de patients observants et celle de patients non observants, on note que les patients observants accordent 49,54% d'efficacité à cette solution alors que les patients non observants ne lui accordent que 38,94%.



Le test de khi deux révèle une différence statistiquement significative entre les deux ($p=0.013$).

Dans cet échantillon, plus le pourcentage d'efficacité accordé à la solution antidépresseur par rapport aux autres solutions susceptibles de soigner la maladie est importante, plus le patient est observant.

Conclusion : parmi les facteurs liés à la perception subjective de la maladie, deux facteurs apparaissent déterminant d'une mauvaise observance :

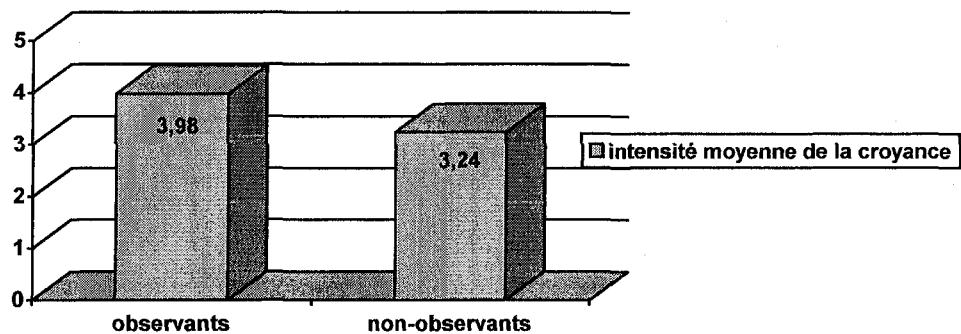
- Une forte attribution de sa maladie à la survenue d'évènements extérieurs.
- Une faible reconnaissance de l'efficacité de la solution antidépresseur pour soigner sa maladie.

2.2.3. Facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux.

La perception subjective du traitement médicamenteux est façonnée par l'ensemble des pensées positives et négatives liées au traitement médicamenteux. C'est ce qui résultera de la confrontation de ces courants de pensée qui déterminera la prédisposition d'un patient à l'observance, d'après la littérature (35, 50).

2.2.3.1. Perception des potentialités bénéfiques de ses médicaments antidépresseurs.

- Les patients ont été interrogés sur **leur croyance dans l'efficacité théorique de leur antidépresseur.**



En comparant l'intensité moyenne de la croyance des deux sous populations de patients observants et inobservants, il semble que les patients observants croient plus dans l'efficacité théorique de leur antidépresseur que les non observants : l'intensité moyenne de cette croyance est de 3,98 pour les patients observants contre 3,24 pour les patients inobservants.

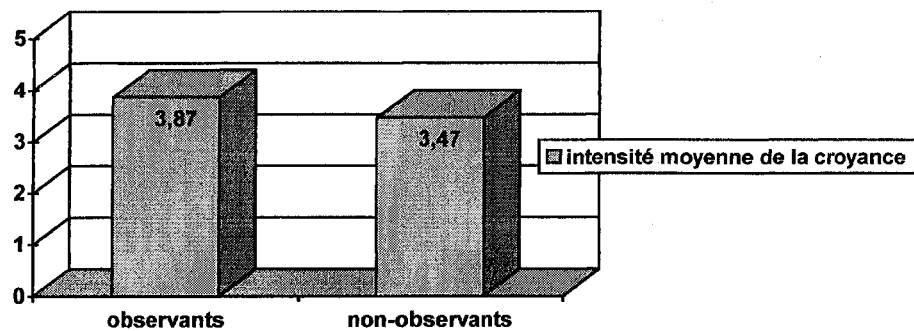
Le Z test révèle une différence statistiquement significative ($p=3,66.10^{-5}$).

Une forte croyance en l'efficacité théorique de ses médicaments antidépresseurs est donc un facteur déterminant de l'observance des

patients de cet échantillon, conformément aux données bibliographiques publiées sur le sujet (38, 50).

Ainsi, dans une étude, les patients qui ne connaissaient leur antidépresseur uniquement par voie de presse ou par leur entourage ont été beaucoup moins observants, tout comme ceux qui n'avaient pas reçu du médecin prescripteur des informations générales sur leur traitement (54)

- Les patients ont ensuite été interrogés sur l'efficacité éprouvée de leurs antidépresseurs. Ils devaient pour cela répondre grâce à une échelle en cinq points, le chiffre 1 signifiant qu'ils estiment leurs antidépresseurs pas du tout responsable de l'amélioration de leur symptomatologie, et le chiffre 5 qu'ils estiment leurs antidépresseurs totalement responsables de cette amélioration.



L'intensité moyenne de la croyance dans cette efficacité est de 3,87 pour les patients observants contre 3,47 pour les patients inobservants. Les patients qui ressentent plus l'efficacité de leur antidépresseur semblent donc être plus observants.

Le Z test révèle une différence statistiquement significative entre les deux sous populations ($p=0.04$).

Une forte croyance en l'efficacité éprouvée de ses médicaments antidépresseurs est donc un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon, conformément aux données bibliographiques publiées sur le sujet (50, 100).

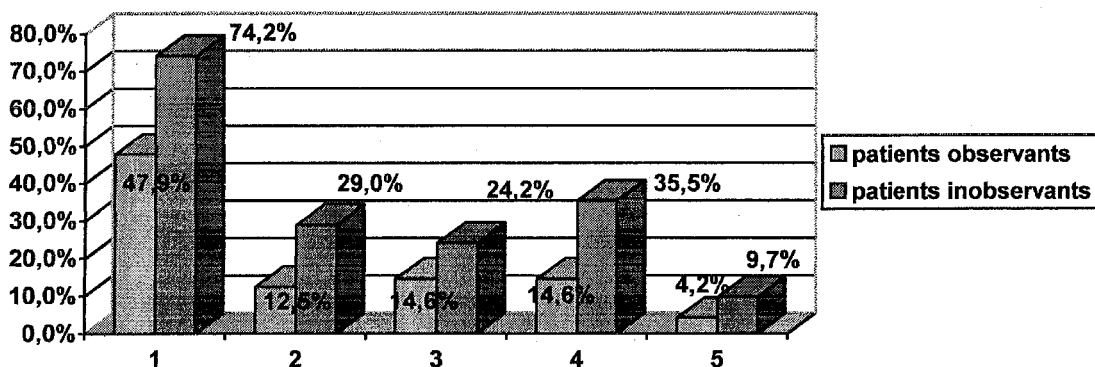
Dans l'étude de Lin et al (100), les patients qui avaient interrompu leur traitement ont été interrogés sur les raisons de cet arrêt. Plusieurs réponses étaient possibles. L'absence d'efficacité éprouvée des antidépresseurs a été citée à 32%.

Conclusion : la perception des potentialités bénéfiques des médicaments antidépresseurs est un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon.

Il est donc important que le patient croie à l'efficacité de ses antidépresseurs, même lors des premières semaines de traitement, lorsque les effets bénéfiques n'ont pas encore été ressentis. On conçoit bien alors l'importance de l'information fournie par le médecin.

2.2.3.2. Perception des potentialités négatives des médicaments antidépresseurs.

- Elle est tout d'abord évaluée par l'adhésion ou non en des croyances populaires sur les médicaments.



(1)-« J'ai peur de devenir dépendant de mes médicaments antidépresseurs ».

(2)-« J'ai peur que mes médicaments m'empêchent d'être moi-même ».

(3)-« J'ai peur que mes médicaments m'intoxiquent ».

(4)-« J'ai peur que mes médicaments diminuent mes défenses personnelles ».

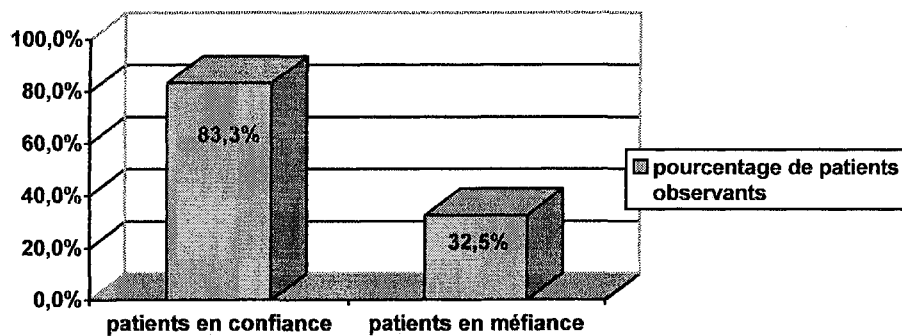
(5)-Autre raison.

La peur la plus exprimée est celle de la dépendance : 62.7% des patients de mon échantillon redoute de devenir dépendant de leur antidépresseur.

Les patients de mon échantillon redoutent également, mais de façon moindre, de voir leurs « défenses personnelles » diminuer (26,3%), de voir leur personnalité se transformer (21,8%), et de s'intoxiquer (20%).

Seulement 7,2% d'entre eux ont exprimé d'autres peurs, tel que le vieillissement du cerveau et la prise de poids.

J'ai considéré qu'un patient était en confiance vis à vis de ces médicaments lorsqu'il se déclarait lui-même en confiance avec ses médicaments et qu'il n'adhérait en aucuns des items précédemment cités concernant ses peurs.



Dans cet échantillon, 83,3% des patients en confiance vis à vis de leur antidépresseur sont observants, contre seulement 32,5% des patients en méfiance.

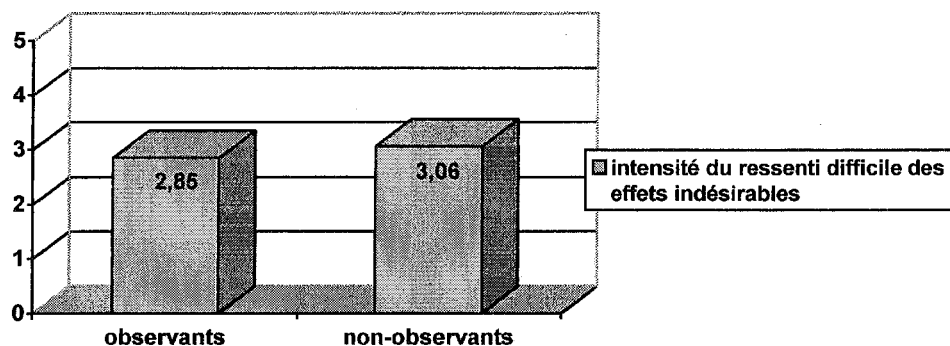
	Observants		Non observants		total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Patients en confiance vis-à-vis de ses médicaments	20	41.7	4	6.5	24	21.8
Patients en méfiance vis-à-vis de ses médicaments	28	58.3	58	93.5	86	78.2
Total	48	100	62	100	110	100

Le test de Khi deux révèle une corrélation statistiquement significative entre le ressenti de confiance vis à vis des médicaments antidépresseurs et le comportement d'observance ($p = 9,2 \cdot 10^{-6}$).

Le ressenti de confiance par rapport aux médicaments est donc un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon, ce qui est en accord avec les données bibliographiques, qui accordent toutes une place importante à la confiance du patient dans ces médicaments (38, 50)

Dans la littérature, la survenue d'effets indésirable est classiquement citée comme un facteur de diminution de l'observance (22, 46, 50, 54, 77, 100), même si cela est nuancé par certaines études (38). Lors de l'étude de lin et al, 62% des arrêts de traitement étaient dus aux effets indésirables.

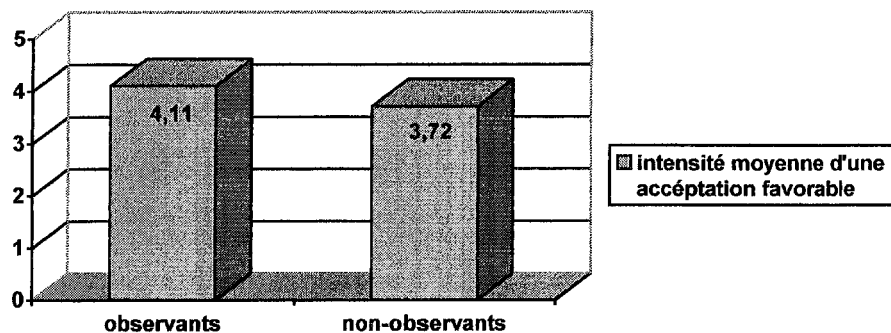
- Les patients qui disent avoir ressenti des effets indésirables ont été interrogés sur leur ressenti de difficulté de ces effets indésirables. Pour cela, il leur a été proposé une échelle en cinq points, allant de tout à fait supportable, qui correspondait au chiffre (1) à pas du tout supportable, qui correspondait au chiffre (5).



Les patients observants de cet échantillon ont une intensité moyenne de ressenti difficile de 2,85 alors qu'elle est de 3,06 pour les patients inobservants. Le ressenti difficile des effets indésirables semble lié à un comportement inobservants.

Mais cette différence n'est pas significative et **on ne peut donc pas prétendre que le ressenti des effets indésirables soit un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon.**

- Les patients de cet échantillon qui disent avoir ressenti des effets indésirables ont été interrogés sur leur acceptation de ses effets indésirable. Pour cela il leur a également été proposé une échelle en cinq points : ils ont choisi un chiffre entre 1 et 5, le chiffre 1 correspondant au fait qu'il est tout à fait probable que ces effets indésirables les poussent à arrêter leur traitement et le chiffre 5 que cela n'est pas du tout probable.



On obtient une intensité moyenne de 4,11 pour la sous population de patients observants alors qu'elle n'est que de 3,72 pour celle des patients inobservants.

L'acceptation difficile des effets indésirables semble donc aussi liée à un comportement inobservant.

Mais cette différence n'est également pas significative et **on ne peut donc pas prétendre que l'acceptation des effets indésirables soit un facteur déterminant de l'observance dans cet échantillon.**

Le ressenti et l'acceptation des effets indésirables n'apparaît pas être un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Pour Zacketa (168), c'est l'identification et la gestion des effets indésirables lors de l'initialisation du traitement par le médecin qui va optimiser l'observance et réduire le risque d'arrêts prématurés de traitement. Les impacts des effets indésirables sur l'observance doivent être considérés avec chaque patient traité par antidépresseur. Discuter avec le patient et gérer la survenue des effets indésirables précoces et tardifs augmente l'observance durant toute la durée du traitement.

Conclusion : Parmi les facteurs qui influencent la perception négative des antidépresseurs, un seul s'est révélé être déterminant de l'observance des patients de mon échantillon : **le ressenti de confiance par rapport aux médicaments**, avec une très forte significativité. Tous les autres facteurs se sont révélés ininfluent sur l'observance.

2.2.3.3. Les contraintes liées au traitement.

Les contraintes liées au traitement ont été explorées par les contraintes pratiques liées à la prise des médicaments, et par celles liées à la durée du traitement.

- Chaque patient a affecté à chacune des contraintes proposées un chiffre allant de 1 à 5 correspondant à son sentiment : le chiffre 1 signifie que la contrainte qui y correspond n'est pas du tout difficile et le chiffre 5 qu'elle est très difficile.

	Intensité moyenne attribuée par le patient à la difficulté liée à cette contrainte		Z test
	observants	Non observants	
Approvisionnement	1.31	1.5	Non significatif
Ne pas oublier de transporter ses médicaments avec soi	1.27	1.74	P = 0.002 significatif
Ne pas oublier de s'administrer les médicaments	1.6	2.34	P = 0.002 significatif
Gérer le regard d'autrui	1.62	1.8	Non significatif
limiter sa consommation d'alcool	1.6	1.64	Non significatif

Parmi les contraintes proposées aux patients liées à la prise de leur médicament, deux sont significativement liés à un comportement inobservant : ne pas oublier de transporter ses médicaments avec soi et ne pas oublier de s'administrer ses médicaments.

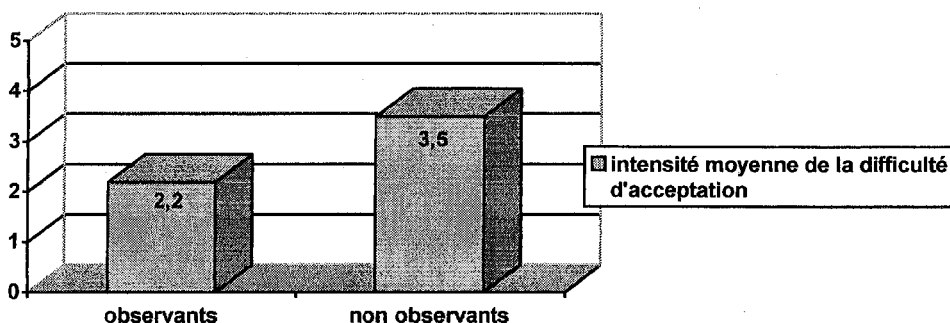
Les difficultés liées à ces deux contraintes constituent donc des facteurs déterminants de l'observance dans mon échantillon.

Le conseil officinal trouve ici un intérêt important puisqu'il peut aider le patient à minimiser ces contraintes, et donc à optimiser son observance :

- En construisant avec lui un plan de prise adapté à son mode de vie personnel, afin qu'il ait le moins souvent possible à transporter ses médicaments et, en s'intégrant mieux dans son mode de vie, qui soient plus facile à ne pas oublier.
- En lui proposant des « trucs » susceptibles de lui faciliter la remémoration de la prise.

Tous ces conseils peuvent être dispensés par le pharmacien lors de la délivrance de l'ordonnance. Adaptés et judicieux, ils vont minimiser les contraintes liées à la prise des médicaments.

- Afin d'évaluer le degré d'acceptation de la durée du traitement par le patient, on lui a demandé ce qu'il penserait de devoir prendre ce traitement pendant plusieurs mois, voir plusieurs années. Les patients ont coché un chiffre entre 1 et 5, le chiffre 1 signifiant qu'ils ne trouvaient cela pas du tout embêtant, et le chiffre 5 signifiant qu'ils trouvaient cela très embêtant.



Les patients observants semblent mieux accepter l'idée d'une chronicité éventuelle de leur traitement, avec une intensité moyenne de difficulté de 2,2 contre 3,5 pour les non observants.

Cette contrainte semble liée à un comportement d'inobservance.

Le Z test a révélé une corrélation statistiquement significative entre l'acceptation de la durée du traitement et un comportement d'observance ($p < 10^{-9}$).

L'acceptation de la durée chronique du traitement est donc un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Les patients doivent être aidés à accepter cette éventuelle chronicité de leur traitement : ils doivent y être préparés lors de la consultation médicale. Le pharmacien peut également y faire allusion lors de la dispensation des médicaments.

Lors de l'étude de Gasquet, les patients pour lesquels le médecin avait parlé de la durée du traitement étaient significativement plus observants que ceux pour lesquels cette question n'avait pas été évoquée : 29,1% contre 15,8%. Evoquer la durée du traitement aide le patient à accepter l'idée d'un traitement prolongé

Conclusion : parmi les facteurs liés à la perception subjective du traitement médicamenteux, ceux qui sont déterminant de l'observance sont :

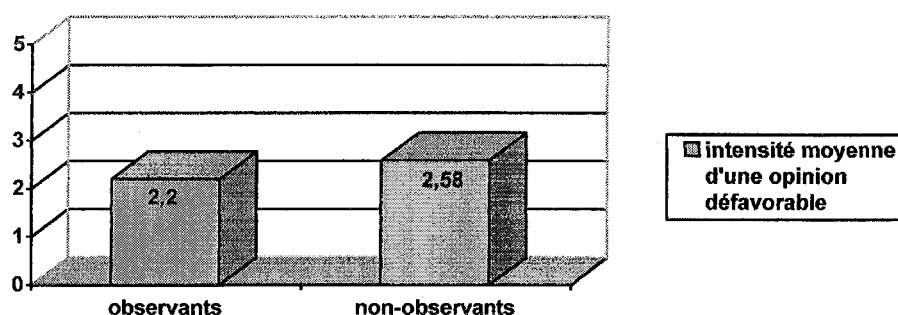
- **La perception des potentialités bénéfiques des médicaments antidépresseurs : le patient doit croire en l'efficacité théorique de ses antidépresseurs et doit ressentir ses effets bénéfiques éprouvés.**
- **Le ressenti de confiance par rapport à son traitement : le patient ne doit pas adhérer en différentes croyances négatives, telles que la peur de la dépendance, de la diminution des défenses personnelles, de la transformation de leur personnalité, ou encore de l'intoxication.**
- **La moindre difficulté accordée à des contraintes telles que le transport et l'administration de ses médicaments.**
- **L'acceptation de la durée chronique du traitement.**

2.2.4. Les facteurs d'influence.

2.2.4.1. Facteurs d'influence liés à l'environnement socio familial.

L'environnement socio familial du patient peut influencer son observance, par les opinions qu'il exprime à l'égard de son traitement, et par la qualité des liens tissés avec le patient (54, 55).

- **En ce qui concerne l'influence de l'opinion des proches vis-à-vis des médicaments antidépresseurs**, on a interrogé le patient sur l'intensité moyenne d'opinions défavorables affichées par les proches vis à vis des médicaments. On lui a proposé de choisir le chiffre qui correspondait le plus à son sentiment sur une échelle en cinq points, le chiffre 1 signifiant que l'opinion est très favorable, et le chiffre 5 qu'elle est très défavorable.

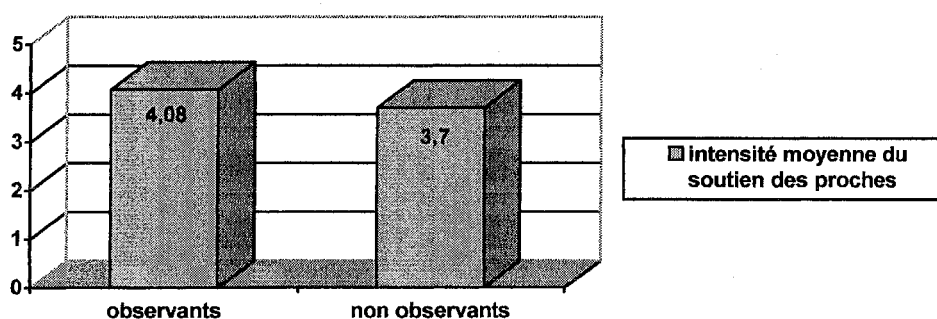


Cette intensité moyenne est de 2,2 pour les patients observants contre 2,58 pour les non observants. Les patients observants semblent donc percevoir de façon plus positive l'opinion de leurs proches vis-à-vis de leurs médicaments. La perception positive de l'opinion des proches semble liée à un comportement observant. Cependant, le test de khi n'a pas mis en évidence de différence significative.

On ne peut donc pas prétendre que la perception positive de l'opinion des proches vis à vis des médicaments antidépresseurs soit un facteur déterminant d'une bonne observance des patients de cet échantillon.

Ce résultat est identique à celui obtenu lors de l'étude de Gasquet, dans laquelle l'opinion des proches sur le traitement des patients n'avait pas eu d'influence significative sur l'observance.

- **En ce qui concerne l'influence du soutien des proches pour aider le patient à soigner sa dépression**, on a interrogé le patient sur l'intensité moyenne du soutien de ses proches. On lui a proposé de sélectionner un chiffre entre 1 et 5, le chiffre 1 correspondant au sentiment de n'être pas du tout soutenu, et 5 celui d'être totalement soutenu.



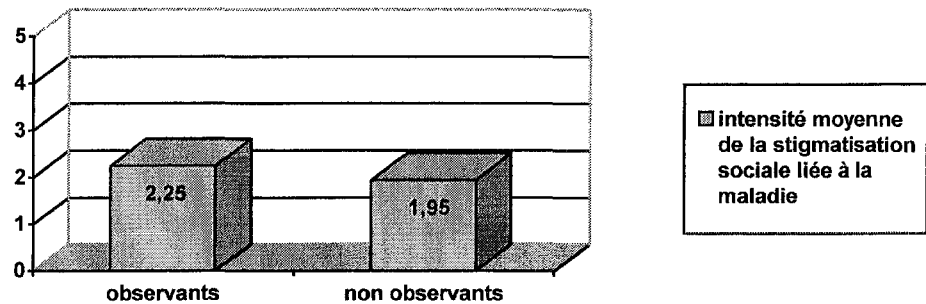
Dans cet échantillon, l'intensité moyenne du soutien des proches ressenti par le patient est de 4,08 pour la sous population de patients observants alors qu'elle n'est que de 3,35 pour la sous population de patients inobservants. Les patients observants se sentent donc plus soutenus par leurs proches pour les aider à soigner leur dépression. Mais là encore, la différence n'est pas significative, d'après le test de Khi deux.

On ne peut donc pas prétendre que la perception positive du soutien des proches soit un facteur déterminant d'une bonne observance des patients de cet échantillon.

Un résultat semblable avait été obtenu lors de l'étude de Gasquet, où la perception positive du soutien des proches semblait liée à un comportement observant, sans qu'aucun lien significatif n'ait pu être mis en évidence.

- **Afin d'évaluer l'influence de la stigmatisation sociale liée à la maladie dépressive sur la dépression**, j'ai demandé au patient d'évaluer la stigmatisation sociale dont il se sent sujet grâce à une échelle en cinq points. Le chiffre 1 correspondait au sentiment d'être jugé de façon très

négative par les personnes extérieures lorsque l'on est atteint de dépression. Le chiffre 5 correspondait au sentiment d'un jugement très positif.

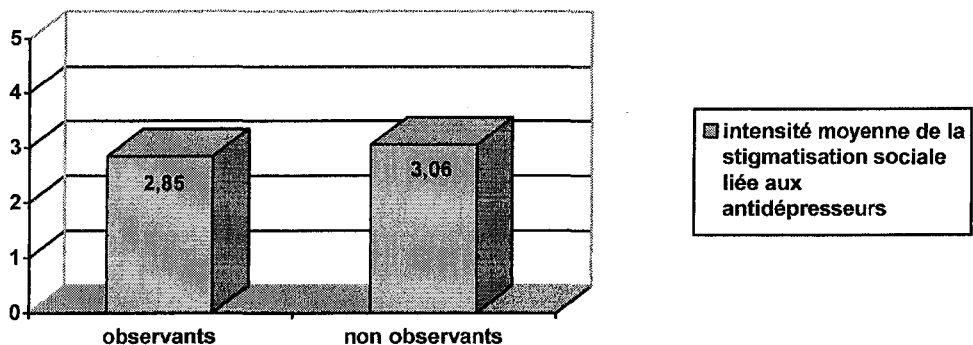


Les patients observants affichent une intensité moyenne de 2,25 contre 1,95 pour les non observants : les patients observants se sentent moins stigmatisés socialement par leur maladie que les patients non observants.

La stigmatisation sociale perçue vis à vis de la maladie semble liée à un comportement observant. Mais là encore, ce lien s'est révélé non significatif, après l'avoir testé par Khi deux.

La perception d'une stigmatisation sociale liée à la maladie n'est donc pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

- **La perception d'une stigmatisation sociale liée aux médicaments antidépresseurs a été évaluée de la même manière, grâce à une échelle en cinq points. Le chiffre 1 correspondait au sentiment d'être jugé de façon très favorable, et le chiffre 5 au sentiment d'être jugé de façon très défavorable. Le chiffre 3 correspondait à une intensité de sentiment neutre.**



L'intensité moyenne de la stigmatisation sociale perçue vis-à-vis des médicaments est de 2,85 pour la sous population de patients observants contre 3,06 pour celle des patients inobservants. Les patients observants se sentent moins stigmatisés socialement à cause de leurs médicaments que les patients non observants. Mais ce lien s'est révélé non significatif lors de son étude par le test de Khi deux.

La perception d'une stigmatisation sociale liée aux médicaments antidépresseurs n'est donc pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Dans cet échantillon, l'environnement socio familial du patient n'apparaît pas être un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

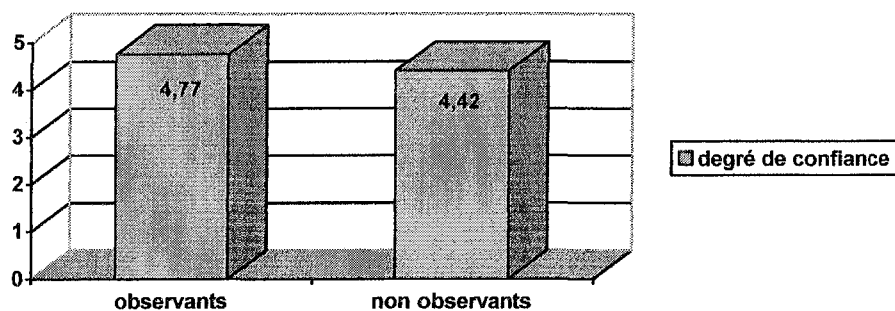
2.2.4.2. Facteurs d'influence liés à la relation médecin malade.

Pour influencer positivement l'observance des patients, il semble que cette relation doive leur inspirer confiance (35, 38).

Dans son étude, Gasquet avait interrogé les patients sur la qualité de la relation qu'ils entretiennent avec leur médecin. Trois items étaient proposées : bonne, indifférente, ou mauvaise. Les patients qui considéraient leur relation bonne étaient significativement moins inobservants que ceux qui considéraient cette relation comme indifférente ou mauvaise (14% contre 40%).

La qualité de la relation médecin malade est appréhendée par deux de ces aspects : la confiance que le patient accorde aux décisions de son médecin, et la qualité relationnelle ressentie vis à vis de la consultation du médecin.

- **En ce qui concerne le degré de confiance qu'accorde le patient aux décisions médicales de son médecin, elle a été évaluée comme précédemment grâce à une échelle en cinq points : le chiffre 1 signifiant que le patient n'a aucune confiance et le chiffre 5 une entière confiance dans les décisions de son médecin.**

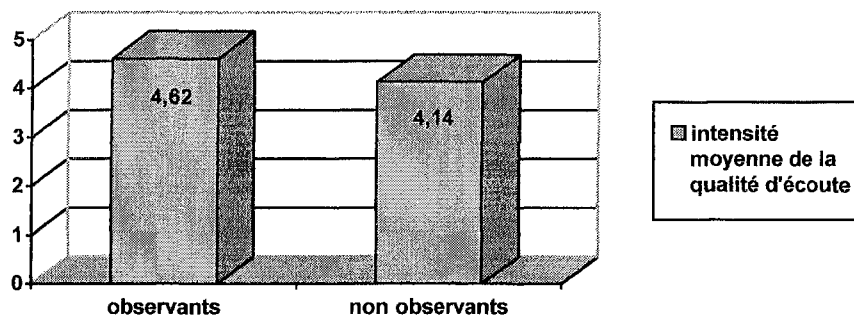


L'intensité moyenne de la confiance est de 4,77 pour la sous population de patients observants alors qu'elle n'est que de 4,42 pour la sous population de patients inobservants. Les patients observants semblent accorder plus de confiance aux décisions de leur médecin.

Le Z test a révélé une corrélation statistiquement significative entre le degré de confiance que le patient accorde aux décisions médicales de son médecin et son comportement d'observance ($p=0,009$).

L'intensité de la confiance que le patient accorde aux décisions de son médecin est donc un facteur lié à une bonne observance dans cet échantillon, ce qui est en accord avec la littérature publiée sur le sujet (35, 38, 54).

- **La qualité de la consultation du médecin** a été évaluée par la qualité d'écoute, par la qualité des explications médicales dont le patient bénéficie au cours de la consultation, et par le degré de concertation engagée par le médecin pour choisir le traitement en partenariat avec le patient.
 - En ce qui concerne la qualité d'écoute, elle a été évaluée grâce à une échelle en cinq points, le chiffre 1 correspondant au sentiment que le médecin n'est pas du tout à l'écoute, et le chiffre 5 qu'il est totalement à l'écoute.

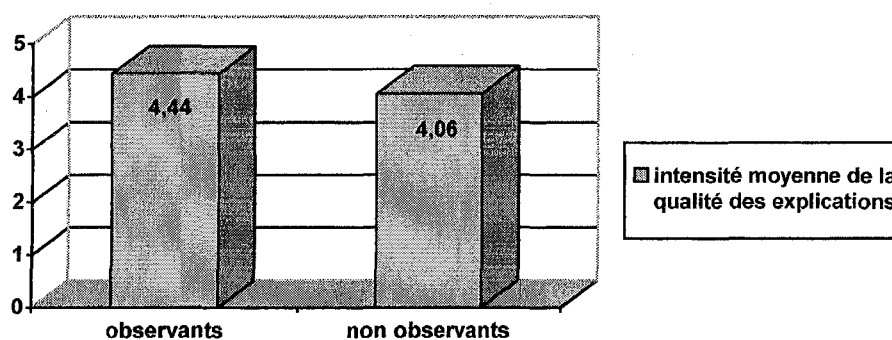


La sous population de patient observants de cet échantillon affiche une intensité moyenne de qualité d'écoute de 4,62 contre 4,14 pour la sous population de patients inobservants. Une qualité d'écoute élevée semble favoriser une bonne observance chez les patients de cet échantillon.

Le Z test a révélé une corrélation statistiquement significative entre la qualité de l'écoute dont le patient bénéficie au cours de la consultation médicale et un comportement d'observance ($p=0.001$).

La qualité d'écoute est donc un facteur lié à une bonne observance dans cet échantillon.

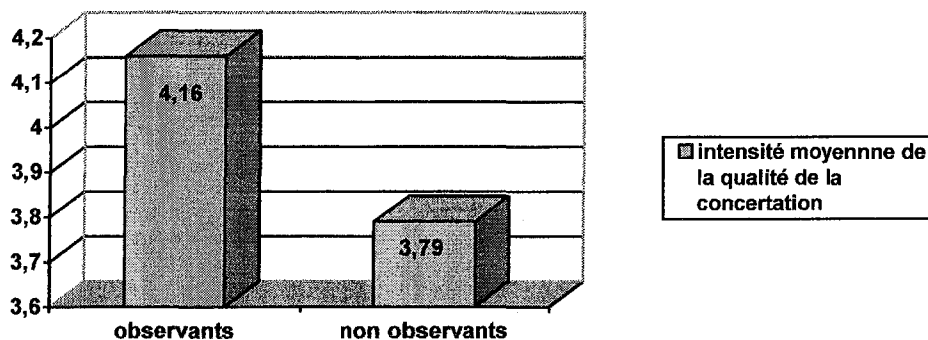
- En ce qui concerne la qualité des explications médicales dont le patient bénéficie au cours des consultations, la sous population de patient observant affiche une intensité moyenne de 4,44 contre 4,06 pour la sous population de patients inobservants.



Le Z test a révélé une corrélation statistiquement significative entre cette qualité des explications médicales dont le patient bénéficie au cours des consultations, et un comportement d'observance ($p=0,02$).

La qualité des explications médicales est donc un facteur lié à une bonne observance dans cet échantillon.

- La qualité de la consultation est enfin appréhendée par le degré de concertation qu'instaure le médecin pour choisir le traitement en partenariat avec le patient. La littérature cite la concertation du traitement comme un facteur important de l'observance (35, 38).



La sous population de patients observants affiche une intensité moyenne de 4,16 contre 3,79 pour la sous population de patients inobservants. Le test de Khi a mis en évidence une différence significative en terme de niveau d'observance entre ces deux sous populations ($p=0,047$).

Le degré de concertation engagé par le médecin pour choisir le traitement en partenariat avec le patient est donc un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Conclusion :

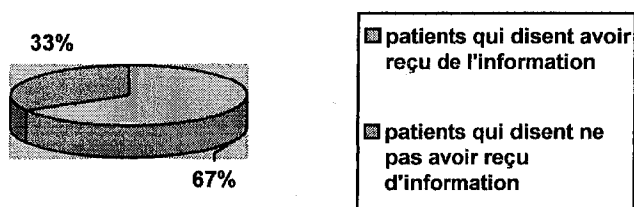
La relation que le patient entretient avec son médecin est donc un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

De façon plus détaillée, on peut dire que le degré de confiance dans les décisions médicales, la qualité d'écoute, d'explications et de concertation sont des facteurs déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

2.3. Evaluation de l'information thérapeutique reçue.

Un manque d'information sur la maladie ou le traitement est cité par la littérature comme un facteur néfaste de l'observance (35, 38, 50, 54, 55)

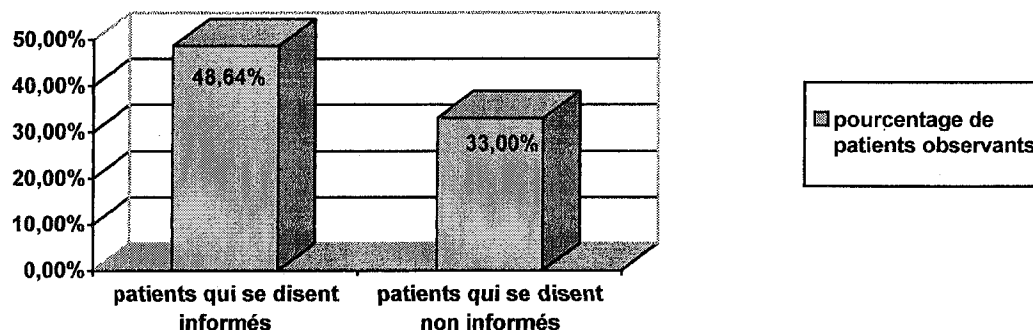
- Tous les patients de mon échantillon ont été interrogés sur leur sentiment d'avoir reçu de l'information.



Les deux tiers des patients de mon échantillon considèrent avoir reçu de l'information, alors qu'un tiers dit ne pas en avoir reçu.

Ce résultat est très proche de celui obtenu par Gasquet où 68.2% des patients traités par antidépresseurs avaient reconnu avoir reçu de l'information.

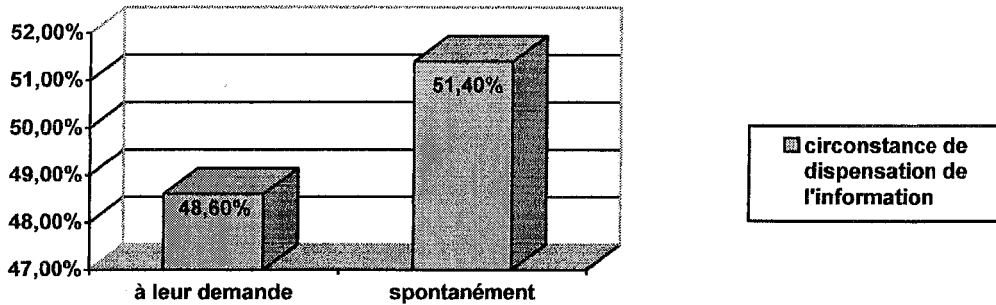
- On a ensuite comparé l'observance des patients qui se disent informés à celle des patients qui se disent non-informés.



Il n'y a pas de différence significative en terme de niveau d'observance entre les patients qui disent avoir reçu de l'information et ceux qui disent n'en avoir pas reçu.

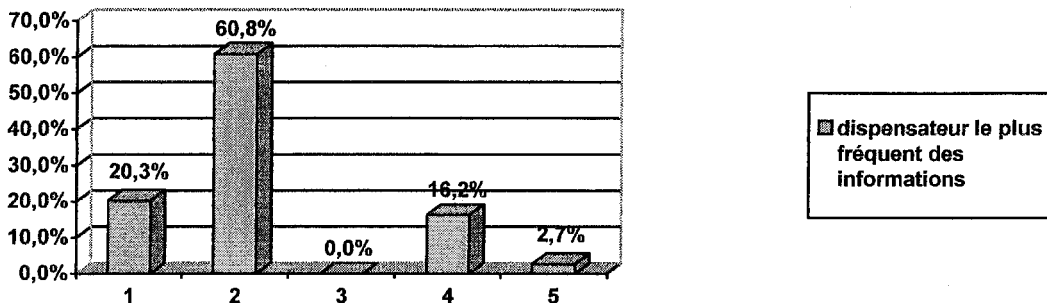
La perception d'avoir déjà reçu de l'information n'a pas d'influence sur l'observance des patients de cet échantillon.

- Les patients qui ont reconnu avoir reçu de l'information ont été interrogés sur la **circonstance de dispensation de cette information** : cette information leur a-t-elle été dispensée spontanément, ou suite à leur demande ?



Dans cet échantillon, plus de la moitié des patients (51,4%) a reçu l'information sans en avoir fait la demande, de façon spontanée de la part du dispensateur de cette information. Cela révèle un réel effort d'information et d'éducation entrepris par le personnel médical. L'autre moitié (48,6%) l'a reçue après en avoir fait la demande.

- On a ensuite recherché quel était le **plus fréquent dispensateur de ces informations**.



1- Un psychiatre.

4 Un pharmacien.

2- Un médecin généraliste.

5 Une autre personne.

3- Un infirmier.

Les médecins (généralistes et psychiatres) sont les premiers dispensateurs d'informations des patients de cet échantillon, avec un total d'environ 80%, avec 60% pour les généralistes et 20% pour les psychiatres. Les pharmaciens

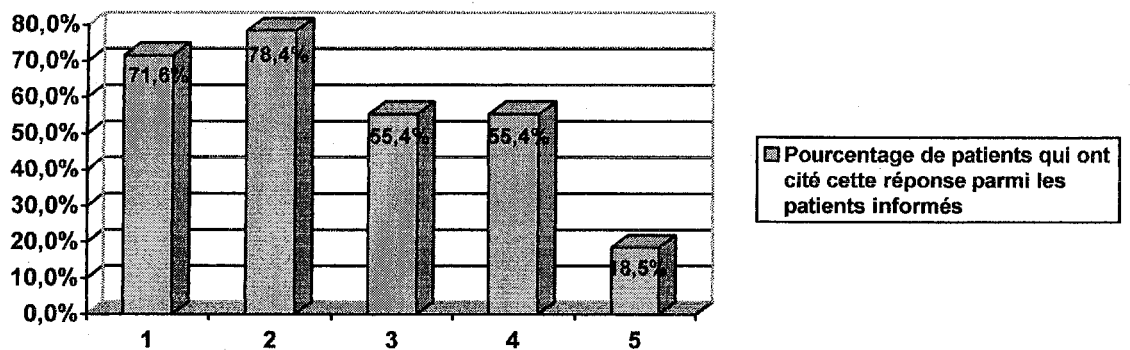
arrivent en seconde position en tant que dispensateurs d'information puisqu'ils sont cités comme principal dispensateur par 16% des patients.

Ces résultats sont en accord avec ceux de la bibliographie puisque toutes les études s'accordent sur le fait que c'est le prescripteur des médicaments qui donne le plus souvent des informations sur le traitement (38, 54, 110).

On peut toutefois s'étonner que les infirmiers n'aient jamais été cités en tant que dispensateurs d'information. Cela s'explique sans doute, au moins en partie, par le fait que les patients de mon échantillon soient suivis en soins ambulatoires.

On remarque également que les psychanalystes sont cités par deux patients, bien que ceux-ci n'aient pas bénéficié de réelle formation médicale.

- Les patients ont ensuite été interrogés sur le **contenu des informations** : ont-ils été informés sur la façon dont ils devaient prendre ces médicaments? sur les raisons de ce traitement ? sur ses effets indésirables? sur sa durée ? ou sur d'autres choses ?



- 1- Généralités, pratiques de gestion du traitement
- 2- Durée envisagée du traitement
- 3- Effets indésirables du traitement
- 4- Utilités et effets bénéfiques du traitement.
- 5- Autres contenus.

Les informations relatives aux buts du traitement sont les informations les plus fréquemment dispensées, puisqu'elles sont citées par 78.4% des patients informés.

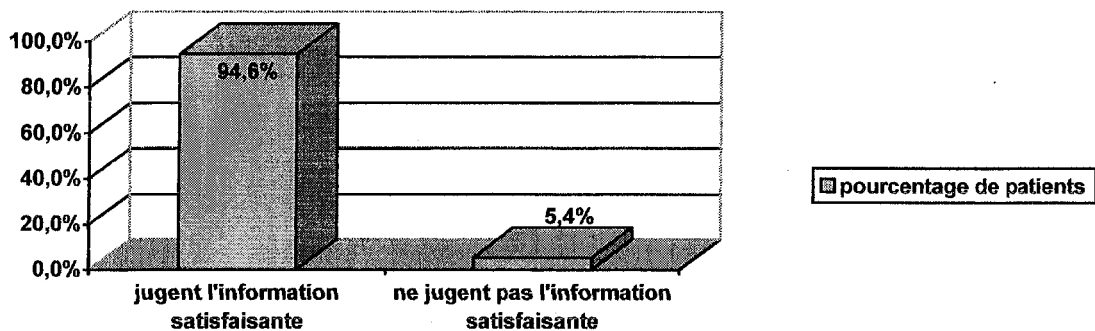
Les indications sur les modalités pratiques de gestion du traitement sont mentionnées par 71.6% des patients qui se disent informés.

Les informations concernant les effets indésirables ou la durée prévisible du traitement ont été évoquées par 55,4% des patients informés.

Par conséquent, un patient sur quatre dans cet échantillon n'a pas été informé de la façon pratique de gérer son traitement ou de ses effets bénéfiques, et un patient sur deux n'a pas reçu d'information sur ses effets indésirables ou sa durée envisagée.

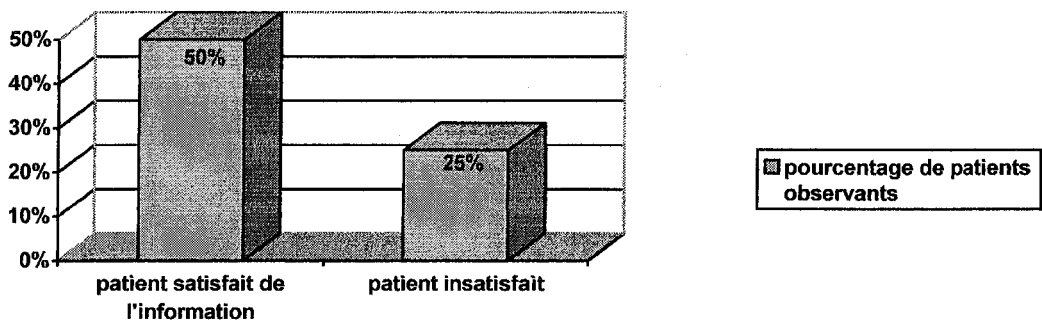
Ce résultat se rapproche de celui obtenu dans l'étude de Gasquet (54): les patients disent dans son étude avoir été informés des effets indésirables à hauteur de 47,1%, et de la durée du traitement à hauteur de 46,7%.

- Les patients qui disent avoir reçu de l'information ont ensuite été interrogés sur leur satisfaction vis à vis de cette information.



Parmi les patients qui disent avoir reçu de l'information sur leur traitement, **une très large majorité (94,6%) juge cette information satisfaisante.**

Ce pourcentage est de 66% dans l'enquête de Tempier (152), mais il prend en compte l'avis des patients qui reconnaissent ne pas avoir reçu d'information.

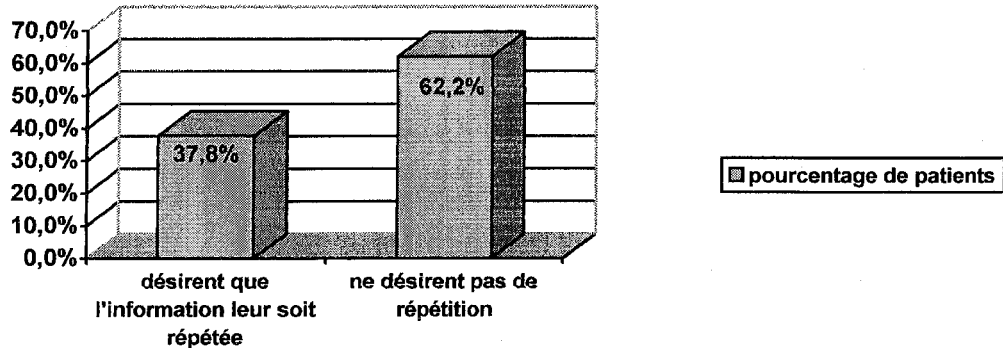


Les patients qui se disent satisfaits de l'information reçue semblent être plus observants que ceux qui s'en disent insatisfaits : 50% des patients satisfaits sont

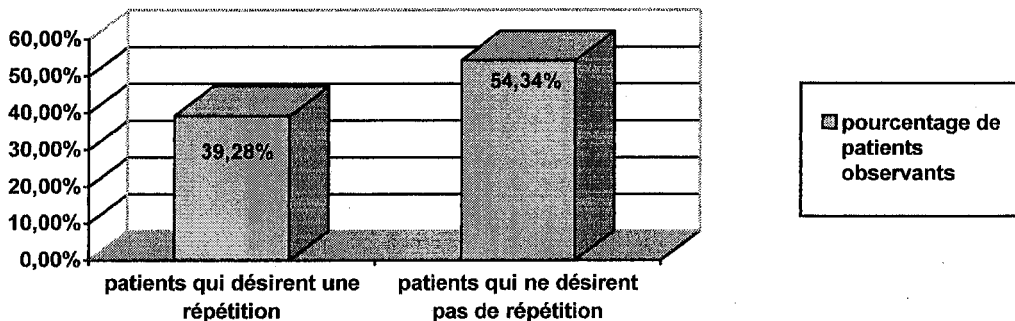
observants alors qu'ils ne sont plus que 25% à être observants lorsqu'ils n'en sont pas satisfaits.

Cependant, le test de khi deux ne peut pas être appliqué en raison de la taille trop faible de la sous population de patients non satisfaits de l'information reçue.

- Les patients qui reconnaissent avoir reçu de l'information sur leurs médicaments ont ensuite été interrogés sur **leur désir de répétition de cette information.**

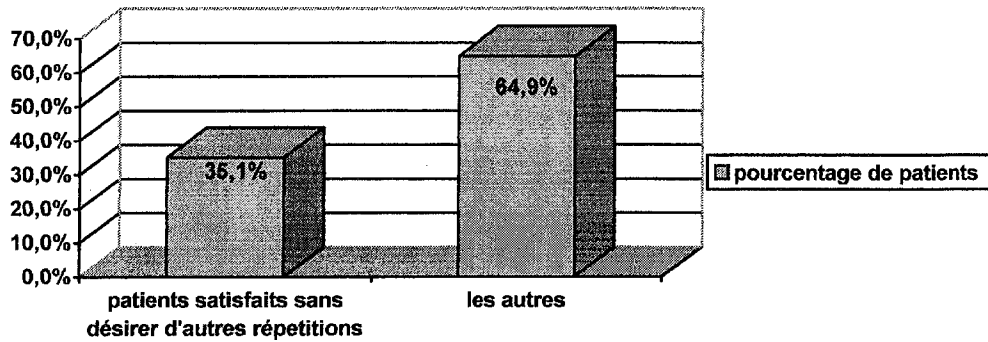


Parmi les patients qui disent avoir reçu de l'information, plus d'un tiers (37,8%) désire que cette information leur soit répétée, ce qui laisse supposer qu'ils ne pensent pas avoir intégré l'information qui leur a été dispensée.

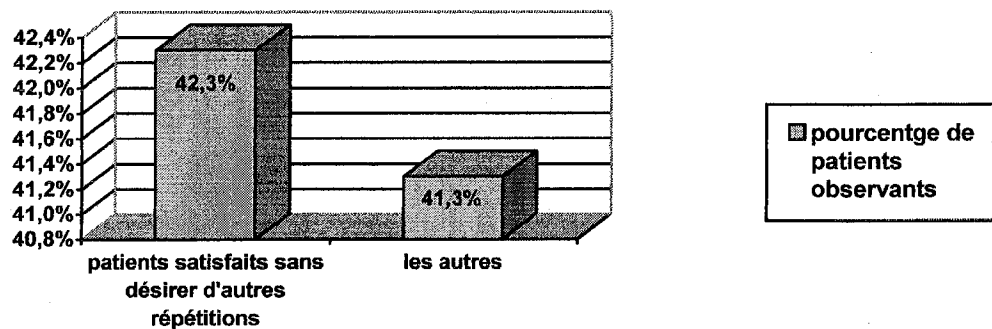


Les patients qui désirent que l'information leur soit répétée, semblent être moins observants que ceux qui ne font pas ce souhait. Mais le test de khi deux a révélé l'absence de corrélation significative entre le désir de répétition de l'information et le comportement d'observance.

Le désir de répétition de l'information n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.



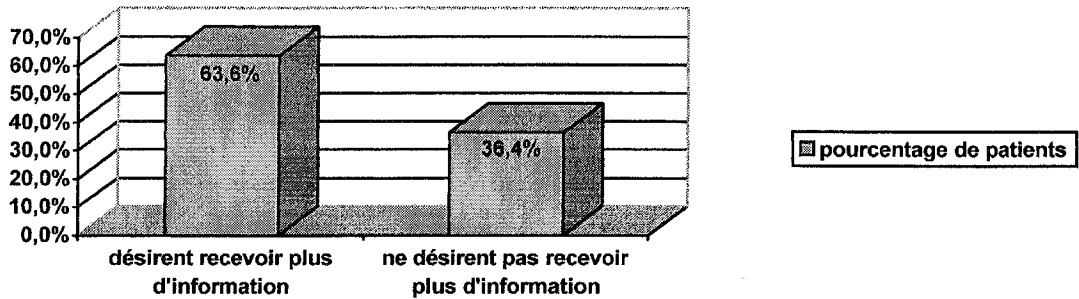
Si 94,6% des patients sont satisfaits de l'information reçue, ils ne sont plus que 35,1% à en être satisfaits sans désirer que cette information leur soit répétée. Tous les autres ont donc bien conscience de n'avoir pas intégré l'information dont ils ont bénéficié.



Etre satisfait de l'information reçue, sans désirer qu'elle soit répétée, semble favoriser l'observance des patients de cet échantillon : 42,3% des patients qui sont dans ce cas sont observants, alors qu'ils ne sont plus que 41,3% dans l'autre cas. Cependant, le test de Khi n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux sous populations.

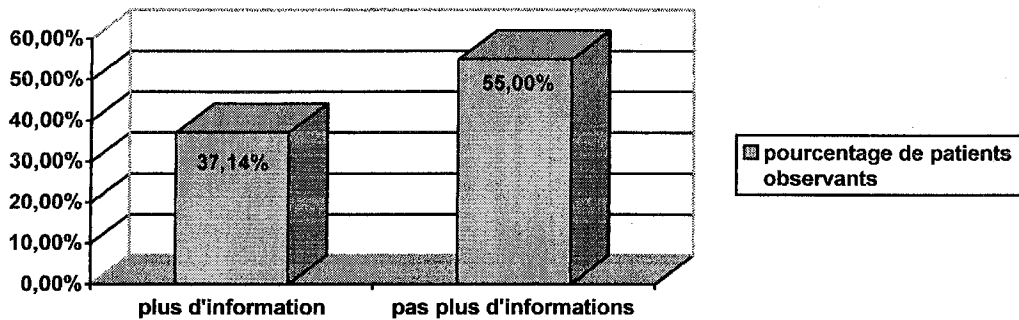
Etre satisfait de l'information reçue, sans désirer qu'elle soit répétée, n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

- Tous les patients de cet échantillon ont ensuite été interrogés sur **leur désir de recevoir plus d'information sur leur traitement.**



Dans cet échantillon, 63,6 % des patients expriment le désir de recevoir plus d'informations sur leurs médicaments. Il y a donc une forte demande d'information thérapeutique de la part du patient.

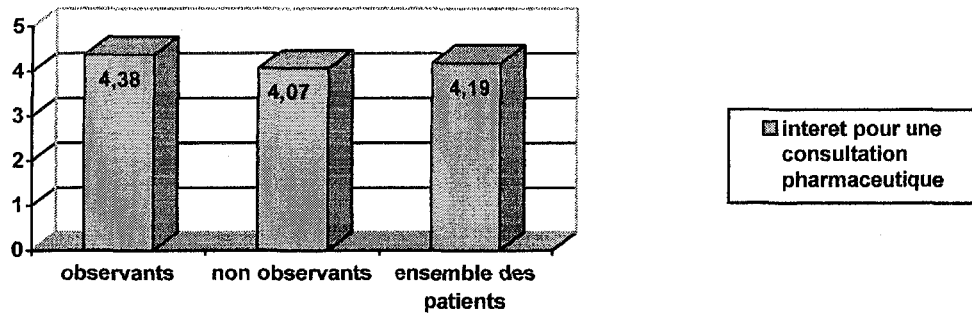
J'ai ensuite cherché une relation entre le désir de bénéficier de plus d'information sur son traitement et le comportement d'observance.



Les patients qui expriment ce désir semble être moins observants que ceux qui ne l'expriment pas dans cet échantillon. Mais le test de khi n'a pas révélé de différences significatives entre les comportements d'observance des deux sous populations.

Exprimer ce désir n'est donc pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

- Les patients qui désiraient recevoir plus d'informations sur leur traitement ont été interrogés quant à leur **intérêt pour une consultation pharmaceutique**. Pour cela il leur a été proposé de sélectionner un chiffre allant de 1 à 5 dans une échelle, le chiffre 1 correspondant à « pas du tout d'intérêt » et le chiffre 5 à « très intéressé ».



L'intérêt moyen exprimé est de 4,19 pour l'ensemble des patients, avec une moyenne d'intérêt de 4,38 pour la sous population de patients observants et de 4,07 pour la sous population de patients non observants.

Cette modalité de dispensation des informations apparaît donc intéressante aux patients, qu'ils soient ou non observants.

Le test de Student n'a pas révélé de différences significatives entre patients observants ou non. L'intérêt pour une consultation pharmaceutique n'est pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

Conclusion :

Cette enquête confirme les efforts d'information pharmacothérapeutique pratiqués par le personnel médical pour les patients suivis en ville : **les deux tiers des patients perçoivent avoir reçu des informations, et 95% de ces patients en sont satisfaits.**

Ce chiffre est cependant à nuancer car un tiers des patients souhaiterait que ces informations leur soient répétées, ce qui met en évidence l'inefficacité de ces informations. De nombreux efforts d'informations restent donc à faire.

Cette enquête met également en évidence la forte demande d'information des patients : **deux tiers d'entre eux souhaiteraient avoir plus d'information sur leur traitement.**

2.4. Connaissances acquises par les patients sur leurs médicaments antidépresseurs.

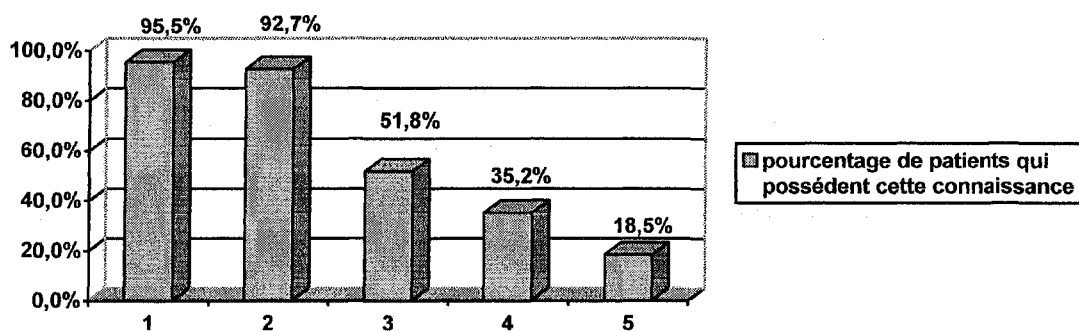
L'intérêt de dispenser une information est d'améliorer les connaissances de ceux qui en bénéficient. Pour cela, il faut que les patients puissent intégrer ces informations. Afin de le vérifier, j'ai essayé d'évaluer le niveau de connaissance des patients de mon échantillon. Ces connaissances concernent trois secteurs : les connaissances techniques, les connaissances pragmatiques, et les connaissances idéologiques.

Aujourd'hui, la littérature reconnaît unanimement l'acquisition de ces connaissances comme un facteur déterminant de l'observance (38, 54).

2.4.1. Les connaissances techniques.

Une certaine connaissance technique de son traitement médicamenteux doit permettre au patient de lui faire correspondre le nom de ses médicaments avec les principaux effets bénéfiques et effets indésirables. L'acquisition de ces connaissances est citée par la littérature comme un facteur important d'une bonne observance (38, 54).

J'ai interrogé les patients de mon échantillon sur ces connaissances à travers les questions 1 et 8.

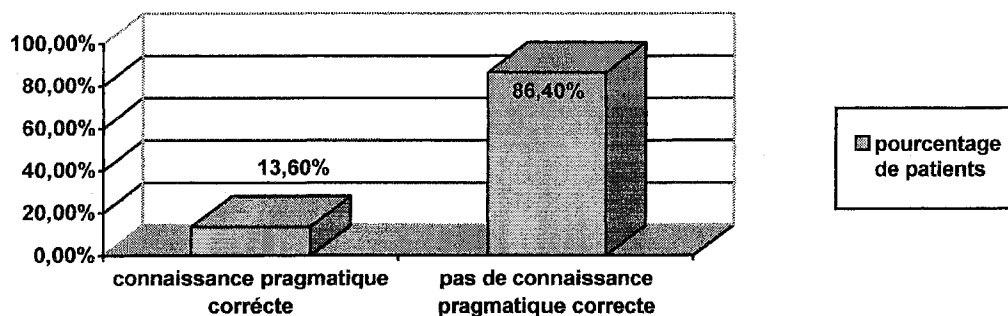


- 1- Connaissance du nom des médicaments psychotropes.
- 2- Connaissance de la posologie des médicaments psychotropes.
- 3- Connaissance de l'effet thérapeutique de son antidépresseur.
- 4- Connaissance de l'effet thérapeutique de l'ensemble des médicaments.
- 5- Connaissance d'au moins deux effets indésirables pertinents.

Si la connaissance du nom et de la posologie des médicaments psychotropes des patients de cet échantillon se révèle très satisfaisante (respectivement 95 et 92%), la connaissance de l'effet thérapeutique de l'antidépresseur est assez décevante : la moitié des patients de cet échantillon ne le connait pas.

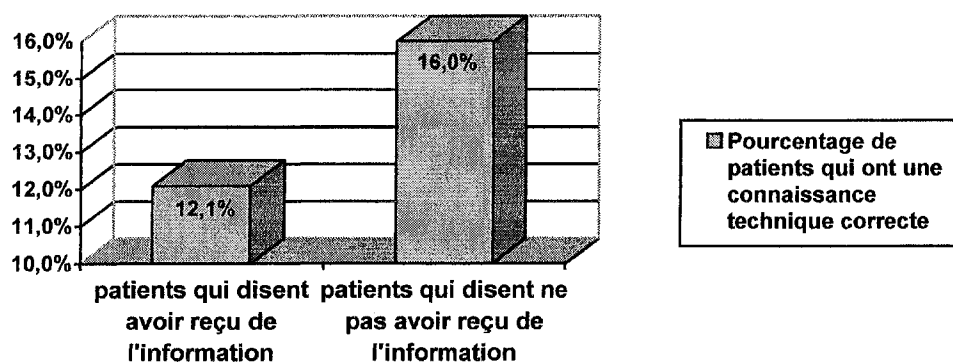
En ce qui concerne les effets indésirables de leur traitement antidépresseur, leurs connaissances s'avèrent encore plus insuffisantes : seulement un patient sur cinq est capable de citer deux effets indésirables liés à son traitement.

J'ai considéré qu'un patient avait acquis **une connaissance technique correcte** lorsqu'il connaissait le nom de son antidépresseur, son effet thérapeutique, ainsi que deux de ses effets indésirables.



Seulement 13,6% des patients de cet échantillon possèdent une connaissance technique correcte.

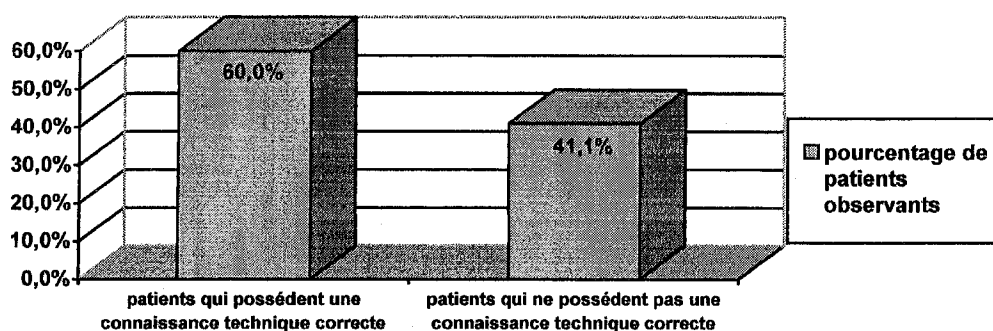
- Afin de vérifier l'efficacité de l'information dispensée, j'ai cherché une corrélation entre l'information reçue et les connaissances techniques acquises.



L'information ne semble pas favoriser l'acquisition de connaissances techniques : si 16% des patients qui disent ne pas avoir reçu de l'information possèdent une connaissance technique correcte, ils ne sont plus que 12,1% lorsqu'ils disent avoir reçu de l'information. Mais le test de Khi deux ne révèle pas de corrélation significative entre l'information reçue et les connaissances techniques acquises.

Cette absence de corrélation entre information reçue et connaissance acquise souligne le défaut d'intégration de cette information par les patients et témoigne donc de son inadaptation. L'information reçue par les patients n'a pas été efficace.

- J'ai recherché une corrélation entre l'acquisition d'une connaissance technique correcte et l'observance.



Une connaissance technique correcte semble augmenter l'observance : 60% des patients qui possèdent une connaissance technique correcte sont observants, alors qu'ils ne sont plus que 41,5% à être observants lorsqu'ils ne possèdent pas une connaissance technique correcte.

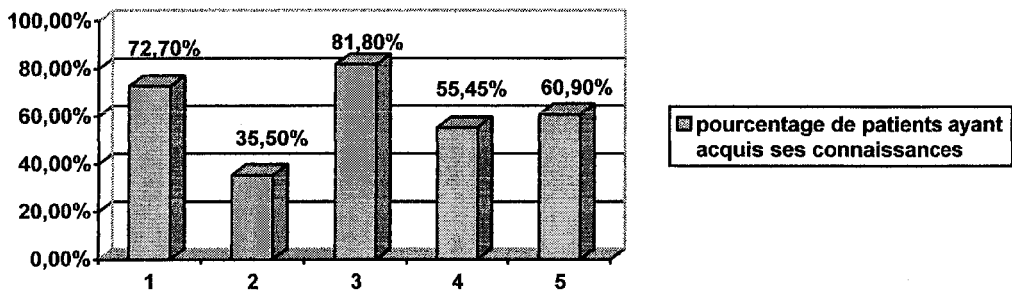
Mais là encore, le test de Khi deux a révélé l'absence de corrélation significative entre l'observance et les connaissances techniques acquises.

Les connaissances techniques ne constituent donc pas un facteur déterminant de l'observance. Ce type de connaissance n'apparaît pas déterminant pour améliorer le comportement d'observance des patients.

2.4.2. Les connaissances pragmatiques.

Une bonne connaissance pragmatique de son traitement antidépresseur doit permettre au patient de connaître les modalités de gestion lui offrant une efficacité optimale.

Les patients ont été interrogés sur les diverses notions de ces modalités de gestion : Connaissent-ils la nécessité d'une prise régulière de leur antidépresseur ? Connaissent-ils les limites de fluctuations de l'observance ? Connaissent-ils la conduite à tenir en cas d'oubli ? Et enfin, connaissent-ils l'existence d'un délai du traitement ainsi que sa nécessité de consolidation ?



- 1- Connaissance de la nécessité d'une prise régulière pour assurer l'efficacité de l'antidépresseur.
- 2- Connaissance des limites de fluctuation de l'observance.
- 3- Connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli.
- 4- Connaissance de l'existence d'un délai du traitement.
- 5- Connaissance de la nécessité de consolidation du traitement.

81,8% des patients de mon échantillon connaissent la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise de médicament et 72,7% savent qu'une prise régulière est nécessaire afin que l'antidépresseur soit efficace. Mais seulement 55,4% des patients connaissent les contraintes liées au délai d'action du traitement, et 60,9% les contraintes liées au délai de consolidation du traitement.

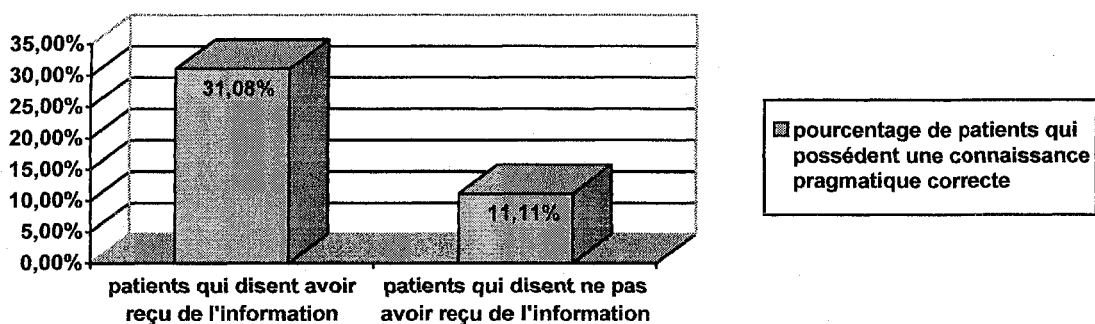
Les patients de mon échantillon sont seulement 39% à connaître les limites de fluctuation d'une bonne observance.

J'ai considéré qu'un patient a **une connaissance pragmatique correcte**, lorsqu'il connaît l'ensemble des notions liées à une efficacité idéale de son

traitement : nécessité de prise régulière, conduite à tenir en cas d'oubli, nécessité d'un délai du traitement, et nécessité de consolidation du traitement.

Seulement 24,54% des patients de cet échantillon possèdent une connaissance pragmatique correcte.

- Afin de vérifier l'efficacité de l'information dispensée sur l'acquisition des connaissances pragmatiques, j'ai cherché l'existence d'une corrélation entre ces deux variables.



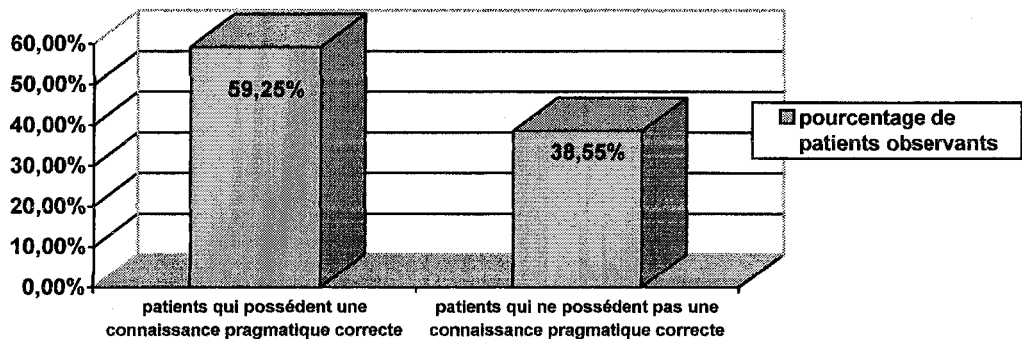
Avoir reçu de l'information semble augmenter les connaissances pragmatiques : 31,08% des patients qui disent avoir reçu de l'information possèdent une connaissance pragmatique correcte, alors qu'ils ne sont plus que 11,11% lorsqu'ils disent ne pas avoir reçu de l'information.

	Patient qui dit avoir reçu de l'information		Patient qui dit ne pas avoir reçu de l'information		Total	
	effectifs	pourcentage	effectifs	pourcentage	effectifs	Pourcentage
Patients qui possèdent une connaissance pragmatique correcte	23	31.08	4	11.11	27	24.54
Patients qui ne possèdent pas une connaissance pragmatique correcte	51	68.91	32	88.89	83	75.45
total	74		36		110	

Le test de Khi deux a montré l'existence d'une liaison statistiquement significative entre le fait d'avoir reçu de l'information sur son traitement et posséder une connaissance pragmatique correcte, avec $p=0.022$.

L'information reçue par les patients apparaît donc efficace sur l'acquisition des connaissances pragmatiques.

- J'ai ensuite recherché une corrélation entre l'acquisition de connaissances pragmatiques correctes et l'observance.



En croisant la variable de l'observance avec celle de la connaissance pragmatique, **il se dégage une tendance selon laquelle la connaissance pragmatique augmente l'observance** : 59,25% des patients qui possèdent une connaissance pragmatique correcte sont observants alors qu'ils ne sont plus que 38,55% à être observants lorsqu'ils ne possèdent pas de connaissances pragmatiques correctes.

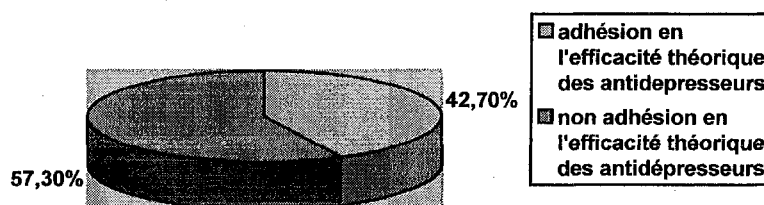
Cependant, le test de Khi deux n'atteint pas la significativité.

Les connaissances pragmatiques ne sont donc pas un facteur déterminant de l'observance des patients de cet échantillon.

2.4.3. Les connaissances idéologiques.

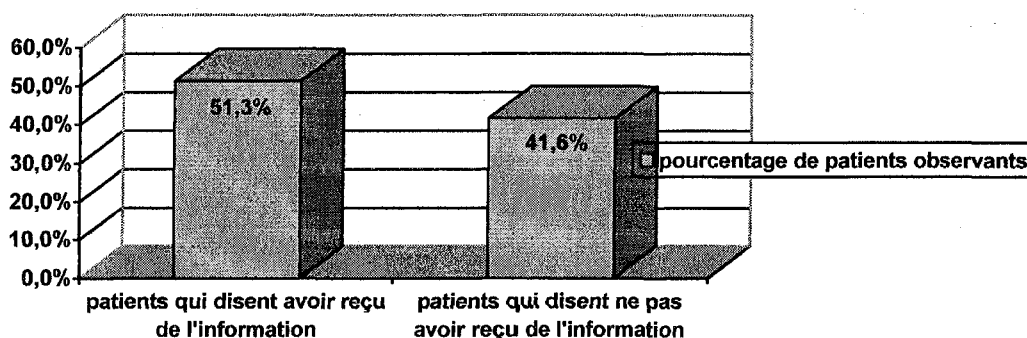
Les connaissances idéologiques favorables concernent des connaissances qui traduisent la confiance du patient en ses médicaments antidépresseurs.

Seulement 42,7% des patients de mon échantillon adhèrent **en l'efficacité théorique des antidépresseurs.**



J'ai considéré que les patients adhéraient en l'efficacité théorique de leur antidépresseur lorsqu'ils ont coché une intensité supérieure à 3 sur une échelle allant de 1 à 5 (1 correspond au sentiment qu'une personne qui prend des antidépresseurs a de très faibles chances de guérir grâce à ses médicaments, et 5 qu'elle a de très fortes chances de guérir grâce à eux).

- Afin de vérifier l'efficacité de l'information, j'ai recherché une corrélation entre une forte croyance en l'efficacité théorique et le sentiment d'avoir reçu de l'information.

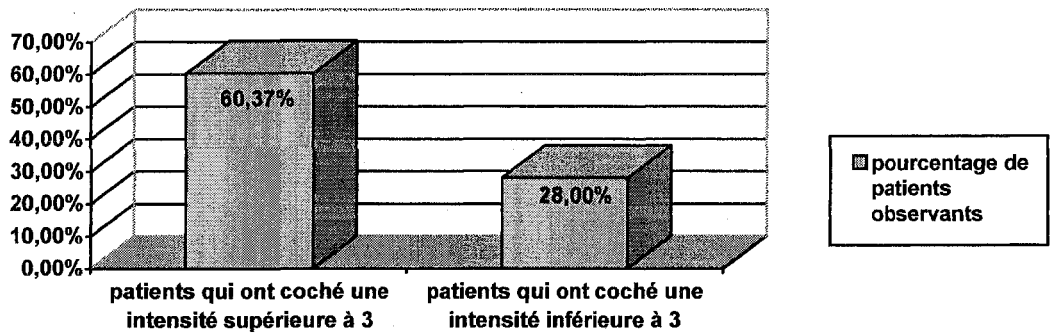


Avoir reçu de l'information semble augmenter la croyance dans l'efficacité théorique des antidépresseurs : 51,3% des patients qui ont reçu de l'information ont coché une intensité supérieure à 3, alors que ceux qui n'en

ont pas reçu ne sont que 41,6% à avoir montré la même confiance. Mais le test de khi deux n'a pas révélé de différences significatives entre ces deux sous populations.

L'information reçue n'est donc pas efficace sur ce type de connaissance.

- J'ai cherché une corrélation entre l'adhésion en l'efficacité théorique des antidépresseurs et une bonne observance.



Adhérer en l'efficacité théorique des antidépresseurs semble augmenter le comportement d'observance : 60,37% des patients qui ont coché une intensité supérieure à 3 sont observants alors que ceux qui ont coché une intensité inférieure à 3 sont observants à seulement 28%.

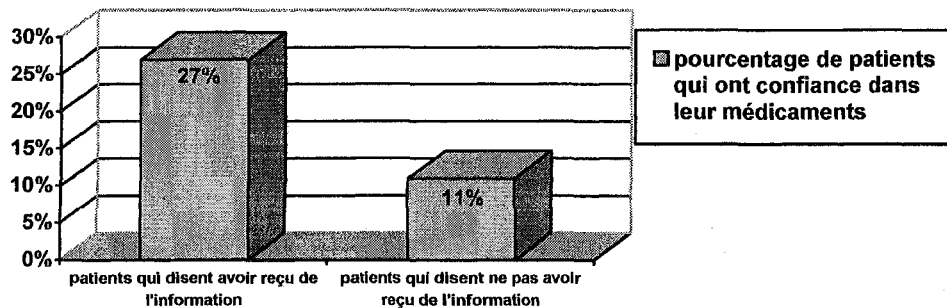
	Observants		Non observants		Total	
	Effectifs	pourcentage	effectifs	pourcentage	effectifs	pourcentage
Patients ayant coché une intensité supérieure à 3	32	66.6	21	33.8	53	47.2
Patients ayant coché une intensité inférieure ou égale à 3	16	33.3	41	66.2	57	51.8
Total	48		62		110	

Le test de Khi deux révèle une corrélation statistiquement significative entre une bonne adhésion en l'efficacité théorique et l'observance avec $p = 0,001$.

Ce type de connaissance apparaît donc déterminant sur l'observance.

- L'absence d'adhésion en des croyances négatives permet de faire confiance à ses médicaments. Afin d'évaluer l'attitude des patients face à ce comportement, il leur a été proposé d'adhérer à chacune des croyances négatives les plus fréquemment retrouvées concernant leur médicament : ont-ils peur de devenir dépendant de leur traitement, ont-ils peur qu'ils les intoxiquent ? ont-ils peur qu'ils les empêchent d'être eux-mêmes ? ont-ils peur qu'ils empêchent leur organisme d'apprendre à se défendre contre la dépression ? ont-ils d'autres peurs ?

Les patients qui n'ont adhéré en aucune contrainte et qui se sont eux même déclarés en confiance vis à vis de leurs médicaments ont été considérés en confiance. Une attitude de confiance vis à vis des médicaments est un facteur significativement lié à une bonne observance. Afin de vérifier l'efficacité de l'information sur ce type de connaissance, j'ai cherché une relation entre l'information reçue et la confiance dans les médicaments antidépresseurs.



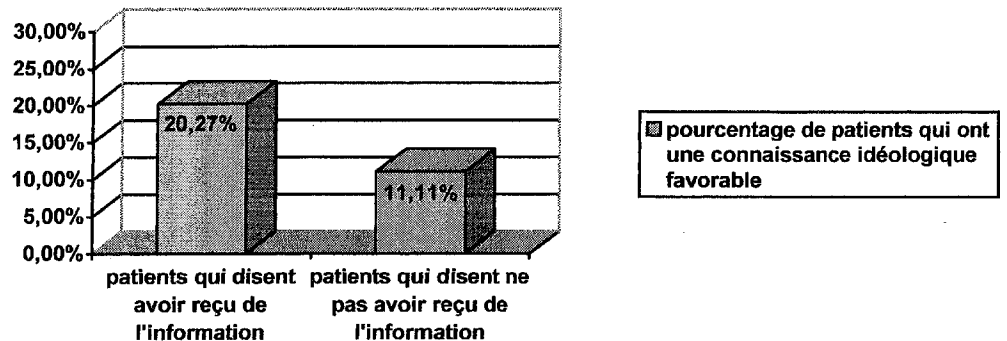
Avoir reçu de l'information sur son traitement semble augmenter la confiance vis à vis de ses médicaments : 27% des patients qui ont reçu de l'information sont confiants par rapport à leurs médicaments, alors qu'ils ne sont plus que 11% à l'être lorsqu'ils n'ont pas reçu d'information.

Mais le test de Khi a mis en évidence l'absence de corrélation significative entre ces deux variables.

L'information reçue n'est pas efficace sur ce type de croyances.

J'ai considéré qu'un patient avait acquis **une connaissance idéologique favorable** lorsqu'il reconnaît l'efficacité théorique de ses antidépresseurs et qu'il n'adhère à aucune croyances négatives les concernant.

Seuls 19 patients de cet échantillon, soit seulement 17,3%, ont montré de telles dispositions à l'égard de leur traitement antidépresseur.

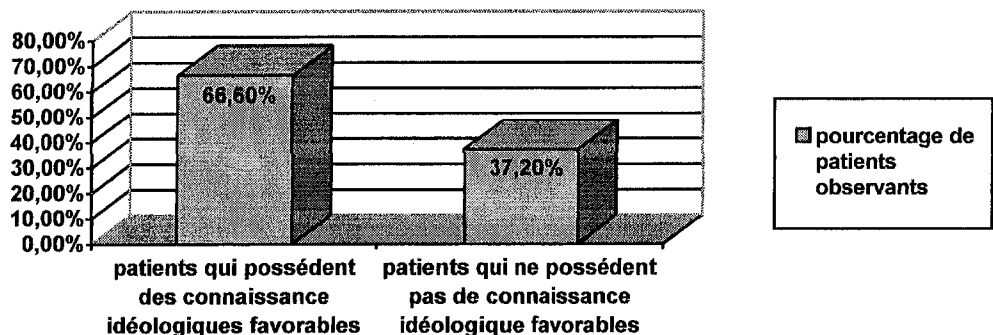


L'information reçue semble favoriser l'acquisition d'une connaissance idéologique favorable : 20,27% des patients qui ont reçu de l'information font preuve d'une connaissance idéologique favorable alors qu'ils ne sont plus que 11,11% lorsqu'ils n'ont pas reçu d'information.

Mais le test de khi a mis en évidence l'absence de corrélation significative.

L'information n'est pas efficace sur ce type de connaissance.

- J'ai enfin recherché l'existence d'une corrélation entre l'acquisition d'une connaissance idéologique favorable et l'observance médicamenteuse.



Avoir une connaissance idéologique favorable semble influencer positivement sur l'observance : 66,6% des patients qui ont une connaissance idéologique favorable sont observants alors qu'ils ne sont plus que 37,2% à être observants lorsqu'ils n'ont pas de connaissance idéologique favorable.

	Observants		Non observants		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Patients possédant une connaissance idéologique favorable	16	33.33	3	5.35	24	21.81
Patients ne possédant pas une connaissance idéologique favorable	32	66.67	53	94.64	86	78.18
Total	48		56		110	

Le test de Khi deux a révélé une corrélation statistiquement très significative entre l'acquisition d'une connaissance idéologique favorable et l'observance médicamenteuse ($p=8.882.10^{-5}$).

Donc c'est ce type d'informations qu'il est primordial de permettre aux patients d'acquérir, pour améliorer leur comportement d'observance. Mais ce type d'information est très difficile à transmettre de façon efficace. Ce résultat laisse suggérer que, pour réussir à améliorer le comportement d'observance des patients de façon vraiment efficace, il faudrait mettre au point une action éducative suffisamment subtile, profonde et psychologique pour parvenir à modifier ces préjugés sociaux, et donner confiance aux patients dans leur médicaments.

Il ne faut pas une simple information mais un processus d'éducation.

Conclusion :

Cette enquête sociologique menée chez 110 patients traités par antidépresseurs révèle chez eux un taux d'observance qui ne dépasse pas 44%.

Elle a également permis d'analyser l'impact réel d'une vingtaine de facteurs mentionnés dans la littérature comme susceptibles d'influencer ce comportement.

Les facteurs objectivables n'apparaissent pas influencer sur l'observance.

Parmi les facteurs liés à la perception subjective de la maladie, une forte attribution de sa causalité à des événements extérieurs, et une faible attribution à la solution antidépresseur pour y remédier, favorisent une mauvaise observance.

Plusieurs facteurs liés à la perception subjective du patient vis à vis de son traitement médicamenteux apparaissent également déterminants : croire en l'efficacité théorique des antidépresseurs, en avoir personnellement éprouvé l'efficacité, avoir confiance dans ces médicaments et n'adhérer à aucune croyances négatives le concernant, gérer facilement la contrainte de penser à prendre quotidiennement ses médicaments et accepter la possible durée au long cours du traitement antidépresseur.

Enfin, si l'environnement socio-familial du patient semble peu influencer sur son observance, la relation que le patient entretient avec son médecin apparaît importante. La qualité d'écoute, d'explication et de concertation développée par le médecin au cours de sa consultation influe de façon significative sur l'observance médicamenteuse de ses patients. Le degré de confiance que le patient accorde aux décisions médicales de son médecin est également un facteur déterminant.

Cette enquête a également permis de mettre en évidence les efforts d'information pharmacothérapeutique pratiqués par le personnel médical : les deux tiers des patients de mon étude perçoivent avoir reçu des informations sur leur traitement antidépresseur, et 94,6% de ces patients en sont satisfaits.

Cependant, plus d'un tiers (39,2%) des patients qui disent avoir reçu de l'information souhaiteraient que ces informations leurs soient répétées. L'information dispensée n'a alors pas été efficace.

L'inefficacité de l'information est accentuée par l'étendue des lacunes de ces patients. Seulement 13,6% des patients possèdent une connaissance technique correcte (évaluée par la connaissance du nom de l'antidépresseur, de son effet thérapeutique, et de deux de ces effets indésirables). 24,5% d'entre eux ont pu acquérir une connaissance pragmatique correcte (évaluée par la connaissance des modalités de gestion offrant une efficacité optimale du traitement). Et seuls 17,3% des patients ont une connaissance idéologique favorable (évaluée par leur reconnaissance de l'efficacité théorique des antidépresseurs et leur absence d'adhésion en une croyance négative en ces médicaments).

De plus, si l'information dispensée montre une tendance à favoriser l'acquisition de connaissances techniques, pragmatique et idéologique correctes, cette corrélation n'atteint jamais la significativité, ce qui souligne l'inadaptation pédagogique du mode de dispensation de cette information.

De nombreux efforts d'informations restent donc à faire

Enfin, cette enquête a permis de mettre à jour la forte demande d'information qui émane des patients. Ils sont 63,6% à désirer plus d'information sur leurs médicaments. Lorsqu'on les interroge sur leur intérêt pour une consultation pharmaceutique, celle-ci se révèle être de 4,13 sur une échelle de 1 à 5, ce qui témoigne d'un grand intérêt général.

THESE SOUTENUE PAR Valérie ALABEATRIX

Titre : L'observance médicamenteuse des patients sous antidépresseurs : une enquête en officine.

CONCLUSION :

La dépression doit être considérée comme une priorité en terme de santé publique : l'OMS recense chaque année plus de 100 millions de cas de maladies dépressives dans le monde. Il s'agit de la plus fréquente des maladies psychiatriques. Associées à une morbidité et une mortalité accrue par différentes affections somatiques, elles sont l'une des principales causes d'incapacité dans le monde, et la huitième cause de décès de la population française.

Comme les autres pathologies, la dépression est confrontée à ce qui est en passe de devenir le problème le plus important auquel la médecine moderne doit faire face en vue de pouvoir bénéficier des progrès scientifiques accomplis : l'inobservance médicamenteuse. La classe thérapeutique des antidépresseurs, constituant le principal traitement médicamenteux des troubles dépressifs, est pourtant caractérisée par la nécessité d'une bonne observance en vue d'un effet thérapeutique optimal.

L'enquête sociologique mise en œuvre dans ce travail auprès de 110 patients consommant des antidépresseurs et fréquentant des pharmacies de ville révèle chez eux un taux d'observance qui ne dépasse pas 44%.

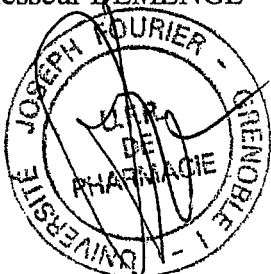
En permettant d'analyser l'impact sur ce comportement de plus d'une vingtaine de facteurs, elle met en évidence que le moyen le plus efficace en vue d'une amélioration favorable du comportement d'observance est la restauration de la confiance des patients à l'égard de leurs médicaments.

De plus, les résultats de l'enquête révèlent un réel effort d'information entrepris par le personnel médical (deux tiers des patients reconnaissent avoir reçu de l'information sur leur traitement), mais aussi les profondes lacunes des connaissances de ces patients sur leurs médicaments, soulignant l'inadaptation de cette information pharmacothérapeutique. Les attentes des patients vis à vis de cette information sont pourtant particulièrement vives : les deux tiers (63,6%) désireraient en bénéficier davantage !

Le pharmacien officinal trouve ici un rôle primordial à jouer. Dégagé du rôle de prescripteur, le patient est enclin à lui exprimer ses interrogations et ses doutes. De par la crédibilité professionnelle de ses connaissances et la position objective qu'il occupe aux yeux des patients, la dispensation de conseils avisés et pertinents sur le traitement peut lui permettre de restaurer la confiance du patient en ces médicaments.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 22 Septembre 2002

Le DOYEN
Professeur DEMENGE



LE PRESIDENT DE LA THESE
Professeur CALOP

A large, stylized handwritten signature in black ink, positioned over the text "LE PRESIDENT DE LA THESE" and "Professeur CALOP".

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBAR M, CASTELNEAU D.
Dépression et conduites suicidaires. Paris : PIL, Neuilly-sur-Seine : ADRIX, 1994.
2. ABRAMS R.
Electroconvulsive therapy. Oxford University Press, second edition, 1992, 340 pages.
3. ALLILAIRE F.
« Dépressions masquées : du masque somatique au masque comportemental des troubles de l'humeur », séminaire hospitalier. Paris, 19-26 Mai 1994.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.
The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging. Convulsive therapy, 1990; 6(2): 85-120.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.
Psychiatric guidelines for major depressive disorder in adults. Am Fam Phys, 1995;48:1312-3.
6. AVERY D, LUBRANO A.
Depression treated with imipramine and ECT: the De Carolis study reconsidered. Am J Psychiatry, 1979; 136: 559-562.
7. BALINT M, ORNSTEIN PH, E BALINT.
La psychothérapie focale. Paris, Payot, 1975; 214 pages.
8. BARBEAU G, GUIMOND J, MALLET L.
Médicaments et personnes âgées. St. Hyacinth, Quebec, 1991.
9. BAUDIER F, DRESSEN C, ALIAS F.
Baromètres santé 1992. Vanves : Comité Français d'Education à la santé, 1992.
10. BECK AT.
Cognitive therapy: A 30-year retrospective. Annuals Series of European Research in Behaviour Therapy. Amsterdam, Swets and Zeitlinger, 1991;1:13-28.
11. BECK AT, RUSH AJ, SHAW BF, EMERY G.
Cognitive therapy of depression. New-York, Guilford Press, 1979; 425 pages.
12. BECKER MH, MAIMAN LA.
Sociobehavioral Determinants on Compliance with health and Medical Care Recommendations; Medical Care, 1975; 13, 1:10-24.

13. BERTIER N.
Les techniques d'enquête : méthodes et exercices corrigés. Ed Armand Colin, série Sociologie, Paris, 1998.
14. BLACKBURN IM, COTTRAUX J.
Thérapie cognitive de la dépression. Paris, Masson, 1988.
15. BOND WS, HUSSAR DA.
Detection methods and strategies for improving medication compliance. Am J Hosp Pharm 1991 ; 48:1978-88.
16. BONIN B, VANDEL S.
Interactions médicamenteuses et nouveaux antidépresseurs. Thérapie 1995 ; 50 ; 229-236.
17. BONNET F, BRECHOTEAU S, BOUIN V, BRET P, BRET MC.
Le point sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Le pharmacien hospitalier 1997 ; 32 (129) ; 27-37.
18. BORDENAVE-GABRIEL C.
Observance médicamenteuse et information psychiatrique en psychiatrie : une stratégie d'intervention pour le pharmacien clinicien. 2000. 228 pages.
19. BOURIN M.
Les antidépresseurs. Thérapeutiques Psychiatriques. Ed Hermann, Paris, 1995, 1243 pages.
20. BOURIN M, SLEIMAN N.
La non-adhésion au traitement médicamenteux. Psychologie Médicale 1987 ; 19, 7 : 1013-1020.
21. BRITTEN N.
Communication: the key to improve compliance. Prescriber 1998 ; 9, 10: 27-31.
22. CAMBELLE LK, ROBINSON LM, SKAERTL et al.
Depression: interventions and their effectiveness. Dis Manag Health out comes 1997; 2:223-37.
23. CHABROL H.
La dépression de l'adolescent 2^o édition. Paris : Presse universitaire de Francs, 1991.
24. COHEN-BROOK.
Troubles dépressifs de l'enfant. Frizon Roche 1996.
25. COLOMES M, RISPAIL Y, BERLAN et al.
Consommation médicamenteuse d'une population de retraités. Thérapie 45. 1990.
26. CONCENCUS CONFERENCE.
Electroconvulsive therapy. Arch Gen Psychiat, 1991, 48:1013-1021.

27. CONSTANT J.

Dépression et adolescence. Paris : PIL, Neuilly sur Seine : ADRIX, 1993.

28. COULTER D.

Interaction with fluoxétine and other SSRIs. Prescriber Update 1997 ; 14 : 24-28.

29. COUSTEIX JD.

La dépression en France : coût pour les organismes financeurs. Psychiatrie magazine, 1993 ; numéro spécial 23 : 4-13.

30. DAVIS MS.

Variation in patient's compliance with doctor's orders: medical practice and doctor patient interaction. Psychiat Med 1971; 2 :31-35.

31. DE BOER TH, RUIGT SF.

The selective alpha2-adrenoreceptor antagonist mitrazipine enhances noradrenergic and 5-HT1A mediated serotonergic neurotransmission. CNS Drugs 1995; 4 (suppl.1), 29-32.

32. DE BOER TH.

The pharmacologic profile of mirtrazipine. Journal Clin Psychiatry 1996; 57 (suppl. 4), 19-25.

33. DE BOER TH, RUIGT SF, BERENDSEN HHG.

The alpha2-selective adrenoreceptor antagonist Org 3770 (Mitrazipine, Remeron®) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. Human Psychopharmacology, 10, S107-S-118.

34. DE SMET Y.

Indications des nouveaux antidépresseurs à la lecture de la CIM-10 : Questions farfelues ou avenir de la psychiatrie ? Encéphale, 1997 ; 23 : 77-78.

35. DELGADO P.

Approaches to the enhancement of patient adherent to antidepressant medication treatment. Journal clinic of Psychiatry, 2000; 61(suppl 2): 6-9.

36. DEMYTTENAERE K, VAN GANSE E, GREGOIRE J et al.

Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. Int Clin Psychopharmacol, 1998 ; 13:11-17.

37. DEMYTTENAERE K.

Noncompliance with antidepressants: who is to blame? Int Clin Psychopharmacol 1998; 13 (suppl 2): S 19-25

38. DEMYTTENAERE K.

Compliance during treatment with antidepressants. Journal of Affective Disorders, 1997; 43:27-39.

39. DEPRESSION GUIDELINE PANEL.

Depression in primary care: vol. 1 Detection and diagnosis. Clinical practice guideline, number 5.

40. DI MATTEO MR, HAYS RP, GRITZ ER, et al
Patients adherence to cancer control regimens: scale development and initial validation. *Psychological Assesment*, 1993 ; 5,1:102-112.
41. DI MATTEO MR.
Enhancing patient adherence to médical recommandations. *JAMA*, 1994 ; 271,1:79.
42. DOAZAN J.
Facteurs influençant la compliance. *Info traitements*, 1997 ; 52 : 13.
43. DOBSON KS.
Ameta analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol*, 1989, 57 : 414-419.
44. DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments 18ème édition Paris : Maloine, 1998.
45. DSM IV.
Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1996.
46. FAWCETT J.
Compliance: definitions and issues. *Journal clin psychiatry*, 1995 ; 6: 4-8.
47. FAWCETT J, SCHEFTNER WA, FOGGL L et al.
Time related predictors of suicide in major affective disorders. *Am J Psychiatry*, 1990, 147 :11898-1194.
48. FERRERI M, BOTTERO A, ALBY JM.
Sémiologie des états dépressifs de l'adulte. Editions Techniques, *Encycl Med Chir, Psychiatrie*, 1993 ; 37-110-A-10 : 20 pages.
49. FINK M.
A trial of ECT is essential before a diagnosis of refractory depression is made. *Amsterdam J. D., Refractory depression: frontiers in research and treatment*. New York, Raven press, 1991: 87-92.
50. FRANK E
Enhancing patient outcomes: treatment adherence. *Journal Clinic of Psychiatry*, 1997; 58 (suppl 1); 11-14.
51. FRIARD D, LEYRELOUP AM, RAJABLAT M, STOLZ G, WINDISCH M.
Manque de connaissance associée à la médication : Interaction soignants/ soignés. *Recherche en soins infirmiers*, 1995 ; 42 : 87-94.
52. FRIARD D, LEYRELOUP AM, RAJABLAT M, STOLZ G, WINDISCH M.
Psychose, psychotique, psychotrope : quel rôle infirmier ? Ed hospitalière, Paris 1994.
53. GARRISON CZ, WALLER JL, CUFFA SP et all.
Incidences of major depressive disorder and dysthymia in young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997, 36 : 4,474-80

54. GASQUET I, BLOCH J, CAZENEUVE B, PERRIN E, BOUHASSIRA M.
Déterminants de l'observance thérapeutique des antidépresseurs. *L'encéphale*, 2001 ; 27 : 83-91.
55. GAY C, LEVY-ATTAR D.
L'information du déprimé et de son entourage. *L'encéphale*, 1994; 20: 237-43.
56. GEORGES C, PEVELER R, HEILIGER S, THOMPSON C.
Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br. J Clin Pharmacol* ; 2000: 50, 166-171.
57. GINESTET D.
Guide du bon usage des psychotropes. Paris : Doin Editeurs, 1997.
58. GOZLAN M.
Observance thérapeutique : l'affaire de tous. *Pharmaceutiques* 1998 ; 58.
59. GROTA LJ, YEREVANIAN BI, CUPTA K et al.
Phototherapy for seasonal major depressive disorder: effectiveness of bright light of high or low intensity. *Psychiatry Res*, 1989; 29: 29-35.
60. GUELFY JD.
L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Volume 1 Paris : Editons médicales Pierre Fabre, 1997.
61. GUELFY JD, BOYER P, CONSOLI S, OLIVIER-MARTIN R.
Psychiatrie. Paris : Presses Universitaires de France. 1987.
62. GUELFY JD, CRIQUILLON-DOUBLET S.
Dépression et syndrome anxio-dépressifs. Paris : PIL, Neuilly sur Seine : Ardix, 1992.
63. HADDJERI N, BLIER P, DE MONTIGNY C.
Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazipine. *International Clinical Psychopharmacology* 1995, 10(4), 11-17.
64. HADDJERI N, BLIER P, DE MONTIGNY C.
Effect of the alpha2-adrenoreceptor antagonist mirtazipine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 227: 861-871.
65. HAMILTON M.
Mood disorders: Clinical features. In: HI Kaplan, BJ Sadock. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1985, 1980 pages.
66. HARRY P.
Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. *Revue praticiens*, 1997 ; 47 :731-733.
67. HAYNAL A., SCHULTZ P.
Commentaires sur la non observance du traitement (compliance) et la relation médecin malade. *Méd et Hyg*, 1983 ; 41 : 3113-3121.

68. HAYNES RB, TAYLOR DW, SACKETT DL.
Compliance in health cares. Baltimore: John Hopkins Univ. Pr 1979.
69. HAYNES RB, Mc KIBBON KA, KANAM R.
Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*, 1996; 348: 383-386.
70. HAYNES RB, WANG E, MOTA DA, GOMES MA.
Critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Education and Counselling*, 1987; 10: 155-166.
71. HENRI E, BERNARD P, BRISSET CH.
Manuel de psychiatrie. Paris: Pradel, 1998.
72. HOLLON SD, NAJAVITS L.
Review of empirical studies of cognitive therapy. *American press review of psychiatry*. Washington, American psychiatric press, 1988; 7:643-666.
73. HORSENSTEIN M, DE MOUSTIER C, MARTINEAU A.
Dépression et événements de vie. Paris : PIL, Neuilly sur Seine : Ardix, 1997.
74. INSERM.
Causes médicales de décès, INSERM SC8, 1995.
75. IRWINS DS, WEITZEL W, MORGAN DW.
Phenothiazine intake and staff attitude. *Am J Psychiatry*, 1971; 127: 1631-1635.
76. ISAACS G, STAINER DS, SENSKY TE et al.
Phototherapy and its mechanism of action in seasonal affective disorder. *J Affective Disord*, 1988; 14:13-19.
77. JAJECKA JM.
Clinical issues in long term treatment with antidepressant. *J clin psychiatry*, 2000; 61(suppl2): 20-25.
78. JEFFERSON J.
Patient compliance in depression. *The American Journal of managed care*, 2000; 6: 31-37.
79. KAMPMAN D, LEHTINEN K.
Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand*:1999;100:167-175.
80. KAPER S, PRASCHAK-RIEDER N, TAUCHER J, WOLF R.
A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety*, 1997, 17;4:251-264.
81. KAPLAN HI, SADOCK BJ.
Synopsis de psychiatrie. Paris: Pradel, 1998.

82. KATON W, ROBINSON P, VON KORFF M et al.
A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry*, 1996;53:924-32
83. KATON W, VON KORFF M, LIN E et al.
Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 275:1026-31
84. KATON W, VON KORFF M, LIN E et al.
Adequation and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care*,1992;30-67-76.
85. KATON W, ROBINSON P, VON KORFF M et al.
The education of depressed primary care patient: what do patients think of interactive booklets and video? *J Fam Practice*,1997;44:562-71.
86. KELLER M.
Chronicity, relapse, recurrence, and psychosocial morbidity in severe depression and the role of maintenance treatment in severe depressive disorders. L.Grunhaus et F. Greden éd. APA Press, Washington DC, 1994;111-39.
87. KIELHOLZ P.
La dépression masquée. Masson, Paris 1973,303 pages.
88. KLERMAN GL, WEISMAN MM.
Increasing rates of depression. *JAMA*,1989;261:2229-2235
89. KOVESS V.
Epidémiologie et santé mentale. Flammarion Médecine-Science,1996:106-107.
90. KOVESS V, GYSENS S, POINSARD R, CHANOIT PF.
La psychiatrie face aux problèmes sociaux : la prise en charge des RMistes à Paris. *L'information psychiatrique*,1995;3:273-285.
91. KRESS J, HARDY P.
Information, maladie dépressive et risque suicidaire. Société médico-psychologique. *Ann. Méd-Psychol*,1999;157, IV:282-289.
92. KUPFER DJ, FRANK E, PEREL JM, et al.
Five year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*,1992; 49:769-773.
93. LABORATOIRE LILLY.
La prise en charge globale du patient déprimé. *Revue Prat. Méd. Géné*,1997;403:30-31.
94. LE PAPE A, LECOMTE T.
Prévalence et prise en charge médicale de la dépression. France 1996-1997. CREDES Paris, 1999, 60 pages.
95. Le moniteur de l'internat.

96. LEMPERIERE T.
Programme de recherche et d'information sur la dépression. Aspects évolutifs de la dépression. Paris: Masson, 1996.
97. LEMPERIERE T. Dir.
Les dépressions réactionnelles. Paris: Masson, 1997.
98. LERNER BH, GULICK RM, NEVELOFF DUBLER N.
Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1988 ; 129 (7) : 573-578.
99. Les Interactions Médicamenteuses du Vidal®.
Paris, OVP 6 Ed du Vidal 77° édition, 2001.
100. LIN EHB, VON KORFF M, KATON W et al.
The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med care*, 1995; 33:67-74
101. LOO H.
Indications de l'électrochoc. Séminaire de psychiatrie biologique, 1988-1989, Gennevilliers. Ed Med Pharmuka, 1991, 17-18: 175-205.
102. LOO H, LOO P.
Le stress permanent. Paris : Masson, 1986.
103. LOO H, GALLARDA T.
La maladie dépressive. *Dominos Flammarion* 1997 ; 23-25.
104. MAGDELEINE M.S, FOSSARD F, PETIT DE LA RHODIERE G,
GASSITA L, VERLAQUE S, CLEOSTRATE M.H, DURAND M.C.
L'épopée du Prozac®. *La revue française de psychiatrie et de psychologie Médicale* n° 15- février 1998.
105. MALAN. DH.
La psychothérapie brève. Paris, Payot, 1975, 318 pages.
106. Martindale.
« Phénelzine sulfate » the complete drug reference. 32° Ed. The Pharmaceutical press, London 1999:302-306.
107. MARTIN C.
Consommation et prescription des antidépresseurs. Données françaises et internationales. *La revue française de psychiatrie et de psychologie Médicale* n° 15- février 1998
108. MARTIN P.
La dépression : Analyse et intérêt des études médico-socio-économiques. *L'information Psychiatrique* n°4- avril 1998 ; 372-382.

109. MAZET PH, HOUZEL D.
Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Paris : Maloine, 1994.
110. MELFI C, CHAWLA AJ, CROGHAN TW et al.
The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. Arch Gen Psychiatry 1998;55: 1128-32.
111. MEYERS ED, BRANTHWARK ED.
Out patient compliance with antidepressant medication. British Journal of Psychiatry 1992; 160: 83-86.
112. MIMOUN S, CHABLY L.
Dépression et ménopause. Paris : PIL, Neuilly sur Seine : ARDIX, 1993.
113. MONTGOMERY SA.
Safety of mirtazapine: a review. International Clinical Psychopharmacology 1995, 10(4) : 37-45.
114. MONTGOMERY SA, REIMITZ PE, ZIVKOV M.
Mirtazapine versus amitryptiline in the long-term treatment of depression: a double blind placebo-controlled study. International Clinical Psychopharmacologie 1998 ; 13 (2) : 63-73
115. MONTGOMERY SA, KASPER S.
Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 1995 ; 9:33-40
116. MONTSAILLIER JF, CARLI A, DHAINAUT JF.
Précis de thérapeutique. 2^oéd. Paris : Ed Maloine, 1990.
117. MORON P, SCHMITT L.
Pédagogie de l'observance médicamenteuse. Psychologie Médicale 1991 ; 23, 6 : 682-686.
118. NOLLET D, QUENTIN D.
Les personnalités pathologiques. Paris : Masson, 1995.
119. OLIE JP, POIRIER MF, LOOH H.
Les maladies dépressives. Flammarion Médecine-Science 1995 : XXVI.
120. OLIVIER-MARTIN R.
Facteurs psychologiques, observance et résistance aux traitements antidépresseurs. L'encéphale 1986 ; 12 : 197-203.
121. PALAZZOLO J, CHABANNES JP.
La compliance : du point de vue du patient. L'information psychiatrique n°10-décembre 1998 ; 1017-1020
122. PATRIOT A. JOUVENT R.
Dépression et troubles cognitifs. Paris : PIL, Neuilly sur Seine : ARDIX, 1994.

123. PEREL JM.
Compliance during tricyclic antidepressant therapy : pharmacokinetic and analytical issues. Clin Chemistry 1988 ; 34 : 881-887.
124. PERETTI SC, WOLF MA, GARNEAU Y.
Intérêt de l'information médicale au patient institutionnalisé. Revue Can de psychiatrie 1989 ; 34, 5 : 405-412.
125. PETIT M, DOLFUS S.
Place actuelle de l'électrochoc. Confrontations psychiatriques, Spécial ed, 1989, n° spécial : 219-239.
126. PEVELER C, GEORGES C, KINMONTH AL, CAMPBELL M, THOMSON C.
Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. BJM 1999; 319: 612-615.
127. PILC A, LLOYD KG.
Chronic antidepressants and GABA "B" receptors: GABA hypothesis of antidepressant drug action. Life Sci, 1984, 35:2149-2154.
128. PRESCRIRE REDACTION.
Interaction de la fluoxétine avec les autres psychotropes. Revue Prescrire 1991 ; 11 (105) : 131-132.
129. PRESCRIRE REDACTION.
Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs inhibiteurs de la capture de la sérotonine. La Revue Prescrire juin 2000 ; Tome 20 n° 207 ; 439-446.
130. PRESCRIRE REDACTION.
Fluoxétine-Prozac®. Revue Prescrire 1990 ; 10 (93) : 55-56 + 1994 ; 14 (141) ; 323-325.
131. RAOUCOULES D, AZORIN JM.
Les troubles dépressifs. Le moniteur hospitalier 2000 ; supplément mars : 2-15.
132. REYNAUD M, COUDERT AJ.
Essai sur l'art thérapeutique- Du bon usage des psychotropes. Ed Frisson Roche, Paris, 1987.
133. RICHARD D.
Le point sur les antidépresseurs. Le moniteur hospitalier n°135- avril 2001.
134. RICHARD D, SECHTER D, SENON JL.
Thérapeutique psychiatrique. Paris: Hermann, 1995.
135. ROGUE P.
Approche pharmacologique des échecs aux traitements antidépresseurs. Nervure. Novembre 1998 ; XI ; n°8 : 51-55.

136. ROQUIER-CHARLES D.
La dépression. Actualités pharmaceutiques 1992 ; volume 297, avril- 34-35
137. ROSENTHAL NE, DACK DA, GILIN JC et al.
Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Arch Gen Psychiat, 1984, 41:72-80.
138. ROUILLON F.
Les troubles dépressifs. Guide pratique. Montrouge : J.Libbey-Eurotext, 1997
139. ROUILLON F.
Troubles psychiatriques de la grossesse et du post-partum. Revue pratique 1997 volume 47 : 1593-1595
140. ROUSSET H.
Dépression et symptôme d'une maladie organique. Paris: PIL, Neuilly sur Seine : ARDIX, 1991.
141. ROUX C, AZARIAS P.
L'envolée des antidépresseurs. Le moniteur hospitalier 2001 ; 135 : 13-22.
142. ROY I, MEYNARD JA, BERNADET R.
La lumbinothérapie. La revue française de psychiatrie et de psychologie Médicale n° 16-mars 1998 ; 17-18
143. SACKETT DL, HAYNES RB.
Compliance with therapeutic regiments. Baltimore: John Hopkins Univ. Pr 1976.
144. SALZMAN C.
Medication compliance in the elderly. Journal Clinic of Psychiatry 1995; 56:18-23.
145. SCHMITT L, ESPITALIER F, PERESSON G, LEFRANC G, MORON P.
Observance médicamenteuse en psychiatrie: l'opinion du patient. Psychologie Médicale 1990 ; 22 (6) : 521-524.
146. SCHNEIDER PB.
Propédeutique d'une psychothérapie. Paris, Payot, 1975, 350 pages.
147. SECHTER D, BONIN B, BERTSCHY G et al.
Prédiction du risque suicidaire. L'encéphale, 1991, 17 : 361-364.
148. SERRHEL SA, HOWE JT.
Predictiong medication complication in psychotic population. J Nerv Ment Dis 1993 ; 181:558-560.
149. SHEAT MT, ELKIN I, IMBER SD et al.
Cause of depressive symptoms over follow-up: findings from the National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. Arch Gen Psychiat, 1992, 49: 782-787.

150. SIMS A.
The mortality associated with depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1988 (supplément 1) : 1-14.
151. TAZAROUTRE M, CATTEAU J, FALL A, BORDET R, PARQUET PJ.
Coût de l'inobservance aux psychotropes. *Synapses* 1999 ; 154 : 27-30.
152. TEMPIER R.
Information sur le traitement médicamenteux : le point de vue des patients. *L'information psychiatrique* 1997 ; 4 : 367-373.
153. TERMAN M, QUIITKIN FM, TERMAN JS. et al.
The timing of phototherapy: effects on clinical response and the melatonin cycle. *Psychopharmacol Bull*, 1987, 2: 354-357.
154. THOMSON C, PEVELER R, STEPHENSON D, MC KENDRICK J.
Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomised comparison of fluoxetine and tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 157:3, mars 2000.
155. TRAPET P.
Antidépresseurs. *Revue pratique* 1995 volume 45 : 1696-1698.
156. TYRER P, MARSDEN C.
New antidepressant drug: is there anything new they tell us about depression? *Trends Neurosci*, 1985:427-431.
157. VIDAL 2001.
77^e édition Paris : OVP- édition du Vidal, 2001.
158. VIDON G.
La réhabilitation psychosociale en psychiatrie. Ed. Frison-Roche, Paris 1995.
159. WEHR TA, JACOBSEN FM, SACK DA et al.
Phototherapy of seasonal affective disorder: Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effect. *Arch Gen Psychiat*, 43: 870-875.
160. WEISMAN MM, KLERMAN GL.
Gender and depression. *Trends Neurosci*, 1985, 8:416-420.
161. WEISMAN MM, KLERMAN GL.
Sex differences in the epidemiology depression. *Arch Gen Psychiat*, 1977, 34:98-111.
162. WELNER P.
Dépressions. A psychobiological synthesis. New York, J Wiley and sons, 1985, 597 pages.
163. WIDLOCHER D.
Le ralentissement dépressif. Coll. Nodules, Paris, PUF, 1983, 96 pages.

164. WIRTZ-JUSTICE A, BUCHELI C, GRAW P et al.
How much light is antidepressant? *Psychiatry Res*, 1985, 17:75-77.
165. WIRTZ-JUSTICE A, BUCHELI C, SCMID AC et al.
A dose relationship in bright white light treatment of seasonal depression. *Am J Psychiatry*, 1986, 143:932-933.
166. WOODRUFF RA, GOODWIN DW, GUZE SB.
Psychiatric diagnosis. New-York-London-Toronto. Oxford University Press, 1974.
167. ZAJECKA JM.
Clinical issues in long term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 2).

ANNEXES

N° d'anonymat :

Questionnaire d'opinion Sur vos médicaments antidépresseurs

1. Quel est le nom des médicaments que vous prenez actuellement ?
Pour chacun d'entre eux, pouvez-vous remplir le tableau suivant ?

Nom	Posologie Quand et combien prenez-vous d'unités de ce médicament par jour ?	Effets thérapeutiques Pour quels effets bénéfiques de ce médicament vous l'a-t-on prescrit ?

2. Selon vous, lorsqu'une personne atteinte de dépression prend correctement ses médicaments antidépresseurs, quelles sont en moyenne les chances pour que, grâce à ces médicaments, sa dépression guérisse ?

Très faibles
chances

1

2

3

4

5

Très fortes
chances

3. Vous suivez un traitement antidépresseur pour soigner une dépression.
Depuis le début de cet épisode dépressif, pouvez-vous vous rappeler quels sont les médecins qui vous ont suivis et les médicaments antidépresseurs qu'ils vous ont prescrits ?

Dates (approximatives)	Médecin qui vous soigne (précisez s'il s'agit d'un médecin généraliste ou d'un psychiatre)	Médicaments antidépresseurs qu'il vous a prescrits	Soins à l'hôpital ou en ville
de:			
à:			
de:			
à:			
de:			
à:			
de:			
à:			

Est ce que vous aviez déjà subi d'autres épisodes dépressifs au cours de votre vie ?

- non, c'est la première fois que vous êtes soignés pour une dépression
- oui, - de quand date le précédent épisode dépressif ?
- de quand date votre premier épisode dépressif ?
- combien d'épisodes dépressifs avez vous déjà subis ?

4. Selon vous, parmi les facteurs suivants, quels sont ceux qui ont une part de responsabilité dans la survenue de votre dépression actuelle?

- ① des évènements stressants survenus dans votre vie
- ② votre "caractère", "structure psychologique"
- ③ l'installation progressive d'un déséquilibre biologique dans votre organisme
- ④ autres facteurs, précisez :

Quel pourcentage de responsabilité accordez vous à chacun de ces facteurs dans la survenue de votre dépression (le total doit égalier 100).

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

5. La dépression produit à l'intérieur de soi des manifestations pénibles et douloureuses, telles que tristesse, anxiété, apathie, trouble du sommeil, etc...

Chez vous, à quel point trouvez-vous que ces manifestations ont été pénibles et douloureuses ?

Pas du tout
pénibles et douloureuses

Très
pénibles et douloureuses

Actuellement, ces manifestations pénibles et douloureuses sont chez vous :

- toujours aussi douloureuses (vous êtes toujours dans la phase de crise) } se rapporter à la question 5a
- se sont atténuées (vous êtes dans la phase d'état) } se rapporter à la question 5b
- ont quasiment disparues (vous êtes dans la phase de consolidation) }

5a. A quel point pensez vous que vos médicaments antidépresseurs soient capables d'atténuer ces manifestations ?

Pas du tout
capable

Totalement
capable

5b. D'après vous, à quel point vos médicaments antidépresseurs sont-ils responsables de la disparition de ces manifestations ?

Pas du tout
responsable

Totalement
responsable

6. Selon vous, parmi les facteurs suivants, quels sont ceux qui jouent un rôle pour soigner votre dépression ?

- ① suivre une psychothérapie
- ② vous obliger vous-même à vous reposer
- ③ vous obliger vous-même à vous "secouer", à vous "battre" pour vous en sortir
- ④ prendre vos médicaments antidépresseurs correctement
- ⑤ autres facteurs, précisez :

Quel pourcentage d'efficacité accordez vous à chacun de ces facteurs pour soigner votre dépression ? (le total doit évaluer 100)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

7. Est ce que vous ressentez, ou avez déjà ressenti des effets gênants (effets indésirables) de vos médicaments antidépresseurs ?

- non
- oui

Si oui : • lesquels :

• A quel point trouvez-vous que ces effets gênants sont insupportables ?

Tout à fait supportable

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Pas du tout supportable

• Quelle est la probabilité que ces effets gênants vous poussent à arrêter vos médicaments antidépresseurs ?

Tout à fait probable

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Pas du tout probable

8. En dehors de ceux que vous avez personnellement ressentis, est-ce que vous connaissez d'autres effets indésirables que peuvent entraîner ces médicaments antidépresseurs ?

- non
- oui

Si oui : • lesquels :

9. Est ce que vous avez des inquiétudes par rapport à vos médicaments antidépresseurs ?

- vous avez peur de devenir dépendant de ces médicaments
- vous avez peur que ces médicaments vous empêchent d'être vous-même
- vous avez peur que ces médicament vous intoxiquent
- vous avez peur que ces médicaments empêchent votre organisme d'apprendre à se défendre contre la dépression
- vous avez d'autres inquiétudes par rapport à ces médicaments antidépresseurs; lesquelles :
.....
- vous n'avez aucune inquiétude et vous faites confiance à ces médicaments

10. A quel point les contraintes suivantes, liées à vos médicaments antidépresseurs, vous paraissent-elles difficiles ?

- | | | | | | | | |
|--|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| • Penser à prendre vos médicaments régulièrement | Pas du tout difficile | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | Très difficile |
| • Vous arranger pour prendre vos médicaments sans que les gens ne le voient | Pas du tout difficile | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | Très difficile |
| • Vous arranger pour toujours avoir vos médicaments accessibles, au moment où vous devez les prendre | Pas du tout difficile | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | Très difficile |
| • Vous procurer vos médicaments à la pharmacie | Pas du tout difficile | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | Très difficile |
| • Faire attention à votre consommation d'alcool | Pas du tout difficile | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | Très difficile |
| • Autres contraintes pratiques qui vous paraissent difficiles : | | | | | | | |
-

11. Est-ce qu'il vous arrive d'oublier de prendre vos médicaments ?

- oui, environ 1 fois par mois
- oui, environ 1 fois par semaine
- oui, plusieurs fois par semaine
- non, jamais

12. Est-ce qu'il vous arrive de modifier votre traitement antidépresseur (augmenter ou diminuer les doses, éliminer tel ou tel médicament, etc...) sans en parler à votre médecin ?

- non, je prends tous mes médicaments en suivant scrupuleusement mon ordonnance
- oui, je modifie parfois mon traitement :
 - quand je sens que je ne le supporte pas
 - quand je pense qu'il n'est pas efficace
 - quand je sens que je n'en ai pas besoin parce que je vais bien
 - pour d'autres raisons; lesquelles ?
.....

13. Si l'on vous dit qu'il est nécessaire que vous continuiez de prendre vos médicaments antidépresseurs pendant encore plusieurs mois, voire plusieurs années. A quel point trouvez vous cela embêtant ?

Pas du tout
embêtant
Ça ne me pose
aucun problème

Très
embêtant
Ça me pose un
problème

14. A votre avis, comment *vos proches* perçoivent-ils le fait que vous soigniez votre dépression par des médicaments antidépresseurs ?

De façon
très favorable

De façon
très défavorable

15. A votre avis, comment *les gens en général*, et en dehors des professionnels de santé, perçoivent-ils le fait que vous soigniez votre dépression par des médicaments antidépresseurs ?

De façon
très favorable

De façon
très défavorable

16. A quel point vous sentez-vous soutenus par *vos proches* pour soigner votre dépression ?

Pas du tout
soutenu

Totalement
soutenu

17. A votre avis, comment *les gens en général*, et en dehors des professionnels de santé, jugent-ils les personnes qui ont été atteintes d'une dépression ?

De façon
très négative

De façon
très positive

Pourquoi ?

18. Vos médicaments antidépresseurs vous ont été prescrits par le médecin qui vous suit actuellement.

D'une façon générale, au cours des consultations médicales que vous avez avec lui, à quel point estimez-vous que votre médecin ?

- | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • est à l'écoute de vos problèmes et difficultés médicales | Pas du tout
à l'écoute <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">5</td> </tr> </table> Totalement
à l'écoute | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • vous explique clairement ses conclusions et décisions médicales | Pas du tout
clairement <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">5</td> </tr> </table> Totalement
clairement | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • choisit, en concertation avec vous, le traitement qui vous est le mieux adapté | Pas du tout
en concertation <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">5</td> </tr> </table> Totalement
en concertation | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |

19. De façon générale, à quel point faite-vous confiance aux décisions médicales de votre médecin ?

Aucune confiance	1	2	3	4	5	Entière confiance
---------------------	---	---	---	---	---	----------------------

20. En face de chacune des propositions suivantes, cochez la case correspondant à ce que vous pensez :

Mon traitement antidépresseur pourra être efficace uniquement :

- | | | | |
|--|------|------|-------------|
| • si je prends mes médicaments dans l'ordre de la prescription du médecin | Vrai | Faux | Ne sais pas |
| • au bout de la 3 ^{ème} ou 4 ^{ème} semaine de traitement | Vrai | Faux | Ne sais pas |

Si j'oublie une prise de médicament antidépresseur, il est inutile de prendre une double dose à la prise suivante :

Vrai	Faux	Ne sais pas
------	------	-------------

Lorsque je me sens mieux, je peux diminuer la dose de mes médicaments antidépresseurs

Vrai	Faux	Ne sais pas
------	------	-------------

Mon traitement antidépresseur ne pourra pas être efficace :

- | | | | |
|--|------|------|-------------|
| • si je l'oublie plus de 2 ou 3 fois/semaine | Vrai | Faux | Ne sais pas |
| • si je l'oublie plus de 1 ou 2 sois/mois | Vrai | Faux | Ne sais pas |

21. Est-ce que vous avez déjà reçu des informations sur votre traitement médicamenteux ?

non

oui

Si oui • le plus souvent, ces informations vous ont été données :

à votre demande, pour répondre aux questions que vous aviez posées

spontanément, sans que vous ne l'ayez demandé

• le plus souvent, ces informations vous ont été données par :

votre psychiatre

votre médecin généraliste

un infirmier

un pharmacien

une autre personne; laquelle ?

• sur quoi portaient ces informations ?

comment vous devez prendre vos médicaments ? (quand ? en quelle quantité ? comment les avaler ? quelles sont les précautions à respecter ?, etc...)

pourquoi vous devez prendre ces médicaments ? (utilité et effets bénéfiques de ces médicaments)

quels sont les *effets indésirables* possibles de ces médicaments ?

pendant *combien de temps* vous devez prendre ces médicaments ?

sur d'autres choses; lesquelles ?

• Est-ce que ces informations vous ont satisfait ?

plutôt non

plutôt oui

• Est-ce que vous aimeriez que ces informations vous soient répétées ?

non

oui

22. Est-ce que vous aimeriez avoir plus d'informations sur vos médicaments ?

non

oui

Si oui : dans d'autres pays, il existe des "consultations pharmaceutiques" qui se déroulent dans un bureau confidentiel et au cours desquelles le pharmacien vous explique votre traitement médicamenteux de façon personnalisée et en détail (objectifs, intérêts, limites, risques, précautions à respecter, etc...).

Est-ce que vous seriez intéressé(e) de pouvoir bénéficier d'une telle "consultation pharmaceutique" à la suite de votre consultation médicale ?

Pas du tout
intéressé(e)

1

2

3

4

5

Très
intéressé(e)

23. Quel est votre mode de vie ?

- seul
- en couple sans enfant
- en couple avec enfant(s)
- seul avec enfant(s)
- chez vos parents
- en structure collective (appartement collectif, foyer...)
- autre :

24. Quelles études avez-vous suivies ?

- vous n'êtes pas allé à l'école
- vous êtes allé à l'école jusqu'au CM2 (CEP)
- vous êtes allé à l'école jusqu'en classe de 5^{ème}
- vous êtes allé à l'école jusqu'en classe de 3^{ème} (BEPC)
- vous êtes allé à l'école jusqu'en classe de terminale (Baccalauréat)
- autre :

Quels sont les diplômes que vous avez obtenus ?

25. Quelle est votre situation professionnelle ?

- vous exercez un emploi régulier; précisez :
- vous exercez des emplois ponctuels; précisez :
- vous n'exercez pas d'emploi; précisez :
- autre :

26. Quelle est votre année de naissance ?

Merci pour votre participation

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

RMI : revenu minimal d'insertion

NaSSa: noradrenergic and serotonin specific antagonist

IRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

IRSNa: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase

MT : mélatonine

NT : neuromédiateur

LCR : liquide céphalo-rachidien

NA : noradrénaline

5-HT : sérotonine

DA : dopamine

HVA : acide homo-vanillique

DBH : dopamine beta hydroxylase

TSH : thyroid stimulating hormone

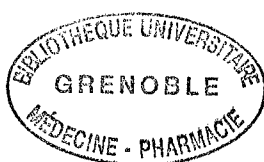
TRH : thyroid releasing hormone

TCC: thérapie comportementales et cognitives

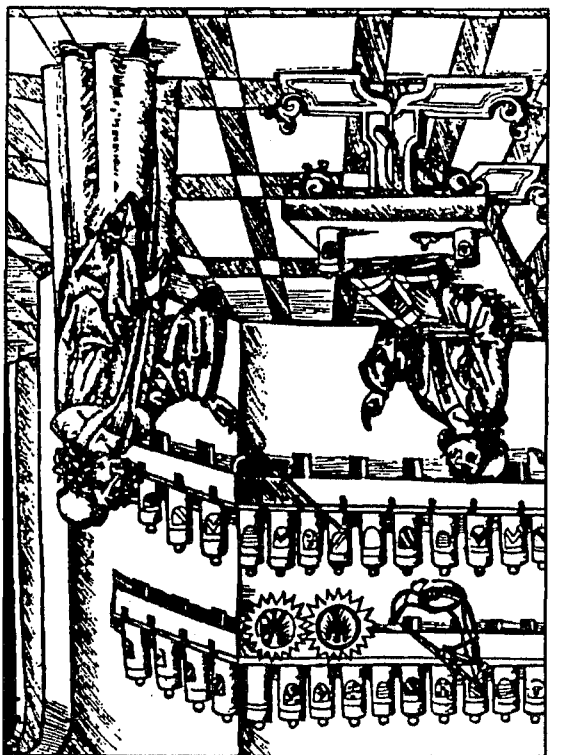
TOC : troubles obsessionnels du comportement.

HTA : hypertension artérielle.

AVC : accident vasculaire cérébral.



Serment des Apothicaires



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de
mes confrères si j'y manque.

