



HAL
open science

Patients hospitalisés au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012, pour un épisode dépressif majeur : modification du traitement antidépresseur entre l'entrée et la sortie, analyse et conformité aux recommandations

Sandrine Masseline

► To cite this version:

Sandrine Masseline. Patients hospitalisés au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012, pour un épisode dépressif majeur : modification du traitement antidépresseur entre l'entrée et la sortie, analyse et conformité aux recommandations. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01647688

HAL Id: dumas-01647688

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01647688>

Submitted on 24 Nov 2017

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année : 2016-2017

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2017

Par MASSELINE Sandrine

Née le 24/05/1989 à Rouen

Patients hospitalisés au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012, pour un épisode dépressif majeur : modification du traitement antidépresseur entre l'entrée et la sortie, analyse et conformité aux recommandations.

Président du jury : Mr Bonnet Jean-Jacques, Professeur de pharmacologie.

Membres du jury : Mr Alexanian Jean-Baptiste, Psychiatre

Mr Jantzen Alain, Docteur en pharmacie

Mr Vaugeois Jean-Marie, Professeur de pharmacologie.

Remerciements

Au professeur Guillin, pour m'avoir confié ce sujet de thèse.

Au docteur Alexanian, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour m'avoir suivie et conseillée durant l'élaboration de ce travail et dont la thèse est le point de départ de mes recherches.

Au professeur Bonnet, pour avoir accepté d'être mon co-directeur de thèse et pour avoir suivi et corrigé mon travail.

Au docteur Jantzen, pour avoir accepté de faire partie du jury, pour m'avoir accueillie au sein de son officine et pour me pousser, chaque jour, à découvrir de nouvelles facettes de la profession.

A Mme Le Behec, responsable administrative du service des archives médicales et du département d'information médicale, ainsi qu'au personnel du service des archives de Psychiatrie du centre hospitalier du Rouvray, pour leur immense aide dans la recherche et la collecte des dossiers papiers des patients. Sans leur aide ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

A mon beau-père, pour son aide indispensable dans la création de la base de données et pour tous ses conseils avisés en informatique.

A mes parents, pour votre indéfectible soutien dont au long de mes années d'études.

A ma sœur jumelle, qui partage ma vie depuis toujours, à son aide dans mes recherches bibliographiques, à nos séances de travail à la BU durant nos études et nos soirées passées ensemble.

A mon Amour, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien sans faille, pour ta culture et ton aide à rédiger cette thèse. Tu sais toujours trouver les mots qu'il faut.

A Aélie pour ces conseils en aromathérapie et sa gentillesse, je n'ai pas oublié l'huile essentielle de Laurier.

A mes collègues préparateurs et pharmaciens, merci de m'avoir transmis votre savoir.

A ma famille, ma belle-famille et mes amis et tous ceux qui comptent pour moi et qui m'ont soutenue et encouragée durant mes années d'études, qui croient en moi et qui me poussent à toujours aller plus loin.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOV	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najja GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	14
TABLE DES FIGURES	18
LISTE DES ABREVIATIONS	20
1. INTRODUCTION.....	21
1.1. Généralités sur la dépression	21
1.1.1. Épidémiologie	21
1.1.2. Clinique.....	21
1.1.3. Risque suicidaire	22
1.1.4. Evolution.....	23
1.2. Les traitements de la dépression	23
1.2.1. Les antidépresseurs.....	23
1.2.2. Les antipsychotiques de seconde génération.....	27
1.2.3. Le Lithium	28
1.2.4. Les hormones thyroïdiennes	28
1.2.5. L'électroconvulsivothérapie	29
1.2.6. La stimulation magnétique transcrânienne.....	30
1.3. Les stratégies de prise en charge de l'épisode dépressif.....	31
1.3.1. Les recommandations	31
1.3.1.1. Traitement de 1 ^{ère} ligne d'un épisode dépressif majeur	32
1.3.1.2. Traitement de 2 ^{ème} ligne et dépression résistante : échec d'un premier antidépresseur	33
1.3.2. Le respect des recommandations	36

2. MATERIEL ET METHODE.....	38
2.1. Recueil de données patients.....	38
2.2. Recueil des données thérapeutiques.....	38
2.3. Définition des stades d'entrée et de sortie.....	39
2.4. Création d'une base de données.....	39
2.5. Traitement de la base de données.....	40
2.6. Analyses statistiques.....	40
2.7. Établissement de la liste des conformités.....	41
2.7.1. L'absence de traitement antidépresseur.....	41
2.7.2. L'absence de modification d'un traitement.....	42
2.7.3. Introduction d'un traitement antidépresseur.....	42
2.7.4. En cas d'échec d'un traitement par antidépresseur.....	42
3. RESULTATS.....	45
3.1. Population.....	45
3.2. Données démographiques.....	46
3.3. Nombre de séjours par patient.....	46
3.4. Stade d'entrée et de sortie.....	47
3.5. Répartition des différents types de modification de traitement durant un séjour.....	50
3.6. Analyse des séjours.....	53
3.6.1. Analyse des séjours durant lesquels il n'y a pas eu de modification des traitements.....	53
3.6.2. Analyse en sous-groupe des patients n'ayant pas de traitement antidépresseur à leur entrée.....	54

3.6.3. Analyse des séjours avec baisse du nombre de molécules par rapport au traitement initial	56
3.6.4. Analyse des séjours où les patients avaient pour traitement d'entrée un seul antidépresseur	57
3.6.4. Analyse des séjours dont le traitement initial était composé de deux molécules	61
3.6.6. Analyse des séjours où le traitement initial était composé de trois molécules	64
3.6.7. Analyse des séjours où le traitement initial était composé de quatre molécules	65
3.7. Conformité	65
3.7.1. Absence de traitement entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation :	65
3.7.2 Absence de modification du traitement durant le séjour :	66
3.7.3. Introduction d'un traitement	66
3.7.3.1 introduction d'un traitement composé d'un antidépresseur	66
3.7.3.2. Introduction d'un traitement composé de deux molécules :	67
3.7.3.3. Introduction d'un traitement composé de 3 molécules :	67
3.7.4. Modification d'un traitement après un échec :	68
3.7.4.1. Modification d'un traitement qui à l'entrée de l'hospitalisation ne comportait qu'un seul antidépresseur.....	68
3.7.6.2. Conformité de la modification d'un traitement initial composé de deux molécules :	70
3..7.6.3. Conformité de la modification d'un traitement initial composé de trois molécules ;	71
3.7.6.4. Modification d'un traitement composé de 4 molécules	72
3.7.6. Tableau récapitulatif	73

4. DISCUSSION	74
5. CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	77
SERMENT DE GALIEN	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Recommandation de la CANMAT en cas de réponse partiel ou non réponse à un traitement par antidépresseur	35
Figure 2 : Tableau explicatif des différents stades	39
Figure 3 : Diagramme de flux.....	45
Figure 4 : Nombre d'hospitalisation durant l'année 2012 par patient.....	46
Figure 5 : Représentation des stades d'entrée (à gauche) et de sortie (à droite)	47
Figure 6 : Représentation graphique du nombre de séjours concerné par les différentes transitions possibles entre le stade d'entrée et de sortie.....	48
Figure 7 : Evolution du stade entre l'entrée et la sortie	48
Figure 8 : Tableau illustrant la répartition des différentes modifications au cours de la 1ère hospitalisation.....	50
Figure 9 : Tableau illustrant la répartition des différentes modifications au cours de la 2ème hospitalisation	51
Figure 10 : Traitement de sortie de patient n'ayant pas de traitement antidépresseur à leur entrée.	54
Figure 11 : Antidépresseurs introduits chez des patients n'ayant pas d'antidépresseur à leur entrée	55
Figure 12: Stratégies mises en place lors de l'hospitalisation	57
Figure 13: Stratégies mises en place lors de l'hospitalisation	58

Figure 14 : Tableau illustrant les changements d'antidépresseurs pour un antidépresseur de classe différente	59
Figure 15 : Modifications des traitements réalisés lors des séjours de patient présentant un traitement antidépresseur composé de deux molécules	61
Figure 16 : Tableau détaillant les changements effectués pour les séjours où une ou plusieurs molécules ont été modifiées	62
Figure 17 : Tableau récapitulatif des non conformités	73

LISTE DES ABREVIATIONS

5HT : 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : Association Américaine de Psychiatrie

CANMAT : Canadien Network for Mood and Anxiety Disorder

CH : Centre Hospitalier

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

FDA : Food Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

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

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

ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

T3 : Triiodothyronine

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur la dépression

1.1.1. Épidémiologie

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la dépression est un trouble mental courant qui touche mondialement plus de 350 millions de personnes. En France, selon le baromètre santé 2010 de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), la prévalence au cours des douze derniers mois de l'épisode dépressif caractérisé en population générale est de 7,8% pour les 18-75ans soit 3 millions de personnes. Cette prévalence est environ deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes.

1.1.2. Clinique

Le diagnostic de la dépression répond à des critères très précis fixés par l'OMS (CIM-10, en anglais) et l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-5, en anglais). Pour que le diagnostic de dépression puisse être posé, le patient dépressif doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au moins deux semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste suivante :

- une tristesse quasi-permanente, avec parfois des pleurs (humeur dépressive),
- une perte d'intérêt et de plaisir à l'égard des activités quotidiennes, même celles habituellement plaisantes (anhédonie),
- un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié,
- des idées de mort ou de suicide récurrentes, le sentiment que « la vie ne vaut pas la peine d'être vécue »,
- un ralentissement psychomoteur,
- une fatigue (asthénie), souvent dès le matin,
- une perte d'appétit, souvent associée à une perte de poids,
- des troubles du sommeil avec en particulier des insomnies matinales,
- des difficultés d'attention, de concentration et de mémorisation.

Le sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié sont deux symptômes séparés dans le CIM-10 contrairement au DSM-5.

L'intensité de l'EDM (Episode Dépressif Majeur) est définie par rapport au nombre de symptômes dépressifs présents ainsi que son retentissement. Il est dit « **léger** » lorsque cinq symptômes dépressifs sont présents et que son retentissement sur les activités professionnelles et sociales est limité. Il est dit « **modéré** » lorsque six à sept symptômes dépressifs sont présents et que le retentissement sur les activités sociales ou les relations personnelles est modéré. Il est dit « **sévère** » lorsque sont présents huit à neuf symptômes dépressifs avec une altération importante de la qualité de vie (sociale et professionnelle). L'EDM sévère peut être divisé en deux sous-catégories en fonction de la présence ou non d'idées délirantes ou d'hallucinations sévères. Si elles sont présentes, on parlera d'EDM sévère avec symptômes psychotiques ; en leur absence, on parlera d'EDM sévère sans symptôme psychotique.

1.1.3. Risque suicidaire

La dépression, du fait de symptômes tels que la perte de plaisir et/ou une tristesse quasi permanente, peut avoir des retentissements importants sur la vie familiale, sociale et professionnelle. Cela peut, dans les cas les plus graves, conduire au suicide. En effet, des études épidémiologiques suggèrent que 15% des personnes souffrant d'épisode dépressif majeur ont tenté de se suicider à un moment donné de leur vie (Chen et Dilsaver, 1996). Environ 60 % des suicidés présenteraient un trouble dépressif lors de leur acte (Henriksson et al. 1993 ; Lesage et al. 1994 ; Cavanagh et al. 2003). La dépression serait associée à un risque 20 fois accru de suicide (Osby et al. 2001).

1.1.4. Evolution

L'évolution de l'épisode dépressif est définie par des termes précis : on parlera de rémission, de récurrence ou de rechute.

- Une rémission est dite complète lorsque l'on a une disparition des symptômes et un retour à un fonctionnement normal. Elle est dite partielle lorsque l'on note une amélioration telle que l'individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, alors que des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels, sont toujours présents.
- Une rechute dépressive correspond, après amélioration, à la réapparition de symptômes dépressifs au cours du même épisode dépressif.
- Une récurrence ou récurrence dépressive correspond à la survenue d'un nouvel épisode dépressif après une rémission complète d'au moins 2 mois.

1.2. Les traitements de la dépression

1.2.1. Les antidépresseurs

- Les tricycliques (ou imipraminiques)

Ils sont appelés « imipraminiques » en référence à l'imipramine, premier antidépresseur de cette classe.

Les antidépresseurs tricycliques sont :

- l'amitriptyline Laroxyl®
- la clomipramine Anafranil®,
- l'amoxapine Defanyl®,
- la maprotiline Ludiomil®,
- la dosulépine Prothiaden®,
- la doxépine Quitaxon®,-
- la trimipramine Surmontil®
- l'imipramine Tofranil®

Leur mécanisme d'action est multiple :

- Ils agissent tous comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline mais des différences existent entre les molécules. La clomipramine bloque la recapture de la sérotonine de manière privilégiée. L'amitriptyline, l'imipramine, la dosulépine et la doxépine, bloquent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline de manière partagée. La maprotiline et l'amoxapine bloquent de façon privilégiée la recapture de la noradrénaline. La trimipramine bloque de façon partagée la recapture de noradrénaline, sérotonine et dopamine.

- L'amoxapine et l'amitriptyline sont également des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-2. L'imipramine, la doxépine et la trimipramine sont des antagonistes modérés 5HT-3. Cela participe à l'effet antidépresseur de ces molécules.

- Ils ont tous un effet antihistaminique, antagoniste muscarinique et un effet alpha-adrénergique à forte dose.

- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),**

Deux molécules sont présentes dans cette classe :

- l'iproniazide : Marsilid® inhibiteur irréversible et non spécifique des monoamines oxydases B et A,
- le moclobémide : Moclamine® inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A.

L'inhibition des monoamines oxydase a pour conséquence l'augmentation des concentrations synaptiques de sérotonine, noradrénaline et dopamine.

Les contraintes d'utilisation, en raison du risque de syndrome sérotoninergique et de nombreux effets indésirables, expliquent le faible recours aux IMAO.

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

Ils agissent par blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine. Leur efficacité est comparable à celui des tricycliques et des IMAO mais leurs meilleures tolérances en font des traitements de première intention.

Les antidépresseurs ISRS sont :

- le citalopram Seropram® et son énantiomère l'escitalopram Seroplex®
- la fluoxétine Prozac®,
- la fluvoxamine Floxyfral®,
- la paroxétine Deroxat®,
- la sertraline Zoloft®.

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)**

Ils sont de la même génération que les précédents mais possèdent en plus de l'action inhibitrice de recapture de la sérotonine, une activité inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline.

Les IRSNa sont :

- la venlafaxine Effexor®,
- le milnacipran Ixel®,
- la duloxétine Cymbalta®.

- Les autres antidépresseurs

Quatre molécules font partie de cette classe. Elles ont chacune un mécanisme d'action différent qui passe par une modification de la concentration synaptique des neurotransmetteurs monoaminergiques.

- la mirtazapine Norset® : c'est un antagoniste α_2 pré-synaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La mirtazapine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT₂ et l'énantiomère R (-) en bloquant les récepteurs 5-HT₃. L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H₁ de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives.
- la miansérine : elle aussi possède une action antagoniste α_2 présynaptique et est un antagoniste 5HT-2A et 5HT-2C post synaptique.
- l'agomélatine Valdoxan® : c'est un agoniste des récepteurs à la mélatonine et un antagoniste 5HT-2C post synaptique.
- la tianeptine le Stablon® : son mécanisme d'action est encore mal connu. Il semble agir comme un inducteur de la recapture de sérotonine.

1.2.2. Les antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération, appelés aussi antipsychotiques atypiques, sont utilisés en adjuvant dans le traitement de la dépression unipolaire en absence de symptômes psychotiques ; les doses utilisées sont inférieures à celles prescrites dans le traitement des schizophrénies. L'utilisation d'un antipsychotique avec un effet antagoniste sur les récepteurs 5HT_{2a}/5HT_{2c} pourrait potentialiser l'efficacité des antidépresseurs. Les antipsychotiques atypiques ont pour intérêt leur moindre propension à induire des effets neurologiques par rapport aux antipsychotiques de 1^{ère} génération (sédation, symptômes extrapyramidaux ou mouvements anormaux).

L'aripiprazole Abilify® a obtenu une autorisation de mise sur le marché américain par la FDA (Food and Drug Administration) comme traitement adjuvant de la dépression majeure. L'aripiprazole a montré son efficacité dans le cadre d'une augmentation d'un traitement antidépresseur chez des patients non ou insuffisamment répondeurs au traitement antidépresseur de première ligne, dans deux études contrôlées, randomisées en double aveugle (Berman et al. 2009; Marcus et al. 2008).

L'association fixe olanzapine - fluoxétine est une association validée par la FDA. En effet une méta-analyse de 5 études a montré un taux de réponse de 40.3% de l'association olanzapine-fluoxétine contre 27.9% de la fluoxétine seule et 23.1% de l'olanzapine seule. (Trivedi et al. 2008)

La rispéridone a fait l'objet de moins d'études contrôlées et randomisées contre placebo. En revanche, plusieurs études de niveau de preuve inférieur ont montré une efficacité de la RISPERIDONE dans le traitement de la dépression résistante (Alexopoulos et al. 2008 ; Fang et al. 2011; Mahmoud et al. 2007 ; Reeves et al. 2008).

Seule la quétiapine Xeroquel® possède l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France en tant qu' «adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie». Elle a fait l'objet d'études positives en association avec des ISRS (fluoxétine) ou de la venlafaxine (Garakani et al. 2008).

L'amisulpride a fait l'objet de nombreuses études positives à faible dose (50-100 mg/j) dans la dysthymie (Boyer et al 1999 ; Amore et al. 2001 ; Rocca et al. 2002 ; Lecrubier et al. 1997 ; Smeraldi 1998). Une méta-analyse postérieure aux recommandations et incluant la dysthymie dans ses critères de recherche suggérait l'intérêt de cette molécule dans les troubles dépressifs (Komossa et al. 2010).

1.2.3. Le Lithium

Le lithium, en tant qu'adjuvant d'un traitement par antidépresseur dans le cadre d'une dépression unipolaire, fait l'objet d'un niveau de preuve élevé (Goodwin, Souza, and Austin 1992; Bauer et Dopfmer, 1999; Cipriani et al. 2006; Crossley et Bauer, 2007). Le lithium a également montré une efficacité dans la prévention de la rechute dépressive (Bauer et Dopfmer 2000). En outre, il permettrait de diminuer le risque de passage à l'acte auto-agressif chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur (Cipriani et al. 2005).

Le lithium augmenterait les effets des antidépresseurs en agissant sur les récepteurs 5HT présynaptiques pour réguler la sécrétion de sérotonine. Cet effet est lié à une diminution de la sensibilité des récepteurs présynaptiques, ce qui entraîne une augmentation 5HT en post-synaptique.

La posologie du lithium sera augmentée de façon progressive de façon à obtenir un taux plasmatique compris entre 0,4 et 0,8 meq/L quel que soit la forme pharmaceutique utilisée (forme à libération immédiate ou prolongée). Cette titration régulière est une des contraintes qui peut entraîner une réticence vis-à-vis de ce traitement.

1.2.4. Les hormones thyroïdiennes

La relation entre la dépression majeure et la fonction thyroïdienne est bien établie. La dépression est associée à une altération de marqueurs de la fonction thyroïdienne, particulièrement la triiodothyronine (T3). Les hormones thyroïdiennes peuvent être proposées dans les stratégies de potentialisation des effets des antidépresseurs en cas de réponse partielle ou de non-réponse. Ainsi, les hormones thyroïdiennes sont particulièrement recommandées en cas d'hypothyroïdie infra-clinique (TSH élevée, hormones thyroïdiennes périphériques normales). L'ajout d'hormone thyroïdienne T3 est aussi proposé chez les patients sans anomalie thyroïdienne pour augmenter l'efficacité des antidépresseurs.

L'association hormones thyroïdiennes – antidépresseurs tricycliques a fait l'objet de nombreuses études. Quatre essais contrôlés en double insu ont évalué l'effet de la T3 en tant que potentialisateur des antidépresseurs tricycliques. Deux sont positifs (Copper et al. 1972 ; Joffe et al. 1993) et deux sont négatifs (Giltin et al. 1987 ; Joffe et al. 2006). De nombreux essais ouverts ont montré, chez des patients non répondeurs aux tricycliques, une amélioration de près de 50% après 2 à 3 semaines d'association tricycliques-T3.

L'étude STAR*D est une étude collaborative dont le but est de déterminer l'efficacité de différents traitements pour les personnes atteintes d'EDM n'ayant pas répondu à un traitement initial par antidépresseur (les différents résultats de cette étude ont fait l'objet de plusieurs publications de la part de leurs auteurs). Cette étude a trouvé un taux de réponse plus élevé avec la T3 (25–50µg/j) en comparaison avec le lithium (23 % versus 16 %) mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Nierenberget al, 2006). La tolérance était en revanche meilleure avec la T3 qu'avec le lithium.

Cette même étude a montré un taux de réponse plus élevé avec une association antidépresseur-T3 (25–50µg/j) qu'avec l'association antidépresseur-lithium (23 % versus 16 %) ; cette différence n'est pas statistiquement significative (Nierenberget al. 2006). La tolérance était en revanche meilleure avec la T3 qu'avec le lithium.

L'association T3-ISRS a fait l'objet de moins d'études. Une étude randomisée, en double insu et contre placebo, a montré une rémission supérieure dans le groupe traité par la sertraline seule par rapport au groupe traité par l'association T3-sertraline (58% contre 38%)(Cooper-Kazaz et al. 2007). Cependant ce résultat n'a pas été confirmé dans un récent essai randomisé contrôlé versus placebo (Garlow et al. 2012) ni avec la paroxétine dans un essai randomisé en double insu (Appelhof et al. 2004). L'association T3-ISRS semble bien tolérée (Cooper-kazaz et Lerer, 2008).

1.2.5. L'électroconvulsivothérapie

L'ECT (électroconvulsivothérapie) ou sismothérapie consiste à provoquer par le biais d'un courant électrique transcrânien, une crise convulsive de courte durée (d'un minimum de 15 à 20 secondes mais n'excédant pas 1 minute). Elle est réalisée sous anesthésie générale et sous surveillance médicale stricte.

L'efficacité de l'ECT a été démontrée dans de nombreuses études. L'étude Kellner et al. de 2005 a montré une réduction rapide des idées suicidaires chez 38% des patients après une semaine, 62% après deux semaines, et 81% des patients à la fin de la série d'ECT. Cette réduction du risque suicidaire est retrouvée dans une autre étude (Prudic et Sackeim, 1999).

L'APA (Association Américaine de Psychiatrie) recommande l'utilisation de l'ECT pour les patients ayant un épisode dépressif majeur ne répondant pas à un traitement psychothérapeutique et/ou pharmacologique ainsi que pour les patients dont le pronostic vital est engagé (risque suicidaire élevé, refus d'alimentation...).

D'après les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé), anciennement appelé l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) de 1997, l'ECT est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, que l'épisode soit isolé ou récurrent, en première intention pour les patients atteints de dépressions majeures psychotiques ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général), ainsi qu'en deuxième intention lorsque la thérapeutique pharmacologique de la dépression a échoué ou a été mal tolérée.

1.2.6. La stimulation magnétique transcrânienne

La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) consiste à appliquer une série d'impulsions magnétiques pendant un intervalle de temps donné sur le cortex cérébral à travers le crâne de façon indolore au moyen d'une bobine. La variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique qui modifie l'activité des neurones situés dans le champ magnétique.

Le choix des cibles corticales dans le traitement des troubles de l'humeur par rTMS repose sur les anomalies biologiques qui sous-tendent ces troubles. Les données actuelles en imagerie cérébrale montrent chez les patients déprimés une diminution du débit sanguin cérébral, de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches, reflet d'un hypo-métabolisme qui s'oppose à un hyper métabolisme préfrontal droit. La rTMS corrigerait les anomalies observées au niveau de la modulation du débit sanguin cérébral préfrontal (dans le même sens qu'un traitement antidépresseur médicamenteux ou qu'un traitement par séances d'ECT) et aurait un effet sur les systèmes de neuromédiation, les facteurs neurotrophiques et l'excitabilité corticale.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la rTMS dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs comparé à une rTMS simulée, que ce soit pour la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorso-latéral gauche (Garcia-Toro et al. 2001 ; Avery et al. 2006 ; O'Reardon et al. 2007 ...) ou pour la rTMS à basse fréquence du cortex préfrontal dorso-latéral droit (Klein et al. 1999 ; Januel et al. 2006).

1.3. Les stratégies de prise en charge de l'épisode dépressif

Le traitement d'un épisode dépressif majeur a pour objectifs de :

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

Ainsi la consultation des recommandations permet d'aiguiller le praticien afin de réaliser au mieux ces objectifs.

1.3.1. Les recommandations

En France, les recommandations de prise en charge d'un épisode dépressif majeur datent de 2002 et ne concernent que la prise en charge en ambulatoire. Une actualisation de ces recommandations est en projet (HAS « Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours - note de cadrage », mai 2014). Les recommandations sur la prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte d'avril 2007 sont quant à elles suspendues.

Les recommandations de l'APA, (« Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition » 2010) et les recommandations du Canadien Network for Mood and Anxiety Disorder (CANMAT) (Lam et al. 2009) sont assez similaires. Cependant, les recommandations canadiennes hiérarchisent de façon plus précise les stratégies en cas de non réponse ou de réponse incomplète à un premier traitement par antidépresseur.

1.3.1.1. Traitement de 1^{ère} ligne d'un épisode dépressif majeur

Les recommandations s'accordent sur l'utilisation en 1^{ère} ligne des ISRS, IRSNa ainsi que des antidépresseurs « autres ».

Les tricycliques font partie des antidépresseurs de 2^{ème} ligne en raison de leur moins bonne tolérance. Les IMAO, en raison de leurs multiples interactions médicamenteuses potentielles et du régime alimentaire qu'ils imposent (leur moins bonne tolérance), ne sont quant à eux recommandés qu'en 3^{ème} intention.

Parmi les antidépresseurs de 1^{ère} ligne, les recommandations s'accordent sur une possible supériorité de l'escitalopram (Kennedy, Andersen et Thase, 2009), de la venlafaxine (Nemeroff et al. 2008), de la sertraline (Cipriani, La Ferla, et al. 2009) et de la Duloxétine (Montgomery et al. 2007) par rapport aux autres ISRS et IRSNa. L'éventuelle supériorité du milnacipran (Montgomery et al. 2007) ne figure que dans les recommandations canadiennes, celui-ci n'étant pas disponible aux États-Unis d'Amérique au moment de la rédaction de cette recommandation. La mirtazapine est considérée dans les deux recommandations comme équivalente aux ISRS et IRSNa réputés les plus efficaces (Watanabe Net al. 2009).

Le choix final de la molécule devra tenir compte des propriétés et du profil de tolérance de l'antidépresseur, ainsi que des comorbidités psychiatriques et somatiques, des contre-indications éventuelles et des traitements proposés dans les épisodes dépressifs antérieurs.

L'objectif du traitement sera d'obtenir une rémission complète de la symptomatologie. Or, près de deux tiers des patients ne rentrent pas en rémission complète après l'introduction d'un premier traitement par antidépresseur (Trivedi et al. 2006), d'où l'importance des traitements de seconde ligne.

1.3.1.2. Traitement de 2^{ème} ligne et dépression résistante : échec d'un premier antidépresseur

Avant d'entreprendre un traitement de 2^{ème} ligne, il est nécessaire de réévaluer le diagnostic, de s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient et de l'absence d'interactions médicamenteuses pouvant expliquer une efficacité plus faible de l'antidépresseur.

A ce stade, plusieurs stratégies sont possibles :

- optimiser le traitement initial
- changer pour un autre antidépresseur « switch »
- ajouter un second antidépresseur
- ajouter un traitement potentialisateur.

- Optimisation du traitement initial

La CANMAT ne considère pas l'optimisation du traitement initial comme une stratégie de 2^{ème} ligne mais comme un préalable avant d'envisager une modification du traitement initial, contrairement à l'APA qui considère l'optimisation du traitement initial comme une des stratégies de 2^{ème} ligne.

Cette optimisation correspond à l'augmentation de la posologie du traitement en cours en fonction de la tolérance du patient. Cette augmentation est efficace avec les antidépresseurs pour lesquels un effet dose a été démontré comme les imipraminiques et la venlafaxine. En revanche pour les ISRS l'efficacité de cette stratégie manque de preuve (Adli, et al. 2005).

- **Changement pour un autre antidépresseur**

Cette stratégie a fait l'objet de nombreuses études. Intuitivement, il semblerait raisonnable de changer pour un antidépresseur appartenant à une classe différente, mais plusieurs études et méta-analyses n'ont pas montré de différence significative entre un changement d'antidépresseur dans la même classe (ex : ISRS pour un autre ISRS) et le changement pour un antidépresseur pour une classe différente (ex : ISRS pour un non ISRS). Par exemple, l'étude STAR*D (Rush et al. 2006) n'a pas montré de différence à la suite du changement du traitement initial par citalopram pour un autre ISRS (sertraline) ou pour un antidépresseur de classe différente (bupropion ou venlafaxine).

- **Ajout d'un second antidépresseur**

L'association de deux antidépresseurs est fréquente (Mischoulon et al. 2000 ; Horgan, 2007; de la Gándara et al. 2005), mais les études ayant démontré son efficacité sont en revanche peu nombreuses. Les molécules ayant le plus fort niveau de preuve en association sont la miansérine et la mirtazapine. L'association fluoxétine et miansérine semble plus efficace que la fluoxétine seule (Ferreri et al. 2001). La mirtazapine associée à un autre antidépresseur permettait de passer de 13,3% à 45,4% de rémissions (Carpenter, Yasmin et Price 2002).

L'association venlafaxine et mirtazapine a fait l'objet de plusieurs études dont les résultats sont contradictoires :

- L'étude CO-MED (Rush, Trivedi et al. 2011a) ne montrait pas une efficacité supérieure de cette association comparée à l'escitalopram plus placebo ou à l'escitalopram plus bupropion ; elle présentait par contre significativement plus d'effets secondaires.
- Une étude randomisée contre placebo a montré une efficacité supérieure de cette association par rapport à la fluoxétine seule (Tarsitani et Pasquini, 2010).
- Une autre étude a montré la supériorité des associations de la mirtazapine avec de la venlafaxine, du bupropion ou de la fluoxétine par rapport à la fluoxétine seule (Blier et al. 2010).

L'adjonction de bupropion est recommandée par la CANMAT et L'APA comme adjuvant d'un antidépresseur. Cependant, le bupropion ne possède pas d'AMM en France dans cette indication.

- Adjonction d'un traitement à visé potentialisateur

Les agents fréquemment proposés en adjonction sont le lithium, les hormones thyroïdiennes (triiodotyronine : Cynomel® ou thyroxine : Levothyrox®), les antipsychotiques atypiques, les psychostimulants et enfin la buspirone. Les molécules psychostimulantes sont le modafinil, le méthylphénidate et des agonistes dopaminergiques tels que le pramipexole Sifrol®. Ces dernières sont encore peu documentées

La CANMAT a résumé ses recommandations après l'échec d'un premier traitement par antidépresseur dans le tableau suivant

• First-line	• Switch to an agent with evidence for superiority	<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetine [Level 2] • Escitalopram [Level 1] • Milnacipran [Level 2] • Mirtazapine [Level 2] • Sertraline [Level 1] • Venlafaxine [Level 1]
	• Add-on another agent	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole [Level 1] • Lithium [Level 1] • Olanzapine [Level 1] • Risperidone [Level 2]
• Second-line	• Add-on another agent	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion [Level 2] • Mirtazapine/mianserin [Level 2] • Quetiapine [Level 2] • Triiodothyronine [Level 2] • Other antidepressant [Level 3]
	• Switch to an agent with evidence for superiority, but with side effect limitations	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptyline [Level 2] • Clomipramine [Level 2] • MAO Inhibitors [Level 2]
• Third-line	• Add-on another agent	<ul style="list-style-type: none"> • Buspirone [Level 2] • Modafinil [Level 2] • Stimulants [Level 3] • Ziprasidone [Level 3]

Figure 1 : Recommandation de la CANMAT en cas de réponse partiel ou non réponse à un traitement par antidépresseur

L'APA recommande d'effectuer un changement pour un autre antidépresseur avant d'envisager l'adjonction d'un autre antidépresseur, de lithium, d'hormones thyroïdiennes, ou d'un antipsychotique de seconde génération. En troisième ligne se trouve l'adjonction de modafinil, de buspirone.

1.3.2. Le respect des recommandations

D'après l'ANESM, les recommandations de bonnes pratiques professionnelles sont des repères, des orientations, des pistes pour l'action destinées à permettre aux professionnels de faire évoluer leurs pratiques pour améliorer la qualité des prestations rendues aux usagers et de mettre en œuvre la démarche d'évaluation interne. Elles constituent notamment la base légale de l'évaluation des activités et de la qualité des prestations délivrées.

Les recommandations reposent sur une analyse critique de la littérature disponible sur un sujet précis. Leur but est de réduire l'écart entre les connaissances scientifiques et la pratique clinique. La diffusion des recommandations permet ainsi une harmonisation des pratiques afin de garantir une meilleure prise en charge des patients.

Or, malgré l'existence de plusieurs recommandations concernant la prise en charge d'un EDM, plusieurs études ont montré la difficulté pour un patient qui en souffre d'obtenir un traitement adéquat.

Une étude canadienne menée entre 1999 et 2002 a analysé les données et les modalités de traitement de 2 742 patients souffrant d'EDM. 71 % des patients a reçu un traitement de première ligne approprié en regard des recommandations, 63 % a reçu un traitement à la dose adaptée et 15 % a reçu un traitement pendant la durée préconisée. Au final, seulement 8% des patients a reçu un traitement adéquat. L'analyse multivariée montre que les patients suivis selon les recommandations sont plus fréquemment vus par leur médecin prescripteur et sont moins hospitalisés.

Une étude plus récente menée dans 21 pays aboutit à la même conclusion. En effet parmi les personnes répondant aux critères d'un EDM selon le DMS-IV seul 56.7% ont déclaré avoir besoin d'un traitement ; cependant 71,1% d'entre eux ont consulté un professionnel de santé. Un traitement adéquat n'a alors été prescrit que dans 41.1% des cas. Au total 16,5% des personnes souffrant d'un EDM a reçu un traitement adéquat.

Nous avons donc voulu savoir si les traitements reçus par les patients de CH du Rouvray suivaient les recommandations.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Recueil de données patients

Obtention de la liste des patients hospitalisés en 2012 au Centre Hospitalier du Rouvray pour un épisode dépressif unipolaire, auprès du Docteur Jean-Baptiste Alexanian. Il s'agit des personnes hospitalisées dans une unité d'admission, l'unité Saint-Jean ou l'unité de gérontopsychiatrie au cours de l'année 2012 au CH du Rouvray et qui y ont reçu un code diagnostic CIM 10 F32.X (épisodes dépressifs) ou F33.X (troubles dépressifs récurrents). Ont été exclus les patients entrant dans le spectre de la démence, de la schizophrénie, du retard mental, du trouble du développement, de la pathologie spécifique à la pédopsychiatrie ou du trouble bipolaire et les patients dont le diagnostic est non précisé.

2.2. Recueil des données thérapeutiques

Le CH du Rouvray dispose depuis 2007 du logiciel CORTEX ("CapCir - CORTEXTE" 2013). Ce logiciel permet l'informatisation des prescriptions médicales et des données diagnostiques. La base de données de ce logiciel a été utilisée afin de recueillir le diagnostic principal et les modifications de traitement au cours de chaque hospitalisation d'un patient sur l'année 2012. En effet, l'onglet recherche permet à partir du nom et prénom du patient, de retrouver les informations concernant les différentes hospitalisations et plus particulièrement l'unité dans lequel il a séjourné, la durée du séjour, le diagnostic et les prescriptions réalisées durant le séjour.

Le traitement à l'entrée des patients ainsi que leurs ordonnances de sortie n'étaient pas tous disponibles par voie informatisée. La consultation des dossiers papiers a permis de recueillir les informations manquantes ; cette consultation a été possible grâce au service des archives du CH du Rouvray, soit directement sur place, soit au sein des services pour les patients ayant été récemment hospitalisés ou en cours d'hospitalisation.

2.3. Définition des stades d'entrée et de sortie

Les stades d'entrée et de sortie correspondent à une classification des traitements en fonction du nombre de molécules présentes. Cela nous permet de suivre l'évolution du traitement entre l'entrée et la sortie.

Stade	Signification
0	Pas d'antidépresseur
1	Un antidépresseur unique
2	Un antidépresseur et une autre molécule à visée potentialisatrice ou un second antidépresseur
3	Un antidépresseur et deux autres molécules (antidépresseurs et/ou molécule à visée potentialisatrice)
4	Un antidépresseur et deux autres molécules ou plus (antidépresseurs et/ou molécule à visée potentialisatrice) et/ou séances d'électroconvulsivothérapie.

Figure 2 : Tableau explicatif des différents stades

2.4. Création d'une base de données

Les données, recueillies sur logiciel ou dans les dossiers papier, ont été compilées dans un fichier EXCEL (MICROSOFT). La quantité d'informations contenues dans ce fichier ne permet pas une exploitation optimale de ces dernières ; la création d'une base de données s'est révélée indispensable. Cette base de données a été réalisée à partir du fichier EXCEL, grâce au logiciel ACCESS (MICROSOFT). Elle se décompose en plusieurs tables :

- Une table « patient » qui comprend la liste des patients hospitalisés,
- Une table « intervention » qui codifie chaque type de modification de traitement possible,
- Une table « stade » qui codifie les différents stades d'entrée et de sortie possibles.

2.5. Traitement de la base de données

Les données ont été rassemblées sous forme d'un formulaire où chaque numéro d'hospitalisation est associé à un patient unique pour lequel on enregistre le diagnostic principal d'hospitalisation, le numéro de séjour (n°1 s'il s'agit de sa première hospitalisation durant l'année 2012 ...), un stade d'entrée et un stade de sortie (allant de 0 à 4, voir figure n°1), les types de modification de traitement réalisés et leur conformité aux recommandations.

La création de requête sur le logiciel ACCES a permis d'exploiter les différents éléments de la base de données afin d'obtenir des statistiques pertinentes.

2.6. Analyses statistiques

L'exploitation de la base de données a permis d'obtenir différentes informations :

- Le nombre moyen de modifications de traitement pour une hospitalisation,
- La répartition des différents stades d'entrée et de sortie,
- Le stade moyen d'entrée et de sortie,
- L'évolution entre le stade d'entrée et le stade de sortie,
- Le nombre de patients n'ayant pas reçu de traitement antidépresseur,
- Le nombre d'hospitalisations au cours desquelles il n'y a pas eu de modification du traitement antidépresseur,
- La répartition des différents types de modification,
- Le pourcentage de séjours conforme aux recommandations.

La mise en relation des informations contenues dans les dossiers et des informations contenues dans la base de données a permis de réaliser :

- Une analyse des patients sans traitement antidépresseur,
- Une analyse des séjours durant lesquels aucune modification des traitements n'a eu lieu,
- Une analyse des séjours avec baisse du nombre de molécules par rapport au traitement initial,
- Une analyse des séjours où les patients avaient pour traitement d'entrée un seul antidépresseur,
- Une analyse des séjours dont le traitement initial était composé de deux molécules,
- Une analyse des séjours dont le traitement initial était composé de trois molécules.

2.7. Établissement de la liste des conformités

Lors d'une divergence entre le diagnostic enregistré informatiquement après la sortie du patient et les éléments contenus dans le dossier papier, divergence pouvant entraîner une différence de prise en charge thérapeutique, ce sont les éléments du dossier papier qui priment pour établir la conformité du traitement.

2.7.1. L'absence de traitement antidépresseur.

L'absence de traitement antidépresseur est conforme pour les épisodes d'intensité légère à modérée. Elle est non conforme pour les épisodes dépressifs sévères.

En l'absence d'information sur l'intensité de l'épisode dépressif, l'absence de traitement est jugée non conforme si celle-ci ne peut être justifiée. Ces justifications peuvent être par exemple une hospitalisation pour un motif autre qu'un EDM, comme une prise en charge de trouble lié à une dépendance à l'alcool.

2.7.2. L'absence de modification d'un traitement.

Une hospitalisation dans le cadre d'une EDM suppose une aggravation de l'état du patient et donc une réévaluation du traitement.

Si le traitement à l'entrée de l'hospitalisation est conforme, l'absence de modification de ce dernier durant le séjour est jugée non conforme sauf cas particuliers (traitement mis en place juste avant l'hospitalisation et dont l'efficacité n'a pas encore pu être mesurée, hospitalisation pour une prise en charge d'une pathologie autre que la dépression). Si le traitement à l'entrée de l'hospitalisation est non-conforme (comme par exemple une posologie de l'antipsychotique trop élevée par rapport au diagnostic d'épisode dépressif majeur unipolaire sans symptômes psychotiques), l'absence de modification de ce dernier durant le séjour est non-conforme.

2.7.3. Introduction d'un traitement antidépresseur.

Les antidépresseurs étant la base du traitement d'un EDM, en leur absence la présence de toute autre molécule (le lithium, les antipsychotiques de 2^{nde} génération, les hormones thyroïdiennes ou les agonistes dopaminergiques) ne peut être conforme.

D'après la CANMAT pour le traitement d'un EDM, l'ensemble des « nouvelles molécules », que ce soit les ISRS, les IRSNA (duloxétine, milnacipran, venlafaxine) ou les traitements classés dans « autres antidépresseurs », peuvent être choisies en première intention. Ainsi, en absence de traitement antidépresseur à l'entrée de l'hospitalisation, toute introduction d'un antidépresseur tricyclique ou d'un IMAO est considérée comme non-conforme.

2.7.4. En cas d'échec d'un traitement par antidépresseur.

Pour la CANMAT, l'augmentation de la posologie de l'antidépresseur en cas de réponse partielle est un préalable avant d'envisager un traitement de seconde ligne. Pour l'APA, l'augmentation de posologie de l'antidépresseur est une stratégie de seconde ligne. Par conséquent, l'augmentation de la posologie de l'antidépresseur est conforme.

Le changement d'antidépresseur doit se faire pour un antidépresseur de 1^{er} intention ayant fait preuve d'une efficacité supérieure. Le recours à des antidépresseur de 2^{ème} ou 3^{ème} intention ne peut se faire qu'après l'échec de plusieurs traitements.

L'ajout d'une seconde molécule ne peut être entrepris qu'après l'échec d'un premier traitement par antidépresseur seul. Par conséquent, un délai de 2 à 4 semaines devra être respecté entre l'introduction de l'antidépresseur et l'ajout de la seconde molécule. Cette information n'est cependant pas toujours disponible, notamment lorsque le traitement par antidépresseur a été initié en dehors de l'hôpital, donc par défaut on considérera le délai respecté. Ce délai sera le même pour un changement d'antidépresseur sauf mention d'une intolérance au traitement par le patient obligeant ainsi une révision anticipée du traitement.

Comme nous avons pu le voir dans la 1^{ère} partie, les recommandations de la CANMAT et de l'APA ne hiérarchisent pas de la même façon les stratégies à adapter après l'échec d'un traitement par antidépresseur. Par conséquent, nous avons décidé de les globaliser afin d'établir les conformités. Ainsi les stratégies d'addition d'antipsychotiques atypiques, de lithium, d'hormones thyroïdiennes ou d'un second antidépresseur ainsi que le switch pour un autre antidépresseur seront placées au même niveau.

La présence ou l'ajout d'un antipsychotique autre qu'un antipsychotique de 2^{nde} génération pris parmi les molécules suivantes : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine, amisulpride n'est justifié qu'en cas de diagnostic F32.2 ou F33.2, c'est-à-dire en cas d'épisode dépressif majeur avec symptômes psychotiques ou en cas d'épisode dépressif léger à modéré avec symptômes somatiques. Dans les autres cas, la posologie de l'antipsychotique devra être $\leq 10\text{mg}$ pour l'olanzapine, $\leq 3\text{mg}$ pour la rispéridone, $\leq 15\text{mg}$ pour l'aripiprazole, $\leq 400\text{mg}$ pour la quétiapine et $\leq 300\text{mg}$ pour l'amisulpride. Toute posologie supérieure rendra le traitement non conforme. De plus, cet ajout ne peut être entrepris qu'après l'échec d'un traitement conduit par antidépresseur seul. Toute introduction simultanée d'un antidépresseur et d'un antipsychotique en dehors des exceptions diagnostiques citées ci-dessus sera jugée non conforme.

Le lithium faisant l'objet d'une titration régulière afin de maintenir un taux constant, toute modification de sa posologie sera considérée conforme. De par son utilisation en cas d'idée suicidaire ou de passage à l'acte, il pourra être ajouté sans délai dans le cas de patient à haut risque suicidaire.

L'arrêt d'une stratégie comprenant deux molécules pour une stratégie ne comportant qu'un antidépresseur ne peut être conforme que si l'antidépresseur choisi est un antidépresseur de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, comme les antidépresseurs tricycliques ou les IMAO.

Le recours aux molécules suivantes : modafinil, le méthylphénidate, la buspirone ou les agonistes dopaminergiques tel que le pramipexole, n'est envisagé par la CANMAT qu'en stratégie de dernière ligne. La mise en place d'un traitement avec ces molécules ne pourra donc être entreprise qu'après l'échec d'au moins deux stratégies d'addition citées ci-dessus.

Comme pour le lithium, l'ECT peut être introduit à n'importe quel moment du traitement dans le cadre d'un patient à haut risque suicidaire. Pour les autres patients, l'ECT n'est en pratique utilisé qu'après plusieurs échecs thérapeutiques.

3. RESULTATS

3.1. Population

Notre étude a pour point de départ les 424 patients hospitalisés au CH du Rouvray pour épisode dépressif majeur unipolaire inclus dans l'étude du docteur Alexanian.

La recherche des modifications de traitement a demandé la consultation des dossiers papier des patients, ce qui a restreint notre échantillon de la manière suivante :

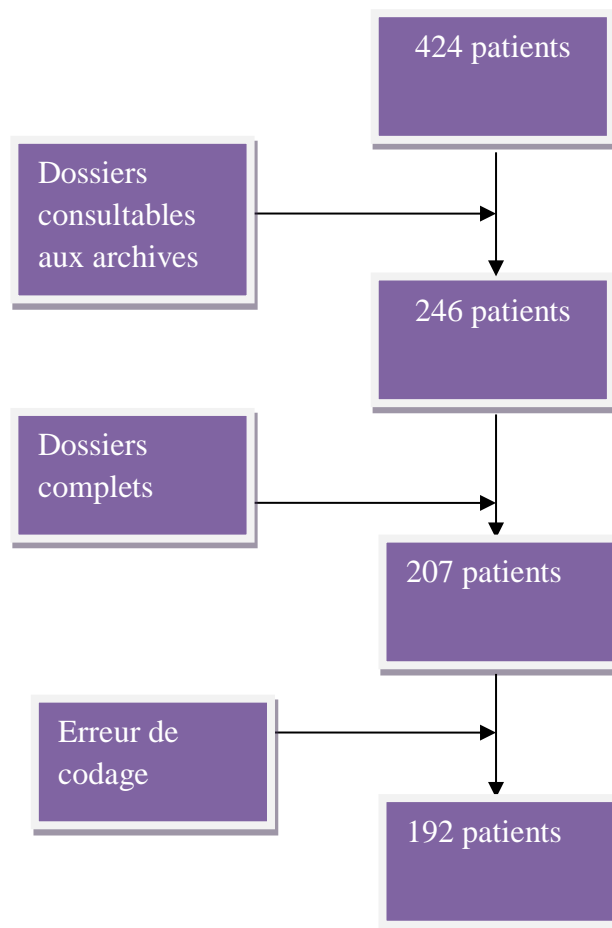


Figure 3 : Diagramme de flux

Les erreurs de codage correspondent à des patients pour lesquels un diagnostic de trouble psychiatrique autre que la dépression unipolaire, tel qu'un trouble bipolaire ou une schizophrénie, a été posé durant le séjour. Une autre possibilité étant l'erreur de codage après le séjour chez des patients suivis et traités pour d'autres troubles.

192 patients ont été inclus, soit 233 séjours.

3.2. Données démographiques

Les données démographiques dont nous disposons sont celles obtenues par le Dr Alexanian et concernent les 424 patients hospitalisés en 2012 au CH du Rouvray pour un épisode dépressif majeur unipolaire.

Les femmes représentent 56% des patients hospitalisés contre 44% pour les hommes. L'âge moyen est de 49.2 ans avec un écart-type de 16.6 ans. 79.1% des patients ont un enfant ou plus. 43.1% des patients vivent en couple. 41% des patients ont une situation professionnelle active, 17.4% des patients sont retraités et 41.6% des patients sont non actifs.

3.3. Nombre de séjours par patient

Dans notre échantillon de 192 patients, le nombre d'hospitalisations durant l'année 2012 est reparti de la façon suivante :

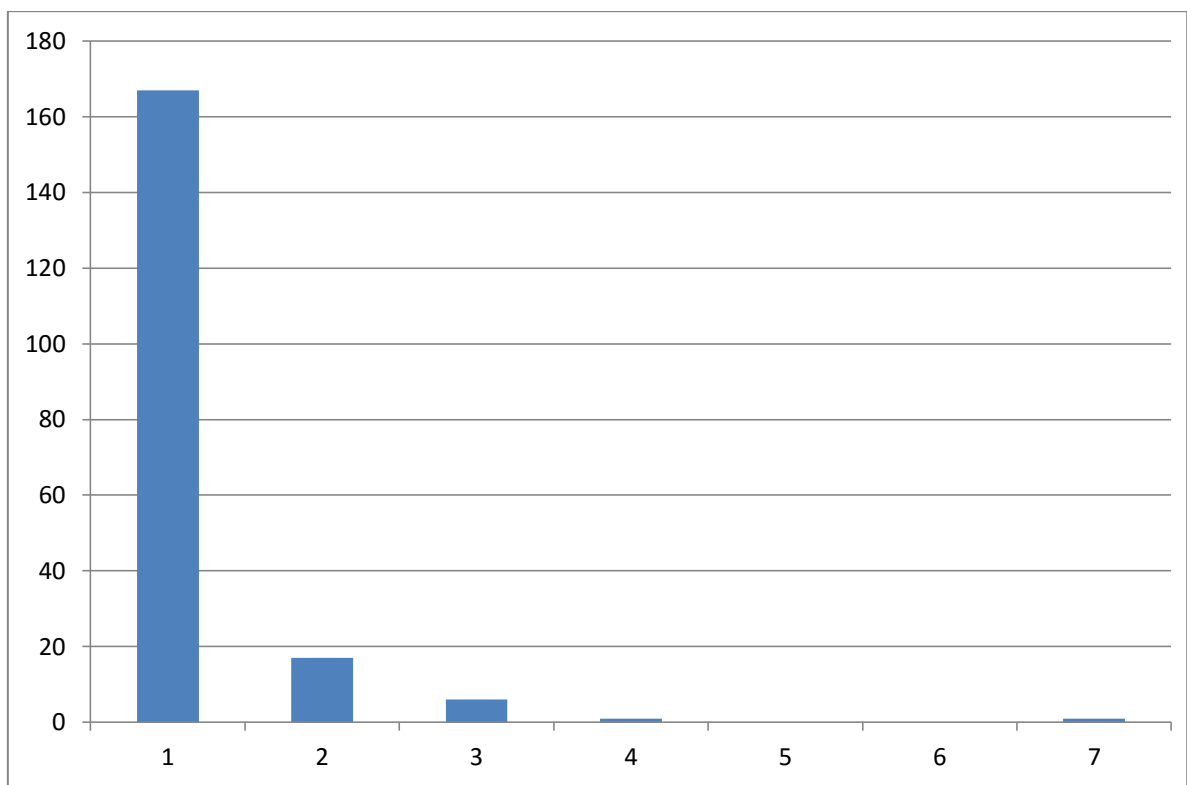


Figure 4 : Nombre d'hospitalisation durant l'année 2012 par patient

On obtient une moyenne de 1,20 hospitalisation par patient, avec des valeurs extrêmes allant de 1 à 7.

3.4. Stade d'entrée et de sortie

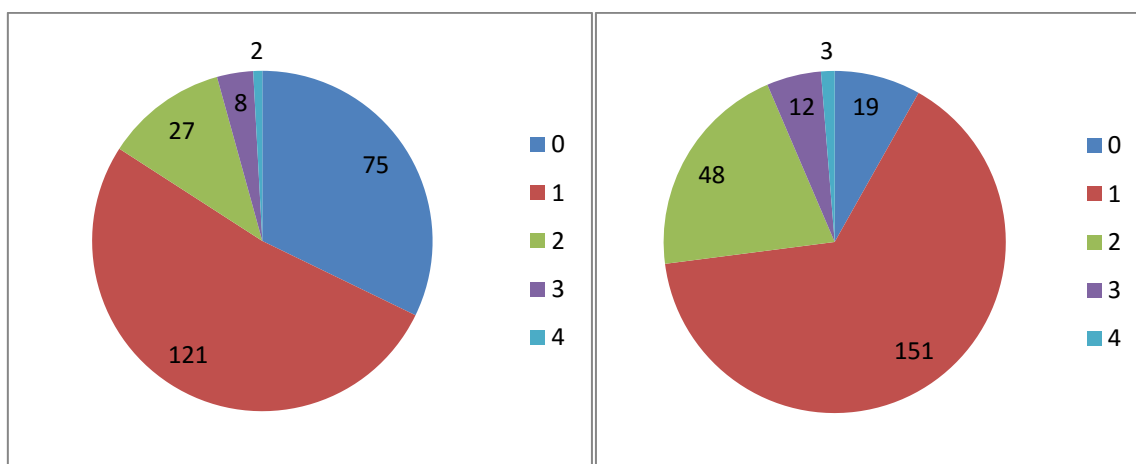


Figure 5 : Représentation des stades d'entrée (à gauche) et de sortie (à droite)

Sur 233 séjours, on note :

- 75 entrées et 19 sorties sans antidépresseur,
- 121 entrées et 151 sorties avec un seul antidépresseur,
- 27 entrées et 48 sorties avec un antidépresseur associé à une molécule à visée potentialisatrice ou à un second antidépresseur,
- 8 entrées et 12 sorties avec un antidépresseur et deux autres molécules (antidépresseur et/ou molécule à visée potentialisatrice),
- 2 entrées et 3 sorties avec un antidépresseur et deux autres molécules (antidépresseur et/ou molécule à visée potentialisatrice) et bénéficiant de séances d'électroconvulsivothérapie.

En comparant le stade d'entrée et le stade de sortie de chaque séjour, on obtient le graphique suivant :

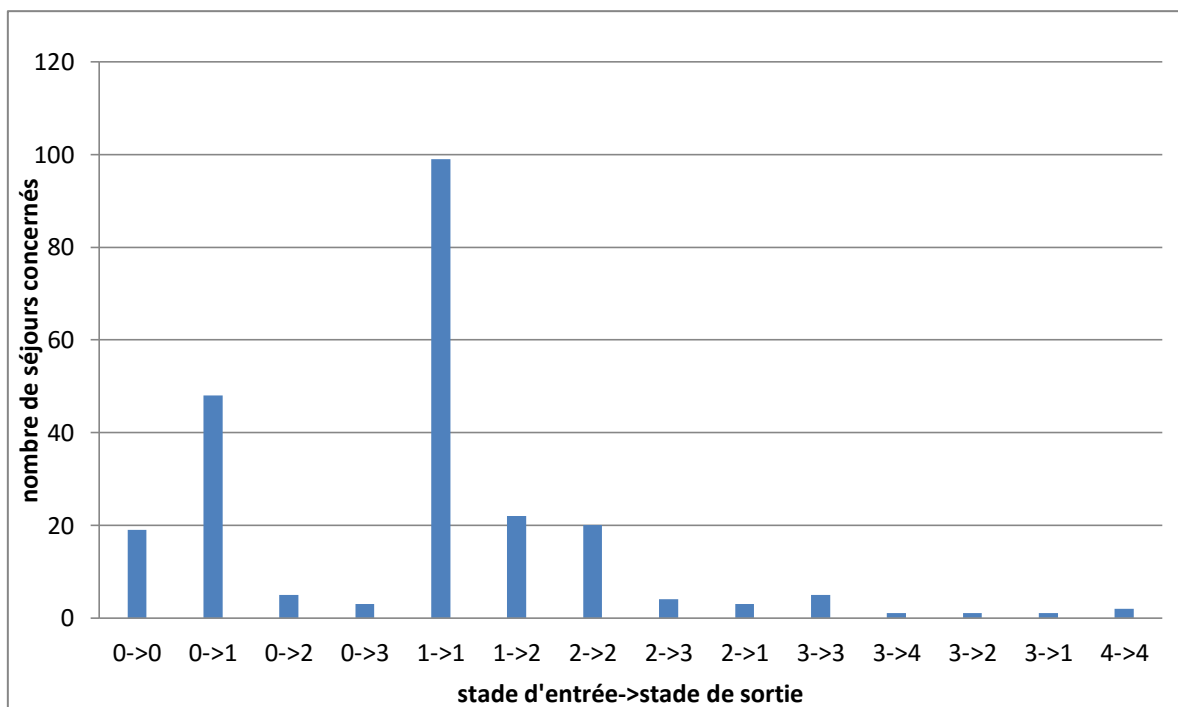


Figure 6 : Représentation graphique du nombre de séjours concerné par les différentes transitions possibles entre le stade d'entrée et de sortie

L'évolution du traitement entre l'entrée et la sortie (augmentation/diminution du nombre de molécules, introduction/arrêt de séances d'ECT) est répartie de la manière suivante :

Différence entre le stade de sortie et d'entrée	Nombre de séjours concernés	Pourcentage de séjours concernés
-2	1	0,4%
-1	4	1,7%
0	145	62,2%
1	75	32,2%
2	5	2,1%
3	3	1,3%

Figure 7 : Evolution du stade entre l'entrée et la sortie

On remarque ainsi que pour une majorité des séjours (62% des séjours) il n'y a pas eu d'ajout de molécules. Cette situation correspond néanmoins à plusieurs possibilités : l'absence de modification du traitement, l'augmentation de la posologie, les changements d'antidépresseur ou de molécule à visée potentialisatrice.

L'ajout d'une molécule a été réalisé dans 32% des séjours ; l'addition de deux ou trois molécules est plus rare (2% et 1% des séjours respectivement).

Dans 5 séjours, il y a eu une baisse du nombre de molécules prescrites. Il s'agit pour 4 de ces séjours d'une suppression d'une molécule et pour un séjour d'une suppression de 2 molécules.

Cela nous donne une moyenne de progression de 0,38 stades par hospitalisation.

3.5. Répartition des différents types de modification de traitement durant un séjour

Au cours du 1^{er} séjour

192 patients ont effectué au moins un séjour. Parmi eux, 17 patients n'avaient pas d'antidépresseur (ni à l'entrée, ni à la sortie) et 29 n'ont pas eu de modification de leur traitement initial. Par conséquent, 146 patients ont vu leur traitement modifié.

242 modifications ont été comptabilisées.

Interventions	Nombre de fois où l'intervention a eu lieu	Répartition des modifications	Fréquence de l'intervention par séjour
Introduction d'un antidépresseur	58	24%	30%
Augmentation de la dose d'antidépresseur	54	22%	28%
Changement pour un antidépresseur de la même classe	9	4%	5%
Changement pour un antidépresseur de classe différente	46	19%	24%
Ajout d'un antidépresseur	10	5%	6 %
Ajout d'un antipsychotique	21	9,9%	11%
Ajout de lithium	2	1%	1%
Ajout d'une molécule agoniste dopaminergique	1	0,4%	0,5%
Diminution de la dose antidépresseur	6	2%	3%
Diminution de la dose antipsychotique	4	2%	2%
Changement de l'antipsychotique pour du lithium	3	1%	2%
Réajustement de la dose lithium	4	2%	2%
Changement d'antipsychotique	7	3%	4%
Arrêt d'un antidépresseur	7	3%	4%
Arrêt de l'antipsychotique	1	0,4%	0,5%
Electroconvulsivothérapie	1	0,4%	0,5%
Arrêt de l'électroconvulsivothérapie	1	0,4%	0,5%
Augmentation de la dose d'antipsychotique	6	2%	3%
Arrêt du lithium	1	0,4%	0,5%

Figure 8 : Tableau illustrant la répartition des différentes modifications au cours de la 1^{ère} hospitalisation

L'introduction d'un traitement par antidépresseur est la principale action effectuée lors du 1^{er} séjour. Vient ensuite l'augmentation de la dose d'antidépresseur (elle concerne aussi bien un traitement déjà instauré avant l'hospitalisation qu'un traitement instauré pendant l'hospitalisation).

On remarque avec ce tableau que lorsqu'un changement d'antidépresseur doit être réalisé, il est majoritairement effectué pour un antidépresseur de classe différente.

Au cours du second séjour

Parmi les 26 patients qui ont effectué au moins deux séjours en milieu hospitalier au cours de l'année 2012, 11 n'ont pas eu de modification de leur traitement et 2 ne présentent pas de traitement par antidépresseur. Les modifications ne concernent donc que 13 patients.

Interventions	Nombre de fois où l'intervention a eu lieu	Répartition des modifications	Taux de présence de l'intervention par séjour
Augmentation de la dose d'antidépresseur	8	40, %	31%
Changement pour un antidépresseur de la même classe	2	10%	8%
Changement pour un antidépresseur de classe différente	4	20%	15%
Ajout d'un antidépresseur	2	10%	8%
Diminution de la dose antidépresseur	1	5%	4%
Changement d'antipsychotique	1	5%	4%
Augmentation de la dose d'antipsychotique	1	5%	4%
Arrêt d'un antidépresseur	1	5%	4%

Figure 9 : Tableau illustrant la répartition des différentes modifications au cours de la 2^{ème} hospitalisation

Comme lors des 1^{ers} séjours, en cas de changement d'antidépresseurs, le choix se porte majoritairement sur un antidépresseur d'une classe différente.

Au cours du 3^{ème} séjour

Seulement 9 patients sont concernés par une troisième hospitalisation au cours de l'année 2012 :

- 2 patients n'ont pas eu de modification de leur traitement,
- 2 patients ont bénéficié d'un changement d'antidépresseur. Pour l'un, ce changement fut pour un antidépresseur de la même classe et pour l'autre ce changement fut pour un antidépresseur d'une classe différente ;
- 1 patient a vu la posologie de son traitement antidépresseur diminuer,
- 1 patient a vu la posologie de son traitement antidépresseur augmenter,
- 1 patient a commencé un traitement par antidépresseur,
- 1 patient a vu son traitement par lithium remplacé par un antipsychotique dont la posologie a été augmentée par la suite. La posologie initiale de l'antidépresseur a quant à lui été augmentée ;
- 1 patient a vu son traitement modifié plusieurs fois avant sa sortie : changement de l'antidépresseur initial pour un de classe différente, diminution par deux fois de la dose d'antipsychotique puis ajout d'un second antidépresseur et enfin augmentation de la dose du premier antidépresseur.

Au cours du 4^{ème} séjour

Trois patients ont été hospitalisés une quatrième fois lors de l'année 2012. Durant leur séjour, deux d'entre eux n'ont pas vu leur traitement modifié, le troisième a bénéficié d'une augmentation de la posologie de l'antidépresseur.

Autres séjours

Un patient a été hospitalisé 7 fois au cours de l'année 2012. Lors des 5^{ème} et 6^{ème} séjours, le traitement n'a pas été modifié. Lors de sa dernière hospitalisation, son traitement par antipsychotique a été changé puis la posologie de son antidépresseur a été augmentée. Par la suite, des séances d'ECT ont été introduites, l'antipsychotique a été arrêté et le Sifrol®, agoniste dopaminergique, a été introduit ; de plus une augmentation de la dose d'antidépresseur a été nécessaire. Les séances d'ECT se sont poursuivies en dehors de l'hospitalisation.

3.6. Analyse des séjours

3.6.1. Analyse des séjours durant lesquels il n'y a pas eu de modification des traitements

Le nombre total de séjours durant lesquels il n'y a pas eu de modification des traitements antidépresseur entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation est de 46 séjours (soit 19.8% des séjours). Cela concerne 35 patients :

Plusieurs explications ont été trouvées dans les dossiers des patients :

- Un patient était hospitalisé pour un bilan pré-sismothérapie,
- pour 7 séjours repartis entre 4 patients, les traitements ont été initiés juste avant l'hospitalisation et leur efficacité n'avait pas encore pu être mesurée,
- pour 2 patients (2 séjours), une mauvaise observance a conduit à une reprise des traitements dans le cadre de l'hospitalisation,
- pour 1 patient (1 séjour), une évolution spontanément favorable dans le service a été observée avant la mise en place d'un nouveau traitement,
- pour 2 patients (2 séjours), la prise en charge de la douleur par des traitements antalgiques a permis une amélioration de la thymie,
- pour 7 patients (correspondant à 9 séjours), l'hospitalisation avait pour but une prise en charge d'une dépendance à l'alcool,
- 1 patient hospitalisé 4 fois avait un comportement passif dépendant.

3.6.2. Analyse en sous-groupe des patients n'ayant pas de traitement antidépresseur à leur entrée

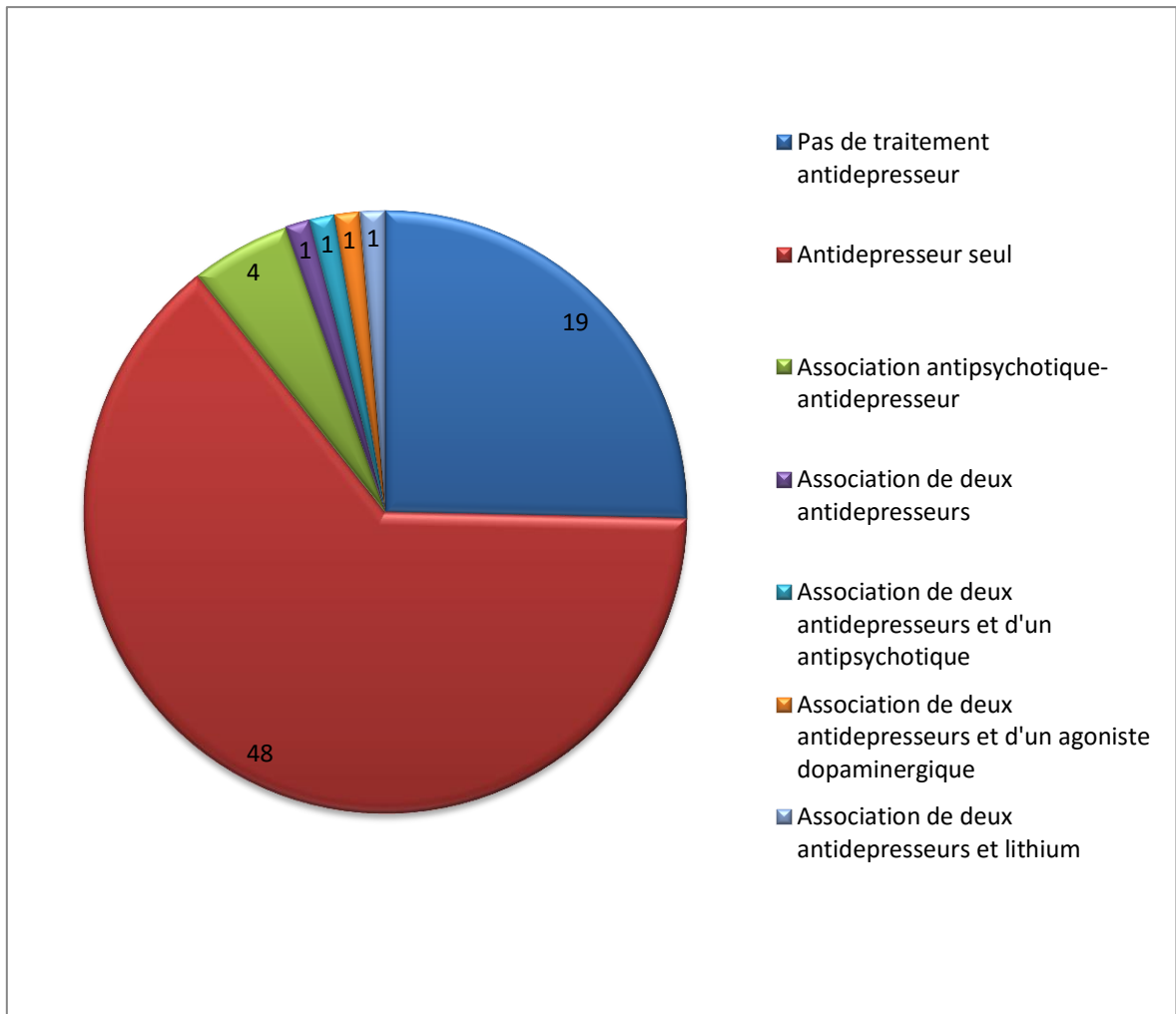


Figure 10 : Traitement de sortie de patient n'ayant pas de traitement antidépresseur à leur entrée.

Dans notre étude, dans 19 séjours, les patients ne présentent pas de traitement par antidépresseur ni à leur entrée ni à leur sortie. Il s'agit de 17 patients ayant eu une hospitalisation unique et deux patients hospitalisés plusieurs fois au cours de l'année 2012. Une première explication est l'intensité de la dépression. En effet, pour les dépressions d'intensité légère à modérée le traitement par antidépresseur n'est pas toujours justifié. L'intensité de l'épisode dépressif est répartie de la manière suivante : 2 patients ont un épisode dépressif majeur d'intensité légère, pour 7 patients (représentant 8 séjours) l'intensité était modérée, pour 3 patients l'intensité était sévère, et enfin pour 5 patients l'intensité n'était pas précisée (cela correspond à 6 séjours). En plus de l'intensité de l'épisode dépressif, la durée de l'hospitalisation peut expliquer cette absence de traitement. En effet, 2 patients dont l'un présentait un épisode dépressif majeur d'intensité sévère et l'autre sans précision, ne sont restés hospitalisés respectivement qu'1 et 4 jours. La prise en charge pour sevrage alcoolique a été retrouvée chez 3 patients. 2 patients ont été pris en charge pour syndrome de dépendance aux opiacées avec traitement de substitution. Enfin, un des patients a refusé les traitements.

Pour 48 patients un traitement par antidépresseur seul a été décidé. Les antidépresseurs choisis sont représentés dans le graphique suivant :

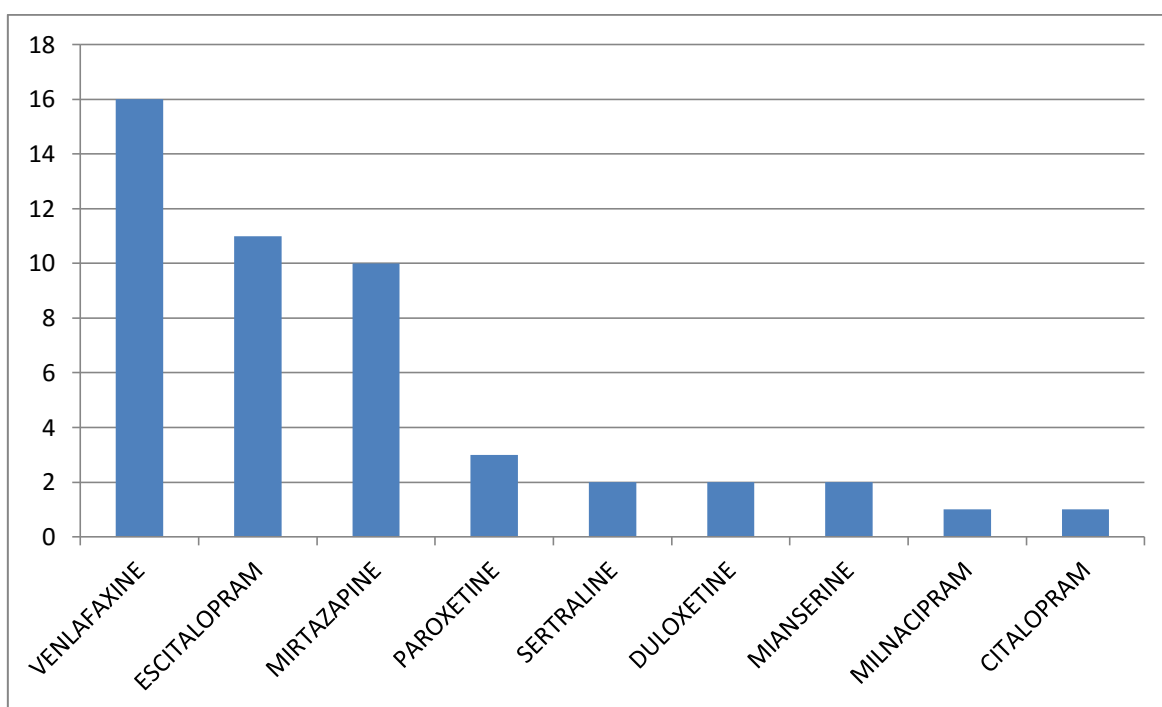


Figure 11 : Antidépresseurs introduits chez des patients n'ayant pas d'antidépresseur à leur entrée

5 patients avaient un traitement associant 2 molécules à leur sortie. Les associations réalisées sont : la venlafaxine et la rispéridone, la venlafaxine et la quétiapine, la venlafaxine associée à la mirtazapine, le citalopram et l'aripiprazole et le citalopram associé à l'aripiprazole.

3 patients avaient un traitement associant 3 molécules à leur sortie. Ce sont des hospitalisations de longue durée : respectivement 6 mois, 3 mois et 2 mois et demi.

Dans le 1^{er} cas, il s'agit d'un épisode dépressif sévère sans symptôme psychotique, dont le traitement fut l'introduction de venlafaxine, à laquelle s'est ajoutée mirtazapine puis rispéridone.

Dans le 2^{ème} cas, il s'agit d'un patient présentant à son arrivée un épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec élément mélancolique et délirant persécutif à mécanisme hallucinatoire acoustico-verbal et musical. Le traitement introduit fut la mirtazapine, à laquelle s'est ajoutée l'aripiprazole, puis la miansérine qui fut changée pour la duloxétine et l'aripiprazole fut changée pour l'amisulpride. Des séances d'ECT ont été effectuées sur une durée d'un mois. Devant le refus du patient de poursuivre ces séances, un changement de stratégie thérapeutique a dû être mis en place : association de la mirtazapine, du duloxétine et du pramipexole Sifrol®.

Dans le 3^{ème} cas, il s'agit d'une hospitalisation pour un épisode dépressif majeur d'intensité sévère sans symptôme psychotique avec introduction de venlafaxine à doses progressives, auquel s'est ajoutée la mirtazapine puis le lithium.

3.6.3. Analyse des séjours avec baisse du nombre de molécules par rapport au traitement initial

Pour rappel, dans cinq séjours le traitement final comporte moins de molécules que le traitement initial.

Pour l'un d'entre eux, le traitement à l'entrée était composé de l'association quétiapine, venlafaxine et mirtazapine. Devant le manque d'efficacité de cette association, l'arrêt de la mirtazapine et du quétiapine a été préconisé et remplacé par la rispéridone.

Pour trois séjours, il s'agit de l'arrêt de l'association de deux antidépresseurs remplacés par un seul, différent.

Pour un séjour une baisse de 2 molécules est présente. Il s'agit pour ce patient d'une baisse globale des traitements avec arrêt du lithium et du second antidépresseur (mirtazapine) dans un contexte de surconsommation médicamenteuse hors hospitalisation.

3.6.4. Analyse des séjours où les patients avaient pour traitement d'entrée un seul antidépresseur

Il y a eu 121 séjours pour lesquels les patients avaient pour traitement d'entrée un seul antidépresseur.

Parmi ces séjours, dans 99 cas, les patients avaient toujours un seul antidépresseur à leur sortie. 35 d'entre eux n'ont pas eu de modification de traitement, pour les 86 autres les stratégies mises en place sont les suivantes :

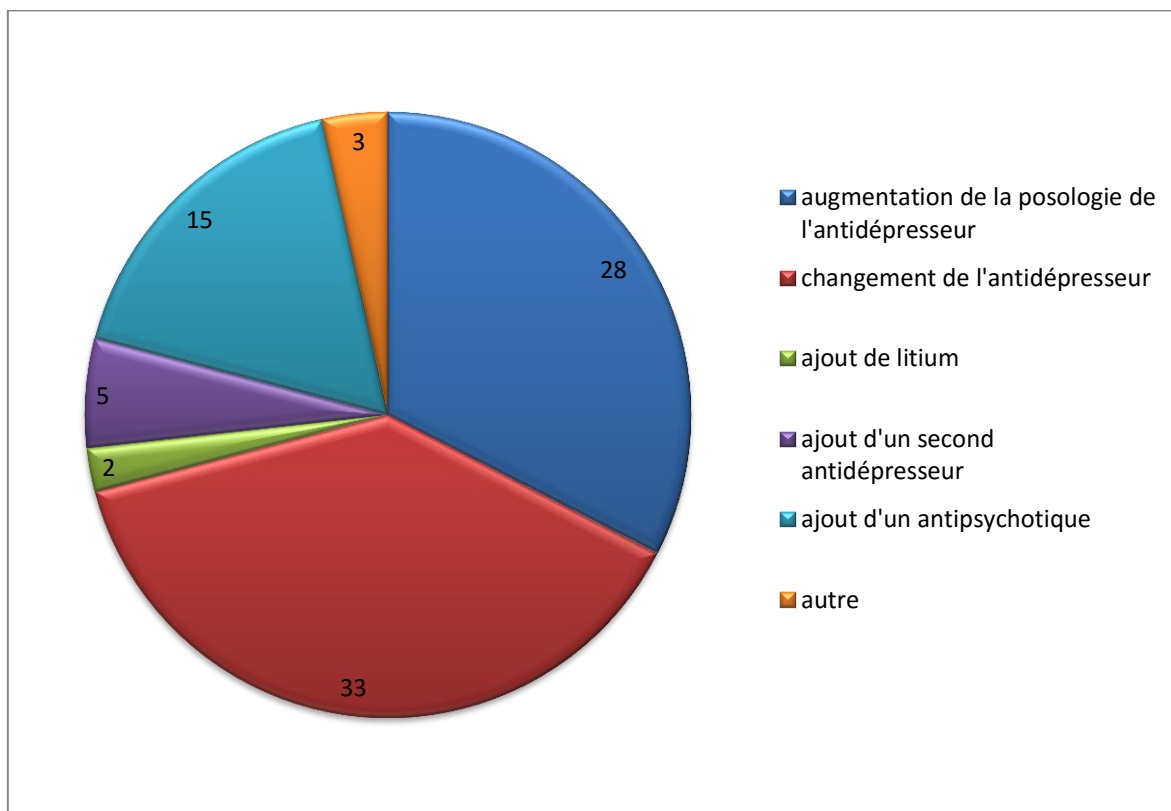


Figure 12: Stratégies mises en place lors de l'hospitalisation

On peut voir dans la figure ci-dessus que pour 28 cas, il y eu augmentation de la posologie de l'antidépresseur initial.

Les cas nommés « autre » correspondent pour deux d'entre eux à une diminution de la posologie de l'antidépresseur et pour le dernier à une diminution suivie d'une augmentation de la posologie de l'antidépresseur.

Dans 6 cas, la stratégie fut de changer d'antidépresseur pour un autre de même classe (une augmentation de la posologie de l'antidépresseur initial puis un changement d'antidépresseur fut prescrit pour l'un des cas).

Ces changements d'antidépresseurs ont été répertoriés dans la figure ci-dessous (figure n°14). On remarque dans ce graphique que tous ces changements ont été effectués pour des antidépresseurs de 1^{er} ligne ayant montrés une possible supériorité vis-à-vis des autres antidépresseurs de leur catégorie.

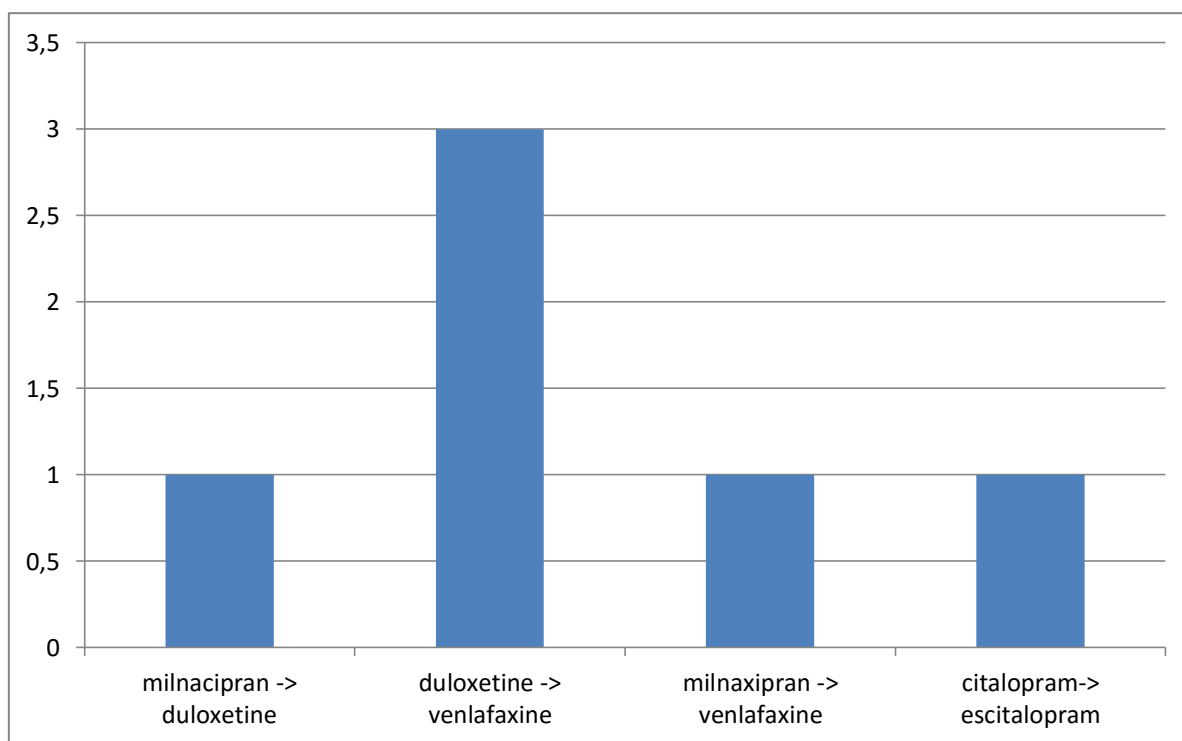


Figure 13: Stratégies mises en place lors de l'hospitalisation

Dans 25 cas, un changement d'antidépresseur a été effectué pour un de classe différente avec : pour trois patients une augmentation de la posologie de l'antidépresseur initial avant le changement , pour un patient, une diminution de la posologie de l'antidépresseur avant le changement, pour deux patients une augmentation de la posologie de l'antidépresseur final avant la sortie et enfin pour un patient une augmentation de l'antidépresseur initial puis le changement d'antidépresseur qui sera lui-même augmenté avant la sortie. Ces changements sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Antidépresseur initial	Antidépresseur final	Nombre de séjours concernés
Paroxétine	Venlafaxine	7
Escitalopram	Venlafaxine	5
Paroxétine	Mirtazapine	2
Paroxétine	Agomélatine	1
Tianeptine	Paroxétine	1
Venlafaxine	Sertraline	1
Citalopram	Duloxétine	1
Amitriptyline	Mirtazapine	1
Duloxétine	Sertraline	1
Venlafaxine	Escitalopram	1
Mirtazapine	Paroxétine	1
Mirtazapine	Venlafaxine	1
Mirtazapine	Escitalopram	1
Venlafaxine	Mirtazapine	1

Figure 14 : Tableau illustrant les changements d'antidépresseurs pour un antidépresseur de classe différente

Dans un cas, le traitement d'entrée était la mirtazapine. Un deuxième antidépresseur a été ajouté, la venlafaxine, avant d'être remplacé par la clomipramine seule. Enfin dans un dernier cas, l'antidépresseur a été changé une première fois pour un de classe différente (changement de la escitalopram pour la venlafaxine) puis un second changement pour un antidépresseur de même classe que le second introduit a été effectué (changement de la venlafaxine pour la Duloxétine).

Parmi les 121 séjours de départ, un ajout de molécules a été choisi pour 22 cas. Il s'agit dans 2 cas d'une potentialisation par lithium (lithium et escitalopram, lithium et venlafaxine) et dans 5 cas d'une potentialisation par ajout d'un second antidépresseur, l'association choisie étant venlafaxine/mirtazapine.

Pour les 15 cas restants, un ajout d'antipsychotique a été effectué. Dans ce cadre, il faut distinguer les épisodes dépressifs avec et sans symptôme psychotique. En effet, dans le cas d'épisode dépressif sans symptôme psychotique, seuls les antipsychotiques de 2^{ème} génération à faible posologie sont recommandés. Les antipsychotiques ajoutés dans le traitement d'épisode dépressif majeur avec symptômes psychotiques sont la rispéridone, dans sept cas, associée à l'escitalopram, au citalopram, à la duloxétine, la sertraline, la miansérine ou à la venlafaxine. L'halopéridol a été retrouvé associé dans les deux cas à venlafaxine. L'aripiprazole a été ajouté dans un cas à la venlafaxine.

Pour les épisodes dépressifs sans symptôme psychotique on note trois potentialisations de la venlafaxine par la rispéridone, une potentialisation de la duloxétine par l'aripiprazole. Pour deux cas il s'agit d'un épisode dépressif sans précision ou la rispéridone a été ajoutée respectivement à la clomipramine ou à la venlafaxine.

3.6.4. Analyse des séjours dont le traitement initial était composé de deux molécules

27 hospitalisations ont débuté avec un patient dont le traitement comportait deux molécules. Les changements effectués ont été répertoriés dans les figures suivantes (figures 14-15).

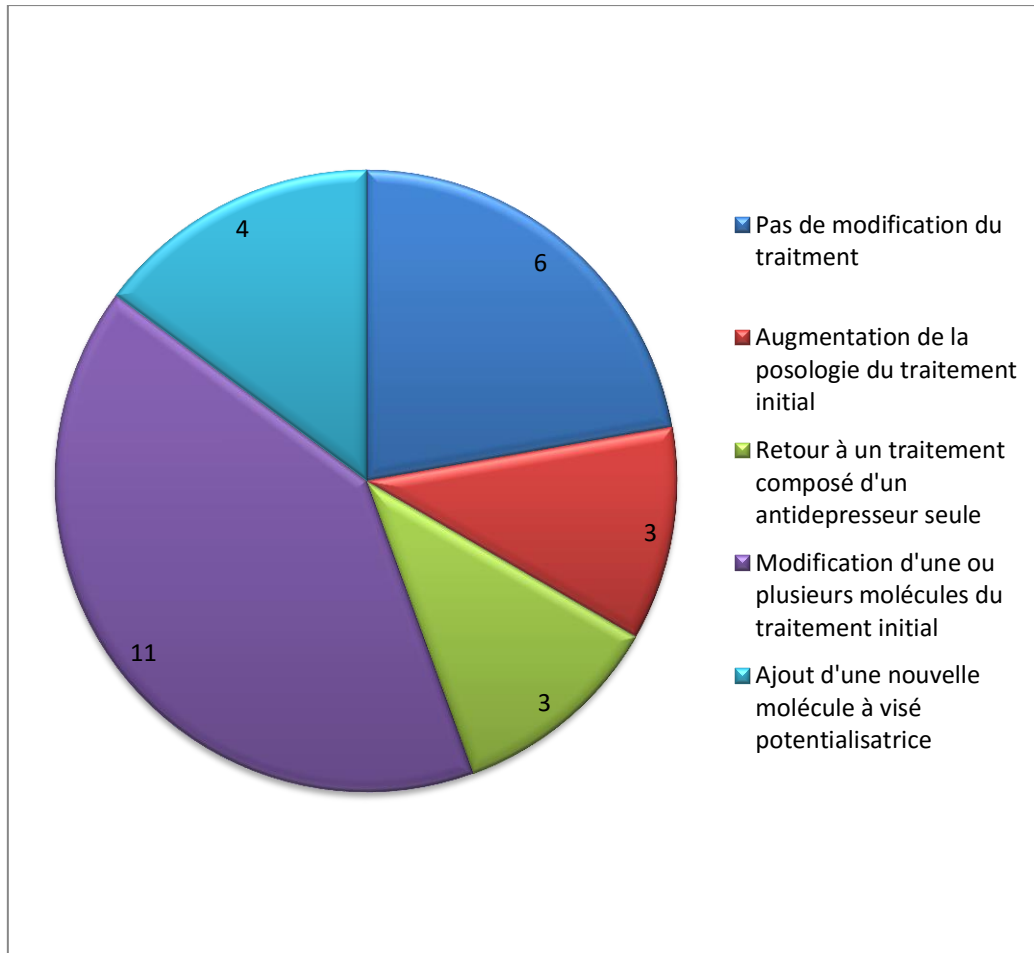


Figure 15 : Modifications des traitements réalisés lors des séjours de patient présentant un traitement antidépresseur composé de deux molécules

Durant 6 séjours aucune modification n'a été effectuée.

Durant 3 séjours le nombre de molécules a diminué entre l'entrée et la sortie. Il s'agit, comme on a pu le voir précédemment, de l'arrêt d'une stratégie de potentialisation par 2 antidépresseurs pour revenir à un antidépresseur seul.

Dans 4 séjours, le nombre de molécules a augmenté. Il s'agit dans le 1^{er} cas de l'ajout de mirtazapine à un traitement composé de l'association amisulpride/venlafaxine ; dans un 2^{ème} cas, ajout de venlafaxine à un traitement composé d'agomélatine et de lithium ; dans un 3^{ème} cas, changement par deux fois de l'antipsychotique et addition d'un nouvel antidépresseur. Le traitement final était composé de venlafaxine, mirtazapine et rispéridone. Dans le dernier cas, on a ajouté un second antidépresseur (mirtazapine) à un traitement par venlafaxine et amisulpride.

Durant 4 autres séjours, une augmentation de la posologie du traitement initial a été effectuée.

Durant 11 séjours, une ou plusieurs molécules de l'association présente lors de l'admission a été modifiée. Ces changements sont résumés dans le tableau ci-dessous (figure n°15).

Traitement initial	Changement effectué	Nombre de séjours concernés
Association de deux antidépresseurs	changement de l'un des deux antidépresseurs	3
Association de deux antidépresseurs	changement pour une association antidépresseur-antipsychotique	2
Association antidépresseur + lithium	changement de l'antidépresseur	2
Association antidépresseur + lithium	changement pour une association antidépresseur-antipsychotique	1
Association antidépresseur + antipsychotique	changement de l'antipsychotique pour lithium	2
Association antidépresseur + antipsychotique	changement de l'antidépresseur	1

Figure 16 : Tableau détaillant les changements effectués pour les séjours ou une ou plusieurs molécules ont été modifiées

Dans les cinq séjours où la stratégie initiale était l'association de deux antidépresseurs, cette stratégie a été conservée dans 3 cas avec modification d'un des antidépresseurs pour un antidépresseur d'une classe différente. Il s'agit respectivement d'un changement de l'association escitalopram + dosulépine, changée pour escitalopram + mirtazapine ; d'un changement agomélatine + mirtazapine pour venlafaxine + mirtazapine ; d'un changement de venlafaxine + paroxétine pour venlafaxine + mirtazapine. Dans 2 cas, cette association a été remplacée par l'association d'un antidépresseur et d'un antipsychotique. Dans le 1^{er} il s'agit de l'arrêt de l'association venlafaxine + mirtazapine remplacée par clomipramine + olanzapine après apparition durant l'hospitalisation d'un délire de persécution résolutif après changement du traitement ; dans l'autre, il s'agit de l'arrêt de l'association venlafaxine + mirtazapine pour l'association venlafaxine + quétiapine après notification dans le dossier d'hospitalisation d'un automatisme mental avec vol de la pensée.

Dans trois cas, le traitement initial était constitué de l'association lithium et antidépresseur. Dans les deux premiers cas, l'antidépresseur a été changé pour un de classe différente ; dans le dernier cas l'association mirtazapine + lithium a été remplacée par paroxétine + halopéridol.

Dans deux cas, la stratégie initiale était une association antidépresseur – antipsychotique remplacée par l'association antidépresseur - lithium.

Dans le dernier cas, l'association aripiprazole - fluoxétine a été remplacée par aripiprazole - mirtazapine.

3.6.6. Analyse des séjours où le traitement initial était composé de trois molécules

8 séjours ont débuté avec un traitement comportant 3 molécules ; cela concerne 3 patients.

Pour le 1^{er} patient, le traitement à l'entrée de la première hospitalisation était composé de venlafaxine, mirtazapine et amisulpride. Durant celle-ci, la posologie de l'antipsychotique a été augmentée et la venlafaxine a été changée pour de la Duloxétine. Ce traitement a ensuite été modifié par le médecin traitant. Ainsi, à l'entrée de la 2^{ème} hospitalisation, il ne comporte plus que deux molécules (agomélatine et amisulpride). Durant la 3^{ème} hospitalisation, le traitement de la 1^{ère} hospitalisation a été réinstauré. Durant les hospitalisations 4 à 6, son traitement sera le même que durant l'hospitalisation précédente. Durant la 7^{ème} hospitalisation, qui a duré 6 mois, l'antipsychotique sera changé pour l'aripiprazole puis la posologie de la mirtazapine sera augmentée, enfin des séances d'électroconvulsivothérapie seront prescrites. Par la suite l'aripiprazole sera changé pour le pramipexole Sifrol®.

Pour le 2^{ème} patient, le traitement à l'entrée était composé de l'association quétiapine, venlafaxine et mirtazapine. Devant le manque d'efficacité de cette association, la mirtazapine et le quétiapine furent arrêtés au profit de la rispéridone seule. Le traitement final est donc composé de venlafaxine et de rispéridone.

Pour le 3^{ème} patient, le traitement était composé de venlafaxine, mirtazapine et lithium. Ce traitement mis en place lors de la 1^{ère} hospitalisation ne sera pas modifié durant la seconde mais il sera diminué lors de la 3^{ème} dans un contexte de surconsommation médicamenteuse. Le traitement de sortie sera alors constitué de venlafaxine seule.

3.6.7. Analyse des séjours où le traitement initial était composé de quatre molécules

Pour un patient, le traitement était composé de l'aripiprazole, mirtazapine, lithium et venlafaxine. Le motif d'hospitalisation étant un bilan pré-sismologique, le traitement n'a pas été modifié.

Pour le deuxième patient, le traitement à l'entrée était composé de miansérine, citalopram, lithium et quétiapine. Le lithium fut arrêté progressivement pour permettre la mise en place de séances d'ECT. L'antipsychotique a été diminué progressivement et arrêté puis réintroduit progressivement treize jours après l'arrêt.

3.7. Conformité

3.7.1. Absence de traitement entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation :

- Dans 3 séjours, le motif d'hospitalisation étant un EDM d'intensité sévère, l'absence de traitement antidépresseur est non conforme. A contrario dans 10 séjours le motif d'hospitalisation étant un EDM d'intensité légère ou modérée, ces 10 séjours sont conformes.
- Pour 6 séjours, le motif d'hospitalisation est un EDM sans précision sur l'intensité. En l'absence d'éléments justifiant l'absence de traitement, 2 séjours sont jugés non conformes. Dans les 4 autres séjours, le motif principal d'hospitalisation n'était pas l'EDM mais dans 3 séjours la prise en charge d'une dépendance à l'alcool et dans le dernier séjour la prise en charge de troubles alimentaires.

3.7.2 Absence de modification du traitement durant le séjour :

Une hospitalisation dans le cadre d'une EDM suppose une aggravation de l'état du patient et donc une réévaluation du traitement. L'absence de modification du traitement sans justification est donc non conforme.

- Un patient était hospitalisé pour un bilan pré-sismothérapie.
- Pour 13 séjours, les traitements ont été initiés juste avant l'hospitalisation et leur efficacité n'avait pas encore pu être mesurée.
- Pour 2 séjours une mauvaise observance a conduit à une reprise des traitements dans le cadre de l'hospitalisation.
- Pour 1 séjour, une évolution spontanément favorable dans le service a été observée avant la mise en place d'un nouveau traitement.
- Dans 2 séjours, la prise en charge de la douleur par des traitements antalgiques a permis une amélioration de la thymie.
- Dans 9 séjours, l'hospitalisation avait pour but une prise en charge d'une dépendance à l'alcool.
- Dans 17 séjours, aucun élément n'a permis de justifier l'absence de modification du traitement, cela est non conforme.
- Dans 1 dernier cas, la posologie de l'antipsychotique à l'entrée de l'hospitalisation était non conforme avec un EDM sans symptôme psychotique, l'absence de modification des traitements est donc non conforme.

3.7.3. Introduction d'un traitement

3.7.3.1 introduction d'un traitement composé d'un antidépresseur

Les ISRS, IRSNa et la mirtazapine font partie des antidépresseurs recommandés en 1^{ère} intention par les recommandations canadiennes et américaines. Ces recommandations ont été appliquées pour chacun des 48 séjours concernés par une introduction d'un antidépresseur (cf. figure 11)

3.7.3.2. Introduction d'un traitement composé de deux molécules :

L'ajout d'un second antidépresseur (la mirtazapine) 28 jours après l'introduction de la venlafaxine lors EDM sévère est conforme.

L'introduction d'emblée d'un traitement composé de venlafaxine et de rispéridone (à la posologie de 4mg/j) avec la consigne de diminuer la posologie de rispéridone progressivement à la sortie de l'hospitalisation, n'est pas conforme avec le diagnostic d'un EDM sans précision. En revanche, l'introduction d'un traitement composé d'emblée de citalopram et de rispéridone (1mg/j) est non conforme avec le diagnostic d'un EDM moyen mais est conforme avec les éléments du dossier où une personnalité labile type borderline a été retrouvée.

L'ajout d'aripiprazole quelques jours après l'introduction de citalopram pour un EDM sévère sans symptôme psychotique est non conforme.

Dans un dernier cas le changement trop rapide de l'association venlafaxine-rispéridone par l'association quétiapine-venlafaxine rend le séjour non conforme.

3.7.3.3. Introduction d'un traitement composé de 3 molécules :

Un patient présentait à son arrivée un épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec élément mélancolique et délirant persécutif à mécanisme hallucinatoire acoustico-verbal et musical. Le traitement introduit fut la mirtazapine, à laquelle s'est ajoutée l'aripiprazole puis la miansérine. Le traitement non supporté a entraîné le changement de la miansérine par la duloxétine et l'aripiprazole par l'amisulpride. Des séances d'ECT ont été effectuées sur une durée d'un mois. Devant le refus du patient de poursuivre ces séances, un changement de stratégie thérapeutique a dû être mis en place : association de la mirtazapine, de la duloxétine et du pramipexole sifrol®. Cela est conforme.

Pour un autre patient, ajout de mirtazapine à la venlafaxine, augmentation de la posologie de la mirtazapine 1 mois plus tard puis 2 mois après cette augmentation, ajout supplémentaire de rispéridone à une posologie conforme avec un EDM sans symptômes psychotique : cela est conforme.

Pour un patient, il s'agit d'une hospitalisation pour un épisode dépressif majeur d'intensité sévère, sans symptôme psychotique, avec introduction de venlafaxine à doses progressives, à laquelle s'est ajoutée la mirtazapine, puis 3 jours plus tard l'introduction de lithium. En l'absence d'information concernant une persistance des idées suicidaires ou de passage à l'acte suicidaire, cet ajout est non conforme.

3.7.4. Modification d'un traitement après un échec :

3.7.4.1. Modification d'un traitement qui à l'entrée de l'hospitalisation ne comportait qu'un seul antidépresseur

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles lors de l'échec d'un traitement par antidépresseur :

- Le changement d'antidépresseur doit se faire pour un antidépresseur de 1^{ère} intention ayant fait preuve d'une efficacité supérieure ou pour un antidépresseur de 2^{ème} ou 3^{ème} intention. Dans notre étude, 30 séjours sont conformes. Pour précision, dans un cas particulier l'amitriptyline était présent à l'entrée de l'hospitalisation à une posologie inférieure à la posologie antidépressive. Celui-ci a été introduit par un médecin traitant. Ce traitement non conforme a été changé pour un antidépresseur de 1^{ère} ligne ; ce qui est par conséquent conforme. Trois cas sont non conformes. Le premier est le changement de la paroxétine pour de l'agomélatine. Dans le deuxième cas, le traitement d'entrée était la mirtazapine. Un deuxième antidépresseur a été ajouté, la venlafaxine, avant d'être remplacée par la clomipramine seule, 4 jours seulement après son introduction. Dans le troisième cas, l'antidépresseur a été changé une première fois pour un de classe différente (changement de l'escitalopram pour la venlafaxine) puis à nouveau changé pour un antidépresseur de même classe mais trop rapidement.
- Une autre des stratégies est l'augmentation de la posologie de l'antidépresseur. Dans notre étude, 28 cas sont conformes.

- L'ajout de lithium est une stratégie mise en place. L'ajout de lithium est conforme à n'importe quel moment du traitement devant la persistance d'idée suicidaire ou de passage à l'acte suicidaire. Dans le 1^{er} cas (trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptôme psychotique), l'ajout de lithium est conforme mais le changement rapide par deux fois de l'antidépresseur est non conforme. Dans le deuxième cas, il s'agit d'un EDM sévère avec symptômes psychotiques pour lequel la mirtazapine a été arrêtée et remplacée par l'association venlafaxine - rispéridone. Devant la sédation induite par la rispéridone, cette dernière a été changée pour du lithium ; ce qui est conforme.

- L'ajout d'un second antidépresseur a été choisi dans 5 séjours, parmi lesquels 4 sont conformes. Il s'agit dans le premier cas de l'arrêt de la duloxétine pour l'association venlafaxine - mirtazapine. Dans le 2^{ème} cas, 2 mois après l'introduction de venlafaxine, ajout de la mirtazapine lors d'une seconde hospitalisation. Dans le 3^{ème} cas, il s'agit de l'ajout de mirtazapine à la venlafaxine. Dans le dernier cas, il s'agit de l'arrêt du escitalopram pour l'association venlafaxine-mirtazapine. Un séjour est non conforme. Il s'agit du changement de la clomipramine pour la venlafaxine seule, puis ajout de la mirtazapine quatre jours plus tard (sans motif justifiant ce changement).

- L'ajout d'un antipsychotique a été choisi dans 15 séjours. 2 séjours sont non conformes. Dans les deux cas, la posologie de l'antipsychotique n'est pas conforme avec un EDM sévère sans symptôme psychotique. 13 séjours sont conformes. 5 EDM étaient codés informatiquement avec symptômes psychotiques. Leurs traitements étaient conformes avec ce diagnostic. 5 EDM étaient codés informatiquement sans symptôme psychotique mais les éléments retrouvés dans les dossiers montrent une erreur de codage justifiant le recours à des posologies élevées d'antipsychotiques. 3 EDM étaient codés sans symptôme psychotique. La posologie de l'antipsychotique introduit est conforme avec un EDM sans symptôme psychotique.

- Autres cas : la prise en charge médicamenteuse des douleurs d'un patient a permis une amélioration de la thymie, ce qui a conduit à la diminution de la posologie de son antidépresseur. Cela est conforme. Dans un autre cas, la posologie de l'antidépresseur a été diminuée puis réaugmentée sans justification ; cela est non conforme. Dans un dernier cas, l'apparition d'effets secondaires a imposé une diminution de la posologie de l'antidépresseur ; cela est conforme.

3.7.6.2. Conformité de la modification d'un traitement initial composé de deux molécules :

Pour 14 séjours ces modifications sont conformes :

- Pour 1 séjour, il s'agit de l'augmentation de la posologie de l'antidépresseur ;
- Dans 3 séjours, changement de l'un des deux antidépresseurs de l'association ;
- Dans 2 séjours, changement de l'antidépresseur associé au lithium ;
- Dans 2 séjours, changement de l'antipsychotique ;
- Dans 2 séjours, ajout d'une nouvelle molécule à l'association déjà présente ;
- Dans 1 séjour, retour à un traitement composé d'un seul antidépresseur de 1^{ère} intention alors que le traitement comportait deux antidépresseurs car le patient s'est plaint d'une prise de poids ;
- Dans 1 séjour, arrêt d'un traitement non conforme composé de paroxétine et amitriptyline (à posologie non conforme pour un EDM) pour un antidépresseur de 1^{ère} intention ayant montré une efficacité supérieure, la venlafaxine ;
- Dans 1 séjour, changement de l'antipsychotique pour du lithium ;
- Dans 1 séjour, arrêt de l'association de deux antidépresseurs pour une association antidépresseur-antipsychotique devant le diagnostic d'un automatisme mental.

Pour 7 séjours, les modifications sont non conformes :

- Dans 2 séjours, du fait d'un changement trop rapide des composants de l'association ;
- Dans 4 séjours, la posologie de l'antipsychotique est non conforme avec un EDM sans symptôme psychotique ;
- Dans 1 séjour, du fait d'un retour à un traitement composé d'un seul antidépresseur de 1^{ère} intention alors que le traitement comportait deux antidépresseurs sans justification trouvée.

3..7.6.3. Conformité de la modification d'un traitement initial composé de trois molécules ;

La surconsommation médicamenteuse des traitements d'un patient hors hospitalisation a conduit à l'arrêt progressif du lithium et de la mirtazapine lors de son hospitalisation. Seule la venlafaxine fut gardée ; ce qui est conforme aux recommandations.

Dans ce séjour, la venlafaxine associée à l'amisulpride et la mirtazapine fut remplacée par le duloxétine ; ce qui est conforme aux recommandations.

Devant l'inefficacité du traitement mis en place par le médecin traitant en dehors de l'hospitalisation, la décision a été prise de revenir au traitement, composé de trois molécules, présent à l'entrée de la première hospitalisation et dont l'efficacité semblait meilleure ; ce qui est conforme aux recommandations.

Le traitement à l'entrée de la 7^{ème} hospitalisation de ce patient était composé de venlafaxine/amisulpride/mirtazapine. Cette hospitalisation dura 6 mois : l'antipsychotique sera changé pour l'aripiprazole puis la posologie de la mirtazapine sera augmentée, enfin des séances d'électroconvulsivothérapie seront prescrites. Par la suite l'aripiprazole sera changé pour le pramipexole Sifrol® ; ce qui est conforme.

Dans un cas, le patient souffrait d'un épisode dépressif sévère avec symptôme psychotique ; le traitement à l'entrée était composé de l'association quétiapine/mirtazapine/venlafaxine. Cette association a été instaurée en dehors d'une hospitalisation et devant le manque d'efficacité et la mauvaise tolérance de l'association quétiapine/mirtazapine, il fut décidé d'un retour au traitement présent à la sortie de la 1^{ère} hospitalisation, mieux toléré par le patient. Ce traitement est composé de rispéridone et de venlafaxine. Cela se justifie par la tolérance du traitement et est donc conforme.

3.7.6.4. Modification d'un traitement composé de 4 molécules

Seul un patient est concerné : le traitement à l'entrée était composé de miansérine, citalopram, lithium et quétiapine. Le lithium fut arrêté progressivement pour permettre la mise en place de séances d'ECT. Devant l'amélioration de la thymie, l'antipsychotique a été diminué progressivement puis arrêté. Devant la baisse de la thymie du patient, il fut réintroduit progressivement treize jours après l'arrêt. Ceci est conforme.

3.7.6. Tableau récapitulatif

Causes de non-conformité	Nombre de séjours concernés
EDM sévère sans traitement antidépresseur	3
EDM sans information sur l'intensité sans traitement	2
Ajout d'un antipsychotique trop rapidement après l'introduction d'un traitement antidépresseur pour un EDM sévère sans symptôme psychotique	2
Changement trop rapide d'un des composants du traitement sans notion d'intolérance retrouvée	3
Ajout rapide de lithium à une stratégie mise en place depuis peu sans justification retrouvée	1
Changement d'antidépresseur trop rapide sans justification	3
Changement non approprié d'antidépresseur	2
Posologie de l'antipsychotique non conforme avec un EDM sans symptôme psychotique	6
Arrêt d'une association de deux antidépresseurs pour revenir à un antidépresseur de 1^{ère} intention seule sans justification	1
Absence de modification du traitement sans justification	17
Diminution puis réaugmentation de la posologie de l'antidépresseur sans justification	1
Absence de modification d'un traitement non conforme à l'entrée	1
Total	42

Figure 17 : Tableau récapitulatif des non conformités

Il y a donc 42 séjours non conformes soit 18% des séjours.

4. DISCUSSION

Notre étude a permis de décrire l'évolution du traitement lors du séjour d'un patient hospitalisé au CH du Rouvray pour un épisode dépressif unipolaire au cours de l'année 2012. Malgré l'informatisation des prescriptions qui permet une consultation facile et rapide des traitements, des diagnostics ainsi que de l'ensemble des actes réalisés lors de l'hospitalisation, certaines données ne sont consultables que dans les dossiers papiers. Ce qui a limité le nombre de patients inclus dans notre étude. En effet, lors de la période de recherche, certains dossiers n'étaient pas encore consultables au service des archives. Certains patients ayant subi une ou plusieurs hospitalisations récentes, leurs dossiers étaient encore utilisés au sein même des services concernés. D'autre part, un certain nombre de dossiers se sont révélés incomplets : absence d'ordonnance d'entrée ou de sortie, absence de compte-rendu d'hospitalisation.

Un autre facteur a limité le nombre de patients inclus : les erreurs de codage. Ce fut le cas pour 15 patients non retenus dont le codage faisait état d'un diagnostic CIM10 F32.X (épisodes dépressifs) ou F33.X (troubles dépressifs récurrents) mais dont les éléments contenus dans le dossier papier faisaient état de troubles bipolaires ou de schizophrénie diagnostiquée avant ou pendant l'hospitalisation. Le même type d'erreur de codage a été retrouvé chez des patients inclus dans l'étude pour lesquels l'absence de symptôme psychotique ou somatique n'était pas en corrélation avec les éléments contenus dans leurs dossiers papiers.

La détermination du nombre de molécules présentes à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation a permis de mettre en évidence que dans 62.23% des séjours le nombre de molécules ne change pas entre l'entrée et la sortie et dans 32.19% des séjours, on note une augmentation d'une molécule. De plus, on note une corrélation entre la durée du séjour et le nombre de molécules finales. En effet, les hospitalisations les plus longues (plus de 2 mois) ont été celles pour lesquelles le nombre de molécules a été le plus augmenté (+ 3) entre l'entrée et la sortie.

Dans la majorité des séjours, les patients présentaient à leur arrivée un traitement par un antidépresseur. Parmi eux dans 28.1% des cas, il n'y a pas eu de modification des traitements. Lorsque des modifications ont eu lieu, le plus souvent c'est l'adaptation de la posologie de l'antidépresseur initial (avant un éventuel changement de stratégie). Moins souvent, c'est l'antidépresseur qui a été modifié (21.5% pour un antidépresseur de classe différente et 4.1% pour un antidépresseur de même classe). Enfin plus rarement, ce sont les stratégies « Add-on » qui ont été décidées. L'ajout d'un antipsychotique arrive en majorité mais il faut nuancer ce résultat car dans la moitié des cas il s'agit de patients souffrant de syndrome dépressif avec élément psychotique. Vient ensuite l'ajout d'un second antidépresseur puis l'ajout de lithium. On remarque ainsi que le lithium, malgré son niveau de preuve élevé et sa place dans les recommandations (en 1^{ère} ligne après échec d'un traitement par antidépresseur pour la CANMAT et en 2^{ème} ligne pour L'APA) reste peu utilisé. En pratique, cela peut s'expliquer par les modalités de suivi du traitement ainsi que les effets secondaires du lithium.

Pour les conformités notre étude a souffert de certaines limites. En effet notre recherche s'est concentrée sur le traitement à l'entrée, au cours et à la sortie de l'hospitalisation durant l'année 2012. Cependant les traitements entrepris avant 2012 ou bien durant 2012 mais en dehors de l'hospitalisation n'ont pas pu être comptabilisés s'ils n'apparaissaient pas lors de l'admission. De plus, les recommandations internationales même si elles sont globalement similaires diffèrent dans la hiérarchisation des stratégies à mettre en place. Dans notre étude, 42 séjours sont non conformes soit 18% des séjours. Ces chiffres ne doivent pas faire oublier que les traitements sont aussi choisis en fonction des patients, de leurs particularités, de leurs autres pathologies et de leur compliance aux traitements.

5. CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif de comparer le traitement des patients hospitalisés au CH du Rouvray entre leur entrée et leur sortie et de vérifier leur conformité vis-à-vis des recommandations. Le logiciel CORTEXTE permet d'extraire facilement les différents changements de traitements au cours de l'hospitalisation. Les ordonnances d'entrée et de sortie sont quant à elles dans les dossiers papiers.

Près d'une sortie sur cinq se fait sans que le traitement à visé antidépresseur ne soit changé. Dans la même proportion, une sortie sur cinq se conclut par l'introduction d'un traitement composé d'un antidépresseur. Le changement d'antidépresseur est la stratégie la plus employée après l'échec d'un traitement par antidépresseur, elle se fait presque exclusivement pour un antidépresseur de classe différente. L'évolution des traitements est en adéquation avec les recommandations.

La diffusion des recommandations est essentielle pour une meilleure prise en charge des patients. Notre étude s'est basée sur les prescriptions des médecins du CH du Rouvray, mais pour avoir une vue plus générale du respect et de l'application des recommandations, il serait nécessaire d'étudier les prescriptions des médecins généralistes et des psychiatres libéraux.

BIBLIOGRAPHIE

“4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf.” Accessed February 12, 2017.

http://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf.

Adli, M., Ch. Baethge, A. Heinz, N. Langlitz, and M. Bauer. “Is Dose Escalation of Antidepressants a Rational Strategy after a Medium-dose Treatment Has Failed?: A Systematic Review.” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, no. 6 (December 2005): 387–400. doi:10.1007/s00406-005-0579-5.

“ALEXANIAN_JB.pdf.” Accessed February 12, 2017.

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/913325/filename/ALEXANIAN_JB.pdf.

Alexopoulos, George S., Carla M. Canuso, Georges M. Gharabawi, Cynthia A. Bossie, Andrew Greenspan, Ibrahim Turkoz, and Charles Reynolds. “Placebo-Controlled Study of Relapse Prevention With Risperidone Augmentation in Older Patients with Resistant Depression.” *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 16, no. 1 (January 2008): 21–30. doi:10.1097/JGP.0b013e31813546f2.

Allouche, G. “Prescriptions séquentielles : arguments en faveur d’une modification des schémas thérapeutiques dans les dépressions résistantes.” *L’Encéphale* 42, no. 1 (February 2016): 32–38. doi:10.1016/j.encep.2015.07.008.

Amore, M., and M. C. Jori. “Faster Response on Amisulpride 50 Mg versus Sertraline 50-100 Mg in Patients with Dysthymia or Double Depression: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study.” *International Clinical Psychopharmacology* 16, no. 6 (November 2001): 317–24. doi:10.1097/00004850-200111000-00001.

Appelhof, Bente C., Jantien P. Brouwer, Richard van Dyck, Eric Fliers, Witte J. G. Hoogendijk, Jochanan Huyser, Aart H. Schene, Jan G. P. Tijssen, and Wilmar M. Wiersinga. “Triiodothyronine Addition to Paroxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder.”

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89, no. 12 (December 2004): 6271–76. doi:10.1210/jc.2004-1147.

Bauer, M., T. Bschor, D. Kunz, A. Berghöfer, A. Ströhle, and B. Müller-Oerlinghausen. “Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Use of Lithium to Augment Antidepressant Medication in Continuation Treatment of Unipolar Major Depression.” *The American Journal of Psychiatry* 157, no. 9 (September 2000): 1429–35. doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1429.

Bauer, M., and S. Dopfmer. “Lithium Augmentation in Treatment-Resistant Depression: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Studies.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19, no. 5 (October 1999): 427–34.

Berman, Robert M., Maurizio Fava, Michael E. Thase, Madhukar H. Trivedi, René Swanink, Robert D. McQuade, William H. Carson, et al. “Aripiprazole Augmentation in Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients with Inadequate Response to Antidepressants.” *CNS Spectrums* 14, no. 4 (April 2009): 197–206.

Blier, Pierre, Herbert E. Ward, Philippe Tremblay, Louise Laberge, Chantal Hébert, and Richard Bergeron. “Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study.” *American Journal of Psychiatry* 167, no. 3 (March 2010): 281–88. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020186.

Carpenter, Linda L, Sarah Yasmin, and Lawrence H Price. “A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Antidepressant Augmentation with Mirtazapine.” *Biological Psychiatry* 51, no. 2 (January 2002): 183–88. doi:10.1016/S0006-3223(01)01262-8.

Cavanagh, J. T. O., A. J. Carson, M. Sharpe, and S. M. Lawrie. “Psychological Autopsy Studies of Suicide: A Systematic Review.” *Psychological Medicine* 33, no. 3 (April 2003): 395–405. doi:10.1017/S0033291702006943.

Chen, Yuan-Who, and Steven C. Dilsaver. “Lifetime Rates of Suicide Attempts among Subjects with Bipolar and Unipolar Disorders Relative to Subjects with Other

Axis I Disorders.” *Biological Psychiatry* 39, no. 10 (May 1996): 896–99.
doi:10.1016/0006-3223(95)00295-2.

Cipriani, Andrea, Teresa La Ferla, Toshi A Furukawa, Alessandra Signoretti, Atsuo Nakagawa, Rachel Churchill, Hugh McGuire, and Corrado Barbui. “Sertraline versus Other Antidepressive Agents for Depression.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. doi:10.1002/14651858.CD006117.pub2.

Cipriani, Andrea, Heather Pretty, Keith Hawton, and John R. Geddes. “Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-Cause Mortality in Patients With Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials.” *American Journal of Psychiatry* 162, no. 10 (October 2005): 1805–19. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1805.

Cipriani, Andrea, Claudio Santilli, Toshi A Furukawa, Alessandra Signoretti, Atsuo Nakagawa, Hugh McGuire, Rachel Churchill, and Corrado Barbui. “Escitalopram versus Other Antidepressive Agents for Depression.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. doi:10.1002/14651858.CD006532.pub2.

Cipriani, Andrea, Katharine A Smith, Sally SA Burgess, Stuart M Carney, Guy Goodwin, and John Geddes. “Lithium versus Antidepressants in the Long-Term Treatment of Unipolar Affective Disorder.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
doi:10.1002/14651858.CD003492.pub2.

Cooper-Kazaz, Rena, Jeffrey T. Apter, Revital Cohen, Leonid Karagichev, Said Muhammed-Moussa, Daniel Grupper, Taly Drori, et al. “Combined Treatment with Sertraline and Liothyronine in Major Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Archives of General Psychiatry* 64, no. 6 (June 2007): 679–88.
doi:10.1001/archpsyc.64.6.679.

Cooper-Kazaz, Rena, and Bernard Lerer. “Efficacy and Safety of Triiodothyronine Supplementation in Patients with Major

Depressive Disorder Treated with Specific Serotonin Reuptake Inhibitors.” *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11, no. 05 (August 2008).
doi:10.1017/S1461145707008206.

Crossley, Nicolas Andres, and Michael Bauer. “Acceleration and Augmentation of Antidepressants With Lithium for Depressive Disorders: Two Meta-Analyses of Randomized, Placebo-Controlled Trials.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, no. 06 (June 15, 2007): 935–40. doi:10.4088/JCP.v68n0617.

“Dépression.” Accessed February 10, 2017. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/depression>.

Doumy, Olivier, Djamila Bennabi, Wissam El-Hage, Najib Allaïli, Rémy Bation, Frank Bellivier, Jérôme Holtzmann, et al. “Dépression résistante : les stratégies de potentialisation.” *La Presse Médicale* 45, no. 3 (March 2016): 338–49.
doi:10.1016/j.lpm.2016.02.004.

“Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Lancet* 361, no. 9360 (March 2003): 799–808.
doi:10.1016/S0140-6736(03)12705-5.

“Electro.pdf.” Accessed February 12, 2017. <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/guidelines/anaes/electro.pdf>.

“er860.pdf.” Accessed February 17, 2017. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er860.pdf>.

Fang, Yiru, Chengmei Yuan, Yifeng Xu, Jun Chen, Zhiguo Wu, Lan Cao, Zhenghui Yi, et al. “A Pilot Study of the Efficacy and Safety of Paroxetine Augmented With Risperidone, Valproate, Buspirone, Trazodone, or Thyroid Hormone in Adult Chinese Patients With Treatment-Resistant Major Depression.” *Journal of Clinical Psychopharmacology*, August 2011, 1. doi:10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9.

- Ferreri, M., F. Lavergne, I. Berlin, C. Payan, and A. J. Puech. “Benefits from Mianserin Augmentation of Fluoxetine in Patients with Major Depression Non-Responders to Fluoxetine Alone: Mianserin Augmentation of Fluoxetine.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 103, no. 1 (July 7, 2008): 66–72. doi:10.1111/j.1600-0447.2001.00148.x.
- Gandara, J., L. Aguera, J. E. Rojo, S. Ros, and J. M. Pedro. “Use of Antidepressant Combinations: Which, When and Why? Results of a Spanish Survey.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112, no. 428 (November 2005): 32–35. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00678.x.
- Garakani, Amir, Jose M. Martinez, Sue Marcus, James Weaver, Karl Rickels, Maurizio Fava, and Jack Hirschowitz. “A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial of Quetiapine Augmentation of Fluoxetine in Major Depressive Disorder.” *International Clinical Psychopharmacology* 23, no. 5 (September 2008): 269–75. doi:10.1097/YIC.0b013e328301a74c.
- García-Toro, M., A. Pascual-Leone, M. Romera, A. González, J. Micó, O. Ibarra, H. Arnillas, I. Capllonch, A. Mayol, and J. M. Tormos. “Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as Add on Treatment in Depression.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 71, no. 4 (October 2001): 546–48.
- Garlow, Steven J., Boadie W. Dunlop, Philip T. Ninan, and Charles B. Nemeroff. “The Combination of Triiodothyronine (T3) and Sertraline Is Not Superior to Sertraline Monotherapy in the Treatment of Major Depressive Disorder.” *Journal of Psychiatric Research* 46, no. 11 (November 2012): 1406–13. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.009.
- Goodwin, G. M., F. G. Souza, and M. P. Austin. “Lithium Augmentation in Antidepressant-Resistant Patients.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 161 (July 1992): 128–29.
- Horgan, David P. “Beyond the Evidence: Is There a Place for Antidepressant Combinations in the Pharmacotherapy of Depression?” *The Medical Journal of Australia* 187, no. 3 (August 6, 2007): 198-199; author reply 199-200.

- Januel, Dominique, Gilles Dumortier, Claire-Marie Verdon, Laurence Stamatidis, Ghassen Saba, Wanda Cabaret, René Benadhira, et al. “A Double-Blind Sham Controlled Study of Right Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): Therapeutic and Cognitive Effect in Medication Free Unipolar Depression during 4 Weeks.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30, no. 1 (January 2006): 126–30. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.016.
- Joffe, R. T., W. Singer, A. J. Levitt, and C. MacDonald. “A Placebo-Controlled Comparison of Lithium and Triiodothyronine Augmentation of Tricyclic Antidepressants in Unipolar Refractory Depression.” *Archives of General Psychiatry* 50, no. 5 (May 1993): 387–93.
- Joffe, Russell T., Stephen T. H. Sokolov, and Anthony J. Levitt. “Lithium and Triiodothyronine Augmentation of Antidepressants.” *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 51, no. 12 (October 2006): 791–93.
- Kellner, Charles H., Max Fink, Rebecca Knapp, Georgios Petrides, Mustafa Husain, Teresa Rummans, Martina Mueller, et al. “Relief of Expressed Suicidal Intent by ECT: A Consortium for Research in ECT Study.” *The American Journal of Psychiatry* 162, no. 5 (May 2005): 977–82. doi:10.1176/appi.ajp.162.5.977.
- Kennedy, Sidney H., Henning F. Andersen, and Michael E. Thase. “Escitalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis.” *Current Medical Research and Opinion* 25, no. 1 (January 2009): 161–75. doi:10.1185/03007990802622726.
- Kennedy, Sidney H., Raymond W. Lam, Sagar V. Parikh, Scott B. Patten, and Arun V. Ravindran. “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults.” *Journal of Affective Disorders* 117 (October 2009): S1–2. doi:10.1016/j.jad.2009.06.043.
- Klein, E., I. Kreinin, A. Chistyakov, D. Koren, L. Mecz, S. Marmur, D. Ben-Shachar, and M. Feinsod. “Therapeutic Efficacy of Right Prefrontal Slow Repetitive Transcranial Magnetic

Stimulation in Major Depression: A Double-Blind Controlled Study.” *Archives of General Psychiatry* 56, no. 4 (April 1999): 315–20.

Komossa, Katja, Anna M Depping, Andrea Gaudchau, Werner Kissling, and Stefan Leucht. “Second-Generation Antipsychotics for Major Depressive Disorder and Dysthymia.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. doi:10.1002/14651858.CD008121.pub2.

Lecrubier, Y., P. Boyer, S. Turjanski, and W. Rein. “Amisulpride versus Imipramine and Placebo in Dysthymia and Major Depression. Amisulpride Study Group.” *Journal of Affective Disorders* 43, no. 2 (April 1997): 95–103.

Lefaucheur, J.-P., N. André-Obadia, E. Poulet, H. Devanne, E. Haffen, A. Londero, B. Cretin, et al. “Recommandations françaises sur l’utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques.” *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 41, no. 5–6 (December 2011): 221–95. doi:10.1016/j.neucli.2011.10.062.

Mahmoud, Ramy A., Gahan J. Pandina, Ibrahim Turkoz, Colette Kosik-Gonzalez, Carla M. Canuso, Mary J. Kujawa, and Georges M. Gharabawi-Garibaldi. “Risperidone for Treatment-Refractory Major Depressive Disorder: A Randomized Trial.” *Annals of Internal Medicine* 147, no. 9 (November 6, 2007): 593–602.

Marcus, Ronald N., Robert D. McQuade, William H. Carson, Delphine Hennicken, Maurizio Fava, Jeffrey S. Simon, Madhukar H. Trivedi, Michael E. Thase, and Robert M. Berman. “The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Second Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, no. 2 (April 2008): 156–65. doi:10.1097/JCP.0b013e31816774f9.

“Mdd.pdf.” Accessed February 10, 2017.

http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf.

Mischoulon, D., A. A. Nierenberg, L. Kizilbash, J. F. Rosenbaum, and M. Fava. “Strategies for Managing Depression Refractory to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment: A Survey of Clinicians.” *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 45, no. 5 (June 2000): 476–81.

Montgomery, Stuart A., David S. Baldwin, Pierre Blier, Naomi A. Fineberg, Siegfried Kasper, Malcolm Lader, Raymond W. Lam, et al. “Which Antidepressants Have Demonstrated Superior Efficacy? A Review of the Evidence:” *International Clinical Psychopharmacology* 22, no. 6 (November 2007): 323–29.
doi:10.1097/YIC.0b013e3282eff7e0.

Moore, G., G. Burford, and K. Lederis. “Properties of Urophysal Proteins (Urophysins) from the White Sucker, *Catostomus commersoni*.” *Molecular and Cellular Endocrinology* 3, no. 4 (October 1975): 297–307.

Nemeroff, Charles B., Richard Entsuah, Isma Benattia, Mark Demitrack, Diane M. Sloan, and Michael E. Thase. “Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs.” *Biological Psychiatry* 63, no. 4 (February 2008): 424–34.
doi:10.1016/j.biopsych.2007.06.027.

Nierenberg, Andrew A., Maurizio Fava, Madhukar H. Trivedi, Stephen R. Wisniewski, Michael E. Thase, Patrick J. McGrath, Jonathan E. Alpert, et al. “A Comparison of Lithium and T₃ Augmentation Following Two Failed Medication Treatments for Depression: A STAR*D Report.” *American Journal of Psychiatry* 163, no. 9 (September 2006): 1519–30.
doi:10.1176/ajp.2006.163.9.1519.

“NIMH » Questions and Answers about the NIMH Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study — Background.” Accessed February 23, 2017.
<https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/stard/backgroundstudy.shtml>.

“Note_cadrage_episode_depressif_premier_recours_-Version_validee_par_le_college_-_mai_2014.pdf.” Accessed February 12, 2017. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014->

[05/note_cadrage_episode_depressif_premier_recours_-version_validee_par_le_college_-_mai_2014.pdf](#).

“OMS | La Dépression.” *WHO*. Accessed February 10, 2017.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>.

O'Reardon, John P., H. Brent Solvason, Philip G. Janicak, Shirlene Sampson, Keith E. Isenberg, Ziad Nahas, William M. McDonald, et al. “Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial.” *Biological Psychiatry* 62, no. 11 (December 2007): 1208–16. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.018.

Osby, U., L. Brandt, N. Correia, A. Ekblom, and P. Sparén. “Excess Mortality in Bipolar and Unipolar Disorder in Sweden.” *Archives of General Psychiatry* 58, no. 9 (September 2001): 844–50.

Poulet, E., J.-P. Lefaucheur, N. André-Obadia, and H. Devanne. *Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques*. Marseille: Solal, 2011.

Reeves, Hollis, Sachin Batra, Roberta S. May, Rusheng Zhang, Daniel C. Dahl, and Xiaohua Li. “Efficacy of Risperidone Augmentation to Antidepressants in the Management of Suicidality in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, no. 8 (August 15, 2008): 1228–36. doi:10.4088/JCP.v69n0805.

Rocca, Paola, Valeria Fonzo, Luigi Ravizza, Giuseppe Rocca, Monica Scotta, Enrico Zanaldi, and Filippo Bogetto. “A Comparison of Paroxetine and Amisulpride in the Treatment of Dysthymic Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 70, no. 3 (August 2002): 313–17. doi:10.1016/S0165-0327(01)00327-5.

“rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf.” Accessed February 12, 2017. <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations.2006.12.27.16.20.34.967.pdf.

- Rush, A. John, Madhukar H. Trivedi, Jonathan W. Stewart, Andrew A. Nierenberg, Maurizio Fava, Benji T. Kurian, Diane Warden, et al. "Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-Term Outcomes of a Single-Blind Randomized Study." *American Journal of Psychiatry* 168, no. 7 (July 2011): 689–701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645.
- Smeraldi, E. "Amisulpride versus Fluoxetine in Patients with Dysthymia or Major Depression in Partial Remission: A Double-Blind, Comparative Study." *Journal of Affective Disorders* 48, no. 1 (February 1, 1998): 47–56. doi:10.1016/S0165-0327(97)00139-0.
- "Suicide and Mental Disorders: A Case-Control Study of Young Men." *American Journal of Psychiatry* 151, no. 7 (July 1994): 1063–68. doi:10.1176/ajp.151.7.1063.
- Tarsitani, L., and M. Pasquini. "Compared with Fluoxetine Monotherapy, Mirtazapine plus Venlafaxine or Fluoxetine Increase Remission but Not Response in Patients with Major Depressive Disorder." *Evidence-Based Mental Health* 13, no. 3 (August 3, 2010): 83–83. doi:10.1136/ebmh.13.3.83.
- Trivedi, Madhukar H., Maurizio Fava, Stephen R. Wisniewski, Michael E. Thase, Frederick Quitkin, Diane Warden, Louise Ritz, et al. "Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression." *New England Journal of Medicine* 354, no. 12 (March 23, 2006): 1243–52. doi:10.1056/NEJMoa052964.
- Watanabe, Norio, Ichiro M. Omori, Atsuo Nakagawa, Andrea Cipriani, Corrado Barbui, Hugh McGuire, Rachel Churchill, Toshiaki A. Furukawa, and Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. "Mirtazapine versus Other Antidepressants in the Acute-Phase Treatment of Adults with Major Depression: Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, no. 9 (September 2008): 1404–15.

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



MASSELINE Sandrine

Patients hospitalisés au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012, pour un épisode dépressif majeur : modification du traitement antidépresseur entre l'entrée et la sortie, analyse et conformité aux recommandations

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 87 p.

RESUME

Objectif : Nous avons souhaité connaître la modification des prescriptions médicamenteuses entre l'entrée et la sortie des patients hospitalisés pour dépression unipolaire au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012 et évaluer leur adéquation aux recommandations

Méthode : Grâce à l'informatisation des prescriptions et la consultation des dossiers papiers nous avons pu extraire les données de 192 patients hospitalisés au CH du Rouvray en 2012 pour un épisode dépressif majeur.

Résultat : Les 192 patients inclus dans notre étude représentent 233 séjours.

Près d'une sortie sur cinq se fait sans que le traitement à visé antidépresseur ne soit changé. Dans la même proportion, une sortie sur cinq se conclut par l'introduction d'un traitement composé d'un antidépresseur. Le changement d'antidépresseur est la stratégie la plus employée après l'échec d'un traitement par antidépresseur, elle se fait presque exclusivement pour un antidépresseur de classe différente. L'évolution des traitements est en adéquation avec les recommandations.

18% séjours sont conformes aux recommandations.

MOTS CLES : dépression, traitement, conformité, recommandation, 2012, hospitalisation, épisode dépressif majeur, centre hospitalier du Rouvray, antidépresseur.

JURY

Président : Mr Bonnet Jean-Jacques, Professeur de pharmacologie.

Membres : Mr Alexanian Jean-Baptiste, Psychiatre

Mr Jantzen Alain, docteur en pharmacie

Mr Vaugeois Jean-Marie, Professeur de pharmacologie

DATE DE SOUTENANCE : 27 juin 2017