



PRISE EN CHARGE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF ISOLÉ DE L'ADULTE EN AMBULATOIRE

Avril 2002

Service des recommandations et références professionnelles

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Juin 2001. Il peut être acheté (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13 – Tél. : 01 42 16 72 72 – Fax : 01 42 16 73 73

© 2001. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général de l'ANAES

Ces recommandations ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, l'Association Française de Recherche et d'Évaluation, l'Union Régionale des Médecins Libéraux d'Ile-de-France et:

- la Société Française de Gériatrie ;
- la Société Française de Thérapeutique du Généraliste.

L'ensemble du travail a été coordonné par Mme le Dr Chirstine GEFFRIER sous la responsabilité de M. le Dr Patrice DOSQUET, responsable du service recommandations.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Emmanuelle BLONDET, avec l'aide de Mlle Laurence FRIGERE et de Mlle Cynthia ESTERBET.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Vanessa DECOOL et Mlle Marie-Angèle GHEZZI.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

COMITÉ D'ORGANISATION

Pr Jean-Pierre AZORIN, psychiatre, MARSEILLE
Dr Isabelle de BECO, médecin généraliste, PARIS
Dr Dominique BURONFOSSE, gériatre, LORIENT
Dr Gérard ZEIGER, médecin généraliste, PARIS
Pr Alain DUROCHER, représentant ANAES
Dr Christine GEFFRIER D'ACREMONT, représentante ANAES

GROUPE DE TRAVAIL

Pr Jean-Michel AZORIN, psychiatre, MARSEILLE, président
Dr Jean-Pierre VALLEE, médecin généraliste, BLAINVILLE-SUR-ORNE, chargé de projet

Mme Marie-Josée BALER, infirmière, VITRY-SUR-SEINE
Dr Henri CUCHE, psychiatre, PARIS
Dr Nathalie DUMARCET, représentante AFSSAPS, SAINT-DENIS
Dr Philippe GRANATO, psychiatre, VALENCIENNES
Dr Patrick HERMANN, médecin généraliste, EBERSHEIM
Dr Sylvie LE GALL, médecin du travail, PARIS
Dr Évelyne MOLLARD, psychologue, LYON
Dr René OLIVIER-MARTIN, psychiatre, PARIS
Dr Jérôme PELLERIN, géronto-psychiatre, IVRY-SUR-SEINE
Dr Louis PLOTON, gérontologue, BRON
Dr Patrick SEGAUD, médecin généraliste, NIORT
Dr Maurice TOUATI, médecin généraliste, MARTIGUES
Dr Maryse VENTURINE-DUQUESNE, médecin généraliste, PERPIGNAN
Dr Ferdinand WITTESAELE, médecin généraliste, VARAIZE

GROUPE DE LECTURE

Dr Marie ANAUT, psychologue, BRON
Dr Claude BELMAS, médecin généraliste, PERPIGNAN
Dr Jacques BIRGE, médecin généraliste, BOULAY
Dr Thierry BRENOT, psychiatre, RUEIL-MALMAISON
Dr Dominique BURONFOSSE, gériatre, LORIENT
Dr Alain CAUBET, toxicologie – médecin du travail, RENNES
Dr Jean-Marc CHARPENTIER, médecin généraliste, MONTBERT
Dr Jannick DANIEL, psychiatre, RENNES
Dr Jean-Pierre DEBRUILLE, neuropsychiatre, LUNÉVILLE
Dr Philippe DUNETON, directeur général AFSSAPS, SAINT-DENIS
Dr François FRETE, médecin généraliste, CHAULNES
Dr Philippe GARCIA, médecin du travail, SAINT-MALO
Dr Bernard GAY, médecin généraliste, RIONS
Dr Michel GOUDEMAND, psychiatre, LILLE
Dr Gille GRATEAU, médecin interniste, PARIS
Dr André GRIMALDI, endocrinologue, PARIS
Dr Jean-Michel GUEDJ, psychiatre, MARSEILLE
Dr Vincent HULIN, médecin généraliste, LAVENTIE
Dr Henri JOVER, médecin généraliste, SAINT-AIGNAN-DE-GRAND-LIEU
Dr Catherine JUNG, médecin généraliste, STRASBOURG
Dr Jacques LAGARDE, médecin généraliste, L'ISLE-JOURDAIN
Dr Christophe LANCON, psychiatre, MARSEILLE
Dr Paul LANDAIS, biostatisticien, PARIS
Dr Michel LE GAL, psychiatre, HOERDT
Dr Paul LE MEUT, médecin généraliste, GEVÈZE
Dr Claudie LOCQUET, médecin généraliste, PLOURIVO
Dr Henri LOO, psychiatre, PARIS
Dr Alain MASCLET, médecin généraliste, THIAN
Dr Françoise MAY-LEVIN, oncologue, PARIS
Dr Christian MICHEL, médecin généraliste, STRASBOURG
Dr Serge MOSER, médecin généraliste, HIRSINGUE
Dr Robert MOULIAS, gériatre, IVRY-SUR-SEINE
Dr Ivan NOTE, psychiatre, MARSEILLE
Dr Philippe SENTIS, médecin généraliste, TOULOUSE
Dr Marie-Madeleine STOCKER, médecin généraliste, SAINT-NAZAIRE
Dr Jean TARDIEU, gériatre, MANDELIEU
Dr Daniel WIDLÖCHER, psychiatre, PARIS
Dr Jean-Louis WIEDERKEHR, médecin interniste, COLMAR
Dr Gérard ZEIGER, médecin généraliste, PARIS

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE.....	9
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	11
RECOMMANDATIONS	13
ARGUMENTAIRE.....	22
I. INTRODUCTION : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	24
I.1. MORBIDITÉ.....	24
I.1.1. Prévalence des épisodes dépressifs en population générale	24
I.1.2. Évolution dans le temps.....	27
I.1.3. Les 2 principales variables : l'âge et le sexe.....	27
I.1.4. Caractéristiques socio-démographiques.....	28
I.2. MORTALITÉ	29
I.3. QUELS SONT LES OBSTACLES À LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DÉPRIMÉ ?.....	31
I.3.1. Le premier est que nombre de déprimés n'ont pas vraiment pris conscience de leur maladie, et envisagent encore moins le recours au système de soins.....	31
I.3.2. Le deuxième est que souvent, le déprimé n'est pas « reconnu » comme tel.....	32
I.3.3. Le troisième est que l'affection peut être diagnostiquée, mais non ou insuffisamment traitée.....	33
I.4. L'ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE	33
I.4.1. Le dispositif ambulatoire français.....	33
I.4.2. Le dispositif hospitalier.....	34
I.4.3. Problèmes rencontrés.....	34
II. QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF ISOLÉ ?.....	35
II.1. DANS CE DOCUMENT LA DÉNOMINATION « ÉPISODE DÉPRESSIF » EST CELLE DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (CIM-10) DE L'OMS.....	35
II.2. QUAND PEUT-ON PARLER D'ÉPISODE DÉPRESSIF « ISOLÉ » ?.....	39
II.3. FORMES CLINIQUES	39
II.3.1. Épisode dépressif et symptômes psychotiques.....	39
II.3.2. Épisode dépressif et symptômes atypiques	40
II.3.3. Épisode dépressif saisonnier.....	40
II.4. PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES ASSOCIÉES.....	42
II.4.1. Épisode dépressif et toxicomanies.....	42
II.4.2. Épisode dépressif et personnalités pathologiques.....	42
II.4.3. Épisode dépressif et troubles paniques et anxieux.....	42
II.5. VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES ET PSYCHOSOCIALES.....	44
II.5.1. Épisode dépressif et stress psychologique majeur.....	44
II.5.2. Épisode dépressif et pathologie familiale	44
II.5.3. Épisode dépressif et facteurs socioculturels.....	44
II.6. CAS PARTICULIER DE LA DÉPRESSION DU SUJET ÂGÉ.....	44
II.7. PATHOLOGIES SOMATIQUES ASSOCIÉES.....	46
III. QUELLES SONT LES DÉPRESSIONS QUI PEUVENT ÊTRE PRISES EN CHARGE EN AMBULATOIRE ?	49
III.1. LE GROUPE DE TRAVAIL A RECOMMANDÉ LA DÉMARCHE ET LES OBJECTIFS SUIVANTS.....	49
III.2. UNE CONSULTATION PSYCHIATRIQUE EST RECOMMANDÉE	50
III.3. L'HOSPITALISATION EN MILIEU PSYCHIATRIQUE EST RECOMMANDÉE	50

III.3.1. <i>En cas de risque suicidaire</i>	50
III.3.2. <i>Dans certaines formes sévères</i>	50
III.3.3. <i>À chaque fois qu'une situation particulière l'exige</i>	51
III.4. LE RISQUE SUICIDAIRE DOIT ÊTRE ÉVALUÉ IMMÉDIATEMENT ET TOUT AU LONG DU SUIVI DU PATIENT DÉPRIMÉ.....	51
IV. LES CHOIX THÉRAPEUTIQUES	56
IV.1. LES ANTIDÉPRESSEURS	56
IV.1.1. <i>Classes thérapeutiques</i>	56
IV.1.2. <i>Efficacité</i>	59
IV.1.3. <i>Tolérance</i>	61
IV.1.4. <i>Doses efficaces</i>	64
IV.1.5. <i>Effets secondaires</i>	65
IV.1.6. <i>Sécurité</i>	66
IV.1.7. <i>Interactions médicamenteuses</i>	66
IV.1.8. <i>Critères de choix</i>	71
IV.2. LE MILLEPERTUIS (ST JOHN'S WORT, HYPERICUM PERFORATUM).....	75
IV.2.1. <i>Efficacité</i>	75
IV.2.2. <i>Effets secondaires</i>	76
IV.2.3. <i>Interactions médicamenteuses</i>	76
IV.3. LES PSYCHOTHÉRAPIES.....	76
IV.3.1. <i>Les différentes modalités</i>	76
IV.3.2. <i>Efficacité</i>	79
IV.3.3. <i>Association au traitement médicamenteux</i>	82
IV.3.4. <i>Limitations des essais contrôlés en ce qui concerne les psychothérapies</i>	82
IV.4. L'ÉLECTROTHÉRAPIE CONVULSIVANTE.....	83
IV.5. STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE	84
IV.5.1. <i>Dans les dépressions légères</i>	87
IV.5.2. <i>Dans les dépressions modérées</i>	87
IV.5.3. <i>Dans les dépressions sévères</i>	87
IV.5.4. <i>La fréquence optimale des consultations n'a pas fait l'objet d'études spécifiques</i>	88
IV.5.5. <i>Que faire en cas de non-réponse au traitement ?</i>	89
IV.5.6. <i>L'arrêt du traitement</i>	90
IV.5.7. <i>Les associations médicamenteuses</i>	90
V. COMMENT AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DÉPRIMÉS ?	91
V.1. LES PATIENTS.....	91
V.2. LES MÉDECINS.....	92
V.2.1. <i>Repérage des patients déprimés</i>	92
V.2.2. <i>La communication du médecin influence la reconnaissance de la dépression</i>	97
V.2.3. <i>Une mise en œuvre plus rationnelle des traitements antidépresseurs est indispensable</i>	98
V.2.4. <i>Une meilleure coordination généraliste/psychiatre</i>	101
VI. CONCLUSION.....	101
RÉFÉRENCES	102

MÉTHODE GÉNÉRALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié

ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de la recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (*tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau . Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études retrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PsychINFO, *Cochrane Library* et PASCAL, limitée aux publications de langue anglaise ou française.

La stratégie de recherche a porté sur :

- ↳ Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles d'analyse de décision médicale, les revues de littérature et méta-analyses (1995-2000)

Les mots clés initiaux :

Depression OU *Depressive disorder(s)*

ont été associés à :

Guideline(s) OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus development conferences* OU *Consensus development conferences, NIH* OU *Medical decision making* OU *Decision support techniques* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* (dans le titre) OU *Meta-analysis* OU *Review literature*.

325 références ont été obtenues sur MEDLINE, 20 sur HealthSTAR et 487 sur EMBASE.

- ↳ Les essais contrôlés randomisés (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à *Therapy* OU *Drug therapy* OU *Rehabilitation*

et à :

Randomized controlled trial (en descripteur ou en type de publication) OU *Controlled clinical trial(s)* (en descripteur ou en type de publication) OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Random** (en texte libre).

686 références ont été obtenues sur MEDLINE, 9 sur HealthSTAR et 393 sur EMBASE.

- ↳ Les données épidémiologiques françaises (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à : *Epidemiology*.

13 références ont été obtenues sur MEDLINE et 21 sur EMBASE.

- ↳ Le dépistage et ses outils (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Questionnaire OU *Screening test* OU *Screening* OU *Mass screening* OU *Rating scale*.

6 références ont été obtenues sur MEDLINE et 11 sur EMBASE.

- ↳ Le suicide (1998-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à *Suicid* *(dans le titre).

54 références ont été obtenues sur MEDLINE et 122 sur EMBASE.

↳ Le sujet âgé (1998-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à :

*Elderl** OU *Aged* (dans le titre).

61 références ont été obtenues sur MEDLINE et 137 sur EMBASE.

↳ L'arrêt de travail (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été associés à :

Sick leave OU *Sick leave* (en texte libre) OU *Return to work* (en texte libre).

79 références ont été obtenues sur MEDLINE et 82 sur EMBASE.

↳ La littérature française sur la dépression (1995-2000)

Le mot clé *Dépression* a été utilisé.

352 références ont été obtenues sur PASCAL.

↳ La *Cochrane Library*

5 *Complete Reviews* et 17 *Protocols* ont été identifiés.

Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé d'avril à décembre 2000.

- Revues générales : *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *Concours Médical*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*, *Revue de Médecine Interne*, *Revue du Praticien MG*.

- Revues spécialisées : *American Journal of Psychiatry*, *British Journal of Psychiatry*, *Journal of Mental Health*, *Archives of General Psychiatry*, *L'Encéphale*.

Ont été analysés 629 articles dont 102 ont été utilisés pour la rédaction des recommandations.

RECOMMANDATIONS

INTRODUCTION

- Les recommandations proposées sont limitées à la prise en charge de l'épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire, en dehors de pathologies organiques ou psychiatriques, notamment maniaque, antérieure ou coexistante, ou survenant à des âges ou dans des situations spécifiques (dépressions de l'enfance, de l'adolescence, du *post-partum*, de la ménopause, dépressions saisonnières, etc.)
- La dépression constitue un problème préoccupant de santé publique, avec une prévalence à 1 an qui varie de 5 à 15 % selon les études faites en population générale. Elle atteint plus les femmes que les hommes, à tout âge, et multiplie par 30 le risque de suicide, responsable dans notre pays de 11 300 morts par an en 1996, soit 2,2 % des décès de toutes causes, taux stationnaire depuis 1991.
- Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations proposées sont classées en grade A, B, ou C :
 - une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
 - une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
 - une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

Les autres recommandations proposées correspondent à un accord professionnel exprimé par le groupe de travail.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF

1- DÉFINITION

- L'épisode dépressif, selon la 10^e classification internationale des maladies (CIM-10), est défini par la présence d'un nombre minimum de symptômes (critère de sévérité) durant les 15 derniers jours (critère de durée) (*tableau 1*).

➤ **Tableau 1.** Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10.

A. Critères généraux (obligatoires)

G1. L'épisode dépressif doit persister **au moins 2 semaines.**

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.

Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre un total **d'au moins quatre symptômes :**

Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.

Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).

Perturbations du sommeil de n'importe quel type.

Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

L'épisode dépressif caractérisé, selon le *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)*, répond à une définition similaire. Le terme «major» anglo-saxon a été traduit par «caractérisé» (ou «constitué») pour éviter la confusion avec le qualificatif français «majeur» qui fait référence à une notion de sévérité. La CIM-10 répond aux aspects réglementaires du codage des pathologies. Le DSM-IV est plus habituellement utilisé dans les études. Quelle que soit la classification utilisée, l'épisode est «isolé» s'il n'y a pas d'épisode antérieur connu, «récurrent» dans le cas contraire.

- **Chez le sujet âgé, le diagnostic d'un épisode dépressif est souvent difficile du fait de plaintes somatiques, d'un tableau pauci-symptomatique, ou pseudo-démontiel. La dépression est particulièrement fréquente au stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. Toute dépression chez le sujet âgé comporte un risque suicidaire élevé.**

2- SÉVÉRITÉ

La CIM-10 et le DSM-IV qualifient l'épisode dépressif selon la sévérité des symptômes de :

- **«léger» lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic ; l'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres est seulement mineure ;**

- « sévère sans caractéristiques psychotiques » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres ;
- « sévère avec caractéristiques psychotiques » lorsque s'ajoutent aux symptômes typiques de l'épisode dépressif sévère des idées délirantes ou des hallucinations, concordant ou non avec le trouble de l'humeur ;
- « modéré » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres sont comprises entre ces deux extrêmes.

PRISE EN CHARGE EN AMBULATOIRE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF ISOLÉ

1- PRINCIPES GÉNÉRAUX

- La démarche à suivre et les objectifs à atteindre sont les suivants :
 - affirmer le diagnostic de dépression, et apprécier le risque suicidaire (*accord professionnel*) ;
 - rechercher des troubles psychiatriques (y compris la prise d'alcool ou de drogues) ou somatiques (en particulier des troubles vasculaires, endocriniens, ou des maladies neurologiques dégénératives) antérieurs ou associés, qui, s'ils sont présents, sont à prendre en compte dans le choix du traitement (*accord professionnel*) ;
 - évaluer les incapacités fonctionnelles : une décision d'arrêt de travail, ou d'aménagement des horaires de travail, la mise en place d'aides sociales, dépendent de cette évaluation (*accord professionnel*) ;
 - informer le patient, et s'il en est d'accord son entourage, sur la nature des troubles dépressifs, les effets bénéfiques et indésirables du traitement (*grade A*), et définir avec lui un projet thérapeutique qui doit obtenir son adhésion afin d'éviter les abandons de traitement et être réévalué régulièrement (*accord professionnel*) ;
 - informer le patient, après amélioration symptomatique, et s'il en est d'accord son entourage, des signes précoces de rechute (*accord professionnel*).

- **Une consultation psychiatrique est recommandée (*accord professionnel*) :**
 - quand la situation nécessite un avis psychiatrique, notamment s'il existe une possible incidence médico-légale, en cas de contexte familial difficile, ou en cas de comorbidité psychiatrique ;
 - quand il n'est pas possible d'instaurer une véritable « alliance thérapeutique » ;
 - en cas de réponse insuffisante au traitement dans les 8 à 12 semaines, ou plus tôt selon la sévérité des symptômes ;
 - à n'importe quel moment de la prise en charge si le patient le souhaite.
- **L'hospitalisation en milieu psychiatrique est recommandée dans les cas suivants (*accord professionnel*) :**
 - en cas de risque suicidaire correspondant à la crise suicidaire « d'urgence élevée » selon les propositions de la conférence de consensus d'octobre 2000 sur la crise suicidaire, toute autre situation devant être évaluée au cas par cas ; il peut être nécessaire de recourir aux dispositions de la loi du 27 juin 1990 ;
 - dans certaines formes sévères, en cas de symptômes psychotiques ou somatiques sévères associés ;
 - à chaque fois qu'une situation particulière l'exige : un entourage social ou familial insuffisant, l'impossibilité de maintenir les nombreux contacts nécessaires à la réassurance du patient, l'insuffisance de réponse au traitement en sont des exemples.

2- MOYENS THÉRAPEUTIQUES

LES ANTIDÉPRESSEURS

- **Toutes les classes thérapeutiques ont montré leur efficacité dans l'épisode dépressif.**
- **Il n'a pas été démontré de différence d'activité statistiquement significative entre les imipraminiques et les ISRS et ISRSNA chez les patients traités en ambulatoire.**
- **Le risque d'abandon de traitement toutes causes confondues ou à cause d'un effet indésirable est plus faible sous ISRS et ISRSNA que sous imipraminiques, de manière statistiquement significative (la réduction du taux d'abandons sous ISRS et ISRSNA est d'environ 4 %). Les ISRS et ISRSNA sont donc considérés comme mieux tolérés, notamment à long terme.**

- **Le choix d'un antidépresseur repose préférentiellement sur quelques critères spécifiques :**
 - l'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse, ou de stimulation) (*grade C*) ;
 - l'indication préférentielle d'une classe thérapeutique dans certaines comorbidités psychiatriques, par exemple les ISRS pour les troubles obsessionnels (*grade C*) ;
 - le respect des contre-indications (comorbidités organiques) et des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits inscrits dans le Vidal.
- **En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (*grade C*). Les ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.**
- **Les différents antidépresseurs couramment utilisés en médecine générale doivent être utilisés aux doses efficaces spécifiées pour chaque molécule. La relation entre efficacité clinique et concentration plasmatique est probable pour les imipraminiques et la venlafaxine, les données les plus solides concernant l'imipramine. Ce n'est pas démontré pour les ISRS, bien que certaines études aient montré l'intérêt d'augmenter les doses chez des patients qui présentent un épisode dépressif sévère.**

LES PSYCHOTHÉRAPIES

- **Une psychothérapie est un acte technique qui implique une formation spécifique du thérapeute (psychiatre, médecin généraliste, psychologue) en référence à un modèle théorique. Elle peut être ou non associée à un traitement antidépresseur.**
- **Les psychothérapies cognitives et cognitivo-comportementales, les psychothérapies de soutien et les psychothérapies inter-personnelles ont fait l'objet d'études contrôlées dans les dépressions d'intensité légère à modérée. Les psychothérapies d'inspiration analytique, instituées au mieux à distance de la phase aiguë, constituent, pour certains patients, un recours utile. D'autres formes de psychothérapies (relaxation, psychodrame, thérapies conjugales ou familiales) répondent à des demandes particulières. La qualité de la relation médecin-malade fondée sur l'empathie et sur la force de conviction du médecin quant à l'aide qu'il apporte à son patient est dans tous les cas d'une particulière importance.**

L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

L'électroconvulsivothérapie, traitement efficace de la dépression, n'entre pas dans le champ de cette recommandation sur la prise en charge ambulatoire. Ses indications répondent aux recommandations publiées par l'ANAES en avril 1997.

3- STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES EN AMBULATOIRE

EN PREMIÈRE INTENTION

- Dans l'épisode dépressif léger à modéré, les antidépresseurs et les psychothérapies sont efficaces (*grade A* pour les antidépresseurs, *grade B* pour les psychothérapies cognitivo-comportementales, *grade C* pour les autres psychothérapies, *accord professionnel* pour la psychanalyse). L'association antidépresseurs-psychothérapie n'a pas fait la preuve d'une plus grande efficacité que la psychothérapie seule dans ces formes légères à modérées (*grade C*).
 - En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient (*accord professionnel*) ; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés.
 - En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention (*accord professionnel*) ; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psycho-sociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient (*accord professionnel*).
- Dans l'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (*grade A*). L'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée (*grade C*). Les antidépresseurs peuvent être associés aux neuroleptiques dans les formes psychotiques (*accord professionnel*).
- La fréquence optimale des consultations n'a pas fait l'objet d'études spécifiques et dépend de la sévérité des symptômes : chaque patient présente un « cas » trop particulier pour permettre d'énoncer une recommandation générale. On peut seulement rappeler les principes suivants :
 - en début de traitement, il est recommandé d'informer le patient qu'il peut disposer d'un recours médical 24 heures sur 24 ; une consultation doit être prévue rapidement, notamment pour « accompagner » le malade durant cette période où le traitement n'est pas encore efficace, mais peut déjà poser des problèmes de tolérance ; pendant les premières semaines un rythme de consultation au moins hebdomadaire est souvent nécessaire ;
 - ensuite, le rythme des consultations dépend de la sévérité des symptômes, de l'efficacité et de la tolérance du traitement ;
 - une réponse insuffisante au traitement exige des consultations plus fréquentes, et le cas échéant, une consultation spécialisée voire une hospitalisation.

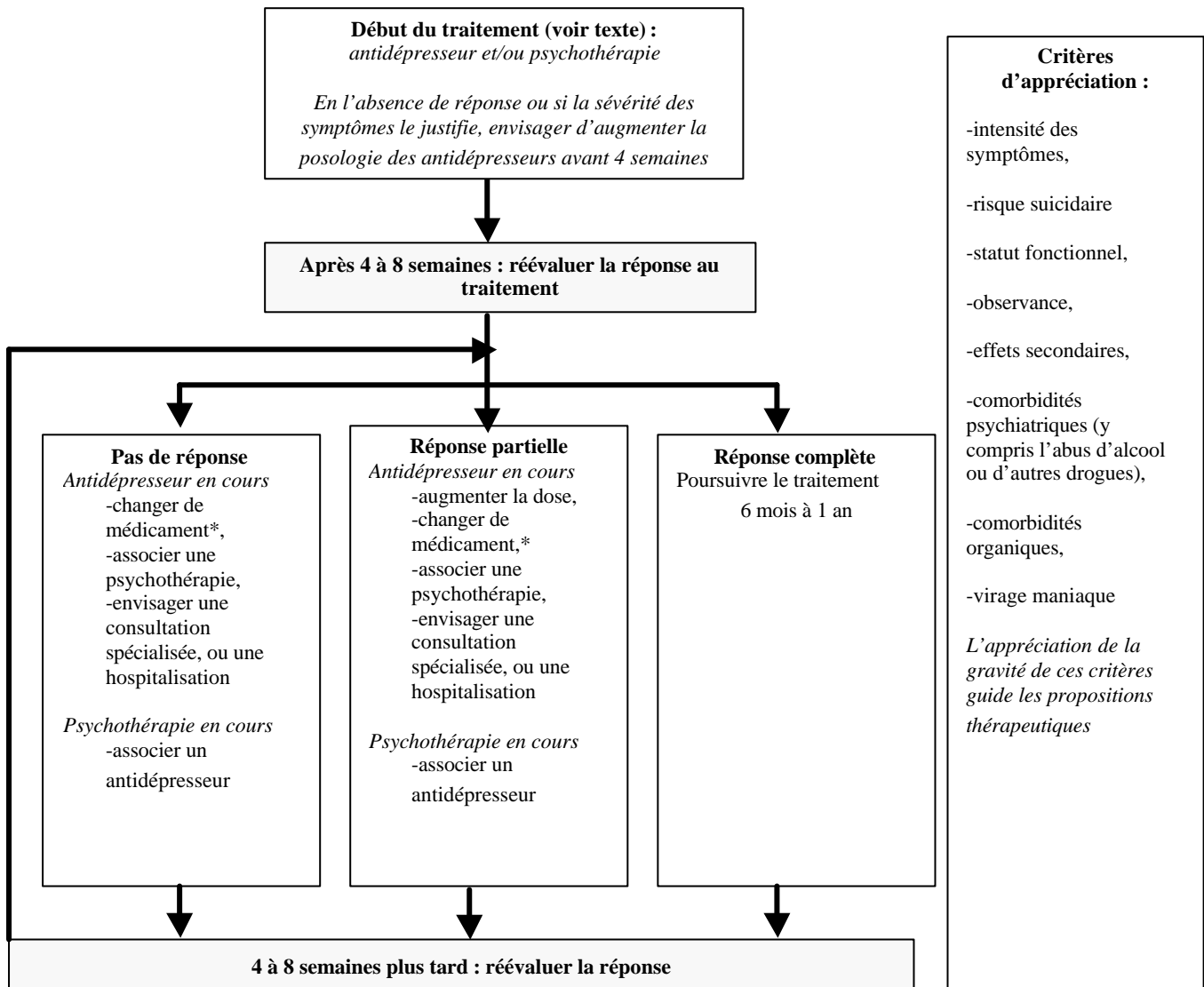
➤ **Il est recommandé au cours des consultations :**

- d'apprécier le risque suicidaire (*grade C*) ;
- de préciser au patient déprimé, afin d'éviter les abandons de traitement liés à une sous-évaluation des bénéfices et/ou une focalisation sur les effets secondaires (*accord professionnel*) :
 - la manière et le moment de prendre ses médicaments,
 - le délai avant l'apparition des effets positifs du traitement,
 - la nécessité de la poursuite du traitement même après amélioration,
 - les possibilités de contacts en cas de questions ou de problèmes,
 - la nécessité d'un avis médical avant l'arrêt du traitement ;
- d'augmenter progressivement les doses des antidépresseurs dont l'effet est probablement dose-dépendant jusqu'à la dose recommandée, par exemple 150 mg par jour pour la plupart des imipraminiques, pour permettre une adaptation aux effets secondaires (*grade C*) ; les doses thérapeutiques sont généralement moins élevées chez le sujet âgé ;
- d'évaluer la réponse au traitement, l'observance, les effets secondaires (*grade C*) ;
- de limiter la quantité de médicaments prescrits à la quantité nécessaire pour le traitement entre deux consultations afin de limiter les conséquences somatiques en cas d'absorption massive (*accord professionnel*).

EN SECONDE INTENTION (RÉPONSE PARTIELLE OU NON-RÉPONSE AU TRAITEMENT INITIAL)

➤ **Il est recommandé de :**

- rechercher systématiquement un manque d'observance et en rechercher la cause (troubles psychologiques, environnement défavorable – qui peuvent nécessiter une prise en charge non médicamenteuse —, mauvaise tolérance du traitement) (*accord professionnel*) ;
- réévaluer le diagnostic et rechercher une cause organique (par exemple troubles vasculaires, troubles endocriniens, maladie neurologique dégénérative), ou psychologique (environnement défavorable, troubles de la personnalité, prise d'alcool), ou iatrogénique, qui peuvent expliquer une non-réponse ou une réponse partielle au traitement malgré une bonne observance (*accord professionnel*) ;
- modifier et ajuster la proposition thérapeutique en fonction de l'appréciation de la gravité des symptômes lors des consultations, comme résumé sur la *figure 1*.



* Choisir soit un antidépresseur d'une autre classe, ou, en cas d'impossibilité, un autre antidépresseur de la même classe.

Figure 1. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé selon la réponse au traitement de première intention.

ARRÊT DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

- **L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique (grade A). La réduction de posologie doit se faire très progressivement, sur plusieurs mois.**

- **Toute réapparition des symptômes nécessite une reprise du traitement à pleine dose, selon les schémas indiqués précédemment. Le risque maximum de rechute se situant dans les 6 à 8 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le patient doit être revu régulièrement durant cette période (*accord professionnel*).**

AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DÉPRIMÉS

1. AMÉLIORATION DE LA PERCEPTION DE LA MALADIE PAR LE PATIENT LUI-MÊME

- **Pour renforcer l'effet de l'information nécessaire du patient et, avec son accord, de son entourage, et bien que cela dépasse le cadre de ces recommandations, le groupe de travail a recommandé une meilleure information du grand public sur le trouble dépressif et son traitement.**

2. AMÉLIORATION DU REPÉRAGE DE LA DÉPRESSION EN MÉDECINE GÉNÉRALE

- **En attendant une validation par des études sur de larges populations, le groupe de travail a signalé l'intérêt d'utiliser en pratique courante les 2 questions suivantes pour le repérage des sujets à risque (*accord professionnel*) :**

« au cours du dernier mois,

- avez-vous perdu tout intérêt et plaisir pour la plupart des choses qui vous plaisent habituellement ?*
- avez-vous perdu votre entrain, ou vous sentez-vous inexplicablement fatigué ? (ou vous sentez-vous déprimé ?)»*

3. AMÉLIORATION DE LA COORDINATION ENTRE MÉDECINE GÉNÉRALE ET MÉDECINE PSYCHIATRIQUE.

ARGUMENTAIRE

Le thème s'intitule « Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire ».

Les domaines suivants n'ont pas été abordés : la prise en charge des dépressions de l'enfant et de l'adolescent, ou liées à une pathologie grave organique coexistante, ou à d'autres troubles psychiatriques antérieurs ou coexistants (épisodes maniaques ou signes psychotiques), ou à des situations ou populations posant des problèmes spécifiques (notamment la dépression du *post-partum*, celle de la femme ménopausée, ou celles en rapport avec l'usage de drogues).

L'épisode dépressif dont il est question dans cette recommandation est inaugural. Il ne s'agit ni d'une rechute, ni d'une récurrence d'une dépression, même très ancienne. Le qualificatif « majeur » utilisé dans le DSM-IV n'a pas été retenu après discussion dans le groupe de travail, bien qu'il se retrouve dans toutes les études, quelle qu'en soit la langue, parce que le terme fait référence en français à une notion de sévérité totalement absente de l'anglais « *major* » qui signifie « constitué » et non pas « sévère ».

Le groupe a répondu à six questions :

1. Quels sont les critères diagnostiques d'un épisode dépressif ?
2. Quels sont les éléments en faveur du caractère isolé de cet épisode ?
3. Quels sont les épisodes dépressifs qui peuvent être pris en charge en ambulatoire ?
4. Quels sont les traitements possibles en première intention (hors traitement des formes résistantes) : médicaments, psychothérapies, association médicaments-psychothérapie, procédures diverses (arrêt de travail, mesures sociales et d'assistance) ?
5. Quelles sont les définitions de la réponse et de la non-réponse au traitement ?
6. Comment favoriser l'observance afin de prévenir les récurrences ?

Pour répondre à ces six questions, ce travail a actualisé les recommandations émises en 1996 par le précédent groupe de travail de l'ANDEM (1) sur les médicaments antidépresseurs, en analysant diverses recommandations et documents étrangers sur la prise en charge de la dépression (*tableau 2*). Tous ces documents reposent sur les mêmes règles d'élaboration : étude exhaustive de la littérature, groupe d'expertise multidisciplinaire, relecture systématique externe. Le groupe de travail s'est aussi appuyé sur les données d'épidémiologie descriptive françaises concernant la dépression et sur les principales études d'évaluation des thérapeutiques publiées depuis les précédentes recommandations.

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes d'analyse de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES (*tableau*).

Tableau 2. Recommandations internationales analysées dans ce document.

Origine	Intitulé	Recherche systématisée de la littérature	Niveaux de preuve et gradation des recommandations	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture et validation externe
AHCPR EU 1993 (2)	<i>Depression in primary care</i>	Oui	Oui	Oui	Oui
NHC Nouvelle-Zélande 1996 (3)	<i>Guidelines for the treatment and management of depression by primary healthcare professionals</i>	Oui	Non	Oui	Oui
ANDEM France 1996 (1)	Médicaments antidépresseurs	Oui	oui	Oui	oui
ASHP EU 1998 (4)	<i>ASHP therapeutic position statement on the recognition and treatment of depression in older adults</i>	Non signalée (renvoi aux recommandations de l'AHCPR et de l'APA)	Non systématisée	Oui	Oui
CHSR GB 1998 (5)	<i>The choice of antidepressants for depression in primary care</i>	Oui	Oui	Oui	Oui
Ballenger EU 1999 (6,7)	<i>Consensus statement on the primary care management of depression...</i>	Non signalée	Non	Non : consensus d'experts psychiatres	Non
Crismon EU 1999 (8)	<i>Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder</i>	Oui	Oui	Oui	Oui (méthodologie conférence de consensus)
DMRC Danemark 1999 (9)	<i>Consensus statement on depression</i>	Oui	Non systématisée	Oui	Oui (méthodologie conférence de consensus)
Anderson GB 2000 (10)	<i>Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants</i>	Oui	Oui	Oui	Oui (<i>British association for Psycho-pharmacology</i>)
APA EU 2000 (11)	<i>Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder</i>	Oui	Oui	Non (panel d'experts psychiatres)	Oui (mais essentiellement psychiatres)
Geddes et al. (12) GB 2000(12)	<i>Depressive disorders</i>	Oui	Oui	Non (recherche dans la littérature)	Oui (BMJ)
MHSHCG EU 2000(13)	<i>Clinical guideline for major depressive disorder MDD</i>	Non signalée	Non (présentation d'arbres décisionnels)	Oui	Oui

AHCPR (*Agency for Health Care Policy and Research*) NHC (*National Health Committee*) ANDEM (*Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale*) ASHP (*American Society of Health System Pharmacists*) CHSR (*Centre for Health Services Research*) DMRC (*Danish Medical Research Council*) APA (*American Psychiatric Association*) MHSHCG (*Mental Health Strategic Health Care Group*)

I. INTRODUCTION : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les données des recommandations de l'ANDEM en 1996 sont toujours d'actualité (1) : « *La maladie dépressive constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence, de ses conséquences médicales, sociales, et économiques. Le nombre de morts par suicide chaque année est en France de l'ordre de 12 000 ; le nombre de tentatives serait dix fois supérieur ; 30 à 50 % de ces tentatives seraient secondaires à une maladie dépressive. Il ressort de différentes enquêtes que seulement un tiers de déprimés seraient efficacement traités.* » Le fait que le terme même de « maladie dépressive » soit contesté par certains psychiatres ne modifie en rien l'importance du problème.

I.1. Morbidité

I.1.1. Prévalence des épisodes dépressifs en population générale

Les études épidémiologiques menées en population générale ont utilisé principalement 4 instruments qui ont été validés :

- le *Present Status Examination* (PSE) qui se réfère à la CIM-9 ;
- le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) qui se réfère aux *Research Diagnostic Criteria* (RDC) et au DSM-III-R. Il peut être utilisé par des non-cliniciens, ce qui permet des enquêtes de grande ampleur ;
- le *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), conçu sur le modèle du DIS, qui permet d'établir des diagnostics selon la CIM-10 ;
- le CIDIS en est la forme simplifiée (S).

Cinq études ont été menées en France ces dernières années.

- L'étude de Savigny

Elle a été conduite en 1993 par Lépine (14) en population générale dans une ville nouvelle de la région parisienne. Le recueil de données comprenait un autoquestionnaire et un entretien structuré (version modifiée du DIS-CIDI) réalisé au domicile du sujet par un enquêteur entraîné.

- L'étude de santé des Franciliens

Conduite par Kovess (15), elle a concerné 1 349 ménages franciliens et 256 ménages RMistes parisiens en utilisant un autoquestionnaire et le CIDIS.

- L'enquête OMS (Organisation mondiale de la santé)

Elle a été menée en France par Lecrubier (16) dans le cadre d'une enquête internationale. Elle a utilisé le *General Health Questionnaire* (GHQ-12) et le CIDI et a porté sur un échantillon de sujets consultant des médecins généralistes.

- L'étude DEPRES (*Depression Research in European Society*)

Dirigée en France par Lépine (17), elle a utilisé une section du MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), questionnaire diagnostique bref validé par comparaison au CIDI, et porté sur un échantillon de plus de 14 000 sujets de la population générale adulte.

- L'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS)

Menée par le CREDES (Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé) (18) en 1996 et 1997, elle a porté sur un échantillon de 18 289 personnes de plus de 16 ans, répondant à un autoquestionnaire, et interrogées selon le MINI (les prévalences données dans le tableau 3 sont les prévalences cumulées des dépressions repérées par la prise de traitement anti-dépresseur, déclarées, et repérées par MINI).

Les résultats de ces 5 enquêtes en terme de prévalence figurent dans le *tableau 3* (mis à jour avec l'enquête du CREDES) et les données européennes de DEPRES dans le *tableau 4*, extraits de l'ouvrage « Dépression et santé publique » (19).

Tableau 3. Prévalence des épisodes dépressifs caractérisés en France.

Auteur	Enquête	Diagnostic	Prévalence 6 mois	1 an	Vie entière
Lépine 1993 (14)	Savigny (1987)	DIS/CIDI-DSM-III-R*	-	5 % (H 3,4-F 6)	17,9 % (H 10,7 ; F 22,4)
Kovess 1993 (15)	Franciliens	DIS/CIDI-DSM-III-R* et CIM 10	5,9 % (H 3,3-F 8,2)	-	-
Lecrubier 1995 (16)	OMS (Paris 1991)	CIM-10	13,7 % (H 9,3; F 18,7)	-	-
Lépine 1997 (17)	DEPRES (France 1995)	MINI-DSM-3-R*	9,1 % (H 5,9; F 12,2)	-	-
Le Pape 1999 (18)	CREDES-SPS (France 1996-97)	MINI-CIM-10**	-	14,9 % (H 9,1-F 20,2)	-

*DSM-III-R : classification du DSM-III révisée, **CIM-10 : 10^e classification internationale des maladies

Le chiffre de 14,9 % de l'enquête du CREDES comprend l'ensemble des patients souffrant de symptômes dépressifs : ceux qui ont déclaré la maladie et dont la déclaration est confirmée par le MINI (3,8 %), ceux déclarant la maladie mais ne présentant pas ou plus de symptômes dépressifs au MINI (2,5 %), ceux dont la dépression est révélée par le MINI (8,1 %), et les 0,5 % repérés uniquement par leur consommation d'antidépresseurs. Dans cette enquête, la moitié des 8,1% repérés par le MINI et des déprimés «déclarés» (6,3 %) souffrent d'une manière qui leur paraît importante selon leur réponse au questionnaire. Malgré cela, il s'agit d'une dépression non diagnostiquée et non traitée, qui nécessiterait un diagnostic et une prise en charge plus précoces.

Tableau 4. Europe : prévalence sur 6 mois des syndromes dépressifs (Étude DEPRES (17)) présentée par Boyer, 1999 (19).

Pays	Belgique	France	Allemagne	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni	total
<i>Effectif</i>	8 076	14 517	16 184	7 811	16 132	15 743	78 463
Prévalence :							
Dépression majeure	5 %	9,1 %	3,8 %	6,9 %	6,2 %	9,9 %	6,9 %
Dépression mineure	1,5 %	1,7 %	1,9 %	3 %	1,5 %	1,7 %	1,8 %
Symptômes dépressifs	5,7 %	11,6 %	5,6 %	6,5 %	8,2 %	10,4 %	8,3 %
Absence de symptômes	87,8 %	77,6 %	88,8 %	83,5 %	84,1 %	78 %	83 %

Les données de ces différentes enquêtes paraissent un peu discordantes, mais quoi qu'il en soit la fourchette basse est validée : selon les conclusions de nombreuses études internationales (*tableau 5*) la prévalence des épisodes dépressifs caractérisés en population générale se situerait à 6 mois-1 an entre 3 et 5 %, et sur toute la vie autour de 10 %, avec une discrète hétérogénéité selon les pays.

Tableau 5. Prévalence des épisodes dépressifs en population générale (adapté de Rouillon, 1997 (20)).

Auteurs	Lieu	Prévalence à 6 mois (%)	À 1 an (%)	Toute la vie (%)
Angst 1984	Zurich (Suisse)	-	7	-
Lee 1987	Séoul (Corée)	-	-	3,4
Canino 1987	Porto-Rico	3	-	4,6
Bland 1988	Edmonton (Canada)	3,2	-	8,6
Weissman 1988	ECA (USA)	2,2	2,6	4,4
Faravelli 1985	Florence (Italie)	-	5,2	-
Hwu 1982	Taiwan (grandes agglomérations)	-	0,6	0,9
Joyce 1990	Nouvelle-Zélande	5,3	5,3	12,6
Kessler 1994	<i>National Comorbidity Survey NCS</i> (USA)	-	10,3	17,7

Ces études ont été réalisées le plus souvent à l'aide du DIS et des critères du DSM-III-R et permettent des comparaisons relativement fiables entre les différents pays. Les résultats des études françaises citées plus haut sont comparables à ceux des études néo-zélandaise, canadienne, et américaine du NCS. Les recommandations américaines de 1993 (2) renaient pour la vie entière les chiffres de 7 à 12 % pour les hommes et 20 à 25 % pour les femmes dans les pays industrialisés.

I.1.2. Évolution dans le temps

Le récent document du CREDES (18) rapporte les données issues de 4 enquêtes : l'enquête INSEE-CREDOC sur la santé et les soins médicaux de 1970, celle de 1980-81, celle de 1991-92, et enfin l'enquête sur la santé et la protection sociale de 1996-97. Ces 4 enquêtes ont des modes de relevés de la morbidité similaires, basés sur la déclaration des enquêtés, aux résultats donc largement comparables. Il y a une forte augmentation du taux de déprimés déclarés : il était de moins de 1 % chez les hommes et de 2,2 % chez les femmes en 1970. Il a été multiplié par 4 entre 1970 et 1980, et par 7 entre 1970 et 1996. Cela s'explique en partie par l'aspect déclaratif de ces enquêtes, mais sans doute pas uniquement. Dans les 4 enquêtes, il semble exister un « effet génération » : quelle que soit l'année de l'enquête, le taux de déprimés déclarés est le plus important chez les personnes nées entre 1920 et 1929, qui avaient entre 10 et 25 ans pendant la Seconde Guerre mondiale. Le maximum est atteint entre 30 et 59 ans en 1970, entre 45 et 59 ans en 1980, entre 60 et 80 ans en 1991-92 et 1996-97. La méthode du MINI utilisée dans la dernière enquête a montré que malgré l'amélioration de la connaissance des troubles dépressifs, une partie non négligeable de la population en est atteinte sans en être consciente : l'augmentation de la prévalence « déclarée » depuis 30 ans ne s'explique donc pas uniquement par cette amélioration de la connaissance des symptômes. Il semble que la prévalence des troubles dépressifs progresse.

I.1.3. Les 2 principales variables : l'âge et le sexe

La *figure 2* résume les résultats de l'enquête 1996-97 du CREDES : il apparaît clairement que les femmes sont beaucoup plus touchées par la dépression que les hommes dans toutes les tranches d'âge. Sur l'ensemble des 13 989 personnes enquêtées (6 679 hommes et 7 310 femmes), la prévalence moyenne de la dépression est de 14,9 %, 9,1 % chez les hommes et 20,2 % chez les femmes. Les femmes les plus jeunes (moins de 30 ans) ont les taux les plus bas (< 17 %). Après 30 ans, la prévalence se stabilise autour de 21 %. Les variations avec l'âge sont beaucoup plus chaotiques chez les hommes, où l'effet « génération » souligné dans le paragraphe précédent apparaît nettement et pose le problème de la reconnaissance et de la prise en charge de la dépression chez les personnes âgées ou très âgées.

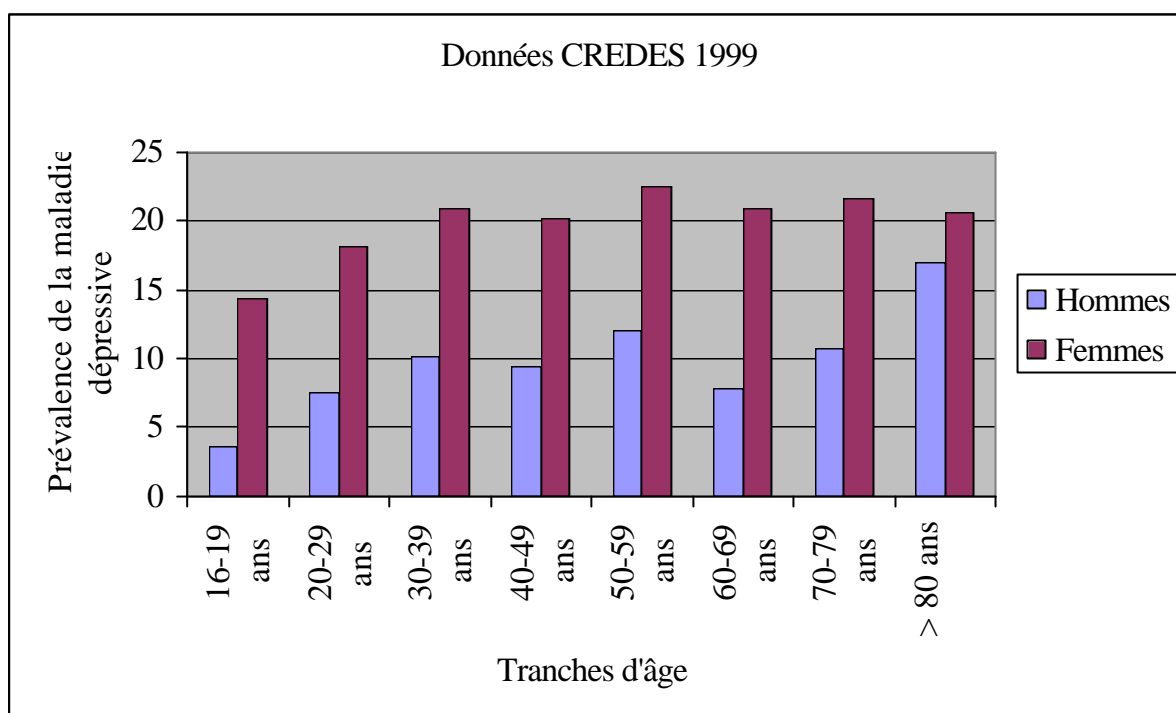


Figure 2. Enquête ESPS 1996-97 du CREDES. Résultats selon l'âge et le sexe.

I.1.4. Caractéristiques socio-démographiques

Les enquêteurs du CREDES ont construit des indices à âge comparable des taux de prévalence pour chaque catégorie considérée : pour chacune des catégories, cet indice est le rapport entre la prévalence observée et la prévalence attendue.

Les données des enquêtes précédentes montraient une augmentation du taux de déprimés déclarés en rapport avec la taille des communes d'origine. Cette tendance n'a pas été retrouvée en 1996-97. Il n'y a pas davantage d'influence nette de la région.

La prévalence de la dépression (à âge égal) est surtout en relation avec :

- l'activité professionnelle : le taux de déprimés est très élevé dans le groupe des « inactifs dont invalides » (chômage et raisons de santé). Les indices calculés sont de 2,26 pour les chômeurs et 4,19 pour les inactifs (y compris les invalides) chez les hommes, respectivement 1,69 et 2,98 chez les femmes. Les résultats chez les femmes au foyer montrent bien que ce n'est pas le fait de ne pas exercer une profession qui est en cause (indice 0,89), mais le fait de n'avoir pas choisi cette situation ;
- la profession : le taux de déprimés est plus élevé chez les employés et ouvriers (indices 1,16 et 1,22 chez les hommes, 1,16 et 1,19 chez les femmes) ;
- le niveau d'études : le taux de déprimés est plus élevé chez les personnes ayant un faible niveau d'études (indices 1,84 pour les hommes jamais scolarisés, 1,51 pour les femmes). Un niveau d'études supérieur est protecteur (indices 0,83 pour les hommes, 0,81 pour les femmes) ;

- le revenu : la dépression frappe plus les personnes disposant de faibles revenus, le taux de dépressions décroissant régulièrement lorsque le revenu total du ménage augmente. Les indices les plus élevés (1,58 pour les hommes, 1,55 pour les femmes) sont relevés pour des revenus totaux du ménage inférieurs à 4 500 F mensuels ;
- la situation familiale : il y a 2 fois plus de dépressions chez les personnes divorcées ou séparées (indices 2,13 chez les hommes, 1,80 chez les femmes), 1,4 fois plus chez les personnes vivant seules (indices 1,88 chez les hommes, 1,23 chez les femmes).

Il y a donc des différences sensibles selon le sexe : chez les hommes, l'impact du revenu et du niveau de scolarité n'est pas significatif en soi si l'on exclut l'effet des autres variables, notamment la profession et l'activité. La plus forte prévalence se trouve chez les chômeurs et les divorcés. Chez les femmes, il y a plus de déprimées chez celles qui disposent de faibles revenus et ont un niveau de scolarisation faible.

I.2. Mortalité

Le décès par suicide représente la principale cause de mortalité liée à la dépression. Ce n'est pas la seule, même s'il est très difficile d'évaluer ces autres causes (20) : certaines « conséquences » de la dépression, comme le tabagisme et l'alcoolisme, sont des facteurs de surmortalité, en dehors même des accidents somatiques possibles au cours de formes sévères.

Les données épidémiologiques reprises dans le rapport du Conseil économique et social (21) sur le suicide permettent de préciser quelques points essentiels.

- Le nombre de décès par suicide est très important en France : 12 000 morts par an depuis 1993, nombre probablement sous-estimé parce que nombre de ces décès sont « dissimulés » parmi les décès attribués à d'autres traumatismes ou causes inconnues. Ce nombre correspond à 2,2 % des décès de toutes causes (22). Il est de toute façon supérieur au nombre des victimes du SIDA ou de la circulation routière. La mortalité est précoce : 50 % des décédés ont moins de 50 ans, 70 % moins de 65 ans.
- La France est l'un des pays à la plus forte mortalité par suicide dans l'ensemble du monde (données OMS), « seulement » précédée par quelques pays de l'ex-bloc de l'Est (Lituanie, Russie, Estonie, Lettonie, Hongrie, Chine, Slovaquie, Belgique, Ukraine, Croatie, Moldovie, Kazakhstan) et 3 pays « occidentaux » (Finlande, Danemark, et Autriche). Dans les 3 États baltes et en Russie, la mortalité par suicide dépasse 40 pour 100 000 personnes. Elle est proche de 20 en France, pour 7 en Italie ou en Grande-Bretagne. De nombreuses difficultés méthodologiques rendent cependant ces statistiques discutables : problème d'un recueil des données insuffisant sur les certificats de décès pour des raisons médico-légales, socio-culturelles, ou simplement d'intérêts financiers, et surtout de morts violentes non étiquetées suicides, notamment par accidents de la route, alors qu'il s'agit de véritables « équivalents suicidaires ». Se référant à ces 13 000 décès annuels d'origine imprécise, le rapport Debout (23) concluait à une sous-estimation du nombre réel de suicides d'au moins 20 %.

- Cette arrivée de la France parmi les pays aux plus forts taux de suicides est récente, remontant à 1975 (21) : 8 300 décès en 1975, 10 400 en 1980, plus de 12 000 à partir de 1985. Le suicide est maintenant l'une des rares causes de décès qui ne déclinent pas : l'alcoolisme diminue depuis 1970, les accidents de la route depuis 1973 (1^{er} « choc pétrolier »), le SIDA depuis 1996, la mortalité par tabagisme des hommes amorce un recul, les cancers masculins diminuent depuis 1990. De 1,2 % des décès tous âges en 1950, le taux de suicides est passé à 2,3 % en 1994, où les suicides représentent 16 % des décès ou plus entre 20 et 40 ans...
- Enfin, il existe une grande variabilité des suicides sur le territoire français : à l'exception de la région parisienne, de l'Alsace, et d'une partie de la Lorraine, c'est essentiellement dans la moitié nord, et singulièrement dans le quart nord-ouest, que le taux de suicide est le plus élevé.
Deux données apparaissent dans de nombreux pays. Elles devraient fixer les orientations à venir de la prise en charge des patients à risque suicidaire. Ce sont pour notre pays les conclusions des conférences nationales de santé de ces dernières années :
 - 50 à 80 % des tentatives de suicide (24) surviennent chez des patients souffrant de troubles mentaux, principalement les troubles dépressifs, pour lesquels le médecin généraliste est le premier interlocuteur. La dépression multiplie par 30 le risque de suicide, avec un taux annuel moyen de mortalité de 3 % dont un tiers est imputable au suicide, soit une prévalence annuelle du suicide chez les déprimés de l'ordre de 1 %. Les auteurs ont rapporté les résultats des études de cohortes prospectives de déprimés qui montrent que 15 % de ces patients décèdent par suicide ;
 - de nombreux suicidants (6 sur 10 environ) consultent leur médecin traitant dans le mois précédant le passage à l'acte (25).

En Europe, l'implication des médecins généralistes dans la prévention des risques suicidaires se développe. Des programmes de formation sont organisés dans différents pays (25) : aux Pays-Bas, en Suisse, en Suède. Ils ont pour objectif d'améliorer la connaissance et la pratique des médecins généralistes en matière de prévention primaire (optimisation de l'utilisation des psychotropes, amélioration de l'appréciation du risque suicidaire et de la prise en charge des patients déprimés) et secondaire (orientation dans le système de soins et suivi à long terme des suicidants). Dans l'expérience suédoise de Götland, au début des années 80, l'évaluation du programme a mis en évidence une diminution de l'incidence des gestes suicidaires (chez les femmes ayant un épisode dépressif caractérisé, pas chez les hommes), une utilisation plus rationnelle des médicaments psychotropes et structures de prise en charge hospitalière. Mais à la fin des années 80, le taux de suicides se situait au niveau antérieur (26), l'explication pouvant être que la majorité des généralistes impliqués dans ce programme n'exerçait plus dans l'île... Depuis 1995, plusieurs régions françaises particulièrement touchées par le phénomène suicidaire (Basse-Normandie, Bretagne, Lorraine) ont mis en œuvre des programmes régionaux de santé visant à instaurer dans notre pays des pratiques similaires.

I.3. Quels sont les obstacles à la prise en charge du patient déprimé ?

Selon Kovess (27), reprenant les résultats d'enquêtes en population générale, médecine libérale, cliniques privées, milieu psychiatrique, et médecine interne, l'insuffisance de la prise en charge des patients déprimés relève de l'existence de plusieurs « filtres » successifs.

I.3.1. Le premier est que nombre de déprimés n'ont pas vraiment pris conscience de leur maladie, et envisagent encore moins le recours au système de soins

Ils sont plus de 2 sur 5 dans l'enquête DEPRES, dont la moitié des sujets n'ont même pas évoqué leurs problèmes avec un proche, comme le montre le *tableau 6* qui reprend l'ensemble des données européennes.

Tableau 6. Pourcentages d'adultes déprimés ayant eu recours à un tiers d'après Lépine, 1997 (17).

	France	Belgique	Allemagne	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni	Total
Généraliste	60,5	55	41,4	60,4	37,2	51,1	50,6
Psychiatre	10,8	9,8	9,9	10,8	12,2	4,4	9,2
Autre médecin	13,5	11,2	12,5	24	11,2	7,9	12,3
Psychologue	6,9	9,1	6	19,5	7,4	7,1	8,3
Total des recours médicaux*	65,9	62	48,1	68,2	48,7	54,3	57,1
Aide non spécifique	22,1	14,4	28,9	17,1	25	26,1	23,6
Aucun recours	12	23,6	23	14,7	26,4	19,7	19,3

* Ce « total » n'exclut pas le recours simultané à plusieurs professionnels, et n'est donc pas la somme des 4 précédents pourcentages.

Lorsqu'on interroge les déprimés qui n'ont pas eu recours à une aide médicale, certains affirment avoir envisagé de le faire. Mais même parmi les sujets ayant présenté un épisode dépressif caractérisé, plus de 80 % de ceux qui n'ont pas consulté n'ont même pas envisagé de le faire. Les raisons avancées sont multiples : le sentiment d'être assez « fort » pour surmonter ces difficultés, ou que la dépression est incurable et qu'il ne faut attendre aucune aide du corps médical, la crainte de ce que penserait l'entourage, la peur d'être hospitalisé, la peur de l'éventuel traitement... Sur les 14,9 % de déprimés de l'enquête 1996-97 du CREDES, on trouve 3 catégories de déprimés : les déprimés « déclarés seuls » (2,5 %), les déprimés « déclarés » et retrouvés au MINI (3,8 %), et ceux dont la dépression est révélée par le MINI (8,1 %). Ceux-ci ne se sentent pas déprimés, ne se traitent pratiquement pas, ont moins de réponses positives au MINI, et gardent plus d'intérêts et d'envies que les autres déprimés. Cependant, la moitié de ces déprimés non déclarés, non diagnostiqués, et non traités, déclare une souffrance importante. La réalité de la dépression est manifestement sous-estimée par ceux qui en souffrent. Le *tableau 7*, extrait de l'enquête CREDES, résume la prise en charge médicale des déprimés : alors que 41 à 44 % des patients ayant « déclaré » leur dépression ont été consommateurs d'au moins un soin médical dans le mois précédant l'enquête, moins de 10 % des patients dont la dépression a été révélée par le MINI l'ont été, et il s'agissait le plus souvent de la consommation d'un hypnotique ou d'un tranquillisant, qui ne sont pas des traitements spécifiques de la dépression.

Tableau 7. Prise en charge médicale des déprimés en 1996-97 (Enquête CREDES) (18).

	Déclaré seul	MINI seul	Déclaré et MINI	Ensemble des déprimés
Dépressions déclarées et jugées traitées par l'enquête au cours des 12 derniers mois	88,7 %		90,5 %	
Consommation de médicaments la veille de l'enquête				
Antidépresseurs associés ou non à des hypnotiques et tranquillisants	37,7 %	2,7 %	30,1 %	17,9 %
Hypnotiques et tranquillisants sans antidépresseurs	14,8 %	10 %	22,8 %	14 %
Ensemble des psychotropes	52,5 %	12,7 %	52,9 %	
Recours aux soins en 1 mois pour dépression				31,9 %
Généraliste	9 %	1,4 %	9,1 %	4,7 %
Psychiatre	5,6 %	0,3 %	9,5 %	3,5 %
Pharmacie	38,5 %	7,2 %	40,1 %	22 %
Ensemble des recours	40,9 %	8,1 %	43,9 %	23,9 %

I.3.2. Le deuxième est que souvent, le déprimé n'est pas « reconnu » comme tel. L'enquête DEPRES a montré en France que pour 66 déprimés sur les 100 qui ont recours au système de santé, 40 consultent un médecin généraliste et 7 un psychiatre. L'enquête des Franciliens (28) donnait des résultats analogues, puisque parmi les 960 déprimés repérés, 41,4 % avaient recours au généraliste pour 14,5 % au psychiatre. Le généraliste est donc le plus souvent consulté, pour un motif qui est rarement la dépression elle-même. Les recommandations américaines de 1993 (29) concluaient que 50 à 70 % des sujets déprimés n'étaient pas reconnus comme tels par leur médecin lors de la première consultation, 10 % étant reconnus lors des consultations suivantes, 20 % s'améliorant spontanément, et les autres pouvant rester déprimés durant plusieurs mois.

Selon ces analyses, les facteurs associés à cette non-reconnaissance sont multiples :

- l'intensité de la dépression : seules 7,5 % des dépressions sévères ne sont pas diagnostiquées ;
- l'absence de traitement antidépresseur antérieur ;
- l'existence de plaintes somatiques : en médecine générale, 26 % des sujets déprimés ont pour motif de consultation une souffrance ou des difficultés psychologiques, alors que 34 % consultent pour « douleurs » et les autres pour diverses plaintes somatiques ;
- l'absence de détresse psychologique exprimée : 78 % des patients de médecine générale présentant une plainte d'ordre psychologique seront identifiés comme tels ;
- l'existence d'une pathologie somatique associée : à intensité et symptomatologie comparables, le sujet ayant une pathologie somatique associée sera 2 fois moins souvent considéré comme déprimé ;
- le niveau d'études : la dépression est moins souvent diagnostiquée chez le sujet ayant fait des études supérieures ;
- l'âge : la dépression est moins souvent reconnue chez le sujet jeune ;
- le sexe masculin : la dépression est moins souvent reconnue chez l'homme ;

- l'absence de comorbidité anxieuse ;
- l'absence de retentissement sur le fonctionnement socioprofessionnel.

Le nombre de faux positifs est paradoxalement important : un grand nombre de sujets non déprimés seront traités comme tels. La seconde question à résoudre est donc celle d'une meilleure reconnaissance de la dépression en médecine générale.

I.3.3. Le troisième est que l'affection peut être diagnostiquée, mais non ou insuffisamment traitée

Même reconnue, la dépression n'est pas toujours « traitée ». La réponse thérapeutique habituelle des médecins généralistes aux déprimés reconnus est une prescription médicamenteuse, mais 56 % seulement des déprimés reçoivent des psychotropes (30), un antidépresseur n'étant prescrit que dans 12,5 à 50 % de ces prescriptions : au total, il n'y a que 10 % des sujets déprimés considérés comme tels par leur généraliste qui recevront un antidépresseur à dose efficace pendant au moins 1 mois.

I.4. L'état des lieux en France

Les systèmes de santé et de protection sociale français permettent à tout individu ayant une demande de soins de s'adresser au médecin de son choix, généraliste ou spécialiste psychiatre ou autre, dans le secteur d'exercice, public ou privé, salarié ou libéral, qu'il souhaite. À partir des résultats d'enquêtes descriptives, Kovess (31) concluait que pour une prévalence de la dépression de 5 à 6 % en population générale, s'élevant à 13 % en médecine générale, la prévalence ponctuelle était de 4 % des séjours en médecine interne hors psychiatrie, 33 % dans les services de psychiatrie non sectorisés, 26 % en psychiatrie libérale, 26 % en hospitalisation psychiatrique privée, 17 % pour les consultations et 7 à 8 % pour les hospitalisations en service psychiatrique public.

I.4.1. Le dispositif ambulatoire français

Il comptait en 1996-97 60 815 médecins généralistes (données CNAM), 11 816 psychiatres (données SESI) dont 43 % d'exercice public exclusif, et plus de 1 000 centres médico-psychologiques publics pour adultes (18).

Le patient déprimé français, comme les autres patients européens, consulte principalement son généraliste en première intention (*tableau 6*). Il consomme en outre de 50 à 100 % de plus de soins que le non-déprimé, d'autant plus qu'il est plus jeune. Dans l'enquête sur la santé et les soins médicaux de 1991-92, Lecomte fait état de 41,4 % de recours au généraliste et de 14,5 % de recours au psychiatre durant les 3 mois de l'enquête auprès de 960 déprimés (28). Les chiffres de l'enquête sur la santé des Franciliens de 1991 (27) varient selon la proximité de Paris mais restent du même ordre. Selon les déclarations des médecins (chiffres extraits de l'ouvrage de Boyer (19)), il y aurait 3,8 % de consultations pour dépression, mais 13,7 % selon des examens indépendants du médecin.

Les résultats du CREDES estiment le nombre total de consultations pour dépression en médecine libérale à près de 12 millions sur 304 millions de consultations et visites. Ces actes se répartissent entre les généralistes (70 %) et les spécialistes (30 %). Selon les déclarations des psychiatres, 26 % de leurs consultations concerneraient des patients déprimés en diagnostic principal et 42 % si l'on ajoute les associations à d'autres troubles mentaux.

La psychiatrie sectorisée prenait en charge 14,6 % des patients suivis en ambulatoire en 1994 (enquête INSERM-OMS). Il n'existe pas de données concernant les consultations publiques non sectorisées.

I.4.2. Le dispositif hospitalier

La proportion de patients hospitalisés pour dépression durant la période des 3 mois de l'enquête de Lecomte est très faible, estimée à environ 1,5 % (28). Quelques chiffres peuvent être établis par extrapolation de différentes enquêtes reprises par Boyer (19).

- Les données 1995 du PMSI estiment les hospitalisations publiques non psychiatriques pour dépressions suffisamment caractérisées à environ 41 000.
- Dans l'enquête nationale OMS-INSERM sur la population prise en charge par les secteurs de psychiatrie générale de 1993, les troubles de l'humeur représentent 1 826 hospitalisations sur 24 690, soit 7,4 % des séjours hospitaliers. En appliquant ce chiffre à l'ensemble des séjours hospitaliers en psychiatrie publique de 1995, soit 390 000 (indicateurs statistiques de la Caisse d'assurance maladie 1997), on obtient un nombre de séjours hospitaliers pour dépression de près de 29 000 pour le secteur public.
- Enfin, une enquête transversale sur une journée à partir d'un échantillon d'établissements psychiatriques privés montre que les troubles de l'humeur représentent 25,7 % des hospitalisations, soit 41 000 des 160 000 séjours en 1995.

AU TOTAL, on peut estimer que ces 110 000 séjours hospitaliers sur une année concernent moins de 5 % des déprimés. Les données actuelles ne permettent pas d'estimer les durées d'hospitalisation.

I.4.3. Problèmes rencontrés

La prise en charge du déprimé n'est pas satisfaisante, comme le répètent régulièrement les rapports ministériels (rapports Massé en 1992 (32), Zarifian en 1996 (33)). Déficit de reconnaissance en médecine générale, défaut de coordination avec les psychiatres, méconnaissance de la psychiatrie de secteur sont ainsi soulignés (19). L'amélioration de la communication entre acteurs de la santé mentale et autres disciplines médicales reste à construire.

II. QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF ISOLÉ ?

II.1. Dans ce document la dénomination « épisode dépressif » est celle de la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'OMS

La plupart des nosographies « classiques » européennes et françaises s'étaient organisées autour d'un modèle binaire distinguant :

- les dépressions « endogènes », plutôt en relation avec des facteurs biologiques, assimilables à la classique dépression mélancolique, entrant dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive ;
- les dépressions « psychogènes » ou névrotico-réactionnelles, plutôt liées à des facteurs environnementaux et/ou psychologiques (20).

Cette dichotomie a été récusée par l'école de recherche psychiatrique de New York : à partir du DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*) a été utilisée une classification polyaxiale qui se voulait purement descriptive et dégagée de toute hypothèse étiopathogénique. Tout syndrome dépressif constitué, quelle qu'en soit la cause et l'existence ou non de facteurs déclenchants, est appelé soit épisode dépressif majeur, soit dysthymie. Le système polyaxial sous-jacent au DSM permet de décrire sur l'axe I les symptômes requis pour porter le diagnostic de trouble dépressif, sur l'axe II la personnalité du patient, normale ou pathologique, sur l'axe III une pathologie organique éventuellement associée, et sur les axes IV et V les circonstances socio-environnementales et les modes de fonctionnement psychosocial du patient. La quatrième édition du DSM date de 1994. Le *tableau 8* en résume les critères diagnostiques.

Les classifications internationales de l'OMS (la dernière étant la CIM-10 en 1992) ont adopté cette conception purement descriptive de la dépression, sous des formes très proches (*tableau 9*). Le terme « épisode dépressif » issu de la CIM-10 est utilisé dans ce document de préférence à son synonyme « épisode dépressif majeur » du DSM-IV retenu dans les précédentes recommandations de l'ANDEM sur les antidépresseurs (1) en ce sens. En effet, le terme « majeur » qu'utilise le DSM-IV, traduit de l'anglais « *major* », signifie « constitué », ou « caractérisé » et non pas « sévère » : il ne préjuge pas de la gravité de l'épisode. Selon l'intensité des symptômes, l'épisode dépressif majeur peut être léger, moyen, ou sévère. Si des symptômes maniaques sont associés, la dénomination d'« épisode mixte » doit être utilisée.

Toutes les définitions s'accordent sur 2 critères : un nombre minimal de symptômes doit être présent (critère de sévérité) au cours d'une période déterminée (critère de durée). La subdivision en épisodes dépressifs léger, modéré, ou sévère, peut être cliniquement difficile (10).

La CIM-10 et le DSM-IV qualifient l'épisode dépressif selon la sévérité des symptômes de :

- « léger » lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic. L'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres est seulement mineure ;
- « sévère sans caractéristiques psychotiques » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres. Tous, ou presque tous, les critères sont présents à un degré cliniquement sévère et il existe une gêne importante pour toutes les activités quotidiennes. La nature des symptômes, tels que des pensées ou un comportement suicidaire, entre en compte dans cette appréciation (11) ;
- « sévère avec caractéristiques psychotiques » lorsque s'ajoutent aux symptômes typiques de l'épisode dépressif sévère des idées délirantes ou des hallucinations, concordant ou non avec le trouble de l'humeur ;
- « modéré » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres sont comprises entre ces deux extrêmes.

Différentes échelles ont été validées en concordance avec ces définitions (voir *tableau 28*), notamment la *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*, la *Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)* et le *Beck Depression Inventory (BDI)*. Elles ont été utilisées en ce sens dans la majorité des études cliniques avec les antidépresseurs ou les psychothérapies, où elles ont permis de constater les variations sous l'effet des thérapeutiques, en appréciant la sévérité des troubles dépressifs. Ce sont les résultats « mesurés » à l'aide de ces échelles, et non la simple application directe des définitions données ci-dessus inexploitable en tant que telle dans des études cliniques qui ont permis la gradation des recommandations faites dans ce document.

Tableau 8. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV (11).

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

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex. pleure). NB. Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- 2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

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

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

E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Tableau 9. Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10 (d'après Boyer, 1999 (19)).

A. Critères généraux (obligatoires)

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

- (1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- (3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

- (1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
 - (2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
 - (3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
 - (4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
 - (5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
 - (6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.
 - (7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.
-

La figure 3 qui suit, adaptée des recommandations américaines (2), résume la démarche diagnostique basée sur les symptômes retenus par le DSM-IV.

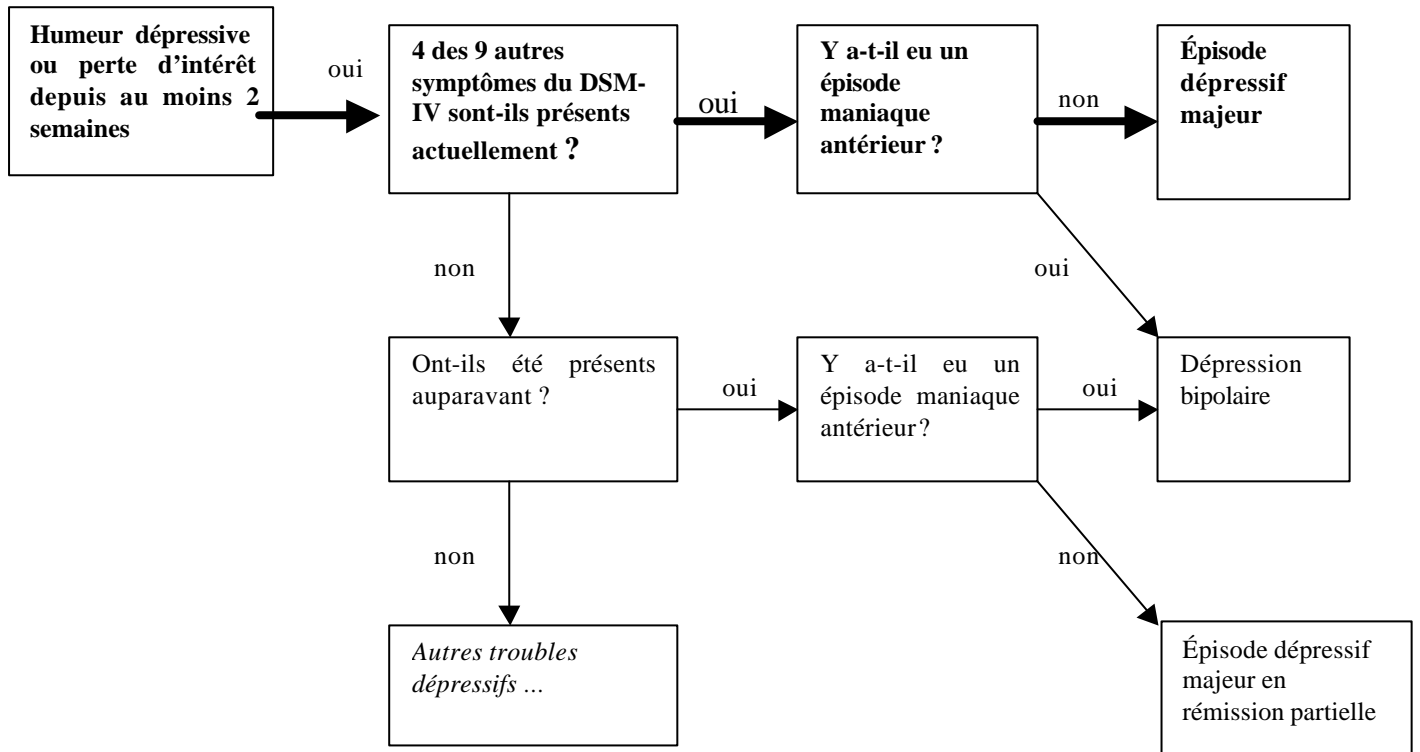


Figure 3. Troubles de l'humeur selon le DSM-IV (adapté de l'AHCP, 1993 (2))

* Cet EDM est « isolé » s'il n'y a pas d'épisode antérieur connu, « récurrent » dans le cas contraire.

II.2. Quand peut-on parler d'épisode dépressif « isolé » ?

- Il n'y a pas d'épisode dépressif antérieur.
- L'épisode n'est pas mieux expliqué par des troubles schizo-affectifs¹, et ne survient pas au cours d'une schizophrénie, ou de troubles schizoïdes ou psychotiques.
- Il n'y a pas d'épisode antérieur maniaque ou hypomaniaque, ou mixte (11).

Le diagnostic peut parfois être difficile, et l'avis spécialisé est indispensable, lorsque des symptômes psychotiques ou mélancoliques sont présents au cours d'un épisode dépressif.

II.3. Formes cliniques

L'étude des troubles dépressifs montre une grande hétérogénéité, qu'il s'agisse de biologie, de génétique, d'antécédents familiaux, de réponse au traitement médicamenteux, ou de forme évolutive. Selon la présence ou non de symptômes d'accompagnement de psychotiques ou mélancoliques, le DSM-IV distingue plusieurs sous-groupes (il ne s'agit pas des syndromes psychotiques ou mélancoliques). Trois peuvent avoir des implications pour le choix du traitement : les sous-groupes avec symptômes psychotiques, mélancoliques (notamment chez les patients âgés), et atypiques. Le sous-groupe « saisonnier » a des caractères spécifiques qui ont un intérêt pronostique, impliquant par ailleurs une option thérapeutique de photothérapie. Cependant, ces sous-groupes peuvent n'être que des expressions variées d'une même maladie à différentes périodes, différents groupes d'âge, ou dans le contexte de stimuli particuliers. Le *tableau 10*, adapté de l'AH CPR, 1993 (2), résume les caractéristiques des différents sous-groupes en fonction des symptômes constatés.

II.3.1. Épisode dépressif et symptômes psychotiques

La présence de signes psychotiques, signe des formes graves de dépression, majore le risque suicidaire, et constitue un facteur de risque de récurrence de l'épisode dépressif.

L'épisode dépressif avec symptômes psychotiques répond mieux à un traitement associant antipsychotique et antidépresseur qu'à chacun des deux pris séparément. La prescription supplémentaire de lithium est utile chez certains patients. L'électroconvulsivothérapie, ou électrothérapie convulsivante, est très efficace et peut être considérée comme traitement de première intention dans ces cas (34).

¹ Le trouble schizo-affectif est une affection au cours de laquelle un épisode thymique (de type maniaque ou dépressif) et les symptômes de la phase active de la schizophrénie surviennent simultanément et sont précédés ou suivis pendant au moins deux semaines par des idées délirantes ou des hallucinations sans symptômes thymiques prononcés (définition du DSM-IV).

II.3.2. Épisode dépressif et symptômes atypiques

L'épisode dépressif peut s'accompagner de symptômes atypiques : symptômes végétatifs inversés (par exemple hypersomnie, boulimie, prise de poids), une réactivité de l'humeur marquée, une hyperémotivité, une impression de fatigue intense qui crée des sensations de paralysie ou d'extrême pesanteur des bras ou des jambes. Il peut y avoir confusion entre ces patients ayant un épisode dépressif atypique et ceux qui souffrent de troubles bipolaires dépressifs sur le mode anergique. Les formes atypiques peuvent poser les problèmes diagnostiques et thérapeutiques particuliers aux formes « frontières ».

II.3.3. Épisode dépressif saisonnier

Quelques personnes souffrent d'épisodes annuels de troubles dépressifs, débutant à l'automne ou au début de l'hiver, habituellement à la même période chaque année, certaines souffrant également d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Ces épisodes dépressifs sont fréquemment atypiques. La photothérapie peut être recommandée comme traitement de première intention, en association à la pharmacothérapie dans les formes les plus sévères.

Tableau 10. Formes cliniques des épisodes dépressifs (adapté de l'AHCPR, 1993 (2)).

Sous-groupe	Principaux symptômes	Implications diagnostiques	Implications thérapeutiques	Implications pronostiques	Niveau de preuve
Épisode dépressif avec symptômes psychotiques	Hallucinations Délire	Deviens plus habituellement bipolaire que les autres sous-groupes. Confusion fréquente avec la schizophrénie.	L'association antidépresseur-neuroleptique est plus efficace que l'antidépresseur seul. L'électrothérapie convulsivante est très efficace.	Habituellement récurrent : épisodes suivants habituellement psychotiques. Épisodes familiaux identiques. Les symptômes d'inadaptation de l'humeur ont un mauvais pronostic.	Niveau 1 <i>NB : la dépression avec symptômes psychotiques représente 15 % des troubles dépressifs caractérisés</i>
Épisode dépressif avec symptômes mélancoliques	Anhédonie, humeur a-réactive, symptômes végétatifs sévères.	Confusion possible avec la démence. Plus fréquent chez les patients âgés.	Le traitement antidépresseur est essentiel. L'électrothérapie convulsivante est efficace dans 90 % des cas.	En cas de récurrence, envisager un traitement au long cours.	Niveau 1
Épisode dépressif avec symptômes atypiques*.	Humeur réactive Symptômes « végétatifs » : boulimie/prise de poids, hypersomnie, sensation de rejet, de pesanteur des membres... ou symptômes « anxieux » : anxiété marquée, insomnies d'endormissement, symptômes phobiques, ou d'hyperactivité sympathique.	Courant chez les patients jeunes. Confusion possible avec des troubles de la personnalité.	Les imipraminiques peuvent être moins efficaces que les IMAO. Les ISRS seraient préférables (?).	Peu évidentes.	
Épisode dépressif à expression saisonnière	Survenue à l'automne, rémission au printemps. Récurrence.	Plus fréquent aux latitudes tempérées. Commun aux troubles dépressifs caractérisés et bipolaires.	Efficacité relative des médicaments et psychothérapies. La photothérapie est une possibilité.	Récurrence.	Niveau 1

* Le qualificatif « atypique » s'applique ici aux symptômes relevant de troubles compulsifs, obsessionnels, phobiques, etc. (11)

II.4. Pathologies psychiatriques associées

II.4.1. Épisode dépressif et toxicomanies

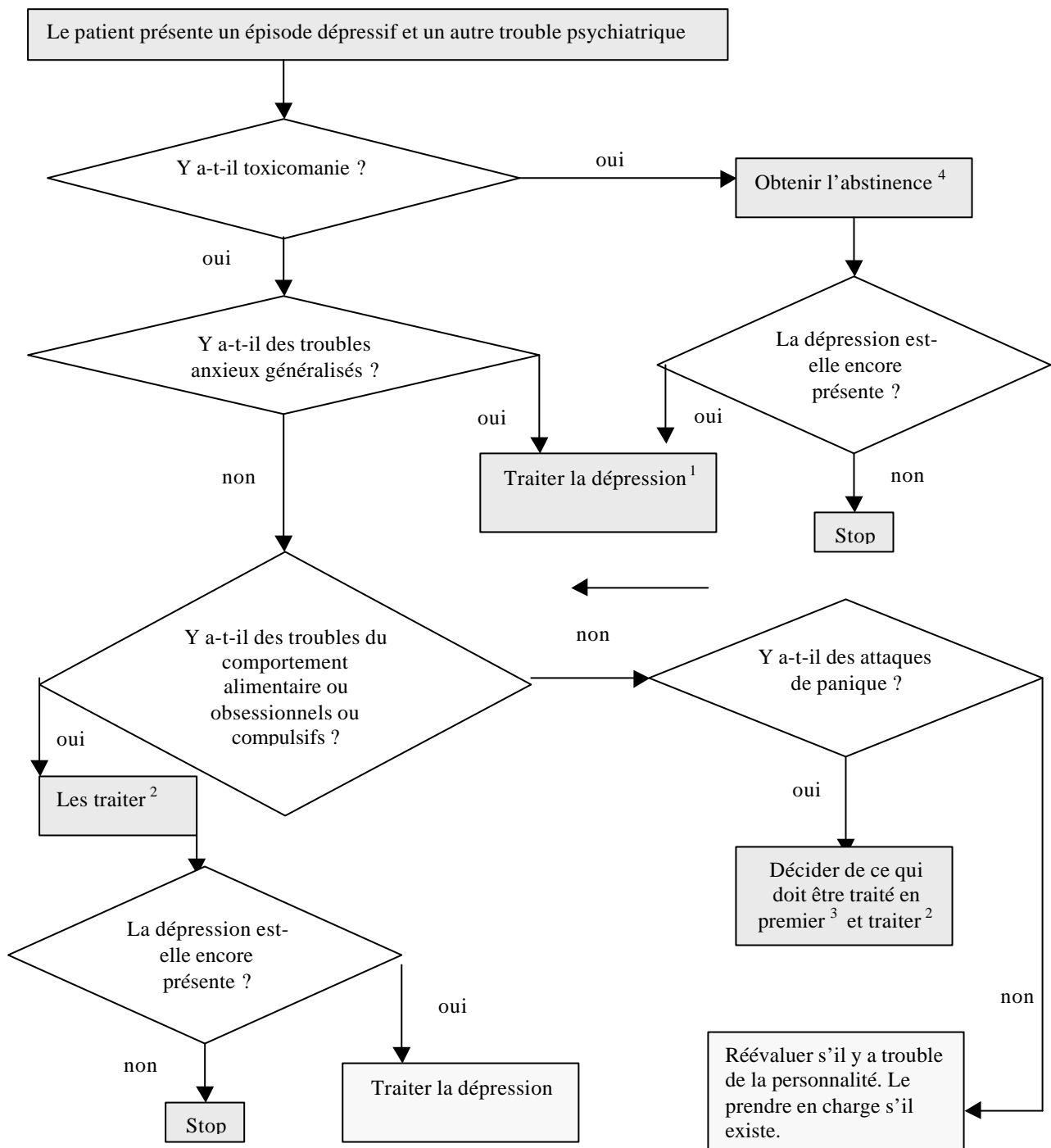
Les toxicomanies (alcool compris) sont une comorbidité fréquente à rechercher systématiquement. Obtenir l'abstinence doit être considéré comme l'un des objectifs prioritaires du traitement, lorsque les circonstances le permettent (*recommandation de grade B*). L'alcoolisme est rarement une conséquence de la dépression, mais de nombreux alcooliques présentent des symptômes dépressifs ou un épisode dépressif (preuves de niveau 2, selon l'ACHPR (2)). Les malades souffrant d'épisode dépressif associé à une addiction nécessitent plus que les autres l'hospitalisation : à gravité équivalente de leur épisode dépressif, ils sont plus menacés par les tentatives de suicide, et moins observants de leur traitement (11). Les insuffisances hépatiques et inductions enzymatiques hépatiques compliquent généralement la pharmacothérapie.

II.4.2. Épisode dépressif et personnalités pathologiques

L'épisode dépressif peut survenir chez des patients ayant des troubles de la personnalité de toutes sortes, et notamment chez des individus à la personnalité narcissique particulièrement vulnérables aux troubles dépressifs. Ces troubles de la personnalité ont une influence sur la réponse au traitement antidépresseur, moins satisfaisante à la fois en terme d'insertion sociale et de symptômes dépressifs résiduels que chez les autres patients déprimés. Les psychothérapies peuvent bénéficier à certains patients. Des traits de personnalité antisociaux peuvent gêner la réponse aux médicaments antidépresseurs, l'observance, et le développement d'une relation psychothérapique. Les décisions thérapeutiques reposent sur une appréciation de la situation au cas par cas selon l'appréciation du praticien : par définition, ces patients aux personnalités « pathologiques » ont été exclus des essais randomisés.

II.4.3. Épisode dépressif et troubles paniques et anxieux

Les attaques de panique et troubles anxieux compliquent les épisodes dépressifs dans 15 à 30 % des cas. Ils majorent le risque suicidaire et leur présence au cours d'un épisode dépressif signe une maladie plus sévère et invalidante que chacune des 2 pathologies prises isolément. Dans ce cas, troubles anxieux et troubles dépressifs répondent au traitement antidépresseur. La présence de troubles anxieux ne doit pas occulter l'existence d'un trouble dépressif sous-jacent qui doit être recherché systématiquement.



1 Quand la dépression sera correctement prise en charge, les troubles devraient être résolus

2 Choisir des médicaments efficaces à la fois sur les symptômes dépressifs et les autres troubles

3 Les symptômes à traiter en priorité sont les plus sévères, les plus anciens, ou ceux qui perturbent le plus la vie familiale du patient

4 Dans certains cas (selon les antécédents), dépression et toxicomanie nécessitent un traitement simultané

Figure 4. Prise en charge des épisodes dépressifs survenant au cours d'une autre pathologie psychiatrique (adaptée de l'AHCP, 1993 (2)).

II.5. Variables démographiques et psychosociales

II.5.1. Épisode dépressif et stress psychologique majeur

L'épisode dépressif peut être déclenché par des événements adverses importants de la vie, notamment ceux qui entraînent la perte de relations humaines importantes ou d'un statut social. Ces épisodes dépressifs « secondaires » au stress exigent une prise en charge efficace et sont aussi sensibles que les autres épisodes dépressifs aux antidépresseurs. Cependant, l'hypothèse d'une relation entre un événement de vie de ce genre et l'épisode dépressif en cours suggère qu'une psychothérapie sera utile en complément de la pharmacothérapie.

Le deuil est un stress particulièrement sévère, souvent accompagné de symptômes dépressifs. Selon le DSM-IV, ces symptômes d'accompagnement sont considérés comme « normaux » durant les 3 premiers mois du deuil. Mais presque un quart des individus endeuillés présentant les critères d'un trouble dépressif caractérisé à 2 mois les ont encore à 7 mois, et la plupart encore à 13 mois. Il s'agit en général des sujets les plus jeunes, et ayant des antécédents d'épisode dépressif. Les antidépresseurs et/ou une psychothérapie sont indiqués lorsque la situation se prolonge.

Les recommandations néo-zélandaises (3) soulignent le cas particulier des conséquences de la violence physique et de l'abus sexuel — subis ou commis — qui peuvent entraîner choc traumatique, apathie extrême, épisode dépressif, et même suicide. Le problème est difficile à mettre en lumière en médecine générale, où il n'est pas toujours évident de poser ces questions. L'épisode dépressif doit être dans ces cas considéré comme sévère et pris en charge en milieu spécialisé.

II.5.2. Épisode dépressif et pathologie familiale

Ne pas prendre en compte l'existence d'un problème familial peut expliquer une résistance au traitement. Les relations familiales ambivalentes, abusives, rejetantes, ou de dépendance, peuvent particulièrement exposer un individu aux troubles dépressifs. La psychothérapie familiale devrait dans ce cas être associée aux thérapies individuelles. Lorsqu'il n'y a pas de dysfonctionnement familial évident, il est important de fournir à la famille, avec l'accord du patient, une information sur la nature des troubles dépressifs et de la faire participer à la prise en charge du déprimé.

II.5.3. Épisode dépressif et facteurs socioculturels

L'expression des symptômes dépressifs varie selon les cultures, notamment dans leur somatisation. Les groupes ethniques peuvent également avoir une réponse différente aux pharmacothérapies. Les barrières linguistiques compliquent parfois la relation et gênent le diagnostic et le traitement.

Les cas particuliers de l'épisode dépressif chez les enfants et adolescents, chez la femme enceinte et dans le *post-partum*, ne sont pas l'objet de ce travail.

II.6. Cas particulier de la dépression du sujet âgé

Du fait de l'augmentation de la durée de vie et du vieillissement de la population, les problèmes de santé mentale des personnes âgées ont pris une importance croissante. Mais

la définition usuelle du sujet âgé est qu'il a plus de 65 ans, alors que s'ouvre à cet âge — au moins dans les pays développés et particulièrement en France — une très longue période de l'existence humaine, entre le début de la retraite, vers 60-65 ans, et le « quatrième âge » après 85 ans, le nombre de centenaires augmentant régulièrement. Les études concernent peu les personnes âgées de plus de 65 ans. Il est probable que même défini selon les critères diagnostiques du DSM-IV le syndrome dépressif n'a pas les mêmes implications thérapeutiques chez le jeune retraité ou chez le grand vieillard de plus de 85 ans.

La sémiologie des états dépressifs du sujet âgé ne diffère pas de celle du sujet adulte, mais l'âge y apporte certaines modifications qui peuvent être source d'erreurs diagnostiques et poser des problèmes de traitement (*tableau 11*). Les plaintes somatiques plus fréquentes, les modifications de comportement à type d'irritabilité, d'opposition, de régression, une certaine atténuation de la symptomatologie, peuvent faire passer inaperçues ou banaliser des dépressions qui altèrent pourtant gravement les capacités adaptatives des personnes âgées et comportent aussi un risque suicidaire élevé. Les rapports entre démence et dépression soulèvent de nombreux problèmes théoriques et pratiques, et les deux pathologies peuvent être intriquées ou se succéder. L'épisode dépressif s'accompagne habituellement d'un ralentissement cognitif qui peut être important (pseudo-démence) et poser à l'extrême des problèmes diagnostiques, notamment chez les personnes âgées. La pseudo-démence est réversible sous traitement antidépresseur. Quelques symptômes cliniques peuvent aider au diagnostic : quand il remplit des tâches cognitives, le pseudo-dément exerce relativement moins d'effort, mais rapporte plus d'incapacité à remplir sa tâche que le vrai dément. Le dément, surtout aux stades avancés de la maladie, ne reconnaît jamais ni ne se plaint de son incapacité, alors que le pseudo-dément s'en plaint régulièrement. Le pseudo-dément n'a pas les signes de dysfonction corticale du dément, aphasie, apraxie, agnosie, rencontrés dans les démences dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Il est essentiel de ne pas faire d'erreur diagnostique, ce qui conduirait à nier l'intérêt d'un traitement antidépresseur efficace (médicamenteux ou par électroconvulsivothérapie).

Enfin, si les médecins reconnaissent mieux les signes dépressifs chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes, ils peuvent hésiter à les traiter : soit parce qu'ils perçoivent la dépression comme un signe normal et acceptable du vieillissement, soit parce qu'il est toujours difficile de compliquer des traitements déjà complexes en raison du manque d'expérience des interactions et des dosages chez les personnes âgées. Pourtant, chez la personne âgée, le traitement de la dépression est efficace et peut améliorer le pronostic global (6).

Tableau 11. Facteurs potentiels de confusion pour le diagnostic et le traitement de l'épisode dépressif du sujet âgé (adapté de l'AHCPR, 1993 (2)).

Certaines maladies non psychiatriques intercurrentes peuvent :

- être cause « physiologique » de dépression,
- réduire l'efficacité des antidépresseurs ou des psychothérapies,
- changer le métabolisme des antidépresseurs,
- rendre incapable de prendre part à une psychothérapie,
- contribuer à la chronicité et réduire l'efficacité du traitement,
- nécessiter une simplification du traitement (par exemple une seule prise par jour).

Certaines maladies psychiatriques intercurrentes peuvent :

- être cause de dépression (par exemple une maladie d'Alzheimer débutante),
- nécessiter des médicaments différents,
- rendre incapable de prendre part à une psychothérapie,
- réduire la réponse aux antidépresseurs (par exemple les troubles de personnalité)
- aggraver le pronostic de la dépression (par exemple l'alcoolisme).

Certains médicaments non psychotropes peuvent :

- être cause de dépression,
- modifier les taux sanguins des antidépresseurs,
- augmenter les effets latéraux des antidépresseurs,
- bloquer les effets biochimiques des antidépresseurs,
- conduire à modifier les doses utilisées.

Autres :

- le ralentissement du métabolisme par l'âge nécessite souvent de plus faibles doses,
 - les difficultés de transport peuvent réduire l'accès aux soins,
 - la compréhension peut être plus difficile et allonger les durées de consultation.
-

II.7. Pathologies somatiques associées

Des symptômes dépressifs significatifs sont présents au cours de nombreuses pathologies non psychiatriques. Il s'agit parfois d'une simple coïncidence. C'est parfois la maladie elle-même qui en est responsable mais aussi parfois la thérapeutique utilisée, ou l'impact psychologique de la maladie, par exemple au cours d'un cancer. Quand les troubles dépressifs et la maladie somatique surviennent ensemble, la symptomatologie et le pronostic sont plus sévères. Le traitement de la maladie somatique doit être d'abord optimisé. Si les symptômes dépressifs ne s'améliorent pas, ou qu'une maladie incurable est en cause, tels le diabète ou le cancer, la dépression doit être traitée en tant que telle comme tout épisode dépressif : un traitement efficace des troubles dépressifs peut améliorer le pronostic global (6).

Le *tableau 12*, adapté du groupe de consensus international de 1999 (6), résume les principales pathologies en cause. Le *tableau 13* adapté des recommandations américaines de 1993 (2) énumère les principaux médicaments pour lesquels des cas de dépression induits ont été rapportés, bien qu'il soit toujours difficile d'en prouver l'imputabilité. La liste n'est certainement pas exhaustive. La *figure 5*, de même source, propose une stratégie de prise en charge.

Tableau 12. Principales maladies associées (selon Ballenger, 1999 (6)).

Pathologie somatique	Fréquence de l'association avec les troubles dépressifs (en %)
Cancer	20-45
Accident cérébro-vasculaire	26-34
Douleur chronique	33-35
Infarctus du myocarde	15-33
Maladie de Parkinson	40

Tableau 13. Principaux médicaments en cause selon l'AHCP, 1993 (2).

Médicaments cardio-vasculaires	Alpha-méthyl Dopa (\pm), réserpine (++) , propranolol (\pm), guanéthidine, clonidine, diurétiques thiazidiques, digitaliques.
Hormones	Contraceptifs oraux (\pm), ACTH et glucocorticoïdes (++) , Anabolisants stéroïdes (+)
Psychotropes	Benzodiazépines et neuroleptiques
Médicaments anticancéreux	Cyclosérine
Anti-inflammatoires et anti-infectieux	AINS, éthambutol, sulfonamides
Autres	Métoclopramide, cocaïne (++) , amphétamines (++) , L-dopa (\pm), cimétidine, ranitidine disulfirame, baclofène

Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si les troubles dépressifs interfèrent avec le traitement nécessité par la maladie somatique associée.

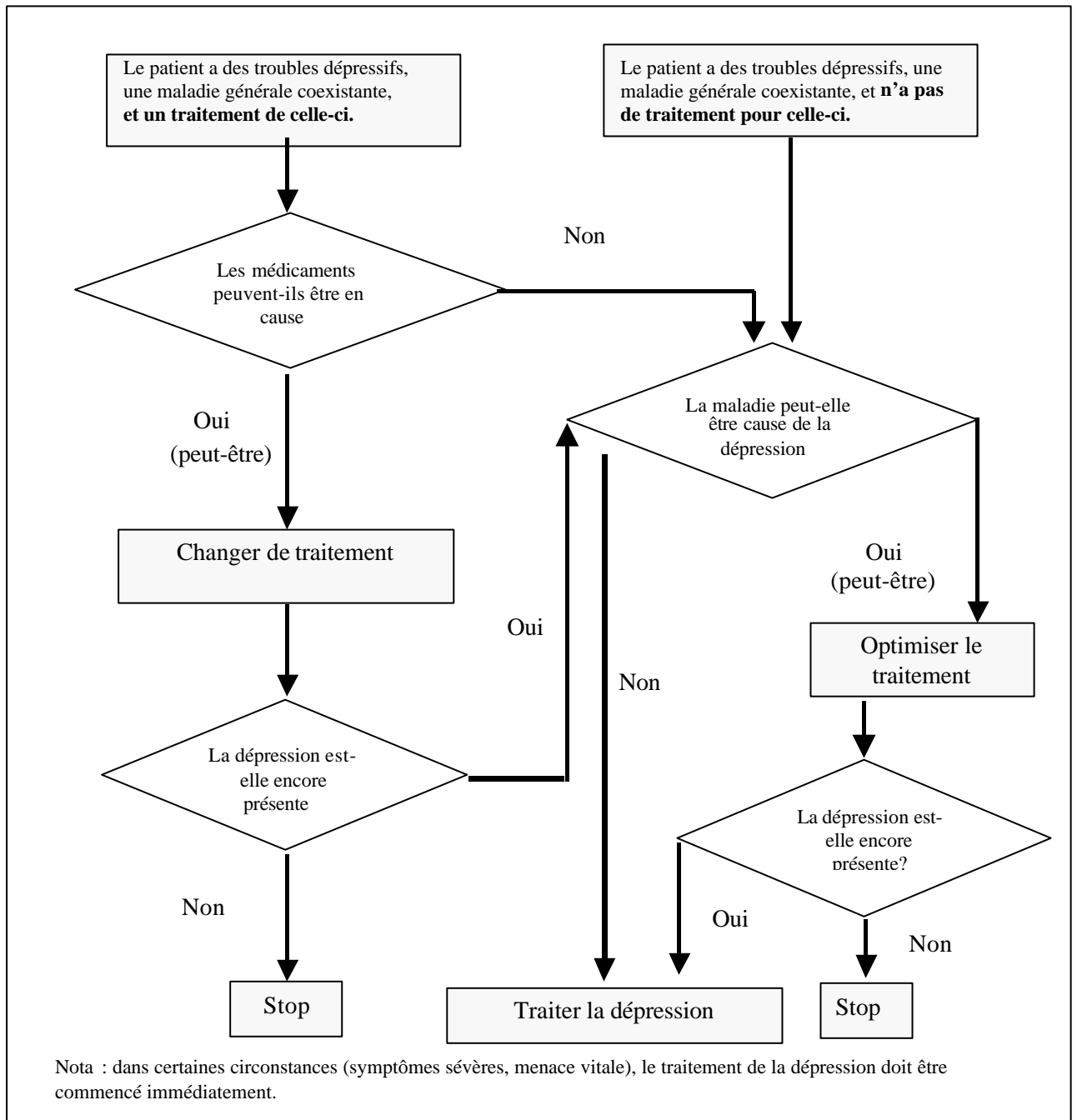


Figure 5. Relations entre les troubles dépressifs et les pathologies somatiques associées (adapté de l’AHCPR, 1993 (2)).

III. QUELLES SONT LES DÉPRESSIONS QUI PEUVENT ÊTRE PRISES EN CHARGE EN AMBULATOIRE ?

La plupart des dépressions peuvent être prises en charge en ambulatoire. En cas de risque suicidaire élevé ou de dépression sévère, les diverses recommandations internationales proposent de recourir d'urgence à un avis spécialisé, bien qu'il n'y ait évidemment pas d'études contrôlées relatives à ce sujet...

III.1. Le groupe de travail a recommandé la démarche et les objectifs suivants

Ils sont communs à tous les soignants (*accord professionnel*).

- Affirmer le diagnostic de dépression, et apprécier le danger immédiat pour le patient, en raison du risque suicidaire : différents symptômes peuvent apparaître ou subsister au fur et à mesure du traitement, et notamment des impulsions destructrices envers soi-même. Toute modification cliniquement significative doit être soigneusement réévaluée. Un avis psychiatrique, une hospitalisation peuvent s'imposer à tout moment de l'évolution.
- Évaluer les incapacités fonctionnelles, notamment en termes d'activités professionnelles, d'activités sociales courantes, ou de relations avec les autres : une décision d'arrêt de travail, ou d'aménagement des horaires de travail, la mise en place d'aides sociales, dépendent de cette évaluation.
- Informer le patient et définir avec lui un projet thérapeutique : ce projet tient compte de ses souhaits, ce qui suppose son information complète, et s'il en est d'accord celle de son entourage, sur la nature des troubles dépressifs, leur évolution, les modalités possibles de prise en charge, la fréquence des consultations. Le projet thérapeutique doit être réévalué régulièrement.
- Obtenir et maintenir une « alliance thérapeutique » : le traitement va durer longtemps, il va entraîner des effets secondaires. Les symptômes dépressifs peuvent inclure une faible motivation, un pessimisme quant à l'efficacité des traitements, des altérations des fonctions cognitives telles que l'attention ou la mémoire, une moindre attention à soi-même, et éventuellement une auto-agressivité intentionnelle. Pour établir et maintenir une alliance thérapeutique forte entre soignant et soigné, il est important de tenir compte des souhaits du patient et de son entourage, et de les « éduquer » sur les troubles dépressifs : insister par exemple sur le fait qu'il s'agit parfois d'une « vraie » maladie, et qu'un traitement efficace est nécessaire. Cette éducation doit fournir au patient les informations suffisantes pour éclairer son choix en matière de décisions thérapeutiques, anticiper les effets secondaires, et adhérer au traitement.
- Renforcer l'adhésion au traitement : pendant la phase de consolidation, notamment, les patients redevenus euthymiques ont tendance à sous-évaluer les bénéfices du traitement et à se focaliser sur les effets secondaires. Certains « messages » spécifiques ont prouvé leur efficacité dans ce domaine : la manière et le moment de prendre les médicaments, le délai inévitable de 2 à 4 semaines avant que les effets positifs du traitement ne se fassent sentir, la nécessité de la poursuite

du traitement même après amélioration, et, le besoin de prendre un avis médical avant d'arrêter le traitement. Enfin, le patient doit avoir la certitude qu'il aura la réponse à toutes les questions ou problèmes qui pourront se poser... Des problèmes sévères ou durables de non-observance peuvent sous-tendre des conflits psychologiques ou une psychopathologie pour lesquels une psychothérapie doit être envisagée. Informer le patient, après amélioration symptomatique, et s'il en est d'accord son entourage, des signes précoces de rechute.

III.2. Une consultation psychiatrique est recommandée

- à n'importe quel moment de la prise en charge si le patient le souhaite ;
- quand la situation nécessite un avis psychiatrique, notamment s'il existe une possible incidence médico-légale, en cas de contexte familial difficile, ou en cas de comorbidité psychiatrique ;
- quand le praticien se sent insuffisamment expérimenté pour assurer la prise en charge du patient ;
- quand la prise en charge est difficile dans le cadre de la relation habituelle médecin-malade, par exemple s'il n'est pas possible d'instaurer une véritable « alliance thérapeutique » ;
- en cas de réponse insuffisante au traitement dans les 4 à 8 semaines, ou plus tôt selon la sévérité des symptômes. (*accords professionnels*)

III.3. L'hospitalisation en milieu psychiatrique est recommandée

III.3.1. En cas de risque suicidaire

Conformément aux propositions de la conférence de consensus sur le risque suicidaire, il est recommandé d'interroger le patient sur ses idées de suicide, bien qu'aucun facteur de risque suicidaire isolé, ou combinaison de facteurs de risque, ne soit suffisamment sensible ou spécifique pour évaluer le risque réel. L'hospitalisation est recommandée si la crise suicidaire est « d'urgence élevée », selon les définitions proposées par la conférence de consensus (*accord professionnel*). Toute autre situation devra être évaluée au cas par cas. Si l'hospitalisation est refusée et que la dangerosité de la situation l'impose, il pourra être nécessaire de recourir aux dispositions de la loi n° 90-527 du 27 juin 1990 relative aux droits et la protection des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux et à leurs conditions d'hospitalisation.

III.3.2. Dans certaines formes sévères

La présence de symptômes psychotiques ou somatiques sévères associés, ou l'insuffisance de réponse au traitement en cours d'un épisode dépressif sévère, sont une indication de l'hospitalisation (*accord professionnel*). Le groupe international de consensus (6) a défini un minimum applicable dans tous les pays (*tableau 14*) à défaut de règles strictes impossibles à établir en raison des différences dans les systèmes de santé. La plupart des patients sont traités exclusivement dans le secteur des soins primaires. Certains cas compliqués nécessitent une prise en charge spécialisée.

Tableau 14. Dépressions complexes à prendre en charge en soins spécialisés (adapté de Ballenger, 1999 (6)).

-
- Dépression avec symptômes psychotiques
 - Dépression avec abus associé de médicaments ou drogues (alcool compris)
 - Dépression associée à des troubles paniques
 - Dépression atypique (avec agitation)
 - Dépression sévère, notamment en cas de risque suicidaire
 - Dépression bipolaire
 - Dépression multirécidivante nécessitant un traitement au long terme
 - Double dépression et troubles dysthymiques chroniques
-

III.3.3. À chaque fois qu'une situation particulière l'exige

Un entourage social ou familial insuffisant, ou l'impossibilité de maintenir les nombreux contacts nécessaires à la réassurance du patient, des symptômes psychiatriques ou somatiques sévères associés, une réponse insuffisante au traitement en cours en sont des exemples (*accord professionnel*).

III.4. Le risque suicidaire doit être évalué immédiatement et tout au long du suivi du patient déprimé

Le taux de décès par suicide est d'environ 15 % chez les patients atteints de troubles dépressifs, mais peut atteindre 40 % en cas de troubles anxieux sévères, d'attaques de panique, ou de troubles obsessionnels compulsifs associés (6). Chez quelques patients, ce risque augmente provisoirement quand ils récupèrent en début de traitement leur capacité d'action. Cependant, l'évaluation en est extrêmement difficile, avec à la fois de nombreux faux positifs et faux négatifs. Même dans le meilleur cadre de soins possible, une petite proportion de patients déprimés meurt par suicide...

Divers facteurs prédisposant au suicide sont connus :

- la sévérité de l'épisode dépressif en cours ;
- son association à d'autres pathologies psychiatriques : le risque suicidaire est multiplié par 5 en cas de troubles délirants associés. Il est plus faible pendant la phase maniaque des dépressions bipolaires, mais identique en phase dépressive ;
- des antécédents d'idées suicidaires, de tentatives de suicide, ou de préparation effective d'un suicide ;
- des événements récents pouvant être en cause dans les idées suicidaires, tels que la perte d'un proche par séparation (le deuil étant moins en cause), ou le fait d'avoir subi des violences ;
- une dépendance ou un abus habituel d'alcool ou autre toxicomanie ;
- un isolement social : vivre seul, être célibataire, chômeur, manquer de support ;
- la présence de maladies somatiques, notamment chez le sujet âgé ;
- le fait d'être un homme âgé...

Une surveillance étroite est nécessaire si le patient déprimé manifeste des idées suicidaires, une intention, ou un plan de suicide. Malheureusement, aucune combinaison de ces facteurs de risque n'a suffisamment de sensibilité ou spécificité pour prédire le risque suicidaire. La décision clinique ne peut être faite que sur la base d'une évaluation personnelle approfondie, en ne négligeant pas que le risque suicidaire peut varier considérablement en très peu de temps, et qu'une réévaluation peut être nécessaire après quelques heures ou quelques jours. Le développement d'une bonne relation à la fois entre le thérapeute et le patient dépressif et entre celui-ci et son environnement social et familial est un important facteur de sécurité à court terme (*accord professionnel*).

Pour évaluer le risque, les recommandations néo-zélandaises suggèrent d'aborder la question du suicide avec le patient déprimé sous forme d'un questionnaire que les auteurs de ces recommandations qualifient d'indirect et peu abrupt... (*tableau 15*).

Tableau 15. Questions suggérées par les recommandations néo-zélandaises, 1996 (3).

- Envisagez-vous votre avenir ?
 - Pensez-vous souvent à la mort ?
 - Aimerez-vous mieux être mort ?
 - Avez-vous quelquefois pensé au suicide ?
 - Avez-vous quelquefois essayé de vous tuer en d'autres circonstances ?
 - Comment avez-vous fait ?
 - Comment souhaiteriez-vous vous tuer ?
 - Pensez-vous que vous mettrez ce plan à exécution ?
 - Avez-vous quelquefois pensé à l'effet que votre mort ferait à votre famille ou vos amis ?
 - Qu'est-ce qui vous a empêché d'aller jusqu'au bout de votre désir de mort ?
 - Que pensez-vous du fait d'être encore en vie ?
 - Qu'est-ce qui pourrait vous aider à vous en sortir en ce moment ?
 - Que ressentez-vous du fait de parler de tout cela ?
-

La conférence de consensus sur le risque suicidaire (35) qui s'est tenue à Paris les 19 et 20 octobre 2000 a rappelé que la crise suicidaire peut être représentée comme une trajectoire qui va du sentiment péjoratif d'être en situation d'échec à une impossibilité ressentie d'échapper à cette impasse. Elle s'accompagne d'idées suicidaires de plus en plus prégnantes et envahissantes jusqu'à l'éventuel passage à l'acte, qui ne représente qu'une des sorties possibles de la crise, mais lui confère sa gravité. Aucun signe (*tableau 16*) n'est spécifique ou exceptionnel pris isolément. C'est le regroupement de signes — qui peuvent être labiles —, leur association ou leur survenue comme une rupture par rapport au comportement habituel qui doivent alerter l'entourage, le conduire à suspecter l'existence d'une crise suicidaire et à provoquer une investigation complémentaire par le médecin.

Tableau 16. Les manifestations de la crise suicidaire (adapté de l'ANAES, 2000 (35)).

Manifestations initiales	Ultérieurement
<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, anxiété, tristesse, pleurs, irritabilité et agressivité • Troubles du sommeil • Perte du goût aux choses, sentiment d'échec et d'inutilité, mauvaise image de soi et sentiment de dévalorisation • Impuissance à trouver des solutions à ses propres problèmes, troubles de la mémoire • Perte d'appétit ou boulimie • Ruminations mentales • Appétence alcoolique et tabagique • Retrait par rapport aux marques d'affection et au contact physique, isolement... 	<ul style="list-style-type: none"> • Désespoir, souffrance psychique intense • Réduction du sens des valeurs, cynisme • Goût pour le morbide, recherche soudaine d'armes à feu. Une accalmie suspecte, un comportement de départ sont des signes de très haut risque. • Facteurs de vulnérabilité : dépression, affections psychiatriques déjà existantes, facteurs de personnalité, alcoolisme et toxicomanie, histoire familiale individuelle, événements de vie douloureux (déplacement, perte d'un être cher, conflits...)

Reconnaître la crise suicidaire repose sur l'appréciation des critères décrits dans le *tableau 16*. Six éléments permettent d'apprécier la dangerosité et l'urgence de la crise (35).

1. Le **niveau de souffrance** : désarroi ou désespoir, repli sur soi, isolement relationnel, sentiment de dévalorisation ou d'impuissance, sentiment de culpabilité.
2. Le **degré d'intentionnalité** : idées envahissantes, ruminations, recherche ou non d'aide, attitude par rapport à des propositions de soins, dispositions envisagées ou prises en vue d'un passage à l'acte (plan, scénario).
3. Les **éléments d'impulsivité** : tension psychique, instabilité comportementale, agitation motrice, état de panique, antécédents de passage à l'acte, de fugue ou d'actes violents.
4. Un **éventuel élément précipitant** : conflit, échec, rupture, perte, etc.
5. La **présence de moyens létaux** à disposition : armes, médicaments, etc.
6. La **qualité du soutien de l'entourage proche** : capacité de soutien ou inversement renforcement du risque (familles « à transaction suicidaire ou mortifère »).

Le *tableau 17* résume les 3 degrés d'urgence selon le jury de la conférence (35), qui peuvent donner une base de réflexion à adapter à chaque cas particulier.

Le jury a recommandé une hospitalisation si la dangerosité de la situation l'impose, ou si la crise suicidaire est d'urgence élevée. L'hospitalisation aura pour but la protection de la personne, l'établissement d'une relation de confiance avec elle, la mise en mots de la souffrance en ayant le souci constant de définir et de favoriser les soins ultérieurs : il faut travailler une alliance thérapeutique même lorsqu'elle paraît rompue.

Si l'hospitalisation est refusée et que la dangerosité de la situation l'impose, il pourra être nécessaire de recourir aux dispositions de la loi n° 90-527 du 27 juin 1990 relative aux droits et à la protection des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux et à leurs conditions d'hospitalisation. Quel que soit le contexte, et notamment en urgence, il convient d'expliquer systématiquement au patient les raisons de cette démarche de soins et l'impossibilité d'y déroger, les conditions de la prise en charge (lieu d'hospitalisation, délai, équipe) et l'aspect transitoire de cette hospitalisation.

Tableau 17. Les degrés d'urgence selon l'ANAES, 2000 (35).

Urgence faible	Urgence moyenne	Urgence élevée
Le patient en crise :	Le patient en crise :	Le patient en crise :
- est dans une relation de confiance établie avec un praticien ;	- présente un équilibre émotionnel fragile ;	- est décidé, a planifié le passage à l'acte prévu pour les jours qui viennent ;
- désire parler et est à la recherche de communication ;	- envisage le suicide. Son intention est claire ;	- est coupé de ses émotions, rationalise sa décision ou est très émotif, agité, troublé ;
- cherche des solutions à ses problèmes ;	- a envisagé un scénario suicidaire mais dont l'exécution est reportée ;	- est complètement immobilisé par la dépression ou dans un état de grande agitation ;
- pense au suicide mais n'a pas de scénario suicidaire précis ;	- ne voit de recours autre que le suicide pour cesser de souffrir ;	- dont la douleur et la souffrance sont omniprésentes ou complètement tues ;
- pense encore à des moyens et à des stratégies pour faire face à la crise ;	- a besoin d'aide et exprime directement ou indirectement son désarroi ;	- a un accès direct et immédiat à un moyen de se suicider ;
- n'est pas anormalement troublé mais psychologiquement souffrant.	- est isolé.	- a le sentiment d'avoir tout fait et tout essayé ;
		- est très isolé.

En dehors de la situation de dangerosité et d'urgence élevée définie ci-dessus, toute autre situation doit être évaluée au cas par cas. Dans tous les cas, la protection d'un sujet suicidaire passe par une obligation d'action prévue dans la législation française (*tableau 18*), qui ne prévoit pas de clauses spécifiques au corps médical. Cette obligation d'action se résume à une obligation d'information, de surveillance, et de secours, que le malade soit hospitalisé ou non. La question peut se poser lorsque le patient déprimé refuse l'idée d'une hospitalisation et parfois même d'une consultation en milieu spécialisé, et l'hospitalisation sous contrainte peut être indispensable.

Tableau 18. Législation française sur la responsabilité en cas de suicide (Code pénal).

Article 223-3	<i>« le délaissement, en un lieu quelconque, d'une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge ou de son état physique ou psychique est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 500 000 F d'amende »</i>
Article 223-4	<i>« le délaissement qui a entraîné une mutilation ou une infirmité permanente est puni de quinze ans de réclusion criminelle. Le délaissement qui a provoqué la mort est puni de vingt ans de réclusion criminelle »</i>
Article 223-5	<i>« Le fait d'entraver volontairement l'arrivée des secours destinés à faire échapper une personne à un péril imminent ou à combattre un sinistre présentant un danger pour la sécurité des personnes est puni de sept ans d'emprisonnement et de 700 000 F d'amende »</i>
Article 223-6 alinéa 2	<i>Punit de 5 ans d'emprisonnement et 500 000 F d'amende « quiconque s'abstient volontairement de porter à une personne en péril l'assistance que, sans risque pour lui ou pour les tiers, il pouvait lui prêter soit par son action personnelle, soit en provoquant un secours »</i>
Article 223-7	<i>« Quiconque s'abstient volontairement de prendre ou de provoquer les mesures permettant, sans risque pour lui ou pour les tiers, de combattre un sinistre de nature à créer un danger pour la sécurité des personnes est puni de deux ans d'emprisonnement et de 200 000 F d'amende »</i>

En ce qui concerne plus spécifiquement la profession médicale, l'article 423 du Code de la santé publique peut conduire à la radiation d'un médecin sous le coup d'une condamnation en rapport avec les articles du Code pénal cités. Dans tous les cas, le témoin direct d'une tentative de suicide se doit de l'empêcher, à plus forte raison s'il est médecin.

Il est toujours difficile d'apprécier le danger réel, et la situation peut à tout moment basculer. Avec prudence, les recommandations néo-zélandaises (3) énoncent quelques « règles », dont il faut souligner que le contexte anglo-saxon n'est pas totalement superposable au nôtre... Elles admettent qu'il est possible de choisir de laisser un patient déprimé suicidaire dans son lieu de vie habituel, sous la réserve absolue des conditions suivantes :

- une information correcte sur l'état mental habituel de la personne, ce qui a pu précipiter le passage à l'acte suicidaire, et une évaluation du risque suicidaire ; le médecin généraliste de la personne doit connaître les détails du traitement mis en œuvre ;
- la possibilité d'une surveillance 24 h sur 24 ;
- une réelle communication avec les personnes chargées de cette surveillance ;
- une évaluation multidisciplinaire de la personne suicidaire : le suivi psychiatrique est en cas de récurrence un impératif ;
- la possibilité de répondre immédiatement à des changements du statut mental de la personne, notamment par une hospitalisation d'office d'urgence si nécessaire ;
- l'assurance que l'environnement matériel de la personne suicidaire n'est pas dangereux (suppression des armes, médicaments potentiellement dangereux et poisons...);
- la capacité d'aide des autres occupants de la maison, malgré le considérable stress qu'ils ont éventuellement eux aussi subi...

Les problèmes de temps, de réticence à aborder en détail les problèmes psychologiques, et de formation des médecins généralistes sont au premier plan. La nécessité d'une meilleure coordination des soins entre généralistes et psychiatres, entre secteur libéral et secteur public, est l'autre aspect d'un problème qui, du fait de sa fréquence et de ses caractéristiques socio-culturelles, se situe pour l'essentiel dans le champ des soins primaires.

IV. LES CHOIX THÉRAPEUTIQUES

Une conférence de consensus danoise (9) rappelait en 1999 que les causes de la dépression ne sont pas connues, et que la prise en charge d'une pathologie aussi complexe ne peut être que multiple :

- dans une perspective biochimique de perturbation des neurotransmetteurs, l'utilisation de médicaments antidépresseurs est logique ;
- dans une perspective psychologique, les théories freudiennes, cognitivo-comportementales, ou de vulnérabilité au stress proposent autant d'approches différentes.

IV.1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs commercialisés en France appartiennent aux classes thérapeutiques suivantes : les imipraminiques et apparentés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) apparus plus récemment, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non et les autres antidépresseurs non imipraminiques – non IMAO.

Le choix d'un antidépresseur doit être personnalisé (*accord professionnel*), ce qui inclut de les choisir en fonction de leurs éventuels effets latéraux : sédatifs pour certains chez les déprimés anxieux et/ou insomniaques, stimulants pour d'autres chez les déprimés les plus ralenti (1). En dehors des spécificités de chaque molécule et des particularités du trouble dépressif, le choix peut être conditionné par les contre-indications de certains antidépresseurs, les effets secondaires et certaines situations particulières (l'enfance, l'adolescence et la grossesse n'étant pas l'objet de ce travail) : « *chez le sujet de plus de 70 ans, il importe de tenir compte des médicaments associés et des risques d'interactions, du terrain somatique. Certains antidépresseurs sont préférentiellement prescrits en raison de leur absence de contre-indications, de leur meilleure tolérance cardio-vasculaire, et de l'absence d'effets anticholinergiques...* » (1)

IV.1.1. Classes thérapeutiques

La pharmacopée s'est enrichie de quelques molécules depuis les recommandations de 1996 (1). La mise sur le marché des ISRSNA ne semble pas avoir beaucoup modifié la présentation qui était faite alors. Le *tableau 19* présente les données concernant les molécules commercialisées en France.

Tableau 19. Médicaments antidépresseurs commercialisés en France (www.agmed.sante.gouv.fr)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	DCI	Nom de la spécialité
IMIPRAMINIQUES	AMITRYPTILINE	ELAVIL 10, comprimé pelliculé
		ELAVIL 25, comprimé pelliculé
		LAROXYL ROCHE 25 mg, comprimé enrobé
		LAROXYL ROCHE 40 mg/ml, solution buvable
		LAROXYL ROCHE 50 mg/ml, comprimé enrobé
		LAROXYL ROCHE 50 mg/2 ml, solution injectable
	AMOXAPINE	DEFANYL, 100 mg, comprimé
		DEFANYL, 50 mg, comprimé
		DEFANYL, 50 mg/ml, solution buvable
	CLOMIPRAMINE	ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé
		ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé
		ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable
		ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable
		CLOMIPRAMINE GNR 10 mg, comprimé pelliculé
		CLOMIPRAMINE GNR 25 mg, comprimé pelliculé
		CLOMIPRAMINE MERCK 10 mg, comprimé pelliculé
		CLOMIPRAMINE MERCK 25 mg, comprimé pelliculé
		CLOMIPRAMINE MERCK 75 mg, comprimé pelliculé sécable
	CLOMIPRAMINE RPG 50 mg, gélule	
	DÉSIPRAMINE	PERTOFRAN 25 mg, comprimé enrobé
	DOSULÉPINE	PROTHIADEN 25 mg, gélule
	PROTHIADEN 75 mg, comprimé enrobé	
DOXÉPINE	QUITAXON, 10 mg, comprimé pelliculé sécable	
	QUITAXON, 10 mg/ml, solution buvable en gouttes	
	QUITAXON, 25 mg/2 ml, solution injectable	
	QUITAXON, 50 mg, comprimé pelliculé sécable	
IMIPRAMINE	TOFRANIL, 10 mg, comprimé enrobé	
	TOFRANIL, 10 mg comprimé enrobé	
MAPROTILINE	LUDIOMIL 25 mg, comprimé pelliculé sécable	
	LUDIOMIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule	
	LUDIOMIL, comprimé pelliculé	
TRIMIPRAMINE	SURMONTIL, 100 mg, comprimé pelliculé sécable	
	SURMONTIL, 25 mg, comprimé sécable	
	SURMONTIL, 4 pour cent, solution buvable	

**INHIBITEURS DE LA
MONO-AMINE-OXYDASE**

IPRONIAZIDE

MARSILID LAPHAL 50 mg, comprimé sécable

**INHIBITEURS SÉLECTIFS
DE LA MONO-AMINE-
OXYDASE A**

MOCLOBÉMIDE

MOCLAMINE 150 mg, comprimé pelliculé sécable

TOLOXATONE

HUMORYL 200 mg, gélule

**INHIBITEURS SÉLECTIFS
DE LA RECAPTURE DE
LA SÉROTONINE**

CITALOPRAM

SEROPRAM, 20 mg, comprimé pelliculé sécable
SEROPRAM, 20 mg/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion
SEROPRAM, 40 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion

FLUOXÉTINE

PROZAC, 20 mg, comprimé dispersible
PROZAC 20 mg, gélule
PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon

FLUVOXAMINE

FLOXYFRAL, 100 mg, comprimé pelliculé sécable
FLOXYFRAL, 50 mg, comprimé pelliculé sécable

MIRTAZAPINE

NORSET, 15 mg, comprimé pelliculé

PAROXÉTINE

DEROXAT, 20 mg, comprimé pelliculé sécable
DEROXAT, 20 mg/10 ml, suspension buvable

SERTRALINE

ZOLOFT 50 mg, gélule

**INHIBITEURS DE LA
RECAPTURE DE LA
SÉROTONINE ET DE LA
NORADRÉNALINE**

MILNACIPRAN

IXEL, 25 mg, gélule
IXEL, 50 mg, gélule

VENLAFAXINE

EFEXOR, 25 mg, comprimé
EFEXOR, 50 mg, comprimé
EFEXOR, 37,5 mg, gélule

**NON IMIPRAMINIQUES-
NON IMAO**

MIANSÉRINE

ATHYMIL 10 mg, comprimé pelliculé
ATHYMIL 30 mg, comprimé pelliculé
ATHYMIL 60 mg, comprimé pelliculé sécable
MANSÉRINE MERCK 10 mg, comprimé pelliculé
MIANSÉRINE MERCK 30 mg, comprimé pelliculé
MIANSÉRINE MERCK 60 mg, comprimé enrobé sécable

**TIANEPTINE
SODIQUE**

STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé

VILOXAZINE

VIVALAN 100 mg, comprimé pelliculé
VIVALAN 100 mg/5 ml, solution pour perfusion
VIVALAN 300 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée

IV.1.2. Efficacité

De nombreuses publications ne montrent pas de différence d'efficacité statistiquement significatives entre les différentes classes thérapeutiques (1,10-12, 36, 37). Les données ci-dessous sont extraites de la récente méta-analyse faite par le centre de santé publique de l'Université de Newcastle, le CHSR, dans le cadre du *North of England Evidence-based Guideline Development* (5). La figure 6 regroupe une première série : 98 essais incluant 5 044 patients sous ISRS ou apparentés les ont comparés à 4 510 sous autres antidépresseurs. Les résultats obtenus, bien que montrant une tendance légèrement défavorable aux premiers, ne sont pas significatifs : ils correspondent grossièrement à 1/3 de point sur l'échelle d'Hamilton. Une seconde série regroupant les résultats de 89 essais d'antidépresseurs non ISRS *versus* les 5 ISRS commercialisés en Grande-Bretagne (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) chez des patients hospitalisés, donc pour des dépressions estimées plus sévères, donne des résultats similaires (figure 7). Dans ces 2 figures, l'intervalle de confiance inclut la valeur 0, ce qui montre bien que l'effet moyen global n'est pas significativement différent.

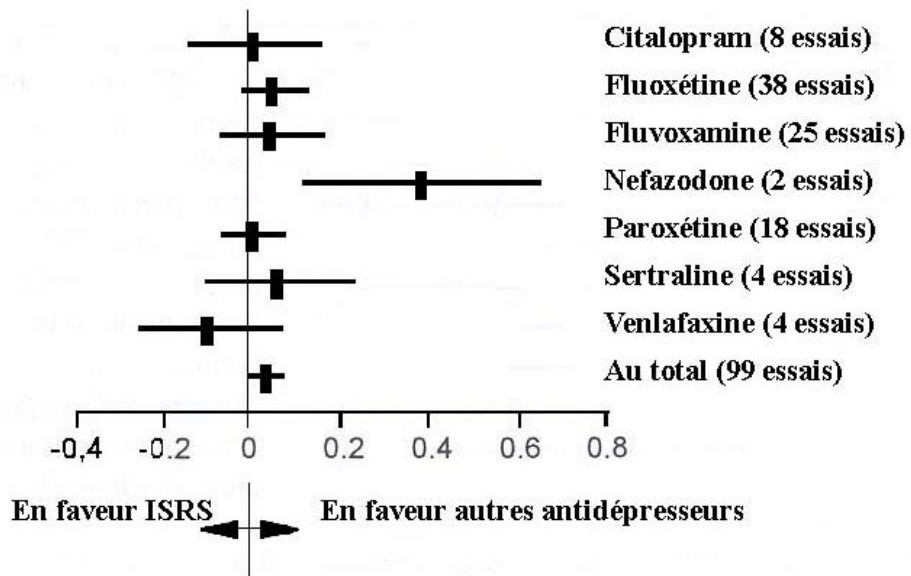


Figure 6. ISRS et apparentés *versus* autres antidépresseurs, différence moyenne d'efficacité standardisée et pondérée (adapté du CHSR, 1998 (5)).

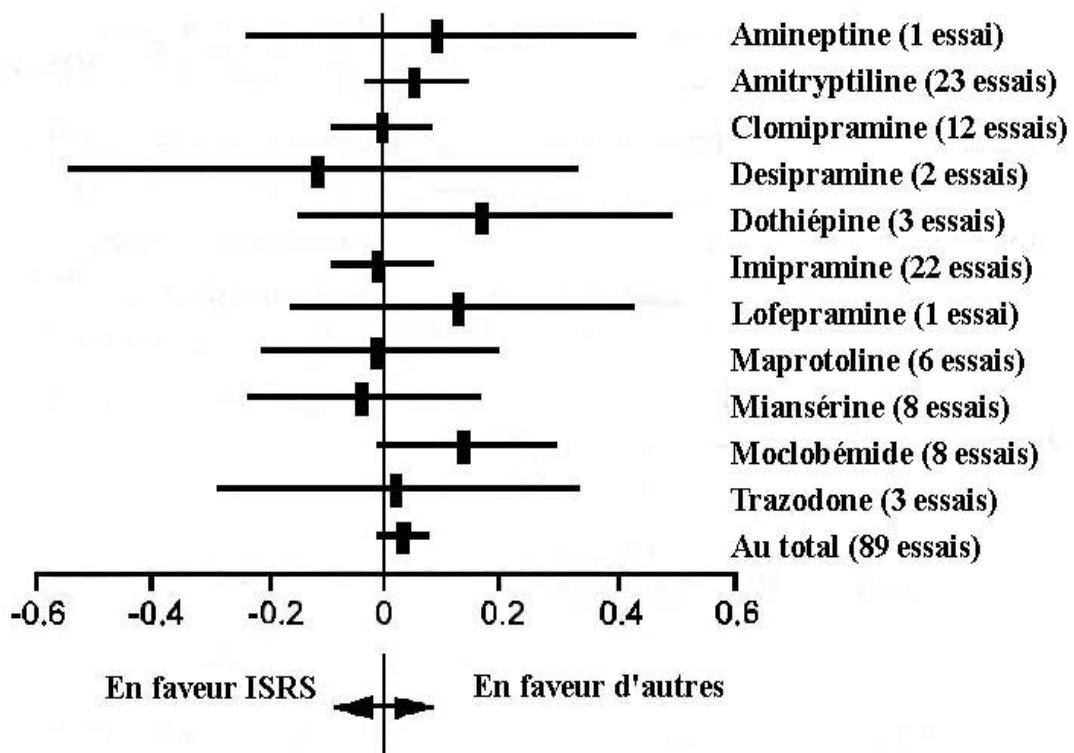


Figure 7. Efficacité de l'ensemble des ISRS *versus* autres antidépresseurs non ISRS (adapté du CHSR, 1998 (5)).

Selon le CHSR, les imipraminiques apparaissent donc légèrement plus efficaces que les ISRS ou autres médicaments, mais cette différence n'est pas statistiquement significative et n'a pas de conséquences cliniques évidentes (qualité de preuve de niveau 1).

Les données de la dernière méta-analyse de Anderson (37) confirment ces résultats. Anderson a repris les résultats de 102 essais contrôlés randomisés (10 706 patients), ainsi que les données de 95 essais de tolérance (10 553 patients) comparant les imipraminiques et les ISRS. Étaient inclus dans le groupe imipraminiques : clomipramine, amitryptiline, imipramine, dothiépine, désipramine, doxépine, nortryptiline, nomifensine, et lofépramine. La maprotiline, bien que tétracyclique, y était ajoutée, puisque ayant le même mécanisme d'action que les imipraminiques tricycliques. La dose utilisée était au minimum de 100 mg/j. La majorité de ces études a utilisé les échelles d'Hamilton pour évaluer les troubles dépressifs.

Il n'y avait globalement pas de différence significative d'efficacité entre les 2 classes médicamenteuses (efficacité relative imipraminiques/ISRS : - 0,03 ; IC 95 % : - 0,09 à 0,03). Les imipraminiques apparaissaient plus efficaces chez les patients hospitalisés (- 0,23 ; - 0,40 à - 0,05) et l'amitryptiline plus efficace que les ISRS auxquels elle était comparée (- 0,14 ; - 0,25 à - 0,03), mais on ne pouvait exclure des biais de publication : les patients hospitalisés avaient plus de symptômes mélancoliques et un risque suicidaire plus élevé. La plus grande efficacité des imipraminiques ne pouvait être rapportée simplement à la gravité du trouble, puisqu'elle n'était pas retrouvée chez les patients aux troubles dépressifs les plus sévères selon le score d'Hamilton.

En reprenant les ISRS cette fois molécule par molécule, Anderson n'a pas davantage retrouvé de différence significative *versus* les imipraminiques, excepté une tendance en faveur des imipraminiques tricycliques *versus* la paroxétine ($p = 0,07$) et le citalopram ($p = 0,097$), peut-être due au fait que l'imipraminique tricyclique comparé était l'amitryptiline dans 53 % et 33 % des études respectivement pour ces 2 molécules, et que les données analysées ont confirmé que l'amitryptiline était le seul imipraminique ayant une efficacité supérieure à celle des ISRS. Mais compte tenu des possibles biais de publication signalés, ce résultat ne devait pas être surestimé.

IV.1.3. Tolérance

Une méta-analyse de 92 études contrôlées faite en 1997 (38) a comparé les abandons de traitement dus à leurs effets secondaires : elle n'a pas montré de différence significative entre les ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) et les imipraminiques tricycliques les plus récents et les hétérocycliques (clomipramine, désipramine, dothiépine, doxépine, et nortryptiline ; amineptine, bupropion, maprotiline, miansérine, nomifensine, et trazolone). L'*odd-ratio* global imipraminiques/tricycliques/hétérocycliques *versus* ISRS était égal à 0,86 (IC 95 % : 0,78-0,94). Mais l'*odd-ratio* était de 0,82 (0,74-0,23) pour les imipraminiques tricycliques de référence (imipramine et amitryptiline), de 0,89 pour les plus récents (0,74-1,06) et de 1,02 pour les hétérocycliques (0,78-1,35). L'avantage en faveur des ISRS serait donc plutôt dû à l'utilisation des imipraminiques tricycliques les plus anciens.

La méta-analyse faite en 1998 par le CHSR (5) a repris les données les plus récentes concernant les abandons de traitement toutes causes confondues : ces abandons sont dus à de multiples causes incluant à la fois les effets latéraux intolérables et le manque d'efficacité. Il a paru préférable à Eccles d'utiliser cette méthode plutôt que de se reporter aux explications subjectives rapportées, sources de nombreux possibles biais. De ce fait, il peut être difficile d'extrapoler les résultats à la pratique courante.

Dans une première série de 123 essais portant sur un suivi moyen de 6 semaines, 1 948 patients (27,7 %) sur les 7 032 patients traités par ISRS ou apparentés sont sortis de l'essai prématurément, contre 2 072 des 6 334 traités par autres antidépresseurs (32,7 %. Risque relatif ; IC 95 % 0,80-0,95).

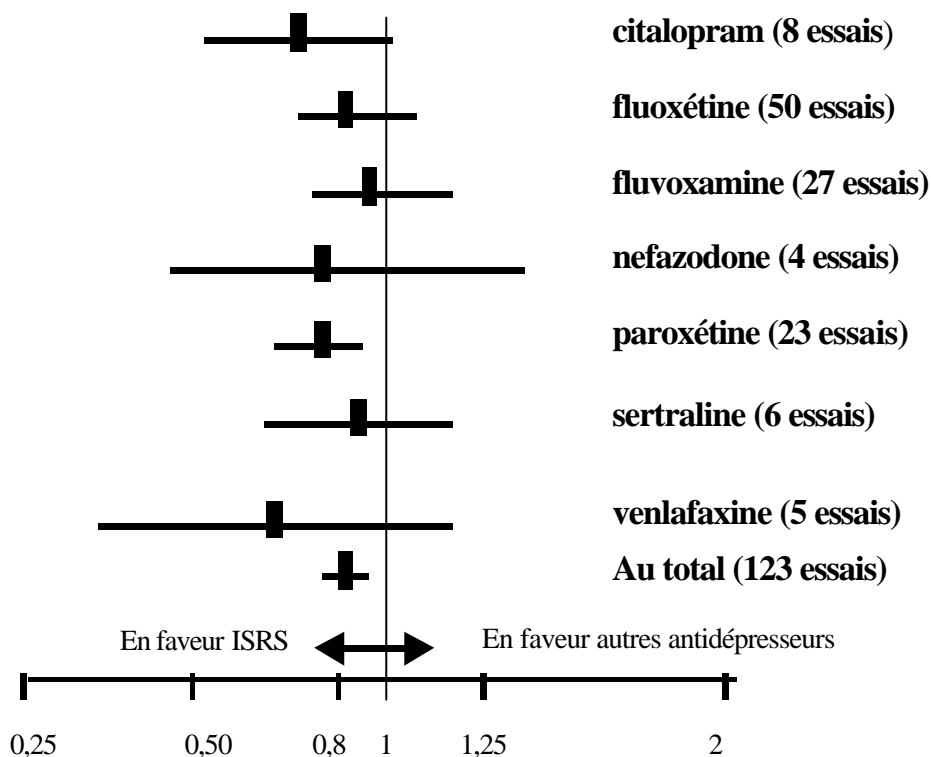


Figure 8. Risque relatif d'abandon de traitement, ISRS et apparentés *versus* autres antidépresseurs (adapté du CHSR, 1998 (5)).

Les auteurs ont ensuite, comme précédemment, analysé 112 essais comparant l'ensemble des ISRS aux autres antidépresseurs (figure 9).

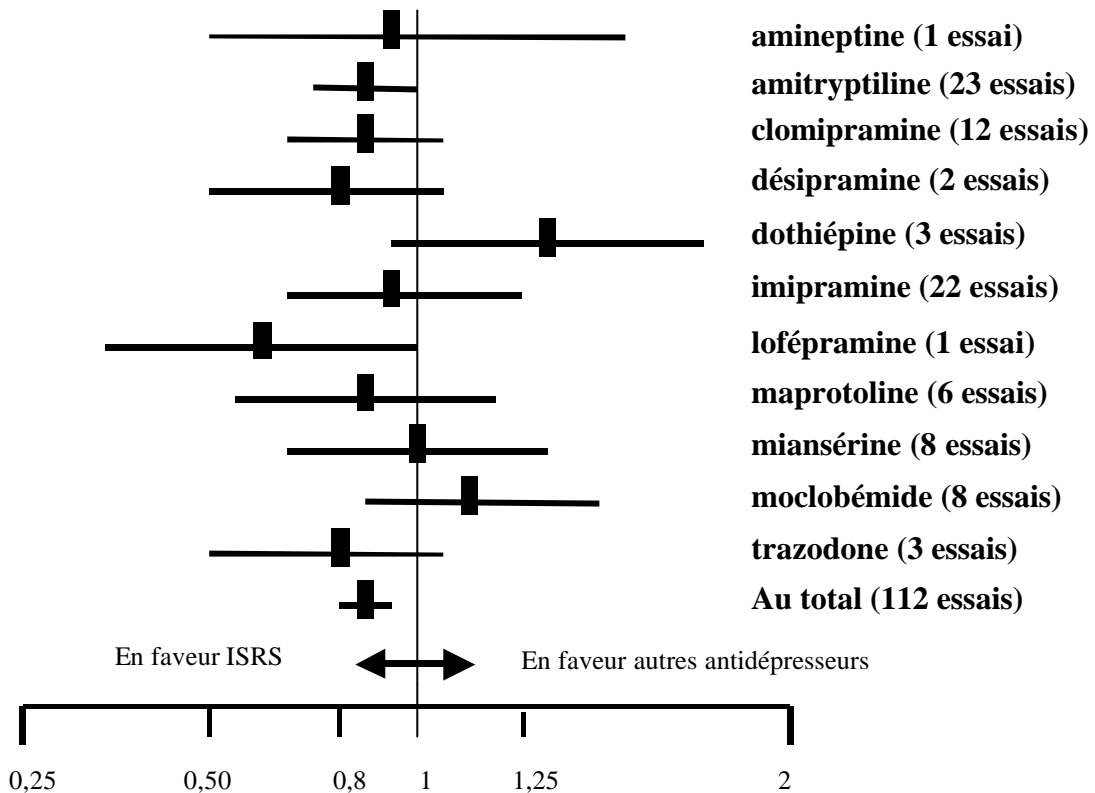


Figure 9. Risque relatif d'abandon de traitement, ISRS combinés *versus* autres antidépresseurs (adapté du CHSR, 1998 (5)).

Selon les plus récentes données de la méta-analyse d'Anderson (37), les ISRS ont eu globalement un taux d'arrêts de traitement significativement moins élevé que les imipraminiques, qu'il s'agisse d'arrêt pour toutes causes (risque relatif est égal à 0,88 – IC 95 % : 0,83 – 0,93 - ; nombre de sujets à traiter : 26), ou pour effets secondaires (risque relatif égal à 0,73 – IC 95 % : 0,67 – 0,80 % ; nombre de sujets à traiter : 33). Ce n'était qu'un léger avantage (4 %) à la signification clinique incertaine. Cependant, la différence était plus nette dans les études les plus longues, et les implications cliniques sont probablement plus importantes au-delà de 6 mois de traitement. Il faut noter que la fluvoxamine ne présentait pas cette meilleure tolérance attribuée aux ISRS, et que la dothiépine avait un meilleur profil de tolérance que les autres imipraminiques mais avec une efficacité moindre (mais ce n'était pas significatif) que les ISRS.

Les ISRS et apparentés sont légèrement mieux tolérés que les imipraminiques, réduisant le risque d'abandon de traitement d'environ 4 % (qualité de preuve de niveau 1).

IV.1.4. Doses efficaces

Les antidépresseurs sont utilisés dans les essais inclus dans les méta-analyses à des doses plus élevées que celles habituellement prescrites en médecine générale. La relative sévérité des patients inclus, et l'habituelle utilisation de critères biologiques dans ces essais interdisent la conclusion générale que de telles doses sont nécessaires en soins primaires. Dans un essai randomisé (suivi 24 mois après randomisation) mais non aveugle en soins primaires comparant aux États-Unis (39) l'efficacité de la fluoxétine à celles de l'imipramine et de la désipramine, les patients inclus avaient, en moyenne, des troubles dépressifs notablement moins sévères que ceux des essais randomisés habituels, permettant un suivi ambulatoire. Les doses d'antidépresseurs utilisées étaient de 10 mg/j de fluoxétine ou 75 mg/j de désipramine ou imipramine. Cet essai en médecine générale confirme les données précédemment développées : les patients sous fluoxétine ont rapporté moins d'effets secondaires, ont pris plus facilement et plus rapidement leur traitement à la dose prévue que ceux des groupes traités par imipraminiques. Mais les résultats cliniques et la qualité de vie obtenue en fin d'essai ne montraient pas de différences significatives entre les 3 groupes. L'analyse des coûts globaux ne montrait pas davantage de différences.

Une revue systématique des études d'efficacité des antidépresseurs dans la dépression (40) a mis en évidence différents types de relation entre efficacité et posologie des antidépresseurs.

- Il existe peut-être une relation entre efficacité clinique et concentration plasmatique chez les patients déprimés traités par imipraminiques, suggérant qu'il peut être utile d'augmenter la doses d'imipraminiques pour avoir plus de chances d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Toutefois, la nature de cette relation dépend des molécules étudiées. Les données les plus solides concernent l'imipramine.
- Il n'existe pas de relation nette entre l'efficacité clinique et la posologie administrée avec les ISRS, même s'il peut y avoir intérêt à augmenter les doses dans certains sous-groupes de patients, notamment ceux qui présentent les dépressions les plus sévères.
- Les études avec la venlafaxine sont en faveur d'une relation entre efficacité clinique et posologie : une stratégie d'augmentation des doses peut être efficace en cas de non-réponse ou de réponse partielle.

Il n'y a pas de preuve suffisante pour extrapoler des essais randomisés :

- que les fortes doses utilisées dans ces essais sont nécessaires en soins primaires ;
- ou que la qualité de vie des patients traités pour dépression soit en relation avec le choix et la dose des antidépresseurs utilisés.

Il est cependant recommandé, lorsque les patients ne réagissent pas aux doses usuelles, ou que les symptômes sont particulièrement sévères, d'utiliser des doses plus élevées.

IV.1.5. Effets secondaires

Tableau 20. Effets indésirables des antidépresseurs (selon l'édition française de *The medical letter on drugs and therapeutics* du 14 mai 1999) (41).

Fréquence des effets indésirables	Impriminiques*	ISRS†	IMAO‡
Fréquents	Effets anticholinergiques ; hypotension orthostatique (moins avec la nortryptiline) ; somnolence ; prise de poids ; tachycardie.	Effets digestifs : nausées, diarrhées ; hypersudation ; céphalées ; agitation ; insomnie ; somnolence ; vertiges ; tremblements ; asthénie ; troubles sexuels.	Hypotension orthostatique ; impatience motrice ; insomnie nocturne avec somnolence diurne.
Occasionnels	Effets neuropsychiques (manie, psychose, confusion, insomnies) ; cardiaques (BAV 1 et autres troubles du rythme) ; cutanéomuqueux (augmentation des caries dentaires et gingivites, éruptions cutanées, hypersudation) ; sexuels (anorgasmie et autres, plus avec la clomipramine) symptômes de sevrage (à l'arrêt brusque d'un traitement prolongé).	Anorexie, prise de poids (traitements prolongés), dyspepsie, constipation ; alopecie ; anxiété, aboulie, manie, paresthésies ; sécheresse de la bouche, palpitations, mictions plus fréquentes, vision trouble ; hypertrophie mammaire ; symptômes de sevrage (plus fréquents avec la paroxétine).	Manie, tremblements, paresthésies ; rétention urinaire, sécheresse de bouche ; anorexie, nausées, constipation, prise de poids ; œdèmes ; symptômes de sevrage (pouvant aller jusqu'à la psychose).
Rares	Toxicité hépatique ; acouphène ; insuffisance rénale en cas de surdosage d'amoxapine ; dépression médullaire, y compris l'agranulocytose ; neuropathie périphérique, dysarthrie, bégaiement, nausées, tremblements et convulsions qui pourraient être plus fréquentes avec la clomipramine, symptômes extrapyramidaux, dyskinésie tardive et syndrome neuroleptique malin avec l'amoxapine ; effets cardio-vasculaires graves chez les patients ayant une maladie cardiaque ; photosensibilité.	Rhinite ; acouphène ; dysfonction cognitive, réactions extrapyramidales, convulsions, hypoesthésies, myalgies, troubles de la dégustation, anesthésie pénienne, bruxisme. éruptions cutanées dont nécrose épidermique toxique pour la fluoxétine ; galactorrhée, sécrétion inappropriée d'ADH ; hyponatrémies bradycardie avec syncope, hypotension orthostatique avec la fluoxétine ; maladie sérique ; phospholipidose pulmonaire ; toxicité hépatique ; leucocytose, anémie aplastique avec la fluoxétine.	Éruption cutanée ; réaction de type lupique ; hépatite ; tinnitus ; spasme musculaire ; leucopénie ; hyperthermie ; hypertension ; interactions avec des aliments contenant de la tyramine.

* amitryptiline, amoxapine, clomipramine, désipramine, nortryptiline, trimipramine. La maprotiline a des effets similaires, mais les convulsions sont plus fréquentes (surtout à plus de 200 mg/j) et les effets anticholinergiques pourraient être moins fréquents.

† citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertaline

‡ moclobémide

IV.1.6. Sécurité

Le taux moyen de décès par ingestion toxique d'antidépresseurs est de 0,00034 par année de traitement (5), soit un patient pour 3 000 traités par antidépresseurs en une année. Cependant, ce taux atteint 1 pour 1 750 patients-année avec les imipraminiques (à l'exception notable de la lofépramine, non commercialisée en France), alors qu'il est environ de 1 pour 100 000 patients-année avec les ISRS.

La toxicité des différents antidépresseurs couramment utilisés en médecine de soins primaires doit être considérée. Les ISRS sont les moins dangereux (qualité de preuve de niveau 3).

IV.1.7. Interactions médicamenteuses

Les antidépresseurs actuellement utilisés en France sont à l'origine d'un risque d'interactions médicamenteuses avec de nombreuses autres molécules. L'évaluation spécifique de ces interactions est réduite.

De nombreuses interactions cinétiques sont possibles : les psychotropes sont presque tous caractérisés par l'importance des transformations hépatiques qu'ils subissent avant d'être éliminés. Certains des métabolites ainsi formés ont une activité pharmacologique (métabolites des neuroleptiques du groupe des phénothiazines et de nombreux imipraminiques, ISRS comme la fluoxétine ou la sertraline). Les interactions médicamenteuses sont liées soit à une induction, soit à une inhibition enzymatique (*tableau 21*).

Tableau 21. Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques responsables des interactions avec les antidépresseurs (adapté de Senon, 1996 (42)).

Médicaments et molécules en cause	Mode d'action
<p>Principaux inducteurs enzymatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivants : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone • Hypnotiques : barbituriques et chloral ; • Anti-infectieux : rifampicine, griséofulvine • Alcool, tabac, divers : insecticides organo-chlorés, etc. 	<p>Augmentation de l'activité des complexes enzymatiques des cytochromes hépatiques, avec accélération du catabolisme des médicaments subissant cette voie oxydative.</p>
<p>Principaux inhibiteurs enzymatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-infectieux : certains macrolides du groupe de l'érythromycine, isoniazide, dérivés azolés (kétoconazole, métronidazole) • Valproate de sodium • Neuroleptiques phénothiazidiques et halopéridol (action notamment à l'égard des tricycliques) • Disulfirame • Dextropropoxyphène • Cimétidine (l'inhibition est moins significatives avec les autres anti-H2) • IMAO (action sur les mono-amines oxydases) • Certains antidépresseurs du groupe des ISRS (action sur la N-déméthylation des antidépresseurs tricycliques) 	<p>Les conséquences sont inverses : élévation des taux sériques de médicaments, majoration des effets latéraux, survenue de manifestations toxiques.</p>

Les interférences pharmacologiques sont les plus nombreuses et les plus aisément prévisibles :

- soit par action sur des fonctions physiologiques identiques : potentialisation des effets sédatifs de nombreux psychotropes, potentialisation des effets hypotenseurs de médicaments visant à réduire la tension artérielle, potentialisation des effets anticholinergiques et de médicaments de classes diverses chez les patients âgés ;
- soit par action sur les récepteurs, recoupant les précédentes, ou parfois survenant dans le cadre de la coprescription de médicaments dont les indications sont très différentes. L'exemple le plus représentatif est le syndrome sérotoninergique, qui peut être rencontré avec toutes les classes d'antidépresseurs soit en cas de surdosage, soit à l'occasion de maladies infectieuses ou métaboliques, soit au cours de toxicomanies ou lors d'un sevrage brutal.

— *Les imipraminiques*

Les mécanismes d'interactions sont nombreux, à la fois cinétiques (*tableau 22*) et pharmacologiques (*tableau 23*).

Tableau 22. Interactions cinétiques des imipraminiques (adapté de Senon, 1996 (42)).

Médicaments associés	Risques	Mécanisme	Conduite à tenir
Inducteurs enzymatiques	Diminution des taux plasmatiques de l'antidépresseur*	Induction enzymatique hépatique	
Neuroleptiques phénothiazidiques	Modification du rapport produit-mère/métabolite actif pour certains tricycliques (imipramine)	Perturbations enzymatiques	Échappement thérapeutique ; modification pharmacologique
Disulfirame	Augmentation du taux des imipraminiques ; diminution des taux de métabolites actifs	Perturbations enzymatiques	Surveiller le traitement. Adapter la posologie
Carbamazépine phénytoïne	Augmentation des taux sériques de carbamazépine et diminution possible de ceux des antidépresseurs	Compétition métabolique	Surveiller le traitement. Adapter la posologie
Théophylline	Surdosage en théophylline	Diminution du catabolisme de la théophylline	Surveillance clinique
** Cimétidine et inhibiteurs enzymatiques (valpromide, valproate)	Diminution du catabolisme hépatique de l'imipraminique, augmentation des taux sériques de l'imipraminique et de son métabolite	Inhibition enzymatique	Diminuer la posologie de l'imipraminique

* Chez le tabagique, le taux d'imipramine est réduit de 45 %

** Cas particulier de l'amitriptyline.

Tableau 23. Interactions pharmacologiques des imipraminiques (et atypiques suivants : viloxazine, miansérine) (adapté de Senon, 1996 (42)).

Médicaments associés	Risques	Mécanisme	Conduite à tenir
Dépresseurs du SNC	Sédation, altérations de la vigilance, risque majeur d'accidents	Action sur les récepteurs H1, modification du contrôle neuronal	Contre-indiquer l'alcool, déconseiller la conduite et le travail sur machine, ajuster la posologie
Hormones thyroïdiennes	Potentialisation des effets AD	Mécanisme mal connu	Action utilisée dans les formes résistantes
Anticonvulsivants	Convulsions	Baisse du seuil épileptogène	Adapter les posologies (imipraminiques et anticomitial)
Antihypertenseurs périphériques diurétiques neuroleptiques phénothiaziniques	Hypotension orthostatique		Associer un correcteur, changer de molécule d'anti-HTA adapter la posologie
Antihypertenseurs centraux (clonidine méthyl dopa, guanidine)	Inhibition de l'action antihypertensive	Antagonisme α -adrénergique central	Prescrire un anti-hypertenseur d'une autre famille
Atropiniques (antiparkinsoniens, anti-H1, antispasmodiques, disopyramide, phénothiazines)	Rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, etc., ou intoxication	Exacerbation des signes atropiniques	Traitement symptomatique et ajustement de la posologie
Sultopride	Trouble du rythme ventriculaire	Addition des effets indésirables	Contre-indication formelle
Sympatho-mimétiques, hypertenseurs, amphétamines et anorexigènes, vasoconstricteurs, méthylphénidate	Hypertension, troubles du rythme	Synergie pharmacologique	Éviter association avec sympathomimétiques injectables. Précautions+++ en cas d'administration d'adrénaline en SC ou intraveineuse
Quinidiniques procaïnamide	Troubles du rythme	Augmentation du temps de conduction	Association déconseillée

— *Les ISRS*

Il existe un risque de symptômes neuro-musculaires et végétatifs (syndrome sérotoninergique) et de décès en cas d'association avec un IMAO (quelques cas d'intoxication volontaire mortelle ont été rapportés avec l'association moclobémide et citalopram, ou moclobémide et paroxétine).

Selon les données du fascicule « Interactions médicamenteuses » du Vidal, l'association est contre-indiquée avec les IMAO sélectifs, déconseillée pour les IMAO de type A (moclobémide et tolaxotone) et à prendre en compte pour les IMAO de type B (sélégiline).

Avec les imipraminiques, il y a risque de surdosage en imipraminique. En cas d'association, des précautions d'emploi s'imposent : surveillance clinique et adaptation posologique selon les taux sériques.

Avec le lithium, il peut y avoir augmentation de la lithiémie et/ou de la concentration plasmatique d'ISRS, avec une grande variabilité d'un patient à l'autre, imposant là encore une surveillance attentive des signes de neurotoxicité du lithium et de la lithiémie.

Plusieurs publications ont rapporté une majoration des effets indésirables des neuroleptiques lors de l'adjonction d'un ISRS à un traitement neuroleptique auparavant bien supporté, dont un cas mortel avec la clozapine : les concentrations sanguines de neuroleptiques doivent être surveillées.

De nombreuses autres interactions ont été rapportées : le Vidal stipule « contraindication » pour le sumatriptan et « association à prendre en compte » au paragraphe « triptans ». Certains anti-épileptiques (carbamazépine, phénytoïne) sont sensibles à l'inhibition enzymatique exercée par les ISRS. Il y a risque d'hémorragie avec les antivitamines-K, d'hyponatémie avec les diurétiques, d'interactions possibles avec la théophylline, les morphiniques, le métoprolol, le propranolol (et sans doute les autres β -bloquants), la tacrine, le ropirinole, l'érythromycine... la liste n'est sans doute pas exhaustive. La large utilisation des ISRS, le grand nombre de médicaments qui peuvent interagir, même à distance de l'arrêt des ISRS, doivent rendre prudents les prescripteurs (43).

Il faut préciser que le terme de « syndrome sérotoninergique » a été appliqué pour la première fois dans les années 80 à des effets indésirables survenus lors de l'association d'un IMAO et de clomipramine. La cause de ce syndrome est toujours médicamenteuse, liée à un surdosage ou une association, les médicaments impliqués étant presque toujours des psychotropes.

— Les IMAO

L'interaction ISRS/IMAO a été décrite dans le paragraphe précédent. De ce fait, il a été suggéré (11) un arrêt d'au moins 5 demi-vies d'un ISRS avant de commencer un IMAO, ce qui correspond à environ 5 semaines pour la fluoxétine, et environ 1 semaine pour les autres ISRS ; inversement, un délai de 2 semaines est conseillé après arrêt d'un IMAO avant de commencer un ISRS.

Les interactions des IMAO, même sélectifs, sont nombreuses, notamment avec les aliments contenant de la tyramine ou autres amines pressives (crises hypertensives), avec les sels de lithium (syndrome sérotoninergique), avec tous les neuroleptiques (potentialisation de certains effets indésirables des neuroleptiques), avec la lévo-Dopa (risque d'hypertension paroxystique) et tous produits pro-sérotoninergiques (exemple du sumatriptan : association contre-indiquée). La liste n'est certainement pas exhaustive.

IV.1.8. Critères de choix

Dans les dépressions légères à modérées, en ambulatoire, il est recommandé (10) de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (*recommandation de grade C*). Les ISRS, ISRSNA et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences pour une prise en charge ambulatoire, alors que chez les patients hospitalisés pour une dépression sévère — hors du champ de cette recommandation — quand la recherche de l'efficacité maximale est au premier plan, les imipraminiques ou la venlafaxine à une dose de 150 mg ou plus seront préférés aux ISRS ou aux IMAO (*recommandation de grade B*).

Les facteurs à prendre en considération sont :

- l'utilisation d'un profil d'effets secondaires spécifique (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse, ou de stimulation) (*recommandation de grade C*);
- l'indication préférentielle d'une classe thérapeutique dans certaines comorbidités psychiatriques, par exemple les ISRS pour les troubles obsessionnels (*recommandation de grade C*);
- le respect des contre-indications (comorbidités organiques) et des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits.

La stratégie rapportée en *figure 10* a été proposée par une conférence de consensus qui s'est tenue au Texas en 1999 sur le traitement médicamenteux des troubles dépressifs caractérisés (8). Selon cet arbre décisionnel, le patient passe à l'étape suivante seulement en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance médicamenteuse.

Selon cette conférence de consensus, les ISRS et la venlafaxine (avec le bupropion et la nefazodone, non commercialisés en France, au moins dans cette indication) sont recommandés en première intention dans *l'étape 1 (semaines 1 à 3)* : des données de niveau 1 affirment leur efficacité et leur maniabilité (peu d'effets adverses) à ce stade, aux doses standard. Il a été démontré un effet dose-dépendant pour le bupropion, la nefazodone, et la venlafaxine, assez peu pour les ISRS. Les imipraminiques ne sont pas recommandés à ce stade en raison de leurs effets secondaires relativement plus fréquents, du fort risque léthal en cas d'absorption massive (données de niveau 1 et 2). Les études pharmaco-économiques ont montré que les ISRS, au moins dans l'environnement habituel aux soins primaires, n'engendrent pas de coûts supérieurs à ceux des imipraminiques (données de niveau 1 et 2).

L'étape 2 (semaines 4 à 6) n'intervient que si la réponse aux ISRS de l'étape 1 est insuffisante : augmentation des posologies ou changement de molécule ? Sont en faveur du changement : un moindre coût, un moindre risque d'effets secondaires, et une meilleure adhésion du patient à son traitement. Il est montré (études de niveau 2) que 50 % des patients répondent à ce changement. En faveur d'une augmentation de posologie : le fait d'éviter de changer de médicament en cas de réponse partielle, au risque de décourager le patient, la crainte d'une aggravation transitoire des symptômes avant que

le nouveau traitement ne soit efficace, et les études montrant que cette approche permet des réponses parfois complètes, même chez des non-répondeurs. Quelques études de niveau 2 suggèrent que les imipraminiques et peut-être la venlafaxine sont plus efficaces que les autres antidépresseurs dans des dépressions sévères. Le choix d'un IMAO peut être envisagé dès cette étape en cas de symptômes atypiques prédominants (preuve de niveau 1).

L'étape 3 (semaines 6 à 8) pose des questions similaires, mais aussi celle d'une association d'antidépresseurs de classe différente, que la recommandation de l'ANDEM proposait déjà en 1996 malgré le quasi-dogme existant alors dans la littérature. En cas de réponse insuffisante, une association ISRS/imipraminiques peut être envisagée (études de niveau 2). Cette association exige, du fait de l'inhibition du métabolisme des imipraminiques par les ISRS, une surveillance du taux sérique des imipraminiques, jusqu'à 4 à 6 semaines après l'addition de fluoxétine à un imipraminique (études de niveau 1).

L'étape 4 (semaines 8 à 10) est celle de l'électrothérapie convulsivante, en général unilatérale droite, mais elle ne peut être considérée comme un échec que si l'électrothérapie convulsivante bilatérale a été utilisée.

L'étape 5 (après la semaine 10) inclut soit les patients n'ayant pas été améliorés par l'électrothérapie convulsivante, soit ceux pour lesquels elle n'est pas envisageable faute d'accord du patient ou de sa famille. Dans cette étape sont envisagées soit l'introduction d'autres médicaments tels que les sels de lithium, de triiodothyronine, de l-thyroxine (preuves de niveau 2 : quelques études contrôlées portant sur des populations réduites de patients), soit d'autres associations d'antidépresseurs telles que imipraminiques + IMAO avec une vigilance extrême...

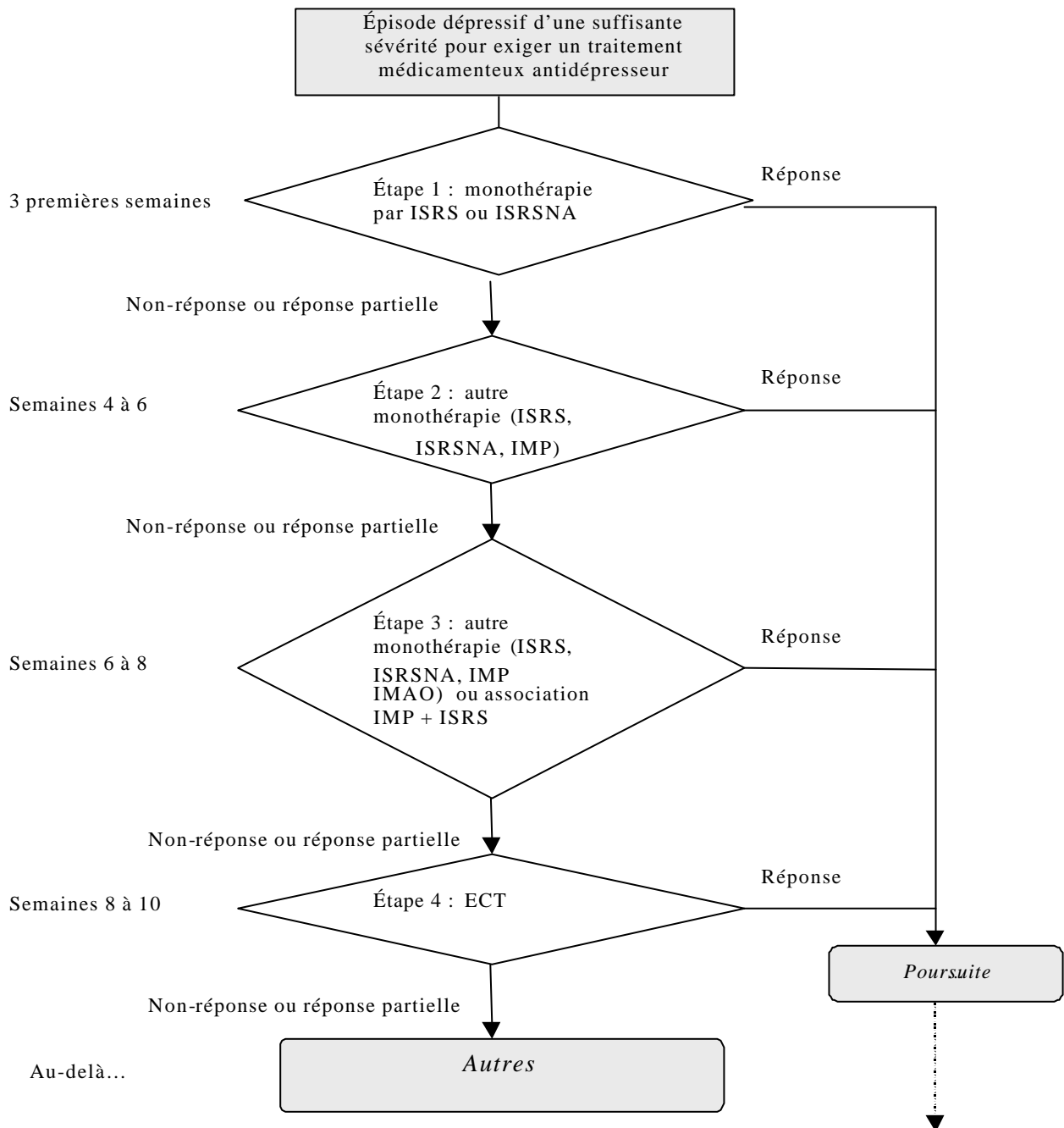


Figure 10. Stratégies médicamenteuses pour la prise en charge d'un premier épisode dépressif majeur isolé (selon Crismon, 1999 (8)).

*IMP : imipraminiques

ECT : électrothérapie convulsivante

Cette description et les durées des différentes étapes retenues dans cette conférence de consensus texane (*figure 10*) sont pour une part des accords professionnels propres à ce pays. Ils ne sont sans doute pas applicables en l'état à la population française. Ils ne sont d'ailleurs fournis qu'à titre indicatif par le jury de la conférence. On peut discuter le choix des ISRS fait en première intention (voir paragraphe suivant); la place de l'électrothérapie convulsivante intervenant 8 à 10 semaines après le diagnostic est peut-être trop précoce. Les recommandations ANAES de 1997 (34) ne fixaient aucun délai dans cette indication. Il faut cependant noter que l'arbre décisionnel proposé par Crismon ne concerne que des patients dont les troubles dépressifs étaient d'une sévérité suffisante pour nécessiter une thérapeutique médicamenteuse d'emblée.

En conclusion de sa méta-analyse, Anderson (37) insistait sur la **prudence nécessaire pour en interpréter les résultats** : les données proviennent d'un grand nombre d'analyses de sous-groupes (avec le risque de nombreux faux positifs), il y a des biais possibles de sélection des publications, il s'agit d'études à court terme, dont la validité est toute relative lorsqu'il s'agit de traitements au long cours. Toute interprétation des données doit tenir compte de ces nombreux biais possibles...

Comme dans la précédente méta-analyse du même auteur (36), les données suivantes peuvent être retenues :

- l'amitriptyline apparaît maintenant encore comme le traitement de choix lorsqu'un maximum d'efficacité est requis, et notamment chez les patients hospitalisés. En revanche, il n'y a pas de preuves suffisantes en faveur de la clomipramine ;
- en pratique courante, les ISRS ont une meilleure tolérance (à l'exception notable de la fluvoxamine), mais ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires. Cette meilleure tolérance est modeste à court terme, mais peut-être plus importante à long terme. Cet avantage n'a pas été retrouvé chez les personnes âgées. Que cet avantage soit modeste explique peut-être la difficulté des études à démontrer quel est le traitement le plus coût-efficace...

Cette méta-analyse n'a pas pris en compte les autres avantages attribués aux ISRS, notamment une moindre gêne comportementale, et un moindre risque en cas d'intoxication volontaire.

Le groupe de travail a recommandé en outre d'obtenir et de renforcer l'adhésion du patient au traitement médicamenteux, parfois insuffisante du fait de l'existence de conflits psychologiques qui nécessitent une prise en charge non médicamenteuse. Afin d'éviter les abandons de traitement liés à une sous-évaluation des bénéfices et/ou une focalisation sur les effets secondaires, il est recommandé de préciser au patient déprimé (*accord professionnel*) :

- la manière et le moment de prendre ses médicaments ;
- le délai avant l'apparition des effets positifs du traitement ;
- la nécessité de la poursuite du traitement même après amélioration ;
- les possibilités de contacts en cas de questions ou de problèmes ;
- la nécessité d'un avis médical avant l'arrêt du traitement.

IV.2. Le millepertuis (*St John's wort, hypericum perforatum*)

IV.2.1. Efficacité

Le millepertuis est largement utilisé dans le monde. Aux États-Unis son usage a plus que centuplé ces dernières années ; en Allemagne il est un antidépresseur plus utilisé que la fluoxétine (44). Une méta-analyse de 27 essais incluant 2 291 patients (45) a montré que le millepertuis est plus efficace que le placebo et aussi efficace que les antidépresseurs dans les dépressions légères à modérées : dans les 17 essais (1 168 participants) *versus* placebo, l'amélioration clinique était supérieure (rapport des % de réponses 2,47, 95 % IC : 1,69-3,61). Dans les 10 essais (1 123 participants) *versus* antidépresseurs (amitryptiline ou désipramine), le rapport des % de réponses n'était significatif ni avec des préparations simples (1,01 ; IC 95 % : 0,87-1,16), ni avec des préparations combinées *hypericum*/valériane (1,52 ; IC 95 % : 0,78-2,94).

Les conclusions de cette méta-analyse ne peuvent être admises sans réserves : l'activité antidépressive du millepertuis semble réelle dans les dépressions modérées, mais la durée limitée des essais, les difficultés de « l'aveugle » en raison des effets anticholinergiques de l'imipramine, l'efficacité notable du placebo ou d'une psychothérapie simple dans cette indication, l'utilisation de préparations non standardisées, et des doses variées d'antidépresseurs sont autant de sources de biais.

Une nouvelle méta-analyse a élargi les recherches faites par Kim aux publications faites entre 1983 et 1998 (46). Les conclusions sont identiques : le millepertuis est plus efficace que le placebo, et semble aussi efficace que de faibles doses d'antidépresseurs tricycliques dans le traitement à court terme des dépression légères à modérées. Mais la médiocre qualité des études ne permet pas de conclure plus « définitivement ».

Un essai randomisé contrôlé allemand (47) a plus récemment comparé les résultats obtenus chez 324 patients atteints de dépression légère à modérée consultants externes dans 40 services de psychiatrie, médecine générale, et médecine interne. Il était attribué en double insu à 157 de ces patients un extrait titré d'*hypericum* (ZE 117 Bayer) et aux 167 autres 150 mg d'imipramine. Les résultats cliniques de cet essai sont identiques à court terme (6 semaines) : les scores sur l'échelle d'Hamilton ont diminué de 22 à 12 dans les 2 cas ; il y a avantage significatif pour *l'hypericum* en ce qui concerne les scores d'anxiété-somatisation, la tolérance, et les abandons de traitement. Mais il ne s'agit là que d'un essai à 6 semaines... Le débat reste ouvert.

IV.2.2. Effets secondaires

Les plus habituels dans ces essais (12, 45) ont été des symptômes gastro-intestinaux, des états confusionnels, des vertiges, une grande fatigabilité, et une sécheresse de bouche, quoique moins fréquemment qu'avec les antidépresseurs tricycliques utilisés. Une photosensibilisation est théoriquement possible (2 cas rapportés), ainsi qu'une allergie cutanée (44).

IV.2.3. Interactions médicamenteuses

Des syndromes sérotoninergiques chez des patients prenant du millepertuis et un ISRS ont été rapportés, des métrorragies sous contraception orale ainsi que des diminutions des taux de théophylline, de digoxine, d'AVK, des taux de ciclosporine chez des transplantés, avec risque de rejet de greffe (48), et une constatation chez des volontaires sains d'une baisse de 57 % des taux d'indanavir, rendant cet antirétroviral inefficace (49). L'usage du millepertuis a fait l'objet d'un communiqué de presse de l'AFSSAPS en mars 2001 en raison d'une part de la diminution de la réponse virologique et du développement de résistance aux antiviraux chez des patients infectés par le VIH traités, et d'autre part de la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine, d'antivitamines-K, de ciclosporine, etc. en cas d'arrêt brutal de la prise de millepertuis.

Des études complémentaires sont nécessaires, autant pour vérifier l'efficacité de l'action antidépressive du millepertuis que pour étudier les interactions possibles. Le millepertuis n'a par ailleurs pas de statut légal en France (50).

IV.3. Les psychothérapies

IV.3.1. Les différentes modalités

Selon Cottraux (51), une des manières d'envisager la dépression est de la décrire comme une dimension fondamentale de l'expérience humaine, retrouvée dans tous les pays et toutes les cultures. Dans cette hypothèse, la dépression serait décrite comme un continuum allant de sentiments communs à beaucoup de personnes durant une période transitoire jusqu'à des formes les plus graves, relativement stables, et qui n'atteignent qu'une minorité. De nombreux modèles explicatifs et thérapeutiques ont été proposés durant ces 2 derniers siècles, et de nombreuses formes de psychothérapie, puisqu'on répertorie plus de 250 écoles... Quatre mouvements ont été particulièrement créatifs en termes de théorie, de recherche, et de pratique clinique chez des déprimés inclus selon des critères fiables. Les trois derniers ont fait l'objet d'évaluations lors d'études contrôlées les comparant aux antidépresseurs et/ou à d'autres formes de thérapies (11).

- Le modèle psychanalytique est fondé sur une théorie et une pratique de l'inconscient pulsionnel, et sur l'hypothèse que la dépression résulte du retournement contre soi de l'agressivité inconsciente destinée à un objet (une autre personne) intériorisé.

- Le modèle interpersonnel se veut athéorique mais se fonde sur l'hypothèse centrale que la dépression résulte des interactions négatives avec les autres et des conflits interpersonnels. Il focalise sur les pertes, les défauts d'image de soi ou de transitions, l'isolation sociale et les déficits de comportements sociaux, et autres facteurs interpersonnels qui peuvent avoir un impact sur le développement de la dépression. La thérapie interpersonnelle a pour but d'en faciliter la reconnaissance et le deuil. Il se rattache en fait à la psychologie sociale et à la version culturaliste de la psychanalyse américaine (51). Il n'a encore que peu de pratique réelle en France.
- Le modèle comportemental considère que la dépression relève d'un déficit des processus de renforcement qui maintiennent l'activité du sujet. Les techniques employées en thérapie comportementale incluent les activités programmées, le self-control, l'apprentissage des comportements sociaux, et la résolution de problèmes.
- Le modèle cognitif considère que la dépression dérive d'un traitement erroné de l'information : les croyances irrationnelles et les pensées négatives envers soi, l'environnement, et l'avenir, acquises précocement et stockées de longue date, rendent durables les affects dépressifs. Les thérapies cognitives se donnent donc pour objectif de corriger ces croyances et attitudes.

Ces 4 modèles ont abouti à des pratiques cliniques de styles différents, bien que des points communs apparaissent, surtout entre les courants comportementaux et cognitifs.

D'autres modalités de prise en charge viennent s'ajouter à ces psychothérapies les plus courantes. La psychothérapie de soutien a pour objectif, avec le patient déprimé, de l'amener à expliciter ses difficultés actuelles, de l'aider à cerner les conditions de survenue de l'état dépressif, de le soutenir dans les décisions appropriées qu'il aura lui-même mises au jour dans le travail psychothérapeutique. Elle nécessite d'être menée par des praticiens formés et avertis des écueils de ce type de relation (risque de dépendance accrue du patient au praticien) (52). Le terme de « psychothérapie dynamique » inclut de nombreuses interventions psychothérapeutiques de durée variable, généralement plus brève que pour les autres psychothérapies. La thérapie conjugale et familiale, la thérapie de groupe, la thérapie par résolution de problèmes, répondent à différentes situations particulières.

En marge de ces psychothérapies plus ou moins structurées, le rapport habituel médecin-malade fait appel à une « démarche psychothérapeutique médicalisée » accompagnant toute prescription, et particulièrement indispensable à la prise en charge de la dépression en soins primaires. Fondée sur l'empathie et l'établissement d'une relation de confiance entre médecin et malade, elle vise à rendre intelligibles au déprimé les troubles dont il souffre et à lui apporter compréhension et écoute bienveillante (20). Selon cet auteur, il n'y a pas vraiment de différence entre cette démarche psychothérapeutique et la « psychothérapie de soutien » évoquée dans de nombreuses publications, dont la principale difficulté rapportée par différents auteurs est de définir ce que sont les soins « habituels » en médecine générale (Chapitre V.2.)

Le *tableau 24* résume les principales données.

Tableau 24. Les principales approches psychothérapeutiques (extrait de Rouillon, 1997 (20)).

	Indications	Facteurs de succès
Psychothérapie de soutien	Dépression « simple » ayant un retentissement assez marqué sur la vie du sujet	Dépression réactionnelle Capacité et désir de comprendre la nature du trouble, sans pour autant aborder la dimension inconsciente
Psychothérapie analytique	Dépression « névrotique » avec difficultés narcissiques, problèmes relationnels et carences affectives de l'enfance. Personnalité pathologique associée (non psychotique)	Bon <i>insight</i> , demande de soins de ce type, et désir de s'y investir Désir d'aborder la dimension « cachée » du sens des symptômes
Thérapie cognitivo-comportementale	Dépression avec perturbations cognitives marquées ou personnalité antérieure caractérisée par la faible estime de soi	Motivation pour s'engager dans un traitement assez structuré. Goût modéré pour l'introspection
Thérapie familiale	Dépression avec implications conjugales ou familiales prononcées	Participation acceptée par la famille

Le groupe international de consensus (6) notait que la prise en charge psychologique de la dépression par des professionnels compétents n'est pas largement et équitablement disponible ; les thérapies cognitivo-comportementales et les psychothérapies interpersonnelles, efficaces dans la dépression, sont des techniques psychologiques sophistiquées plus que des interventions à usage habituel du médecin généraliste. Mais il soulignait également que des outils simples tels que la résolution de problèmes et autres techniques comportementales simples sont une approche thérapeutique prometteuse de mise en œuvre simple et efficace dans la prise en charge de la dépression en soins primaires. Les recommandations néo-zélandaises de 1996 (3) ont particulièrement détaillé les modalités concrètes de cette prise en charge de première intention dont elles ont évalué la durée à environ 5 minutes au cours de la consultation (tableau 25) :

- interventions de type « éducatif » ou informatif concernant le patient, éventuellement sa famille s'il donne son accord, à propos des troubles dépressifs eux-mêmes, leur traitement, leur évolution au fur et à mesure des consultations ;
- conseils d'hygiène de vie : certaines modifications du style de vie semblent atténuer les symptômes et réduire le risque de rechute des dépressions légères à modérées, et peut-être évitent à certaines de ces dépressions de devenir plus sévères ;
- résolution des problèmes de vie courante : plusieurs études contrôlées randomisées (53-55) ont montré que l'identification et la résolution des problèmes de vie courante étaient aussi efficaces en soins primaires que l'amitryptiline et plus efficaces que le placebo. Il s'agit d'une technique standardisée qui nécessite un bref apprentissage spécifique pour les médecins qui la pratiquent. Les auteurs notaient la grande satisfaction des patients, et le faible taux d'abandons de la méthode.

Tableau 25. Les principales modalités de soutien psychologique en soins primaires (adapté du NHCHD, 1996 (3)).

Interventions éducatives

Elles doivent porter sur des thèmes essentiels destinés à combattre certaines idées reçues :

- la dépression ne traduit pas une faiblesse ou un manque de caractère ;
- la guérison est la règle et non l'exception ;
- le traitement est efficace et de nombreuses options sont possibles : il y a toujours un traitement adapté à chaque personne ;
- l'objectif du traitement est de se sentir « bien », et mieux à même de régler les problèmes à venir ;
- le taux de rechutes est relativement élevé : 50 % après un premier épisode, 70 % après un second, 90 % après 3 épisodes. Il est donc parfois nécessaire de poursuivre le traitement pour éviter la rechute ;
- il est important que le patient et sa famille puissent reconnaître les premiers signes d'un nouvel épisode, celui-ci pouvant être d'autant moins sévère qu'il est pris en charge plus tôt.

Conseils d'hygiène de vie

Plusieurs modifications du style de vie ont ainsi fait la preuve d'une certaine efficacité :

- management du stress ;
- réduction de l'utilisation d'alcool et de drogues ;
- régularisation des habitudes de sommeil ;
- équilibre du régime alimentaire ;
- exercice physique...

Résolution des problèmes de vie courante :

- identifier et clarifier les problèmes existants ;
 - fixer des objectifs clairs et réalistes ;
 - choisir la meilleure solution parmi toutes celles envisageables ;
 - évaluer les progrès accomplis.
-

IV.3.2. Efficacité

Plusieurs méta-analyses (*tableau 26*) ont confirmé l'efficacité de différentes psychothérapies, bien que cette évaluation soit compliquée par de nombreux problèmes : petit nombre d'essais cliniques pour certaines formes, protocoles peu explicites, constitution complexe de groupes contrôles (listes d'attente, autres formes de psychothérapies, médicaments, placebos...) rendant difficile la comparaison des essais entre eux (11).

Tableau 26. Revues systématiques sur l'efficacité des psychothérapies

Auteur	Études	Conclusions
Stuart 1995 (56)	MA 8*essais (ouverts et randomisés) comparant avant-après, 4 ECR TCC+M vs M seuls (preuves niveau 2).	Les TCC améliorent fortement les symptômes. la combinaison TCC/médicaments est plus efficace que les médicaments seuls.
Cuijpers 1998 (57)	MA *20 essais TCC*(preuves niveau 2 du fait des limitations de ces essais).	Les TCC ont une efficacité comparable à celle des autres traitements de la dépression.
Gloaguen 1998 (58)	MA 48 ECR*de bonne qualité (2 765 patients) sur les thérapies cognitives (preuves de niveau 2 considérant les limitations de ces essais).	Les thérapies cognitives ont une efficacité supérieure aux listes d'attente ou placebo, aux antidépresseurs, égale aux thérapies comportementales, supérieure à d'autres.
Jorgensen 1998 (59)	MA 58 ERC*(dont 42 sans médicaments). Thérapies interpersonnelles et comportementales sont bien documentées, analytiques et cognitives moins.	Les psychothérapies sont efficaces dans les dépressions légères à modérées, mais non étudiées dans les dépressions sévères. Leur efficacité préventive sur la récurrence de la dépression n'est pas documentée.

*MA méta-analyse ; TCC thérapie cognitivo-comportementale ; ERC : essais randomisés contrôlés.

Gloaguen (58) concluait que chez les patients jeunes atteints de dépressions légères à modérées, la psychothérapie cognitive est efficace, et peut être plus efficace que la thérapeutique médicamenteuse (tableau 27). Sur les 48 essais répondant aux critères qualitatifs de la méta-analyse, la thérapie cognitive était comparée dans 20 essais à une liste d'attente ou un placebo, et dans 17 essais à un traitement médicamenteux. Au total, 2 765 patients, principalement consultants externes en psychiatrie, ont été inclus, avec des résultats meilleurs dans le groupe psychothérapie que dans les groupes placebo ou médicaments : 79 % des patients du groupe placebo gardaient plus de symptômes que ceux du groupe psychothérapie (effet relatif - 0,82 ; IC 95 % : - 0,81 à - 0,83), et 65 % des patients du groupe psychothérapie moins de symptômes que dans le groupe médicaments (effet relatif : - 0,38 ; IC 95 % : - 0,39 à - 0,37). Aucun effet adverse n'était constaté. Mais la méthode nécessite une compétence particulière, l'accès est donc limité, et certains essais randomisés en soins primaires ont suggéré une acceptabilité parfois limitée chez certaines personnes. La différence entre thérapies cognitives et thérapies comportementales n'était pas significative ($p = 0,95$).

Tableau 27. Méta-analyse des thérapies cognitives dans les dépressions légères à modérées, extrait de Gloaguen, 1998 (58) (calculs selon la méthode de Hedges et Olkin).

Comparaisons	n	d+*	IC 95 % d+	% effet bénéfique	p
Liste d'attente ou placebo**	20	- 0,82	(- 0,83 ; - 0,81)	29	< 0,0001
Antidépresseurs	17	- 0,38	(- 0,39 ; - 0,37)	15	< 0,0001
Thérapie comportementale	13	- 0,05	(- 0,08 ; - 0,02)	2	0,95
Autres psychothérapies	22	- 0,24	(- 0,25 ; - 0,23)	10	< 0,01

* Le d+ représente une estimation de l'effet relatif de la méthode à partir de l'ensemble des études : quand l'effet relatif est négatif, cela indique que les patients sont plus améliorés par les thérapies cognitives.

** Hétérogénéité entre les essais ($p < 0,05$)

Gloaguen rappelait qu'il convient de nuancer les résultats de la méta-analyse.

- la supériorité des thérapies cognitives sur le contrôle doit être considérée avec précaution : l'homogénéité entre les essais n'était pas suffisante.
- la supériorité sur les antidépresseurs dans des essais fortement homogènes montre que les thérapies cognitives sont une alternative viable au traitement pharmacologique, bien que moins accessible. Cela confirme les méta-analyses précédentes de Dobson (60), Robinson et al. (61), Conte et al. (62), Steinbruek et al. (63), Miller et al. (64)
- L'égalité entre thérapies cognitives et thérapies comportementales, dans des essais fortement homogènes, va à l'encontre de l'idée que les modifications cognitives pourraient être la clé du traitement psychothérapeutique. Ces effets comparables pourraient être dus au fait que les 2 méthodes ont des caractéristiques communes qui vont bien au-delà de leurs différences.
- La supériorité des thérapies cognitives sur toutes les autres méthodes n'est montrée que par des essais relativement hétérogènes. Cela peut poser la question de la pertinence de regrouper toutes ces thérapies dans une méta-analyse.
- La thérapie cognitive a montré un meilleur effet que les antidépresseurs sur le taux de rechutes au cours d'un suivi à 1 ou 2 ans, mais cette conclusion ne reflétait qu'une simple comparaison des pourcentages relevés. Des études complémentaires sont indispensables pour confirmer cette tendance.

Les conclusions de Jorgensen (59) à propos de 58 études sont similaires : avec la même méthode de recherche, élargie à d'autres formes de psychothérapies, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les résultats obtenus par les différentes approches : leurs points communs sont probablement nombreux en dépit de bases théoriques largement différentes. Cette conclusion n'est valide que pour les dépressions légères à modérées, la sévérité apparaissant comme facteur prédictif d'échec.

Geddes (12) a repris récemment l'ensemble de ces données : les thérapies cognitives ont maintenant prouvé une efficacité identique à celle du traitement médicamenteux dans ce cadre de la dépression légère à modérée du sujet jeune. Les autres thérapies (psychothérapie interpersonnelle, thérapie par résolution de problèmes, psychothérapie de soutien) semblent également efficaces, avec un moindre niveau de preuve.

Chez des patients âgés de plus de 55 ans, McCusker (65) a sélectionné 40 essais prospectifs randomisés répondant aux critères qualitatifs retenus pour cette méta-analyse, comparant la prise en charge par antidépresseurs (imipraminiques ou ISRS) ou psychothérapies à un groupe contrôle. McCusker conclut à l'efficacité des psychothérapies rationnelles, telles que la thérapie cognitive ou cognitivo-comportementale, en cas de dépression légère à modérée. Cependant, les patients ainsi pris en charge n'étaient pas plus améliorés que les sujets contrôles bénéficiant d'une attention similaire, mais non spécifique. Le petit nombre d'essais, le particularisme des populations incluses, et la faible durée de la majorité de ces études, nécessitent des études plus larges en population générale avant toute conclusion.

Gerson (66) a réalisé une nouvelle méta-analyse où elle ne retenait que 28 études répondant à ses critères de qualité, dont seulement 4 n'utilisant pas de médicaments dans cette population. Elle soulignait les mêmes difficultés, et la nécessité de mettre en œuvre des études prospectives rigoureuses. Elle concluait que les données concernant les résultats des psychothérapies sont très limitées, même si les thérapies cognitives et cognitivo-comportementales, et psychodynamiques, ont montré leur supériorité sur le placebo.

IV.3.3. Association au traitement médicamenteux

Thase (67) a montré dans une méta-analyse non systématique de 6 essais contrôlés randomisés (595 patients) que l'association des deux modalités thérapeutiques chez les patients souffrant de troubles dépressifs sévères était plus efficace que l'une des deux isolément, ce qui n'était pas le cas pour les troubles dépressifs légers à modérés. Cette méta-analyse ne concernait cependant que des épisodes dépressifs récurrents et ne peut être retenue dans le cadre de cette recommandation. Des recherches complémentaires sont indispensables (12). L'APA recommandait cette prise en charge combinée (11) notamment en cas de problèmes psychosociaux ou interpersonnels, ou de comorbidités associées. Elle est également utile en cas de réponse seulement partielle à un traitement médicamenteux à dose efficace, ou en cas d'observance insuffisante.

IV.3.4. Limitations des essais contrôlés en ce qui concerne les psychothérapies

Persons (68) a critiqué les recommandations de l'AHCP (2) et de l'APA (il s'agissait des recommandations de 1993, mais la mise à jour faite en 2000 (11) n'échappe pas à l'observation) : la prise en compte exclusive des essais randomisés dans un domaine où la recherche est aussi difficile à mettre en œuvre a conduit dans ces deux *guidelines* à sous-estimer le rôle des psychothérapies, notamment chez les patients aux dépressions les plus sévères, et surestimer les associations psychothérapies/médicaments, ce que contredisent de nombreuses études « empiriques » de moindre niveau de preuve. Les essais contrôlés

ont ici de nombreux biais de sélection : minorité de patients, d'où sont exclus notamment ceux qui ont une comorbidité psychiatrique ou somatique, comme le sont beaucoup, sinon la majorité, des patients «habituels », minorité acceptant les règles du tirage au sort, et particulièrement sollicitée pour l'observance du traitement. Les données épidémiologiques montrent que la plupart des déprimés ne sont pas suivis dans un environnement psychiatrique, et donc qu'il serait nécessaire de conduire des essais en dehors de cet environnement. Enfin, les résultats doivent être interprétés avec prudence : des études faites avec 30 ou 40 patients manquent de la puissance statistique suffisante. Quant aux psychothérapies d'inspiration analytique, elles n'existent même pas au regard des essais randomisés... Persons concluait à la nécessité de conduire de nouveaux essais échappant à ces critiques, et d'inclure régulièrement les nouvelles données dans des recommandations écrites par des groupes multidisciplinaires. Les éditoriaux accompagnant cette publication (68) soulignaient cependant que les 2 recommandations analysées prenaient également en compte, notamment de par l'importance des groupes de relecteurs, à la fois les données acquises par les études, mais aussi l'expérience des praticiens.

IV.4. L'électrothérapie convulsivante

L'électrothérapie convulsivante, bien que sortant du cadre de cette recommandation sur la prise en charge ambulatoire du patient déprimé, est un traitement efficace de la dépression. Deux revues systématiques des essais contrôlés randomisés ont montré que l'électrothérapie convulsivante est un traitement efficace de la dépression (12). La première incluait 6 essais et 205 patients, comparant électrothérapie convulsivante *versus* électrothérapie convulsivante simulée (résultat global : *odd-ratio* 3,7, IC 95 % 2,1-6,5). La plus récente (1998) incluait 11 essais supplémentaires publiés entre 1987 et 1998 mais n'a pas fait d'analyse quantitative. Le groupe de travail réuni à l'ANAES en 1997 sur ce sujet (34) concluait que l'électrothérapie convulsivante est efficace à court terme dans les épisodes dépressifs majeurs, que l'épisode soit isolé ou récurrent (*recommandation de grade A*). Son efficacité est comparable, voire supérieure, à celle des antidépresseurs (*grade A*), que ce soit en première intention pour les patients atteints de dépression caractérisée psychotique ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général), ou en deuxième intention en cas d'échec de la pharmacothérapie. En l'état actuel des connaissances, le choix entre électrothérapie convulsivante unilatérale et électrothérapie convulsivante bilatérale peut être argumenté : l'électrothérapie convulsivante bilatérale est plus efficace, mais l'électrothérapie convulsivante unilatérale minimise les risques d'altérations cognitives (34). L'effet adverse le plus fréquemment rencontré est la perte de mémoire, mais c'est un symptôme subjectif difficile à interpréter, probablement en rapport avec la dose et l'électrode utilisée. La nécessité d'un traitement de consolidation s'impose dans les suites d'un traitement par électrothérapie convulsivante (*recommandation de grade A*), soit par médicaments, soit par électrothérapie convulsivante «de consolidation» en raison du taux élevé de rechutes (estimé dans la littérature entre 35 et 80 %) dans l'année qui suit l'électrothérapie convulsivante (34).

IV.5. Stratégies de prise en charge

La sévérité des symptômes cliniques et les préférences du patient sont les deux éléments du choix (*figure 11*). Trois étapes successives peuvent être envisagées : le début de l'épisode, la phase de consolidation, et éventuellement une 3^e étape de traitement préventif des récurrences pour quelques patients, bien qu'aucun médicament n'ait en France d'AMM dans cette indication. Seules les deux premières phases sont l'objet de ce travail. La *figure 11* résume selon l'APA les questions successives permettant un choix thérapeutique progressif en fonction de l'intensité de l'épisode dépressif. La *figure 12* résume la stratégie thérapeutique proposée par le groupe de travail.

Question 1 : une psychothérapie spécifique devrait-elle être envisagée ?

- Dépression légère à modérée : si préférée comme seul traitement ou en association.
- Dépression modérée à sévère : en association avec les médicaments ou l'électrothérapie convulsivante si l'environnement social est favorable et/ou selon les préférences du patient.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 2.

Si non : passer directement à la question 2.



Question 2 : un traitement antidépresseur devrait-il être prescrit ?

- Dépression légère : si préféré comme seul traitement.
- Dépression modérée à sévère : avec ou sans psychothérapie spécifique, à moins qu'une électrothérapie convulsivante ne soit programmée.
- Dépression psychotique : association de médicaments antipsychotiques et d'antidépresseurs, ou l'électrothérapie convulsivante.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 3.

Si non : passer directement à la question 3.



Question 3 : psychothérapie spécifique et traitement antidépresseur devraient-ils être associés ?

- Dépression légère : si le patient préfère un traitement associé, ou réponse antérieure seulement partielle à une seule modalité de traitement, ou faible observance.
- Dépression modérée à sévère : avec implications psychosociales importantes, ou problèmes interpersonnels, troubles de la personnalité, ou faible observance.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 4.

Si non : passer directement à la question 4.



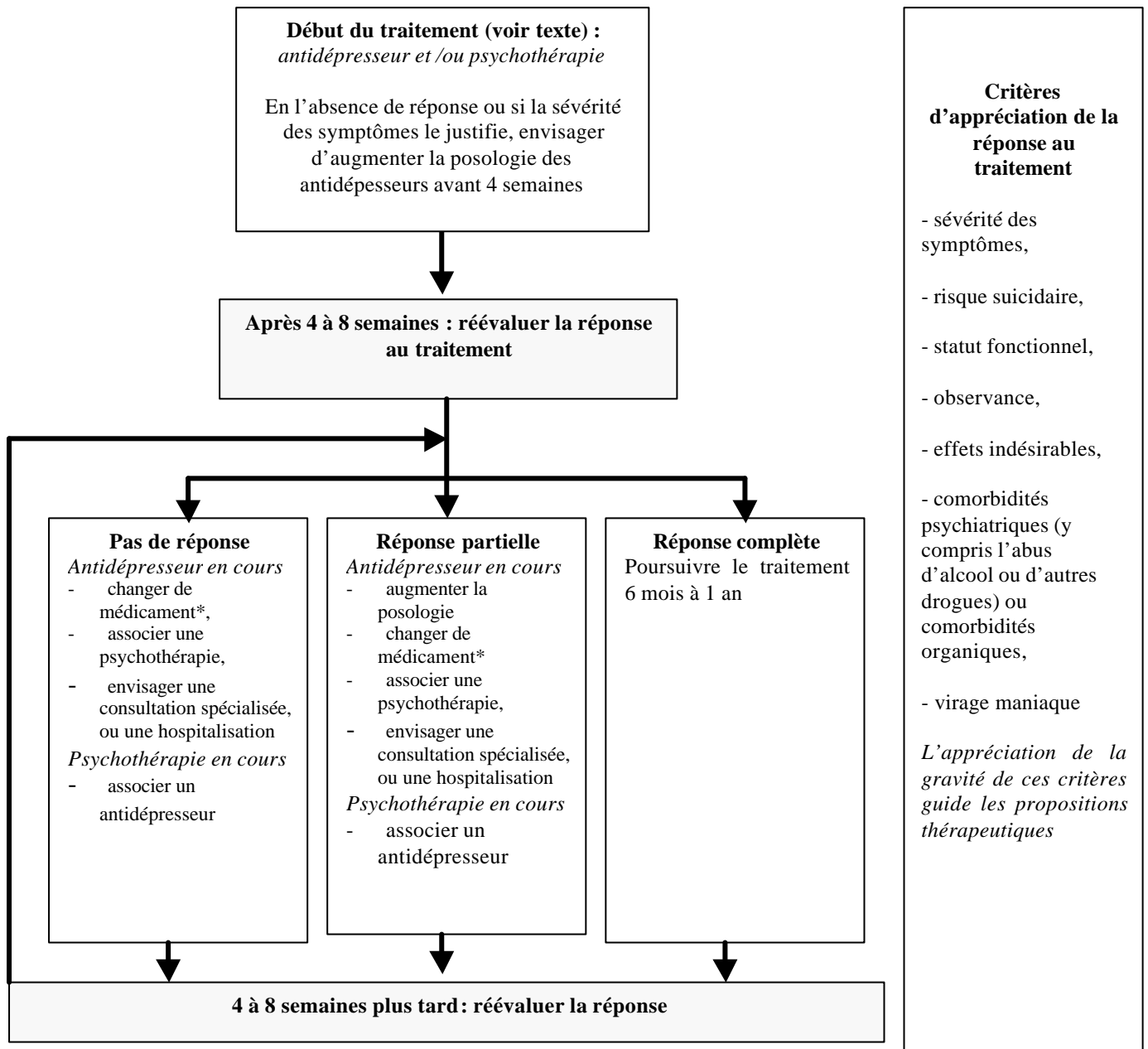
Question 4 : une électrothérapie convulsivante devrait-elle être envisagée ?

- Dépression chronique, modérée à sévère : si le patient préfère, avec ou sans psychothérapie.
- Dépression sévère, ou avec symptômes psychotiques, ou préférence du patient, ou réponse lors d'un traitement antérieur, ou nécessité d'une réponse rapide, ou intolérance au traitement médicamenteux.

Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et prendre en compte d'autres traitements.

Si non : envisager de passer directement à d'autres traitements.

Figure 11. Choix des modalités de traitement de l'épisode dépressif caractérisé (adapté de l'APA, 2000 (11)).



* Choisir soit un antidépresseur d'une autre classe, ou, en cas d'impossibilité, un autre antidépresseur de la même classe.

Figure 12. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé selon la réponse au traitement de première intention.

IV.5.1. Dans les dépressions légères

La préférence du patient est un important facteur décisionnel. Aucun traitement n'a prouvé sa supériorité à long terme.

Une psychothérapie cognitivo-comportementale peut être utilisée seule en traitement initial (*recommandation de grade B*). Les thérapies cognitives ont prouvé une efficacité identique à celle du traitement médicamenteux chez le sujet jeune, mais nécessitent des recherches complémentaires au-delà de 55 ans. Les autres thérapies (psychothérapie interpersonnelle, thérapie par résolution de problèmes, psychothérapie de soutien) sont également efficaces, avec un moindre niveau de preuve (*recommandation de grade C*). Des stress psychosociaux significatifs, des conflits intrapsychiques, des difficultés interpersonnelles, ou des comorbidités sont autant de critères d'un choix préférentiel.

Les antidépresseurs seuls peuvent également être recommandés comme traitement de première intention (*recommandation de grade A*). Des essais de moindre niveau de preuve ont montré l'efficacité du millepertuis dans cette indication (*recommandation de grade C*).

L'association antidépresseurs/psychothérapie n'a pas fait la preuve d'une plus grande efficacité que l'un des deux traitements isolément.

IV.5.2. Dans les dépressions modérées

La prescription d'antidépresseurs a fait la preuve de son efficacité. Il n'y a pas de différence clinique significative entre les différentes classes, en dehors de leurs éventuels effets secondaires. La poursuite du traitement pendant 6 mois à 1 an après obtention d'une rémission clinique réduit le risque de rechute. Le maintien de cette thérapeutique au long cours dans le cas de troubles récurrents (hors du champ de ce travail) diminuerait le risque de récurrence (*recommandations de grade A*). Les antidépresseurs sont recommandés en première intention dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée, quels que soient les facteurs environnementaux (*recommandation de grade A*).

La prise en charge psychothérapique répond aux mêmes recommandations que dans les épisodes d'intensité légère : les études concernent d'ailleurs sur ce point les « troubles dépressifs d'intensité légère à modérée », montrant combien il est difficile de préciser où est la « frontière ». Elles n'ont été présentées séparément dans ce texte que pour insister sur la place indispensable des antidépresseurs dès que l'on quitte la stricte définition des formes « légères ».

IV.5.3. Dans les dépressions sévères

la prescription d'antidépresseurs a fait la preuve de son efficacité (*recommandation de grade A*). Aucun essai n'a comparé antidépresseurs seuls et psychothérapies seules.

L'électrothérapie convulsivante n'entre pas dans le champ de cette recommandation sur la prise en charge de la dépression en ambulatoire. On peut cependant rappeler qu'elle devrait être envisagée pour les patients ayant les symptômes d'un épisode dépressif sévère et une incapacité majeure, ou dans les cas où existent des symptômes psychotiques ou catatoniques (*recommandation de grade A*). Les antidépresseurs peuvent être proposés dans les dépressions modérées à sévères jusqu'à la réalisation de l'électrothérapie convulsivante (*recommandation de grade A*), ou associés aux antipsychotiques et à l'électrothérapie convulsivante dans les formes psychotiques.

L'association antidépresseurs/psychothérapie peut être efficace. Elle est également utile en cas de réponse seulement partielle à un traitement médicamenteux à dose efficace, en cas d'observance insuffisante, en cas de problèmes psychosociaux ou interpersonnels, ou de comorbidités associées (*recommandations de grade C*).

IV.5.4. La fréquence optimale des consultations n'a pas fait l'objet d'études spécifiques

Elle dépend de la sévérité des symptômes. Des études d'intervention ont montré que 2 consultations particulièrement centrées sur l'information concernant les médicaments antidépresseurs aux 2^e et 8^e semaines, associées à une consultation hebdomadaire durant cette période initiale, amélioreraient l'observance et donnaient de meilleurs résultats à court terme (10). Dans une dépression «modérée», on peut proposer le schéma suivant, qui doit être adapté au cas par cas (3, 8, 10) :

- 1^{re} semaine : un contact au moins téléphonique durant la semaine, d'autant plus important en cas de prescription d'imipraminiques, pour discuter des éventuels effets secondaires, une consultation en fin de semaine ;
- 4 à 8 premières semaines : s'il y a amélioration, consultations toutes les 1 à 2 semaines selon la sévérité des symptômes ou le risque de suicide ; si la réponse au traitement est insuffisante : consultations hebdomadaires, voire plus fréquentes s'il y a changement de traitement ou aggravation des symptômes ;
- dans les 4 à 6 mois qui suivent la rémission des symptômes : consultations mensuelles ou bimestrielles, le traitement efficace étant poursuivi à pleine dose.

Il est recommandé, lors de chacune des consultations (10) :

- d'évaluer la réponse au traitement, l'observance, les effets secondaires, et le risque suicidaire (*recommandation de grade C*) ;
- d'informer le patient sur la nature des troubles dépressifs, les effets bénéfiques et secondaires du traitement (*recommandation de grade A*) ;
- de limiter la quantité de médicaments prescrits à la quantité nécessaire au traitement entre deux consultations pour limiter les conséquences somatiques en cas d'absorption massive (*accord professionnel*) ;
- d'augmenter progressivement les doses en cas de prescription d'imipraminiques (ou autres médicaments dont l'effet est dose-dépendant) pour permettre une adaptation aux effets secondaires (*recommandation de grade C*), jusqu'à atteinte de la dose efficace, en général 125 mg ou plus pour la plupart des imipraminiques : la dose de 125 à 150 mg apparaît plus efficace pour les imipraminiques que 75 mg (preuves de niveau 1), et il y a probablement perte de l'efficacité antidépressive au-dessous de 75 mg (preuves de niveau 2). Les doses thérapeutiques sont généralement moins élevées chez le sujet âgé.

Le groupe de travail ne s'est pas prononcé sur la nécessité d'augmenter la dose prescrite jusqu'à la dose efficace «théorique» en cas de réponse à une dose inférieure. Chaque patient est trop «particulier» pour qu'une recommandation générale soit proposée.

IV.5.5. Que faire en cas de non-réponse au traitement ?

Le précédent texte de l'ANDEM (1) notait que 2 mois en moyenne sont nécessaires pour obtenir une disparition des symptômes dépressifs : « *deux tiers des patients ont une amélioration de 50 % des symptômes au bout de 6 à 8 semaines* ». Mais un tel délai peut être difficile pour des patients suivis en ambulatoire. « *Un minimum de 2 à 3 semaines de traitement à posologie active est nécessaire avant de conclure à une inefficacité et d'envisager un changement thérapeutique (sauf en cas d'aggravation).* »

Poser la question d'une non-réponse suppose que le diagnostic d'épisode dépressif est correct, que le traitement a été prescrit à dose suffisante, et suffisamment longtemps, avec une bonne observance de la part du patient.

L'utilisation d'outils systématisés, tels que les échelles d'Hamilton ou autres (*tableau 28*), permettrait une évaluation « objective », mais n'est pas de pratique courante. L'évaluation de la réponse est donc habituellement fondée sur l'impression clinique globale. Aucune étude ne mentionne de critères consensuels qui permettent de définir la résistance à un traitement antidépresseur : certains cliniciens se réfèrent au nombre de traitements antidépresseurs essayés, d'autres à la « qualité » de la réponse thérapeutique (persistance ou non de symptômes), ou à la durée de l'essai thérapeutique. Crismon et al. (8) proposent une définition basée sur l'appréciation de la sévérité des symptômes mesurés par le score d'Hamilton : il y a rémission lorsque l'amélioration globale est ≥ 75 %, réponse entre 50 et 74 %, réponse partielle entre 25 et 49 %, et non-réponse à moins de 25 % d'amélioration. Cette appréciation est l'un des critères décisionnels pour passer d'une étape à l'étape suivante du traitement, l'autre critère étant l'appréciation de la tolérance médicamenteuse. La stratégie à utiliser a été développée précédemment : augmentation des doses d'antidépresseurs pour ceux dont l'action est dose-dépendante (voir paragraphe IV.1.4) (*recommandation de grade A*), changement de médicament (*recommandation de grade C*), adjonction de sels de lithium, de tri-iodothyronine (*recommandation de grade A*), électrothérapie convulsivante (*recommandation de grade C*), et association avec une psychothérapie (*recommandation de grade C*).

Un grand nombre de patients sélectionnés dans les études contrôlées répondent au traitement médicamenteux de première intention. Ces études n'ont donc pas pu fournir de données suffisantes quant à d'éventuels traitements médicamenteux de seconde intention. Le choix d'un traitement de seconde intention en cas de résistance au médicament initialement prescrit repose de ce fait sur l'expérience et la pratique de chacun. Selon les recommandations de l'APA (11), l'adjonction de carbonate de lithium peut être utile chez plus de 50 % des patients non répondeurs, et est habituellement bien tolérée. Des stabilisateurs de l'humeur tels que la carbamazépine ou l'acide valproïque, la supplémentation en tri-iodothyronine, même chez les patients euthyroïdiens, ont amélioré la réponse au traitement dans quelques épisodes dépressifs résistants à la thérapeutique.

Les causes organiques (troubles vasculaires, maladie dégénérative, troubles endocriniens) ou psychologiques (environnement défavorable, troubles de la personnalité), la prise de certains médicaments ou d'alcool, peuvent expliquer une non-réponse ou une réponse partielle au traitement. Elles doivent être recherchées systématiquement (voir question II).

IV.5.6. L'arrêt du traitement

Dans le cas d'un épisode dépressif isolé, l'arrêt du traitement médicamenteux peut être discuté seulement 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique afin de réduire les risques de rechute ou de récurrence (*recommandation de grade A*). Cet arrêt doit être progressif, en réduisant la dose quotidienne au maximum de 25 % chaque semaine, sur une période qui peut aller jusqu'à 2 à 3 mois (1, 3, 8, 11). Toute réapparition des symptômes nécessite une reprise du traitement à pleine dose, selon les schémas indiqués précédemment. Il ne faut cependant pas confondre les symptômes de l'arrêt du traitement avec ceux d'une rechute, qu'ils peuvent masquer : perturbations de l'humeur, perte d'énergie, de sommeil, ou d'appétit... Le risque maximum de rechute se situant dans les 6 à 8 mois qui suivent, le patient doit être revu durant cette période tous les 2 à 3 mois. Lorsqu'une électrothérapie convulsivante a été utilisée, il est recommandé de maintenir au long cours un traitement antidépresseur, en utilisant préférentiellement un antidépresseur qui n'a pas encore été prescrit à ce patient, ou pour lequel une réponse a été obtenue lors d'un épisode antérieur, ou en association à des sels de lithium.

Le traitement médicamenteux n'est que l'une des facettes de l'approche thérapeutique : les besoins psychosociaux du patient, envisagés précédemment, doivent être évalués pendant toute la durée de la prise en charge médicamenteuse.

Les indications et modalités de poursuite au long cours du traitement antidépresseur ne sont pas l'objet de ce travail.

IV.5.7. Les associations médicamenteuses

L'existence de troubles anxieux ou d'un risque suicidaire justifie dans les premiers jours de traitement l'association d'anxiolytiques, comme celle d'une insomnie la prescription d'hypnotiques. Ces associations doivent être limitées dans le temps afin d'éviter tout risque de dépendance. Le risque d'hypotension orthostatique et d'apnées du sommeil doit être pris en considération chez le sujet âgé.

La coprescription de neuroleptiques est justifiée (*accord professionnel*) dans les dépressions complexes (dépressions délirantes, dépressions avec éléments psychotiques, et dépressions sur des personnalités limites). L'association d'un neuroleptique sédatif à doses modérées peut être indiquée dans les formes sévères de dépression afin de diminuer le risque de passage à l'acte suicidaire en début de traitement antidépresseur (1) (*accord professionnel*).

V. COMMENT AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DÉPRIMÉS ?

La prise en charge d'un épisode dépressif « isolé » conditionne probablement l'avenir : 50 % des patients récidiveront au cours de leur vie, 70 à 80 % lorsqu'ils en ont fait 2, et 15 à 20 % des dépressions deviendront chroniques (10). La perception des troubles dépressifs par le patient lui-même, ses possibilités d'accès aux soins, la reconnaissance de l'état dépressif par le médecin, les options thérapeutiques prises et leur observance sont en cause.

V.1. Les patients

Le premier point est celui d'une meilleure information du grand public : peu de travaux ont porté sur l'impact de cette information. Ceux du comité suédois pour la prévention et le traitement de la dépression ont cependant montré que cette information associée à une formation spécifique des médecins généralistes pouvait avoir un impact considérable sur la reconnaissance, le traitement, et le coût économique de la dépression (expérience de Götland, paragraphe I.2).

The Defeat Depression Campaign en Grande-Bretagne entre 1992 et 1996, organisée à l'initiative du *Royal College of Psychiatrists* et du *Royal College of General Practitioners*, répondait comme le programme de Götland à des objectifs à la fois d'information du grand public et de sensibilisation des médecins généralistes (69). Les résultats sont encourageants : la dépression est considérée de plus en plus comme une « maladie » dont tout le monde peut souffrir un jour ou l'autre, dont le traitement ne se résume plus à un simple « conseil » auprès du médecin, mais fait aussi appel à la prescription d'antidépresseurs pour lesquels le nombre de ceux qui pensent encore qu'il existe un risque de dépendance diminue. Les résultats du *National Depression Screening Day* organisé aux États-Unis depuis 1991, soutenu par l'APA, montrent qu'une telle campagne de dépistage identifie environ 30 % de sujets déprimés sans contact professionnel antérieur, dont la moitié poursuivront leur démarche par un suivi de leur trouble (70).

Le patient déprimé consulte souvent en première intention pour des troubles somatiques. Dans une récente étude de l'OMS (71) dans 15 centres de médecine générale d'Amérique, d'Europe, du Moyen-Orient, et d'Asie, 1 146 patients consultant pour symptômes somatiques et présentant des critères de dépression ont été analysés. La somatisation était un mode de présentation de la dépression au praticien, soit parce que le trouble dépressif amplifiait les symptômes somatiques, soit parce que le patient ne pouvait exprimer ou niait l'existence du trouble psychologique. Les importantes variations de fréquence constatées selon les centres (de 45 % des patients à Paris à 95 % à Ankara) semblaient plus liées à l'existence ou non d'une relation médicale personnalisée qu'à des facteurs socioculturels, géographiques, ou économiques. Deux autres études britanniques ont confirmé ces données. Selon Kessler (72), l'explication que les patients donnent de leurs symptômes influence la reconnaissance de la dépression. Lorsque le patient « explique » ses troubles par une émotion, une anémie, un surmenage, etc., la dépression ou l'anxiété sont bien plus souvent méconnues (85 % des cas *versus* 38 %). Une étude anglaise (73) a tenté d'expliquer pourquoi les patients ne parlent pas de leurs problèmes psychologiques :

1 085 patients de plus de 18 ans ont rempli un questionnaire de dépistage des troubles psychologiques. Sur les 258 qui avaient un score perturbé, 83 ont été interviewés, dont 64 n'avaient pas fait mention de leurs problèmes au médecin. Trois raisons principales étaient données : le sentiment de pouvoir s'en tirer seul (36 %), une gêne à parler du problème, ou la crainte d'ennuyer leur médecin (45 %), une réticence liée au comportement passé ou présent de généralistes (19 %). D'autres raisons étaient données : le problème du temps que cela aurait pris (48 %), le sentiment que le médecin n'y pouvait rien (39 %), que ce n'était pas son travail (11 %).

Amélioration de l'information du grand public en premier point, repérage des symptômes « cachés » derrière une somatisation ensuite, le troisième point est celui de l'amélioration de l'observance. L'information du patient et de sa famille sur la dépression, les traitements, les résultats à en attendre, les effets secondaires potentiels, l'améliore. Une étude contrôlée (en simple insu) anglaise (74) a comparé en 1999 l'observance d'un traitement par imipraminiques avec et sans ce conseil : après 12 semaines, 63 % des patients du groupe « conseil » continuent leur traitement pour 39 % des patients du groupe témoin (OR 2,7 ; IC 95 % : 1,6-4,8). La remise de documents écrits n'a pas d'influence. Cependant, le bénéfice clinique attendu n'est constaté que chez les patients recevant des doses quotidiennes d'imipraminiques ≥ 75 mg, ceux qui souffrent des dépressions classées comme les plus sévères.

V.2. Les médecins

V.2.1. Repérage des patients déprimés

Selon les données épidémiologiques présentées en introduction, on peut retenir comme base minimale que 5 à 10 % des patients consultant en soins primaires présentent les critères d'une dépression caractérisée. Malgré cette forte prévalence, le diagnostic n'est pas fait dans 35 à 50 % des cas. L'utilisation des critères diagnostiques tels qu'ils ont été définis précédemment ne peut se concevoir en médecine générale qu'après repérage des patients « à risque dépressif » parmi ceux qui consultent quotidiennement. Si le diagnostic est insuffisamment posé, c'est en raison de nombreuses explications : côté patient, le déni, conscient ou inconscient, d'une pathologie encore « stigmatisée » et non reconnue, côté médecin, le manque de compétence ou de temps pour détecter la dépression, le piège des symptômes somatiques avancés par le patient, l'impression que les difficultés perçues sont compréhensibles dans le contexte. Améliorer la détection de la dépression est une étape nécessaire pour en arriver au diagnostic et au traitement approprié.

— *Les critères de la CIM-10 ou du DSM-IV sont essentiels au diagnostic mais ne sont pas utilisés dans les conditions pratiques de l'exercice de la médecine générale*

On peut le regretter, mais c'est essentiellement dû au fait que la demande de soins en médecine générale ne fait pas, le plus souvent, référence explicite à des symptômes dépressifs francs. De nombreux états morbides fréquents en médecine générale ne répondent pas aux critères du DSM-IV : les somatisations ou les dépressions masquées en ont disparu, de nombreux troubles anxieux ou dépressifs qui constituent des états intermédiaires entre le « normal » et le « pathologique » se présentent sous forme de

tableaux incomplets en médecine générale, parfois sous forme brève, mal caractérisée, ou au pronostic incertain. Dans une enquête du réseau-sentinelles aquitain (un jour en juin, un jour en décembre 1995), Maurice-Tison (75) a démontré l'intérêt de l'utilisation systématique de critères diagnostiques précis évoquant le syndrome dépressif permettant un repérage plus efficace des différents syndromes dépressifs et la mise en place des traitements adaptés. L'étude citée précédemment de l'OMS (71, 76) confirmait que le diagnostic de dépression est fréquemment méconnu en médecine générale.

De nombreuses études ont proposé différentes « échelles » ou questionnaires (d'évaluation par les « interviewers » ou d'auto-évaluation) utiles pour la recherche en population générale, mais plus sophistiqués encore que les critères de la CIM ou du DSM dont ils sont issus. Le tableau 28 (adapté de Clarkson, 1998 (77)) présente les plus courants, tels qu'on les retrouve dans la majorité des études. Leur utilisation en routine est exclue dans l'exercice habituel des soins primaires.

Tableau 28. Composition et propriétés des échelles les plus courantes d'évaluation et auto-évaluation de la dépression d'après Clarkson, 1998 (77).

Dénomination		Nombre d'items
<i>Beck Depression Inventory</i> (BDI-21)	1961	21 (diverses versions courtes)
<i>Zung Self-Rating Depression Scale</i> (SDS)	1965	20
<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (HDRS)	1969	17
<i>Wakefield Inventory</i> (WSADI)	1971	les 10 plus fréquents de la SDS
<i>Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale</i> (CES-D)	1977	20
<i>Carroll Self-Rating Scale</i> (CRS)	1981	52
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HAD)	1983	2 sous-échelles (dépression et anxiété)
<i>Inventory to Diagnose Depression</i> (IDD)	1986	22 x 5
<i>Screening For Depression Questionnaire</i> (SDQ)	1987	les 9 items du DSM-III /ICD IX
<i>Depression Screening Instrument</i> (DSI)	1989	16

— *Peut-on repérer « simplement » les troubles dépressifs au cours d'une consultation courante de médecine générale ?*

Whooley (78) a posé à 536 patients consécutifs (après exclusion des maniaques et des schizophréniques) âgés de 21 à 89 ans des services d'urgence d'une clinique de San Francisco 2 questions : « *au cours du dernier mois, vous êtes-vous souvent senti abattu, déprimé, ou désespéré ? Et, avez-vous souvent ressenti peu d'intérêt ou de plaisir à faire quoi que ce soit ?* » Ces 2 questions simples sont en fait les 2 critères obligatoires de la dépression selon la CIM-10 appliquée aux soins primaires (79). Le diagnostic de dépression a été posé chez 97 patients (prévalence 18,1 %) par interview structuré (*Diagnostic Interview Schedule* (DIS) du *National Institute of Mental Health*) dont la sensibilité est de 80 % et la spécificité de 84 % par rapport au DSM-III-R. Une réponse positive aux 2 questions avait une sensibilité de 96% (IC 95 % : 90-99 %), mais une spécificité de 57 % seulement (IC 95% : 53-62 %) : près de la moitié des patients qui

répondaient positivement aux 2 questions n'étaient pas déprimés, alors qu'une réponse négative aux 2 questions rendait fortement improbable le diagnostic de dépression. Il s'agit donc seulement d'un test de repérage, nécessitant un bilan complémentaire en cas de positivité, et n'excluant pas la vigilance en cas de négativité...

Brody (80) a proposé de compléter ce test par une évaluation des patients « positifs » sur 4 items selon l'acronyme SALSA : *Sleep disturbance, Anhedonia, Low Self-esteem et Appetite change*, en insistant sur le fait que l'anhédonie est retrouvée à la fois dans le test de dépistage (le PRIME-D) et l'évaluation. L'étude a été conduite chez 1 000 patients de médecine générale sélectionnés par tirage au sort dans 4 cliniques de soins primaires aux États-Unis. Les auteurs appréciaient chez tous ces patients divers éléments : statut fonctionnel et bien-être, arrêts de travail, symptômes somatiques, sévérité de la dépression, idées suicidaires, consultations médicales, difficultés de la relation médecin-malade. 325 patients ont répondu positivement au PRIME-D, dont 165 (51 %, ou 16,5 % du total) avaient 2 réponses positives ou plus aux 4 questions complémentaires et parmi ces 165, 115 (35 % des 325 ou 11,5 % du total) répondaient aux critères de dépression caractérisée selon le DSM-IV. La réponse positive à 2 questions avait une excellente sensibilité, puisque 112 (97,4 %) patients déprimés étaient identifiés. Les 53 autres patients de ce groupe étaient « non déprimés » selon le DSM-IV, mais avaient des symptômes associés incitant à les suivre tout particulièrement, même s'il ne s'agissait pas de dépression vraie. Les auteurs insistent sur la nécessité de prendre en compte les dépressions secondaires à un deuil ou un événement traumatisant, à l'alcoolisme, et d'interroger sur les idées suicidaires, présentes dans cette étude chez près d'un quart des patients avec 3 ou 4 réponses positives.

Le groupe international de consensus sur la dépression et l'anxiété (6) a proposé la même démarche. Le plus souvent, des symptômes psychiatriques ou somatiques associés compliquent en médecine générale la présentation clinique des dépressions caractérisées, rendant le diagnostic plus difficile. Le groupe de travail a suggéré de retenir en repérage de la dépression 2 questions, qui sont proches de celles de Whooley (78) : « avez-vous perdu tout intérêt et plaisir pour la plupart des choses qui vous plaisent habituellement ? », et « avez-vous perdu votre entrain, ou vous sentez-vous inexplicablement fatigué ? » (ou « vous sentez-vous triste ou déprimé ? »). Anderson (10) recommandait en 2000 la même démarche. Selon les conclusions du groupe de consensus cité (6), le repérage systématique de la dépression est un problème préoccupant chez les jeunes adultes : le taux de dépressions augmente actuellement chez les sujets de moins de 25 ans (particulièrement les jeunes hommes), ainsi que le taux de suicides et de tentatives de suicide. Le taux de reconnaissance et de diagnostic est moindre chez ces jeunes adultes, moins suspects a priori de dépression, alors que le risque suicidaire, celui de récurrences avec symptômes résiduels entre chaque épisode est plus élevé dans ce groupe d'âge sans traitement rapide et efficace.

Enfin, l'équipe française du CEMKA-EVAL a élaboré un test de repérage de la dépression en médecine générale (81) à partir des données de la cohorte GAZEL. Le diagnostic de dépression était fait par questionnaire MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) sur un échantillon de 1 100 patients de la cohorte. Par rapport à l'objectif de ce travail - l'établissement d'un test simple et utilisable en médecine générale - un indicateur à 4 variables paraissait le plus intéressant, avec une sensibilité de 82,5 % et une spécificité de 54,6 % du dépistage en cas de réponse positive à l'une des 4 questions suivantes, qui recoupent celles de Whooley (78) et de Brody (80) : « avez-vous des troubles du sommeil ? Vous sentez-vous tout le temps fatigué ? Vous sentez-vous nerveux, tendu ? Avez-vous du mal à faire face aux événements ? » Dans cette étude, 83 % des personnes déprimées selon le MINI, mais non prises en charge de façon spécifique, auraient été dépistées par le test...

De tels outils semblent adaptés aux conditions d'exercice de la médecine générale, et notamment au temps disponible durant une consultation. Il ne s'agit que de tests de dépistage, avec les avantages et inconvénients de toute méthode de dépistage, notamment les faux négatifs : un test négatif ne doit pas faire éliminer systématiquement le diagnostic de dépression. Mais ils aident à structurer la consultation et facilitent le repérage de la dépression malgré les obstacles dus au médecin lui-même, par manque de temps, de formation, d'intérêt, ou au patient qui « somatise » pour ne pas aborder ces problèmes dont il pense, consciemment ou non, qu'ils ne concernent pas le médecin. Ils ne se substituent pas à l'analyse clinique habituelle, ni aux critères diagnostiques indispensables. Ils apporteraient une réponse possible à la difficile question du sous-diagnostic de la dépression en médecine générale. Il reste à les valider par de larges études en population générale.

— *Quelles sont les conséquences réelles de la non-détection de certaines dépressions en médecine générale ?*

Les données des études suggèrent que l'amélioration du dépistage de la dépression en médecine générale exigerait plus d'attention envers des dépressions moins sévères, chez des patients peu invalidés : il n'est pas évident que ces patients accepteraient leur diagnostic et adhèreraient au traitement. La question de savoir s'il faut traiter systématiquement tous les patients consultant en médecine générale et répondant aux critères des troubles dépressifs caractérisés du DSM-IV mérite d'être posée...

Plusieurs études de cohortes américaines (82, 83), suisse (84), anglaise (85) ont rapporté les mêmes conclusions : les dépressions « ignorées » en médecine générale sont moins sévères et invalidantes. Les patients déprimés non détectés ne sont pas les mêmes que ceux qui sont détectés : leurs symptômes sont moins sévères, les gênent moins dans la vie courante. Ces constantes ne sont pas spécifiques aux sociétés occidentales, comme le montre l'étude de l'OMS signalée précédemment (71, 76) : les malades étaient soignés librement par leur généraliste. Ils étaient répartis en 4 groupes selon qu'ils recevaient des antidépresseurs [85], des sédatifs [71], aucun psychoactif [161] ou n'avaient pas été reconnus comme déprimés [323]. L'objectif était de comparer l'état initial, à 3 mois et à 1

an selon que la dépression était reconnue ou non, et selon les modalités de traitement. Les résultats montrent peu ou pas de différence entre les groupes.

- Les dépressions non reconnues étaient initialement moins sévères : moins de symptômes de dépression, troubles plus récents, moins d'idées suicidaires. À 1 an, le taux d'amélioration était sensiblement le même dans les deux groupes dépressions reconnues/non reconnues, et 48 % gardaient des signes dépressifs ou psychiques.
- Les dépressions non traitées avec des psychotropes étaient moins sévères : score plus bas, moins de symptômes, mais autant de jours d'incapacité. À 1 an les résultats entre les deux groupes étaient similaires.
- Initialement, les deux groupes traités soit par antidépresseurs, soit par sédatifs, étaient comparables notamment en termes de sévérité. À 3 mois, le groupe antidépresseurs avait significativement moins de symptômes et d'idées suicidaires ; il n'y avait pas de différence pour les jours d'incapacité. À 1 an les différences avaient disparu, et 60 % des malades avaient encore des troubles dépressifs ou psychiques.

Ces résultats sont confirmés par plusieurs études contrôlées randomisées en médecine générale. Une étude anglaise (86) a montré qu'une meilleure détection des troubles dépressifs améliorerait modestement le pronostic à court terme, mais pas à moyen (6 mois) et long terme (1 an). La découverte précoce de la dépression serait seulement un marqueur de sa sévérité. Dans les mêmes conditions de population consultant en soins primaires, une autre étude randomisée en Hollande et aux États-Unis (87) a défini les caractéristiques des « faux négatifs » : il s'agissait de patients plus jeunes, plus souvent bien insérés dans leur milieu de travail, exprimant plutôt une plainte somatique, avec moins de consultations et une estimation plus positive de leur état de santé que les autres déprimés. Une étude américaine (88) portant sur un échantillon tiré au sort parmi les 1 580 patients de 50 médecins généralistes a de même relativisé l'importance d'une détection précoce et exhaustive des troubles dépressifs en soins primaires. Selon ses auteurs, les résultats recourent ceux de travaux précédents. Dans cette étude il est montré que les médecins généralistes détectaient un peu plus du tiers des troubles dépressifs de leurs patients, mais plus de 7 dépressions sévères sur 10, les dépressions non détectées étant les plus légères, associées à une moindre détresse psychologique et à un meilleur statut fonctionnel. La présence d'une anxiété coexistante facilite la détection des troubles dépressifs. En l'absence d'études épidémiologiques spécifiques montrant les bénéfices thérapeutiques de traitements initiés à la suite d'un dépistage systématique de la dépression, il ne peut être conclu que le fait que ces patients déprimés sont sous-diagnostiqués et sous-traités dans le réseau de soins primaires atteste d'une mauvaise qualité des soins. Une simple prise en charge psychologique dans le cadre de la relation clinique habituelle est sans doute suffisante dans de nombreux cas de dépressions légères répondant cependant aux critères du DSM-IV.

Une étude de cohorte américaine (89) ainsi que l'étude suisse déjà citée (84) contredisent cependant au moins partiellement ces conclusions optimistes. L'étude américaine a été menée par enquête téléphonique randomisée sur un échantillon de population générale de plus de 11 000 habitants de l'Arkansas, chez lesquels les enquêteurs ont finalement sélectionné 162 patients présentant les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé, parmi lesquels 98 n'avaient jamais été traités pour dépression, et ont consulté une ou plusieurs fois en médecine générale dans les 6 mois suivants. Mais le diagnostic de dépression n'était toujours pas posé 1 fois sur 3 un an plus tard, alors que près de la moitié de ces déprimés non diagnostiqués développaient des idées suicidaires, et avaient toujours plus de 5 des plus courants symptômes dépressifs. Les conclusions de l'étude de la cohorte de Zurich (84) sont plus nuancées mais Angst note que les dépressions reconnues et traitées, bien que plus sévères au moment du diagnostic, ont un meilleur résultat à 1 an que les dépressions non diagnostiquées. Le problème du repérage des populations à risque et du diagnostic de la dépression est bien au premier plan, mais l'étude de l'évolution spontanée des dépressions est surtout faite d'incertitudes.

V.2.2. La communication du médecin influence la reconnaissance de la dépression

Une étude américaine (90) a utilisé des « patients standardisés » simulant une dépression légère. 59 généralistes (avec leur accord, mais sans savoir quand) ont reçu deux de ces « patients ». 73 % ont reconnu la dépression. Ils posaient deux fois plus de questions sur sentiments et émotions que ceux qui ne reconnaissaient pas la dépression (1,9 % de la durée totale *versus* 0,9 % pour les sentiments, $p = 0,017$; 2,7 % pour les sentiments *versus* 1,3 %, $p = 0,003$). Les rôles du patient et du médecin, les idées que les uns se font des autres, apparaissent ainsi largement intriqués dans les explications de la non-reconnaissance de la dépression : le patient utilise la somatisation, parfois bien réelle, comme « ticket d'accès au système de soins », exprime difficilement ses affects, (se) donne une explication « rassurante », a le sentiment que ce n'est pas le rôle du médecin, ou qu'il n'a pas grand moyen d'action, parfois craint la prescription de psychotropes (91). En revanche, les données socioculturelles, souvent invoquées, semblent moins importantes. Le médecin manque de temps, aborde difficilement ou avec réticence les problèmes psychologiques, a parfois un comportement qui fait penser au patient qu'il rejette ces aspects. L'amélioration de la relation médecin-patient nécessite une meilleure formation dans ce domaine, mais aussi la création et l'utilisation d'outils adaptés aux contraintes de la consultation du généraliste.

À partir d'une analyse (non systématique) de la littérature, Docherty (92) a résumé les difficultés à reconnaître la dépression en médecine générale (tableau 29).

Tableau 29. Difficultés à reconnaître la dépression en médecine générale d'après Docherty, 1997 (92).

Liées au patient

Absence de prise de conscience des troubles (-)

Présentation clinique :

maladie physique associée (-)

symptômes physiques (-)

plaintes somatiques (-)

Caractères de la dépression :

degré de sévérité (+)

capacité à distinguer la qualité de l'humeur (+)

Sentiments de honte/culpabilité/désespoir/incurabilité (-)

Liées au médecin

Connaissance et stages pratiques antérieurs sur la dépression (+)

Croyances sur :

efficacité des traitements (+)

confiance personnelle pour prendre en charge une dépression (+)

nécessité de recueillir des informations pour établir le diagnostic d'une dépression (+)

Attitudes :

à l'aise sur les sujets psychologiques (+)

disponibilité en temps pour prendre en charge les problèmes psychologiques (+)

considère que le traitement des troubles mentaux fait partie de ses responsabilités (+)

considère le patient comme coupable de sa dépression (-)

considère que le patient a de bonnes raisons d'être déprimé (-)

Savoir-faire :

questions systématiques pour établir le diagnostic de la dépression (+)

questionnement direct sur le thème de la dépression (+)

perception adéquate des signes non verbaux de détresse émotionnelle (+)

(+) favorise la reconnaissance (-) empêche la reconnaissance d'une dépression.

V.2.3. Une mise en œuvre plus rationnelle des traitements antidépresseurs est indispensable

— *Les dépressions d'intensité légère ont une réponse au placebo élevée, et peut-être une moindre réponse à la chimiothérapie*

Elles peuvent être traitées par une prise en charge clinique simple comportant une psychothérapie de soutien, ou une approche plus spécifique dans le cadre des psychothérapies ayant fait leurs preuves dans les troubles dépressifs. La prescription d'antidépresseurs n'est sans doute pas la meilleure réponse dans ce cas, mais la pratique usuelle du «soutien psychologique » en soins primaires, quel que soit le nom donné à cette relation d'aide, nécessite une formation initiale encore actuellement très succincte dans ce domaine, et une orientation concertée de la formation continue. La relation médecin-malade, particulièrement quand ce malade est déprimé, nécessite une compétence spécifique acquise et entretenue.

— *Les dépressions d'intensité modérée demandent une chimiothérapie associée à une prise en charge psychothérapique*

Les données sont difficiles à interpréter dans une pathologie où il y a 25 à 30 % d'évolution bénéfique, parfois nettement plus, sous placebo, alors que selon les méta-analyses sur lesquelles s'appuient les recommandations américaines sur le traitement de la dépression en soins primaires (2), le pourcentage de patients déprimés ayant récupéré après 12 semaines est de 47 % avec les ISRS, 55% après psychothérapie comportementale, 47 % après psychothérapie cognitive, et 35 à 54 % par diverses interventions combinées... Par ailleurs, le défaut d'observance et des durées trop brèves de traitement peuvent expliquer la similitude des résultats traités-non traités à 1 an. Même si les résultats à court terme sont peu différents chez des patients ayant des dépressions modérées, la connaissance et l'application des recommandations sont d'autant plus nécessaires que la consommation d'antidépresseurs dans notre pays a récemment augmenté rapidement. Cependant, dans une étude pharmaco-épidémiologique réalisée en 1994-95 (93) auprès d'un échantillon représentatif d'utilisateurs d'antidépresseurs en population générale, il était montré que les antidépresseurs sont parfois utilisés dans des troubles non caractérisés, mais que globalement, avec 3 % de consommateurs, la population de sujets traités par antidépresseurs est inférieure à celle des patients souffrant, en population générale, de dépression (au moins 5 % selon les données épidémiologiques, qui confortent toutes au moins cette fourchette « basse »).

La « psychothérapie de soutien » est-elle partie intégrante des soins habituels du généraliste ? Le groupe de travail a fait le constat de divergences d'interprétation sur ce point : pour les uns, le terme même de « psychothérapie » sous-entend une formation spécifique, un cadre spécifique, et une technique particulière, exercée par un « psychothérapeute » habilité à cet effet. Pour les autres, la relation médecin-malade en médecine générale inclut la pratique d'une réelle « psychothérapie de soutien » dont le médecin acquiert progressivement la compétence au fil de son expérience et de sa formation continue... Dans le cadre de cette recommandation, c'est la particularité du trouble dépressif qui conditionne la qualité requise de la relation médecin-malade, et qui exige l'acquisition d'une compétence particulière. Les études anglaises (94, 95) soulignaient d'ailleurs la difficulté de définir ce que sont les « soins usuels » en médecine générale, tant ils sont variables d'un médecin à l'autre, et d'un malade à l'autre. Il a été dit dans le paragraphe précédent combien la mise en œuvre en pratique courante de médecine générale d'un tel « soutien psychologique » nécessitait une remise en question de la formation initiale et une incitation en matière de priorités de formation continue. Cela paraît essentiel pour les 7 patients dépressifs sur 10 suivis en médecine générale qui ne voudront pas — et de toute façon, dans le système de santé français tel que nous le connaissons, ne pourront pas — consulter un psychologue ou un psychiatre.

Des études nordiques et anglaises abondent dans ce sens. L'étude contrôlée norvégienne NORDEP (96) a conclu que l'efficacité d'un traitement associant médicaments et soutien psychologique (dans les conditions de l'étude) était à 24 semaines comparable à celle de la prise en charge par psychiatres ou psychologues, et donc offrait une alternative convenable pour les troubles dépressifs légers à modérés. Une étude contrôlée anglaise

(94) a comparé 3 modes de prise en charge en médecine générale : soins habituels par le médecin généraliste, psychothérapie brève par des psychothérapeutes qualifiés de type « conseil » non directif ou thérapie cognitivo-comportementale, actuellement largement diffusées en médecine générale en Grande-Bretagne. L'étude a montré qu'elles apportent une amélioration plus rapide des patients déprimés, quelle que soit la méthode, mais les résultats à moyen terme ont confirmé l'hypothèse de base de l'essai : il n'y avait pas de différence clinique significative entre les 3 méthodes, ni d'ailleurs de différences coûts/efficacité de ces interventions. Une autre étude contrôlée anglaise (55) a montré qu'une psychothérapie utilisable en médecine générale, bien que demandant du temps, donnait des résultats à 1 an identiques à un traitement par ISRS ou combinant intervention psychologique et ISRS, dans des dépressions modérées. Une revue systématique de la *Cochrane Library* (95) a recherché tous les essais contrôlés publiés depuis 1966 en soins primaires comparant les « soins usuels » à une activité plus structurée de « conseil ». Au total, 4 essais seulement ont été retenus, incluant 678 participants. Les patients étaient significativement mieux à court terme dans le groupe « conseil » que dans le groupe « soins usuels », et plus satisfaits de leur prise en charge (différence moyenne - 0,30, IC 95 % : - 0,49 à - 0,11), mais les résultats à moyen terme sont identiques.

— *Les dépressions les plus sévères relèvent d'un traitement médicamenteux, associé ou non à une psychothérapie...*

... mais parmi les patients ayant un mauvais pronostic à court terme, certains ont reçu un traitement à dose ou durée insuffisante (97). Il y a donc là un réel problème de connaissance et de mise en pratique des recommandations dans ce domaine.

Une synthèse des études randomisées indexées sur *MEDLINE* de 1985 à 1995 (98) a proposé 7 critères indispensables à la prise en charge de la dépression en soins primaires (tableau 30) hiérarchisés en « *must do* » et « *should do* » qui pourraient être le support d'audits de pratiques dans ce domaine.

Tableau 30. Critères de qualité de la prise en charge de la dépression en soins primaires d'après Khunti, 1998 (98).

Critères « <i>must do</i> »
1. Les données du dossier médical montrent que le diagnostic de dépression est correct.
2. Les données du dossier médical montrent que le risque suicidaire a été évalué.
3. Les patients ayant un épisode dépressif majeur sont traités par antidépresseurs et/ou psychothérapie.
4. Les antidépresseurs ont été prescrits à dose efficace.
5. Le traitement médicamenteux a été poursuivi au moins 4 mois après rémission de l'épisode dépressif*.
Critères « <i>should do</i> »
1. Au début du traitement, le patient a été revu avant 3 semaines, et le risque suicidaire réévalué. Les patients qui ont totalement répondu au traitement initial ont été revus ensuite au moins une fois par mois durant la période de maintien du traitement.

* Il a été redit dans cette recommandation que la durée prévisible est plutôt de l'ordre de 6 mois à 1 an.

V.2.4. Une meilleure coordination généraliste/psychiatre

La prise en charge de la dépression est améliorée au moins à court terme par une étroite collaboration entre le médecin généraliste et le psychiatre, dans une intervention coordonnée.

Trois études randomisées contrôlées en médecine générale (99-101) ont montré qu'à 4, 7 et 12 mois, une prise en charge des patients déprimés associant étroitement généraliste et psychiatre (consultations alternées, mais aussi information plus poussée du patient et échanges structurés entre médecins) améliorait l'observance (75,5 % *versus* 50 % ; $p < 0,01$) et les résultats (74 % des patients améliorés *versus* 43,8 % ; $p < 0,01$). Le suivi à 19 mois de cette étude ne montre malheureusement pas la persistance de ces bénéfices (102) : si une remise en question du fonctionnement actuel du système de santé est indispensable pour améliorer le pronostic à moyen terme, il n'est pas démontré que cela puisse améliorer le pronostic à long terme (10).

VI. CONCLUSION

Ces dernières années ont été marquées par la mise sur le marché de nouveaux antidépresseurs dont la meilleure tolérance permet plus facilement d'atteindre et de maintenir des doses efficaces, et qui a facilité une prescription en rapide augmentation. Mais l'ensemble des données disponibles semble indiquer qu'un certain nombre de patients présentant un épisode dépressif ne sont toujours pas pris en charge médicalement. Les classifications internationales ont réuni les dépressions dans le cadre général de la « dépression caractérisée », sans préjuger de leur sévérité ou de leur origine. Les études semblent montrer que les dépressions méconnues et les dépressions non traitées par les antidépresseurs sont de moindre sévérité. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux définir les seuils de sévérité et prendre en compte le caractère réactionnel de certaines dépressions en médecine générale.

Le développement et l'expérimentation d'outils de repérage spécifiques, de recommandations adaptées, d'une formation à la relation médecin-malade plus particulièrement adaptée au trouble dépressif, et de relations plus structurées entre généralistes et psychiatres devraient permettre une amélioration du diagnostic et de la prise en charge des épisodes dépressifs en médecine générale où ils représentent une part importante de la demande actuelle de soins.

Le groupe de travail a préconisé la réalisation d'études complémentaires prioritairement dans les domaines suivants :

- Repérage des patients déprimés en médecine générale et formation à l'utilisation des outils diagnostiques.
- Développement et évaluation de méthodes psychothérapeutiques utilisables en médecine générale.
- Évaluation clinique et économique des différentes stratégies de prise en charge des malades déprimés.
- Organisation et évaluation de réseaux de soins ayant pour objectif la prise en charge coordonnée des malades déprimés.

RÉFÉRENCES

- (1) Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Médicaments antidépresseurs. Concours Méd 1996; 118 (Suppl) 42:3-14.
- (2) Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care. Volume 1. Detection and diagnosis? Clinical practice guideline. Rockville (MD): AHCPR; 1993.
- (3) National Health Committee on Health and Disability. Guidelines for the treatment and management of depression by primary healthcare professionals. Auckland: NHC; 1996.
- (4) American Society of Health System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on the recognition and treatment of depression in older adults. Am J Health Syst Pharm 1998; 55:2514-8.
- (5) Centre for Health Services Research. The choice of antidepressants for depression in primary care. Evidence-based clinical practice guideline. Newcastle: CHSR; 1998.
- (6) Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60:54-61.
- (7) Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60:29-34.
- (8) Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60:142-56.
- (9) Danish Medical Research Council. Report from the Danish Medical Research Council and Danish Institute for Health Services Research and Development. Consensus statement on depression: a common illness to be treated? Int J Technol Assess Health Care 1999; 15:769-73.
- (10) Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2000; 14:3-20.
- (11) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157:1-45.
- (12) Geddes J, Butler R, Warner J. Depressive disorders. Clin Evidence; 2000. p. 434-47.
- (13) Mental Health Strategic Health Care Group. Veterans health administration clinical guideline for major depressive disorder (MDD), with post traumatic stress disorder (PTSD), and MDD with substance abuse (SA). Washington (MD): MSHSCG, 2000.

- (14) Lépine JP. Étude épidémiologique des troubles dépressifs et anxieux dans la population générale. *Ann Méd Psychol* 1993; 151:618-23.
- (15) Kovess V, Gysens S, Chanoit PF. Une enquête de santé mentale : l'enquête de santé des Franciliens. *Ann Méd Psychol* 1993; 151:624-8.
- (16) Lecrubier Y, Boyer P, Lépine JP, Weiller E. Results from the Paris Centre. In: Üstün TB, Sartorius N, editors. *Mental illness in General Health Care: an international study*. Chichester: John Wiley; 1995. p. 210-25.
- (17) Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan european study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:19-29.
- (18) Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression, France 1996-1997. Paris: CREDES; 1999.
- (19) Boyer P, Dardennes R, Even C, Gaillac V, Gérard A, Lecrubier Y et al. Dépression et santé publique. Données et réflexions. Paris: Masson; 1999.
- (20) Rouillon F. Les troubles dépressifs. Paris: John Libbey Eurotex; 1997.
- (21) Conseil Economique et social. Prévenir le suicide c'est possible. Deuxième journée nationale pour la prévention du suicide. Paris: Association Journée Nationale pour la Prévention du Suicide; 1998.
- (22) Haut Comité de la santé publique. La santé mentale. In: La Documentation Française, editor. *La santé en France 1994-1998*. Paris: 1998. p. 120-4.
- (23) Debout M. Le suicide. Paris: Direction des Journaux officiels; 1993.
- (24) Lejoyeux M, Léon E, Rouillon F. Prévalence et facteurs de risque du suicide et des tentatives de suicide. *Encéphale* 1994; 20:495-503.
- (25) Batt A. Les politiques de prévention du phénomène suicidaire en Europe : quelques exemples en médecine générale. Paris: INSERM; 1994.
- (26) Rutz W, von Knorring L, Pihlgren H, Rihmer Z, Walinder J. An educational projet on depression and its consequences: is the frequency of major depression among swedish men underrated, resulting in high suicidality? *Prim Care Psychiatry* 1995; 1:59-64.
- (27) Kovess V. Épidémiologie de la dépression. *Encéphale* 1996; 22:3-7.
- (28) Lecomte T. Les sujets dépressifs : prévalence, caractéristiques et consommation médicale. *Encéphale* 1996; 22:33-8.
- (29) Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care. Volume 2. Treatment of major depression. Clinical practice guideline. Rockville (MD): AHCPR; 1993.
- (30) Weiller E, Lecrubier Y, Boyer P. Antidepressant use in general practice. *Thérapie* 1996; 51:429-30.
- (31) Kovess V, Chastang F. Les déprimés et le système de soins. *Inf Psychiatr* 1998; 74:363-71.

- (32) Massé G. La psychiatrie ouverte. Une dynamique nouvelle en santé mentale. Rapport au ministre de la Santé et de l'Action humanitaire. Rennes: ENSP; 1992.
- (33) Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Paris: Rapport au ministre de la Santé; 1996.
- (34) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Paris: ANAES; 1997.
- (35) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge de la crise suicidaire. Conférence de consensus 19-20 octobre 2000. Paris: ANAES; 2000.
- (36) Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994; 8:238-49.
- (37) Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affective Disord* 2000; 58:19-36.
- (38) Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170:120-7.
- (39) Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W et al. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* 1996; 275:1897-902.
- (40) Corruble E, Guelfi JD. Existe-t-il une relation entre efficacité clinique et posologie d'antidépresseurs dans la dépression majeure ? *Encéphale* 1999; 25:39-43.
- (41) Médicaments pour traiter la dépression et l'anxiété. *Med Letter Drugs Ther (Ed Fr)* 1999; 21:49-54.
- (42) Senon JL, Sechter D, Richard D. Mémento de thérapeutique psychiatrique. Paris: Hermann; 1996.
- (43) Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. *Prescrire* 2000; 20:439-47.
- (44) O'Hara MA. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 1998; 7:523-5.
- (45) Linde K, Mulrow LK. St John's wort for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2000. p. 1-32.
- (46) Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Mental Dis* 1999; 187:532-8.
- (47) Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:536-9.
- (48) Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355:134-8.
- (49) Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355:547-8.

- (50) Millepertuis : la débrouille. Rev Prescrire 2000; 20:593.
- (51) Cottraux J. Place des psychothérapies contemporaines dans le traitement de la dépression. Paris: Doin; 1999.
- (52) Briole G, Gueguen PG. Psychothérapies et psychanalyse. In: Olié JP, Poirier MF, Lhô H, editors. Les maladies dépressives. Paris: Flammarion Médecine et Sciences; 1995. p. 418-23.
- (53) Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. BMJ 1995; 310:441-5.
- (54) Mynors-Wallis L. Problem-solving treatment: evidence for effectiveness and feasibility in primary care. Int J Psychiatry Med 1996; 26:249-62.
- (55) Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. BMJ 2000; 320:26-30.
- (56) Stuart S, Bowers WA. Cognitive therapy with inpatients. Review and meta-analysis. J Cognitive Psychother Int Quart 1995; 9:85-92.
- (57) Cuijpers P. A psychoeducational approach to the treatment of depression: a meta-analysis of Lewinsohn's 'Coping With Depression' course. Behav Ther 1998; 29:521-33.
- (58) Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. J Affect Dis 1998; 49:59-72.
- (59) Jorgensen MB, Dam H, Bolwig TG. The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review. Acta Psychiatr Scand 1998; 98:1-13.
- (60) Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. J Consult Clin Psychol 1989; 57:414-9.
- (61) Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. Psychol Bull 1990; 108:30-49.
- (62) Conte HR, Plutchik R, Wild K, Karasu TB. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:471-9.
- (63) Steinbruek SM, Maxwell SE, Howard GS. A meta-analysis of psychotherapy and drug therapy in the treatment of unipolar depression with adults. J Consult Clin Psychol 1983;856-63.
- (64) Miller RC, Berman JS. The efficacy of cognitive behavior therapies : a quantitative review of research evidence. Psychol Bull 1983;94:39-53.
- (65) McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. Arch Int Med 1998; 158:705-12.
- (66) Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of

recent findings. *Harvard Rev Psychiatry* 1999; 7:1-28.

(67) Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, Pilkonis PA, Hurley K et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1009-15.

(68) Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P. The role of psychotherapy in the treatment of depression. Review of two practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:283-304.

(69) Rix S, Paykel ES, Lelliott P, Tylee A, Freeling P, Gask L et al. Impact of a national campaign on GP education: an evaluation of the Defeat Depression Campaign. *Br J Gen Pract* 1999; 49:99-102.

(70) Greenfield S, Reizes JM, Magruder KM, Mueng LR, Kopans B, Jacobs DG. Effectiveness of community-based screening for depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1391-7.

(71) Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341:1329-35.

(72) Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Pereira Gray D. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ* 1999; 318:436-40.

(73) Cape J, McCulloch Y. Patients' reasons for not presenting emotional problems in general practice consultations. *Br J Gen Pract* 1999; 49:875-9.

(74) Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319:612-5.

(75) Maurice-Tison S, Verdoux H, Gay B, Bourgeois M. Enquête en médecine générale sur les syndromes dépressifs. Un jour en juin, un jour en décembre, en Aquitaine. *Concours Méd* 1995; 117:1293-5.

(76) Goldberg D, Privett M, Ustun B, Simon G, Linden M. The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *Br J Gen Pract* 1998; 48:1840-4.

(77) Clarkson P, Lynch S. Screening for depression in primary care: A review of current instruments and their use in detection. *Prim Care Psychiatry* 1998; 4/4:179-87.

(78) Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression: two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12:439-45.

(79) World Health Organization. WHO Guide to mental health in primary care. Geneva: WHO; 2000.

(80) Brody DS. Identifying patients with depression in the primary care setting. *Arch Int Med* 1998; 7:2469-75.

(81) Duburcq A, Charpak Y, Blin P. Comment diagnostiquer la dépression en médecine générale ? Élaboration d'un test de repérage des patients déprimés. *Rev Prat MG* 2000; 14:1403-7.

- (82) Simon GE, VonKorff M. Recognition, management and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995; 4:99-105.
- (83) Schwenk TL, Coyne JC, Fechner-Bates S. Differences between detected and undetected patients in primary care and depressed psychiatric patients. *Gen Hospital Psychiatry* 1996; 18:407-15.
- (84) Angst J. Treated versus untreated major depressive episodes. *Psychopathology* 1998; 31:37-44.
- (85) Ronalds C, Creed F, Stone K, Webbs S, Tomenson B. The outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 1997; 171:427-33.
- (86) Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? [see comments]. *BMJ* 1995; 311:1274-6.
- (87) Tiemens BG. Diagnosis of depression by primary care physicians versus a structured diagnostic interview: understanding discordance. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:87-96.
- (88) Coyne JC, Schwenk TL, Fechner-Bates S. Nondetection of depression by primary care physicians reconsidered. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17:3-12.
- (89) Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GRJ. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hospital Psychiatry* 1998; 20:12-20.
- (90) Carmey PA, Eliassen S, Wolford GL, Owen M, Badger LW, Dietrich AJ. How physician communication influences recognition of depression in primary care. *J Fam Pract* 1999; 48:858-64.
- (91) Kendrick T. Why can't GPs follow guidelines on depression ? We must question the basis guidelines themselves. *BMJ* 2000; 320:200-1.
- (92) Docherty J. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 1):5-10.
- (93) Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. Étude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. *Encéphale* 1996; 22:39-48.
- (94) Ward E, King M, Lloyd P, Bower P, Sibbald B, Farrelly S et al. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 321:1383-8.
- (95) Rowland N, Bower P, Mellor Clark J, Heywood P, Godfrey C. Counselling for depression in primary care (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software; 2001. p.
- (96) Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ* 1999; 318:1180-4.
- (97) Simon GE, Lin EH, Katon W, Saunders K, VonKorff M, Walker E et al. Outcomes of "inadequate" antidepressant treatment. *J Gen Intern Med* 1995; 10:663-70.

(98) Khunti K, Baker R, Robertson N. Development of evidence-based review criteria for the management of patients with depression in primary care. *Prim Care Psychiatry* 1998; 4:29-33.

(99) Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G, Walker E, Bush T et al. Collaborative management to achieve depression treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:20-3.

(100) Katon W, Robinson P, VonKorff M, Lin E, Bush T, Ludman E et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:924-32.

(101) Simon GE, Katon W, Rutter C, VonKorff M, Lin E, Robinson P et al. Impact of improved depression treatment in primary care on daily functioning and disability. *Psychol Med* 1998; 28:693-701.

(102) Lin EH, Simon GE, Katon WJ, Russo JE, VonKorff M, Bush TM et al. Can enhanced acute-phase treatment of depression improve long-term outcomes? A report of randomized trials in primary care. *Am J Psychiatry* 1999; 156:643-5.