

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**La fréquence du syndrome métabolique chez 40 patients dépressifs sous
antidépresseurs au niveau de CHU-TLEMCEM**

Présenté par :

BOUAYED Abdelhakim

KADA Omar

Soutenu le 21/06/2016

Le Jury

Président :

Dr. BOUCIF H

Chef de service de psychiatrie CHU TLEMCEM

Membres :

Dr. GUENDOZ S

Maitre-assistante en pharmacie galénique

Dr. BRIKCI NEGASSA N

Maitre-assistante en biophysique

Encadreur :

Dr. RAHMOUN L

Maitre-assistante en biophysique

Co-encadreur:

Dr. HADJIDJ A

Assistante en psychiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

❖ *Avant d'entamer notre étude, nous voudrions présenter nos sincères remerciements et exprimer notre vive gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à notre formation et nous ont permis de parachever ce travail de fin de cycle grâce à leur savoir, aide, conseil, orientation et facilités accordées.*

Nous citerons particulièrement :

- Notre encadreur Dr RAHMOUN Leila (maitre-assistante en biophysique).*
- Notre co-encadreur Dr HADJIDJ Ahlem (assistante en psychiatrie).*
- Dr BOUCIF H (chef de service de psychiatrie CHU Tlemcen).*
- Dr BENYOUCEF Med (professeur et chef de service du laboratoire de biochimie CHUT).*
- Dr MANAA (résident en épidémiologie CHUT).*
- Dr SAIM (résidente en épidémiologie CHUT).*
- L'ensemble du personnel médical et paramédical des services de psychiatrie et de biochimie (CHUT).*
- TOUS NOS PROFESSEURS.*
- La direction et l'ensemble du personnel de la faculté de médecine de Tlemcen, et du département de pharmacie.*

❖ *Nous tenons aussi à remercier vivement :*

- Mr le Président du jury : Dr BOUCIF H*
- et les membres du jury :*
- Dr GUENDOZ Souhila*
 - Dr BRIKCI NEGASSA Nawel*

d'avoir accepté de siéger à cette soutenance en leur exprimant notre grand respect et considération. C'est un grand honneur pour nous.

Dédicaces

Nous dédions ce mémoire à:

- ❖ Nos chers parents, en signe de respect et de reconnaissance pour leur soutien tant moral que matériel.*
- ❖ Nos frères et sœurs en leur souhaitant beaucoup de succès et de bonheur dans leurs vies et études.*
- ❖ Toutes nos familles.*
- ❖ Nos camarades de promotion et à tous nos amis.*

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des tableaux

Liste des figures

AVANT-PROPOS

I. INTRODUCTION	19
II -PARTIE THEORIQUE.....	20
Chapitre 1 : Les troubles dépressifs.....	22
I-Historique :	22
II-Définition :	23
III-Diagnostic :	24
III-1-Troubles unipolaires :	24
III-1-1-Critères du DSM-IV concernant l'épisode dépressif majeur caractérisé :.....	24
III-1-2-Critères du DSM-IV concernant les troubles dépressifs :	25
III-1-2-1-Trouble dépressif majeur, épisode isolé :.....	25
III-1-2-2-Trouble dépressif majeur, récurrent :.....	26
III-1-2-3-Trouble dysthymique :.....	26
III-1-2-4-Trouble dépressif non spécifié.....	27
III-2-Troubles bipolaires.....	28
IV-Données épidémiologiques.....	28
V-Facteurs de risque.....	29
V-1-Le sexe.....	29
V-2-L'âge.....	29
V-3-Le niveau socio-professionnel.....	29
V-4-La situation familiale.....	30
V-5-La sensibilité génétique.....	30
V-6-Une forte comorbidité	30

VI-La description clinique.....	31
VI-1-La sémiologie de la dépression.....	31
VI-1-1. Ralentissement psychomoteur.....	33
VI-1-2. Les troubles instinctuels:.....	33
VII-Formes cliniques.....	35
VII-1-Les dépressions mélancoliques.....	35
VII-2-Dépression catatonique:.....	37
VII-3-La dépression hostile.....	37
VII-4-La dépression masquée.....	37
VII-5-La dépression atypique.....	38
VII-6-La dépression de l'enfant et de l'adolescent.....	38
VII-7-La dépression du sujet âgé.....	39
VII-8-Dépression du post-partum:.....	39
VII-9-Dépression saisonnière.....	39
VII-10-La dysthymie:.....	40
VII-11-Le Trouble dysphorique prémenstruel.....	40
VII-12-Trouble dépressif bref récurrent.....	40
VII-13- Trouble dépressif post-psychotique de la Schizophrénie.....	40
VII-14- Formes cliniques selon la culture.....	41
VIII-Etiopathogenie.....	41
VIII-1-Conceptions classiques.....	41
VIII-2-Conceptions récentes.....	42
VIII -2-1-"Trouble dépressif majeur" (DSM-IV) ou "Episode dépressif" (CIM-10).....	42
VIII-2-2-Trouble dysthymique du DSM-IV et de la CIM-10.....	43
VIII-2-3-Troubles bipolaires (DSM-IV et CIM-10).....	43
VIII-3-Aspects neurobiologiques.....	43
VIII-4-L'horloge circadienne:.....	45
VIII-5-Génétique.....	45
VIII-6-Sociologie et environnement.....	46

IX-Diagnostic différentiel.....	46
IX-1-Tristesse.....	46
IX-2-Deuil.....	46
IX-3-Anxiété.....	47
IX-4-Trouble dépressif dû à une affection médicale générale.....	47
IX-5-Trouble dépressif induit par une substance.....	47
IX-6-Le trouble schizo-affectif.....	48
IX-7-Les troubles de la personnalité.....	48
IX-8-Le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive	48
IX-9-Les troubles primaires du sommeil.....	48
IX-10-Éventualité d'un trouble cyclothymique.....	48
X-Physiopathologie	49
X-1-Approche neurobiologique de la dépression et des antidépresseurs	49
X-1-1-L'hypothèse monoaminergique.....	49
X-1-2- L'hypothèse des neuropeptides.....	50
X-1-3-Autres facteurs biologiques pouvant expliquer l'action des antidépresseurs	51
XI-Evolution de la maladie.....	51
XI-1-Echelles d'hétéro évaluation	52
XI-1-1-Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)	52
XI-1-2-Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.....	56
XI-1-3-Diagramme de Rufin et Ferreri (HARD)	57
XI-2-Echelles d'autoévaluation.....	57
XII-Thérapeutiques.....	57
XII-1-Hospitalisation.....	57
XII-2-Traitement ambulatoire.....	58
XII-2-1-Choix du traitement.....	58
XII-2-1-1-Traitements pharmacologiques de la dépression.....	58
XII-2-1-2-Traitements non pharmacologiques de la dépression.....	59
XII-2-2-Les différentes phases du traitement.....	63

Chapitre 2 : Les antidépresseurs.....	66
I-Définition et Généralités.....	66
II-Classification	67
II-1-Structure chimique.....	67
II-2-Activité thérapeutique.....	68
II-3-Action sur les systèmes de neurotransmission.....	69
III-Pharmacocinétique.....	70
III-1-Tricycliques.....	70
III-2-Les inhibiteurs de recapture de 5-HT.....	70
III-3-Pharmacocinétique des IMAO.....	71
IV-Pharmacogénétique et métabolisme des antidépresseurs	71
V-Pharmacodynamie.....	73
V-1-Les voies aminergiques –rappels	73
V-2-Les nouvelles théories.....	74
V-3-Antidépresseurs imipraminiques	74
V-4-Les IMAO non sélectifs	75
V-5-Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	76
VI-Principaux impacts pharmacologiques des antidépresseurs	76
VI-1-Modifications neurochimiques.....	76
VI-2-Modifications neuroendocriniennes.....	77
VII-INDICATIONS ET EFFICACITE	79
VII-1-Indications classiques.....	79
VII-2-Indications en extension.....	79
VII-3-Indications non psychiatriques.....	79
VIII-EFFETS LATERAUX	80
VIII-1-Effets psychiatriques.....	81
VIII-2-Effets sur le système nerveux central.....	81
VIII-3-Effets latéraux anticholinergiques	82
VIII-4-Effets cardio-vasculaires.....	82

VIII-5-Effets particuliers des molécules atypiques.....	82
VIII-6-Effets indésirables des IMAO.....	83
VIII-7-Effets indésirables des IRS.....	83
IX-INTOXICATION AIGUE	84
IX-1-Troubles neurologiques.....	84
IX-2-Variations thermiques.....	84
IX-3-Troubles cardiaques	85
IX-4-Troubles de la pression artérielle.....	86
IX-5-Troubles respiratoires.....	86
IX-6-Modifications de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang artériel.....	86
X-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	87
Chapitre 3 : Le syndrome métabolique.....	89
I-Définitions	89
I-1-Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - 1998)	89
I-2-Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance 1999.....	90
I-3-Définition de la National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel troisième édition (NCEP/ATP III - 2001)	90
I-4-Définition de l'International Diabetes Federation (IDF – 2005), modifiée par l'American Heart Association et la National Heart Lung and Blood Institute (IDF/AHA/NHLBI – 2009)	91
II-Le syndrome métabolique chez le patient déprimé.....	92
III-Impact des antidépresseurs au niveau pondéral.....	94
III-1-Risques associés à la prise de poids	95
III-2-Mécanismes de la modification pondérale sous antidépresseurs.....	95
III-3-Prise de poids en fonction du type d'antidépresseur.....	97
III-3-1-Les tricycliques.....	97
III-3-2-Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)	97
III-3-3-Les antidépresseurs spécifiques de la Sérotonine et Noradrénaline (ISRN).....	98
III-3-4-Les inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)	99

III-3-5-Les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine et Noradrénaline (ISRN)	99
III-3-6-Le Bupropion.....	100
IV-Impact des antidépresseurs sur le métabolisme glucidique.....	100
IV-1-Antidépresseurs tricycliques	101
IV-2-Inhibiteurs de la monoamine oxydase.....	102
IV-3-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	102
IV-4-Autres antidépresseurs.....	103
V-Impact des antidépresseurs sur le métabolisme lipidique.....	105
V-1-Antidépresseurs tricycliques	105
V-2-Inhibiteurs de la mono-amine oxydase.....	105
V-3-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	105
V-4-Autres antidépresseurs.....	107
VI-Complications du syndrome métabolique.....	107
III. Partie pratique.....	109
III.1. Problématique.....	110
III.2. But de l'étude.....	110
III.3. Objectif de l'étude.....	110
III.4. Objectifs secondaires.....	110
III.5. Population et méthodes.....	111
III.5.1. La population de l'étude.....	111
III.5.2 Les critères d'inclusion.....	111
III.5.3 Les critères de non inclusion.....	111
III.5.4 Recueil des données.....	112
III.5.5 Critères de jugement.....	117
III.5.6 Analyse statistique.....	117
III.6. Résultats.....	118
III.6.1. Présentation de la population.....	118
III.6.1.1. Répartition de la population selon le sexe.....	119
III.6.1.2. Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge.....	120

III.6.1.3 Répartition de la population selon l'âge de début des troubles	120
III.6.1.4. Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	121
III.6.1.5. Répartition de la population selon l'activité professionnelle et le sexe.....	121
III.6.1.6 Répartition de la population selon le sexe et l'état civil.....	122
III.6.1.7 Traitements antidépresseurs des sujets dépressifs.....	122
III.6.1.8 Principaux traitements antidépresseurs.....	123
III.6.1.9 Les principaux traitements antidépresseurs en association.....	123
III.6.1.10 Les principales associations d'antidépresseurs.....	124
III.6.1.11 Les Antécédents familiaux chez les dépressifs.....	124
III.6.1.12 Les habitudes toxiques.....	125
III.6.1.13 Les troubles métaboliques.....	125
III.6.2. Syndrome métabolique chez les dépressifs.....	126
III.6.2.1 Fréquence du syndrome métabolique.....	127
III.6.2.2. Fréquence du syndrome métabolique chez la population répartie selon le sexe....	127
III.6.2.3. Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	128
III.6.2.4. Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	128
III.6.2.5. Les antidépresseurs pris par les patients ayant un syndrome métabolique.....	129
III.6.2.6. Les tranches d'âge des sujets ayant un syndrome métabolique.....	130
III.6.2.7. Répartition des patients dépressifs ayant le syndrome métabolique selon le sexe et les tranches d'âge.....	130
III.7. Les limites de l'étude	132
III.8. Discussions des résultats.....	133
IV. CONCLUSION.....	140
ANNEXES.....	141
Références bibliographiques	145

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH: Adréno Cortico Trophic Hormone

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ADP : Adenosine Diphosphate

AG : Acide gras

AHA: Americain Heart Association

APA: American Psychiatric Association.

ATC ou ADT: Antidépresseur Tricyclique

ATCD FAM: Antécédents familiaux

ATCD PERSO: Antécédents personnels

ATP : Adenosine Triphosphate

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BAV: Bloc Auriculo-Ventriculaire

BBG: Bloc de Branche Gauche

BDI: Beck Depression Inventory

CCK: Cholécystokinine

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 ou ICD: Classification Internationale des Maladies

COMT: Catéchol-O-Méthyle Transférase

CRF: Corticotropin-Releasing Factor

CRH: corticotropin-releasing hormone

CRP : C-Réactive Protéine

CV: Cardio-Vasculaire

CYP 450 3A4: Cytochrome P450 3A4.

Cyp 450: Cytochrome P450

D1: Récepteur Dopaminergique 1

DA: Dopamine

DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -III

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -IV

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision

ECG: Electrocardiogramme

EDC: Episode Dépressif Caractérisé

EEG: Électro-encéphalogramme

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance

ESEMeD: European Study of the Epidemiology of Mental Disorders

ESPT: Etat de Stress Post-Traumatique

GABA: Acide Gamma-Ammino-Butyrique

H1: récepteur Histaminergique 1

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

HARD: Humeur Angoisse Ralentissement Danger

HbA1c: hémoglobine glyquée

HDL: High Density Lipoprotein

HDL-c: Cholestérol-Lipoprotéine de Haute densité

HDRS: Hamilton Depression Rating scale

HR: Hazard Ratio

HTA: Hypertension Artérielle.

IC: Intervalle de Confiance

IDF: International Diabetes Federation

IMAO: Inhibiteurs de Monoamine-Oxydase

IMC: Indice de Masse Corporelle

IRS: Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

IRSN: Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline

ISRN: Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

ISRS: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

LDL-c: Cholestérol-Lipoprotéine de basse Densité

L-Dopa: Levo Dihydroxyphenylalanine

MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

MHPG: Methoxy Hydroxy Phenyl Glycol

Min-Max : Minimum-Maximum

mmHg: millimètre de mercure

mn : minute

NA : Noradrénaline

NASSA: Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants

Nb: Nombre

NCEP/ATP III: Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

NCS-R: National Comorbidity Survey-Replication

NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute

Nm : nanomètre

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odds Ratio

P%: Pourcentage

P: Degré de signification

PAD: Pression Artérielle Diastolique

PAS: Pression Artérielle Systolique

PGE.2: Prostaglandine E.2

PS: Phobie Sociale

QDA: Questionnaire d'Auto-évaluation de la Dépression

RR: Risque Relatif

SDS: Self-rating Depression Scale

5HT-1: Récepteur Sérotoninergique-1

SM: Syndrome Métabolique

SNC: Système Nerveux Central

TH: Tour de Hanche

TA: Tension Artérielle

TAG: Troubles Anxieux Généralisés

TDM: Troubles Dépressifs Majeurs.

TG: Triglycérides

TNF: Tumor Necrosis Factor

TP: Trouble Panique

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

TRT: Traitement

TSH: thyroid-stimulating hormone

TT: Tour de Taille

Vs: Versus

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

χ^2 : Khi-Deux

TOC: Trouble Obsessionnel Compulsif.

1A2: Cytochrome P450 1A2

2A: 5-Hydroxy Tryptamine receptor 2A

2C: 5-Hydroxy Tryptamine receptor 2C

2C9/19: Cytochrome P450 2CS/19

2 D6: Cytochrome P450 2D6

5-HT: 5-Hydroxy Tryptamine (la sérotonine)

5-HT1A: 5-Hydroxy Tryptamine receptor 1A

5-HT2: 5-Hydroxy Tryptamine receptor 2

5-HT3a: 5-hydroxytryptamine receptor 3A

5-HTT: 5-Hydroxy Tryptamine Transporter

Liste des tableaux

- Tableau 1** : Classification thérapeutique des antidépresseurs
- Tableau 2** : L'effet des antidépresseurs tricycliques sur la recapture de noradrénaline et sérotonine
- Tableau 3** : Substrats inhibiteurs des deux types de MAO
- Tableau 4**: Conséquences cliniques des interactions entre antidépresseurs et récepteurs non directement impliqués dans le processus dépressif
- Tableau 5** : Présentation des variables qualitatives
- Tableau 6** : Présentation des variables quantitatives
- Tableau 7**: Présentation des variables croisées
- Tableau 8** : Prévalence du syndrome métabolique dans certains pays
- Tableau 9** : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe dans certains pays
- Tableau 10** : résultats de Van Reedt Dortland sur la liaison entre les antidépresseurs et le syndrome métabolique

Liste des figures

Figure 1 : Une page du papyrus d'Ebers

Figure 2 : hypothèse monoaminergique de la dépression

Figure 3: l'électroconvulsivothérapie

Figure 4 : stimulation par champ magnétique transcrânienne

Figure 5: Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement

Figure 6: Répartition de la population selon le sexe

Figure 7: Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge

Figure 8: Répartition de la population selon l'âge de début des troubles

Figure 9: Répartition de la population selon le niveau d'instruction

Figure 10: Répartition de la population selon l'activité professionnelle et le sexe

Figure 11: Répartition de la population selon le sexe et l'état civil

Figure 12: Anciens et actuels traitements antidépresseurs des sujets dépressifs

Figure 13: Principaux TRT antidépresseurs rencontrés

Figure 14: Les principaux traitements antidépresseurs en association

Figure 15: Principales associations d'antidépresseurs

Figure 16: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez la Population dépressive

Figure 17: Les habitudes toxiques chez les dépressifs

Figure 18: Les perturbations métaboliques chez les dépressifs

Figure 19: Fréquence du syndrome métabolique

Figure 20: Fréquence du syndrome métabolique chez la population répartie selon le sexe

Figure 21: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

Figure 22: Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

Figure 23: Les antidépresseurs pris par les patients ayant un syndrome métabolique

Figure 24: les tranches d'âge des sujets dépressifs et qui présentent un syndrome métabolique

Figure 25: Répartition des patients dépressifs ayant le syndrome métabolique selon le sexe et les tranches d'âge

Figure 26: Centrifugeuse HUMAX 14K

Figure 27: Automate Siemens Dimension Rxl Max

AVANT-PROPOS

La vie moderne, malgré ses aspects positifs, imposent à l'être humain un train de vie (transport, embouteillage, nuisances sous toutes ses formes, esprit de performance, etc...) infernal et engendre par conséquence de l'anxiété et du stress qui risqueraient d'aboutir à des maladies souvent chroniques (cardio-vasculaires, HTA, diabète, dépression, etc...) particulièrement chez les personnes vulnérables.

A ce titre et concernant la dépression, cette dernière touche pratiquement plus de 350 millions de personnes dans le monde selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [1].

Quand elle perdure et en passant par des stades modérés ou sévères, la dépression peut devenir une maladie grave qui altère la vie socio professionnelle et familiale de la personne concernée, sans oublier les répercussions sur son entourage.

Enfin, il serait utile de souligner que la charge financière de cette maladie est en augmentation continue dans tous les pays. A cet effet, une résolution a été adoptée en MAI 2013 par l'OMS pour trouver les solutions les plus idoines (programme, aide, prise en charge, traitement...).

I. INTRODUCTION

Comme il a été souligné en avant-propos, la dépression est devenue de notre temps un véritable problème de santé publique. Pour cela, le choix de ce sujet de mémoire présentait un intérêt tout particulier.

Aussi, nous nous proposons à travers ce modeste travail de contribuer à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie.

Notre objectif principal consistera à évaluer la fréquence du syndrome métabolique en prenant un échantillon de 40 patients dépressifs du service de psychiatrie du CHU Tlemcen avec ou sans hospitalisation et bénéficiant d'un traitement antidépresseur depuis au moins 03 mois, tout en recherchant l'influence de ces médicaments sur le métabolisme lipidique, glucidique, prise de poids, tour de taille et sur la tension artérielle.

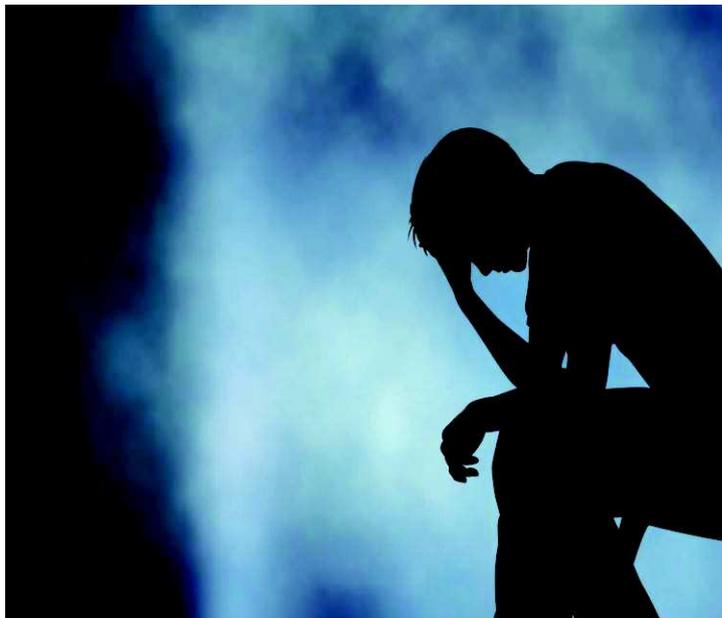
Notre travail sera axé sur l'étude et la prévention des risques du syndrome métabolique, en particulier les maladies cardiovasculaires et le diabète de type II que peuvent développer certains malades dépressifs traités par les antidépresseurs et d'attirer l'attention des médecins prescripteurs de ces traitements et des personnels paramédicaux sur les effets indésirables de ces médicaments.

A titre indicatif, le syndrome métabolique touche actuellement environ 20% des sujets adultes à travers le monde [2].

Nous nous poserons la problématique suivante: les antidépresseurs contribuent- ils à la survenue du syndrome métabolique ?

II -PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : LES TROUBLES DEPRESSIFS



I-Historique

Les états dépressifs sont décrits depuis le XVI^e siècle avant notre ère, dans le *livre des cœurs* du papyrus d'Ebers (**figure 1**). Les désordres mentaux y sont détaillés dans ce manuscrit.



Figure 2 : Une page du papyrus d'Ebers

Depuis l'Égypte ancienne, la caractérisation de la dépression a évolué à travers les cultures et les âges [3].

Le terme dépression, du latin *depressio*, signifie « enfoncement », est d'un emploi relativement récent. C'est autour du 19^{ème} siècle qu'il est apparu dans son usage psychologique.

Il a progressivement, et en partie, supplanté le terme ancien de mélancolie qui est devenu « lypémanie » (« folie triste ») avec *Esquirol* (1819) puis à nouveau « mélancolie », réhabilité à la fin du 19^{ème} siècle avec *Emil Kraepelin* pour désigner les syndromes qu'on appelle aujourd'hui « dépression majeure ».

Longtemps utilisée, la dichotomie endogène-psychogène s'inspirait de la classification de *Kraepelin*. Elle distingue cinq formes cliniques :

- la psychose maniacodépressive ou dépression endogène ;
- la dépression névrotique ou dépression exogène ;
- la dépression d'involution ;

- la dépression symptomatique d'une autre affection ;
- la personnalité dépressive.

Cette dichotomie, trop simple au regard de la complexité et de l'hétérogénéité clinique et étiologique des états dépressifs, fut mise en doute puis rejetée au profit d'une conception nosologique unitaire des troubles dépressifs avec continuité possible entre unipolarité et bipolarité, envisagée par *Perris* en 1973.

Cette distinction entre troubles dépressifs unipolaire et bipolaire a donc un intérêt pronostique et thérapeutique.

Les critères les plus connus pour les états dépressifs ont été établis par *Feighner* et *Spitzer*. Ces critères ont servi à l'élaboration du DSM-III (1980) et des manuels sous la responsabilité de *Spitzer* en collaboration avec l'Association américaine de psychiatrie [4].

II-Définition

La dépression est un trouble de l'humeur. Selon la définition de *Jean Delay*, l'humeur est la disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur. On évoque un trouble de l'humeur lorsque celle-ci est désadaptée par rapport au contexte, soit de manière qualitative, soit de manière quantitative. Lorsque que l'humeur est triste, elle est de tonalité dépressive. C'est la persistance des symptômes ainsi que leur influence sur le fonctionnement social et la souffrance du sujet qui confèrent à l'état dépressif son caractère pathologique. Au sens clinique contemporain, le syndrome dépressif est constitué de deux éléments fondamentaux: l'humeur dépressive, qui correspond à une vision pessimiste du monde et de soi-même, et l'inhibition ou perte de l'élan vital, qui comporte une diminution globale des forces pulsionnelles, de l'activité motrice et des processus intellectuels.

Avec l'avènement des traitements médicamenteux, des classifications diagnostiques internationales ont été élaborées. L'objectif était d'harmoniser les échantillons de sujets inclus dans les essais thérapeutiques et de préciser les pathologies cibles des médicaments.

III-Diagnostic

Le ‘*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*’ est élaboré par l'Association des Psychiatres Américains [3]. La Classification Internationale des Maladies est écrite sous l'égide de l'OMS. Elle rassemble toutes les pathologies connues à ce jour, dont les troubles psychiatriques. Il s'agit de la dixième version (CIM-10) [5]. Ces deux classifications nous apportent des éléments cliniques standards et internationalement reconnus concernant les troubles dépressifs. Ce sont tous deux des systèmes théoriques, classant les troubles selon une description clinique détaillée. Le DSM-IV a la particularité de proposer en plus, des systèmes décisionnels et des aides au diagnostic différentiel. Dans le DSM-IV, les troubles de l'humeur incluent le trouble dépressif majeur, les troubles dysthymiques, les troubles bipolaires, et les autres troubles dépressifs (dus à une affection médicale, ou induits par une substance). Les troubles bipolaires requièrent une prise en charge différente des autres troubles de l'humeur. Selon le DSM- IV les états dépressifs sont classés dans deux grands chapitres :

III-1-Troubles unipolaires

III-1-1-Critères du DSM-IV concernant l'épisode dépressif majeur caractérisé

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 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 ou observée par les autres ; se sent triste, vide, pleure. éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet ou observée par les autres.
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4. Insomnies ou hypersomnies presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.
 9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

III-1-2-Critères du DSM-IV concernant les troubles dépressifs

III-1-2-1-Trouble dépressif majeur, épisode isolé

- A. Présence d'un épisode dépressif majeur.
- B. Celui-ci n'est pas mieux expliqué par un trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié.
- C. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.

Si tous les critères sont remplis pour un épisode dépressif majeur il faut caractériser le statut clinique de l'épisode actuel :

- léger, moyen, sévère sans caractéristiques psychotiques ; ou sévères avec caractéristiques psychotiques

- avec caractéristiques catatoniques
- avec caractéristiques mélancoliques
- avec caractéristiques atypiques
- avec début lors du post partum

III-1-2-2-Trouble dépressif majeur, récurrent

- A. Présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs.
- B. Les épisodes dépressifs majeurs ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, trouble délirant; ou un trouble psychotique non spécifique.
- C. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.
 - Si tous les critères sont remplis spécifier le statut clinique et l'évolution de l'épisode actuel.

III-1-2-3-Trouble dysthymique

- A. Une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans.
- B. Au moins deux des symptômes suivants : (1) perte d'appétit ou hyperphagie, (2) insomnie ou hypersomnie, (3) baisse d'énergie ou fatigue, (4) faible estime de soi, (5) difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions, (6) sentiment de perte d'espoir.
- C. Le sujet n'a jamais eu de périodes de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B au cours de la période de deux ans de perturbation thymique.
- D. Au cours des deux premières années de la perturbation thymique, aucun épisode dépressif majeur n'a été présent, c'est à dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur chronique ou par un TDM avec rémission partielle.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.

- F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un trouble psychotique chronique, tel une schizophrénie ou un trouble délirant.
- G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- H. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative, ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

III-1-2-4-Trouble dépressif non spécifié

Cette catégorie comprend les troubles ayant des caractéristiques dépressives qui ne remplissent pas les critères d'un trouble dépressif majeur, d'un trouble dysthymique, d'un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, ou d'un trouble de l'adaptation avec à la fois anxiété et humeur dépressive. On y trouve:

- **Le trouble dysphorique prémenstruel**, dans lequel les symptômes surviennent lors des phases lutéales des cycles menstruels.
- **Le trouble dépressif mineur**, qui comprend des épisodes d'au moins 2 semaines de symptômes dépressifs comportant moins de symptômes que les 5 requis pour un trouble dépressif majeur.
- **Le trouble dépressif bref récurrent**, comporte des épisodes dépressifs d'une durée de 2 jours à 2 semaines, survenant au moins une fois par mois pendant 12 mois.
- **Le trouble dépressif post-psychotique de la schizophrénie** : il s'agit d'un épisode dépressif majeur survenant au cours de la phase résiduelle d'une schizophrénie.
- **L'épisode dépressif majeur surajouté à un trouble délirant, un trouble psychotique non spécifié, ou à la phase active d'une schizophrénie** : toutes les situations où un trouble dépressif est présent mais pour lequel on ne peut déterminer l'étiopathogénie.

Les outils d'évaluation de la dépression reposent sur les critères du DSM-IV ou de la CIM-10. Malheureusement, plusieurs auteurs s'accordent à dire que ces classifications ne sont pas adaptées pour les personnes âgées [6, 7, 8, 9], et que leur pertinence en gériatrie est discutable [10].

III-2-Troubles bipolaires

On distingue :

- **le trouble bipolaire I** constitué d'un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes, le plus souvent accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs ;
- **le trouble bipolaire II** constitué d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, accompagnés au moins par un épisode hypomaniaque ;
- **le trouble bipolaire III** (diagnostiqué dans le DSM-IV-TR comme un épisode maniaque induit) qui correspond à des épisodes dépressifs majeurs avec des manies pharmaco-induites ;
- **le trouble cyclothymique** dont la durée est d'au moins 2 ans. Il est constitué par de nombreux épisodes d'hypomanie, ne satisfaisant pas au critère d'épisode maniaque et d'épisodes dépressifs qui ne remplissent pas les critères d'épisode dépressif majeur ;
- **le trouble bipolaire non spécifié**, retenu afin de pouvoir coder les troubles avec des caractéristiques bipolaires précédemment décrits.

La CIM-10 distingue les mêmes catégories en ajoutant le trouble anxieux et dépressif mixte. [11]

IV-Données épidémiologiques

La morbidité ou prévalence ponctuelle en population générale est de 5 % pour la dépression unipolaire et de 1% pour la dépression bipolaire. Le risque dépressif pendant la vie d'une personne est de 15%.

Dans les 2 ans suivant une première dépression, 50 % environ des patients récidivent et 75 % ont des récurrences à plus ou moins long terme.

Le suicide constitue le risque majeur vital des états dépressifs. Il existe également un risque vital somatique, bien moindre.

Les études relèvent que 30 % des tentatives de suicides sont liées à un état dépressif et 50 à 80% sont accomplis par des patients dépressifs [12].

V-Facteurs de risque

V-1-Le sexe

La prévalence des troubles dépressifs est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes [13]. Dans toutes les études épidémiologiques, il apparaît clairement que les femmes présentent ces troubles plus fréquemment que les hommes dans toutes les tranches d'âge [14, 15, 16]. Dans l'étude ESEMeD (European Study of Mental Disorders) par exemple, cette probabilité que les femmes présentent un trouble dépressif est multipliée par deux (Odds Ratio (OR)=1,97 [1,60 – 2,42]) [17], et dans l'étude NCS-R (National Comorbidity Survey Replication) par 1,7 (OR de 1,7 [1,5 – 2,0]) [15] par rapport aux hommes.

V-2-L'âge

Une revue systématique des études de prévalence, publiées jusqu'en 2000, a conclu que la prévalence des troubles dépressifs majeurs ne variait pas en fonction de l'âge, tandis que celle de la dysthymie augmentait légèrement [16]. Il est à noter cependant que les résultats de l'étude NCS-R indiquent que la prévalence de la dépression est plus élevée entre 30 et 60 ans qu'avant 30 ans puis décline de moitié chez les personnes de plus de 60 ans [18]. Cette diminution significative de la prévalence des troubles dépressifs avec l'âge est également observée dans les pays d'Europe [14].

V-3-Le niveau socio-professionnel

Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans les populations de bas niveau professionnel. La prévalence étant plus élevée chez les personnes disposant de faibles revenus et décroît régulièrement lorsque le revenu total du ménage augmente. De même, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes sans emploi, ou ayant un faible niveau d'études.

V-4-La situation familiale

Les problèmes familiaux et particulièrement les divorces et/ou les séparations engendrent souvent des troubles dépressifs que se soit chez les antagonistes (mari et femme) que chez les enfants.

Le divorce ouvre une phase de turbulence et perturbation qui déstabilise complètement la quiétude de la cellule familiale.

A titre d'exemple et d'après une étude faite en France, la prévalence des troubles dépressifs chez les sujets mariés (5.6%) est plus faible que celle des sujets divorcés (8.6%) ou n'ayant jamais été mariés (9.7%) [15].

V-5-La sensibilité génétique

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études ont montré que certaines personnes présentent une vulnérabilité génétique vis à vis de la dépression. Ainsi, des études d'agrégation familiale ont relevé que les personnes ayant une histoire familiale de dépression présentent un risque supérieur de développer elles-mêmes une dépression [19, 20]. Le risque accru peut résulter de facteurs génétiques communs et d'une exposition aux mêmes facteurs environnementaux. D'autres études ont bien confirmé l'existence de facteurs génétiques. Ces études étaient conduites notamment chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes, montrant un risque bien supérieur chez les jumeaux monozygotes engendrés par une personne présentant une dépression. Des études d'adoption ont également été menées chez des enfants adoptés issus de parents biologiques atteints ou non d'une dépression. L'impact des troubles des parents biologiques était bien supérieur à celui des parents adoptifs [20].

V-6-Une forte comorbidité

Les études épidémiologiques montrent que les troubles dépressifs sont fréquemment associés à d'autres troubles mentaux et en particulier aux troubles anxieux.

Aux Etats-Unis, dans la NCS-R, la dépression était associée dans trois cas sur quatre (72,1%) à un autre trouble psychiatrique, et dans plus d'un cas sur deux à un trouble anxieux (59,2%)[18].

En France, environ un quart (25,7%) des patients présentant un trouble dépressif au cours des 12 derniers mois présentait au moins un trouble anxieux (OR de 10,2 [8,2 – 12,7]) [17].

VI-La description clinique

VI-1-La sémiologie de la dépression

Le DSM-IV et la CIM-10 donnent des descriptions très convergentes des symptômes et des signes de la dépression. Ces deux ouvrages les énumèrent, sans les classer ni les regrouper.

Un ensemble de phénomènes observables dont la présence ou l'absence dans un cas clinique constituent autant de critères diagnostiques.

Un premier groupe de manifestations est présent dans toutes les formes de troubles dépressifs, il s'agit de la dépression de l'humeur. Celle-ci se caractérise par:

La prédominance des émotions négatives, le plus souvent la tristesse parfois accompagnée ou même remplacée par l'irritation ou la colère. Elle se différencie de la tristesse « normale », réactionnelle à un événement douloureux, non seulement par son intensité et son caractère extensif, mais également par sa qualité. Elle envahit la vie psychique du sujet, colore l'ensemble de ses pensées, de son éprouvé, de sa perception de l'environnement et de son rapport avec le monde. Tout ce qui arrive à la conscience du sujet se voit attribuer une connotation négative, noire, pénible et douloureuse.

Si l'humeur dépressive se manifeste dans les suites d'une perte, elle ne reste pas centrée sur l'événement déclenchant, mais déborde sur les autres champs de conscience du sujet, non directement liés à l'éventuelle perte.

Elle réalise ainsi ce que l'on qualifie de douleur morale, qui revêt parfois un côté indicible pour le patient qui est confronté à une expérience nouvelle, ne trouve pas de mots pour en exprimer la teneur.

La vision de l'avenir est occultée par le pessimisme et la perte d'espoir.

La vision du monde est aussi déformée par la même négativité.

Le déprimé polarise son attention sur les seuls aspects négatifs de son environnement « tout est noir », ce qui lui donne un sentiment d'isolement renforçant la croyance en l'incommunicabilité de l'expérience dépressive et en l'inefficacité de l'aide d'autrui.

Les sentiments du sujet sont souvent abrasés, allant jusqu'à une certaine anesthésie affective, fortement culpabilisée lorsqu'elle touche également l'entourage proche, conjoint, enfants, parents. Le sujet ne réagit plus aux sollicitations ni aux manifestations d'affection de cet entourage. Il paraît distant, lointain, détaché avec tendance à l'isolement et au retrait social, sentiment d'incapacité à faire face aux responsabilités habituelles de la vie quotidienne. L'anhédonie se caractérise par une perte des intérêts, du goût et des plaisirs habituels. Le sujet ne recherche plus les sources habituelles de plaisir et de détente, et n'éprouve plus rien lorsqu'il parvient encore à se mobiliser pour leur recherche.

L'image que le sujet a de lui-même est souvent altérée. Ne se sent plus à la hauteur dans la majorité des situations rencontrées, éprouve un sentiment de perte de l'estime de soi, très pénible.

L'anxiété et/ou l'angoisse sont présentes dans la grande majorité des états dépressifs. Elles peuvent prendre la forme de ruminations douloureuses, d'une intolérance aux bruits et aux stimuli lumineux et de symptômes physiques (gorge serrée, poids sur la poitrine, palpitations, sueurs, nausées, diarrhée...). Le syndrome anxieux favorise les tentatives de suicide. Elles prennent souvent, dans ce cas, la forme de raptus anxieux (brusque précipitation dans un acte suicidaire). Particulièrement évocatrice du syndrome dépressif est l'angoisse matinale qui étreint le sujet dès son réveil.

Le dégoût généralisé de la vie est observé dans les formes les plus graves de dépression et qui s'accompagne souvent de la pensée récurrente de la mort, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide.

D'autres signes et symptômes fréquents peuvent au contraire s'inverser sans que cela soit incompatible avec la présence de dépression. C'est le cas des manifestations parfois dites somatiques, parce qu'elles touchent la sphère végétative.

VI-1-1. Ralentissement psychomoteur

Est remplacé, dans 10 % des dépressions, par une sub agitation visible.

A. Ralentissement moteur:

Marqué par un faciès peu expressif, donnant une impression de tristesse. Les épaules sont voûtées, la démarche et la gestuelle sont ralenties. La voix est lente, monocorde, affaiblie, suspendue par des pauses, témoignant de l'engourdissement de la pensée.

Le ralentissement moteur peut aller d'une lenteur modérée à la prostration, voire la catatonie.

B. Ralentissement psychique:

Le patient se plaint de fatigue intellectuelle, avec difficulté à tenir l'effort lors d'une tâche, même simple, habituelle. Il a des difficultés à lire l'article de son quotidien, à regarder la télévision et ne peut effectuer des tâches complexes. L'attention, la concentration, le jugement, demandent un effort important pour vaincre la lenteur des processus intellectuels.

Le déprimé est caractérisé par sa lenteur idéatoire, ses réponses retardées, courtes, soutenues par un effort tangible pénible, pour répondre aux questions.

VI-1-2. Les troubles instinctuels

A. L'insomnie:

Peut être en rapport avec des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes répétés, ou des réveils matinaux précoces. Ces deux derniers, et particulièrement les réveils matinaux précoces, sont plus spécifiques de la pathologie dépressive que l'insomnie d'endormissement, rencontrée surtout dans la pathologie anxieuse. Cependant, l'anxiété, souvent associée à l'état dépressif, peut être responsable de troubles de l'endormissement chez un sujet déprimé.

Les réveils précoces sont pénibles en ce sens que les ruminations dépressives envahissent immédiatement la conscience du sujet, qui ne peut se rendormir.

Cette insomnie peut être remplacée par une hypersomnie nocturne ou diurne pouvant aller jusqu'à un tableau de clinophilie (le fait de rester au lit, la journée, allongé, pendant des heures, tout en étant éveillé).

L'hypersomnie diurne peut s'accompagner d'une insomnie nocturne, réalisant une inversion du cycle veille-sommeil, cette perturbation pouvant être accentuée, voire provoquée, par la prescription inadéquate de tranquillisants, en particulier de benzodiazépines, utilisés seuls pour un syndrome dépressif.

B. L'anorexie:

Peut s'accompagner d'une perte de poids significative. Dans certains tableaux sévères, on observe parfois un refus alimentaire, le plus souvent lié à une activité délirante à thématique corporelle (négation d'organes de *Cotard*) ou persécutive (empoisonnement). Ces tableaux imposent l'hospitalisation, surtout chez des sujets âgés, le pronostic vital étant rapidement engagé, et constituent une indication de sismothérapies.

Plus rarement, une hyperphagie ou la survenue de crises de boulimie se rencontrent chez une personne n'ayant au demeurant aucun antécédent de troubles du comportement alimentaire, et peuvent s'accompagner d'une prise de poids douloureusement ressentie et culpabilisée.

C. Troubles sexuels

Rarement évoqués spontanément, ils peuvent néanmoins constituer un motif de consultation lorsqu'une culpabilité est ressentie à l'égard du partenaire. Il s'agit d'une baisse de la libido, d'une perte de l'énergie sexuelle, souvent associée à l'anhédonie du déprimé, et qui entraîne impuissance, anéjaculation, dyspareunie ou frigidité.

VI-1-3. Les symptômes somatiques

L'asthénie est souvent le symptôme le plus précoce. Elle s'aggrave à l'effort qu'il soit psychique (lors d'activités intellectuelles ou relationnelles) ou physique. Elle s'exprime subjectivement par une lassitude, une impression de fatigue psychique avec difficultés à trouver et à agencer ses idées, à faire des projets et, sur le plan physique, une impression de lourdeur musculaire qui peut aller jusqu'à l'épuisement. L'asthénie s'accompagne de multiples plaintes, notamment douloureuses. Les plaintes somatiques des patients déprimés peuvent aussi toucher plusieurs appareils, et certaines sont le témoin d'une anxiété associée qui s'exprime sur le corps. Ces manifestations peuvent concerner les appareils cardiovasculaires (palpitations, bouffées vasomotrices, hypertension, ou au contraire hypotension et bradycardie, plus souvent associées au ralentissement dépressif), digestif (dyspepsie, nausées, constipation ou diarrhée) ou urinaire (pollakiurie, dysurie) [21].

VII-Formes cliniques

VII-1-Les dépressions mélancoliques

Sont des formes graves de dépression. Elles sont caractérisées par des idées de culpabilité, d'indignité, d'auto-accusation, d'incurabilité, par un réveil matinal précoce et une symptomatologie très souvent plus marquée le matin, par l'importance des signes somatiques et un risque suicidaire élevé (suicide typiquement au petit matin). Elles représentent de véritables urgences thérapeutiques et nécessitent souvent une hospitalisation. La mélancolie délirante est caractérisée par des symptômes délirants congruents ou non congruents à l'humeur selon qu'ils sont directement liés ou non à la tonalité de l'humeur. Parmi les idées délirantes congruentes à l'humeur, les plus fréquentes sont les idées de culpabilité, d'indignité, d'auto-accusation, d'incurabilité avec attente d'un châtement, de frustration (ruine, deuil, malheur), d'influence, de domination et de possession, les thèmes hypocondriaques, de transformation corporelle et de négation corporelle ("Je n'ai plus d'intestins"). Le classique syndrome de *Cotard*, devenu exceptionnel, associe des idées de damnation, d'immortalité et de négation d'organes. On rencontre encore des patients qui présentent une forme mineure de ce syndrome : "Ce n'est plus la peine de manger ; je n'ai plus d'intestins ; c'est une punition pour mes fautes".

Le terme de mélancolie prête actuellement à confusion. Il revêt différentes significations selon le système diagnostique que l'on adopte et les références théoriques. L'intérêt des auteurs se porte donc actuellement sur des signes supposés être en rapport étroit avec les perturbations biologiques rencontrées dans la dépression, signes qualifiés de « mélancoliques » dans le DSM-IV, de « somatiques » dans la CIM-10.

Le DSM décrit 2 critères spécifiant les caractéristiques mélancoliques :

Critère A. L'un des éléments suivants a été présent au cours de la période la plus grave de l'épisode actuel :

- (1) perte du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités
- (2) absence de réactivité au stimulus habituellement agréable (ne se sent pas beaucoup mieux, même temporairement, lorsqu'un événement agréable survient).

Critère B. Trois éléments (ou plus) parmi les suivants :

- (1) qualité particulière de l'humeur dépressive (c.-à-d. l'humeur dépressive est ressentie comme qualitativement différente du sentiment éprouvé après la mort d'un être cher)
- (2) dépression régulièrement plus marquée le matin
- (3) réveil matinal précoce (au moins 2 heures avant l'heure habituelle du réveil)
- (4) agitation ou ralentissement psychomoteur marqué
- (5) anorexie ou perte de poids significative
- (6) culpabilité excessive ou inappropriée

VII-2-Dépression catatonique

Le ralentissement psychomoteur peut être maximal aboutissant à l'immobilité, au mutisme, avec impossibilité de boire, de s'alimenter.

Le pronostic vital est en jeu, la déshydratation est rapide. Le raptus suicidaire reste possible. Les soins somatiques et psychiatriques sont urgents.

Selon Le DSM, le tableau clinique est dominé par au moins deux des éléments suivants :

- (1) Immobilité motrice se traduisant par une catalepsie ou un état de stupeur.
- (2) Activité motrice excessive (apparemment sans but et non influencée par les stimuli externes).
- (3) Négativisme extrême (résistance sans motif apparent à toutes les consignes ou maintien d'une posture rigide résistant à toute tentative de mobilisation) ou mutisme.
- (4) Mouvements volontaires bizarres se manifestant par l'adoption de postures (maintien volontaire de postures inappropriées ou bizarres), de mouvements stéréotypés, d'un maniérisme ou d'une mimique grimaçante prononcée.
- (5) Écholalie ou échopraxie.

VII-3-La dépression hostile

Se manifeste avant tout par une hostilité, une irritabilité, une colère, voire une agressivité. Elle peut en imposer des troubles du caractère. Devant ce type de tableau, c'est le caractère récent de l'attitude, tranchant avec la vie antérieure du patient, qui est évocateur de symptomatologie dépressive.

VII-4-La dépression masquée

Se caractérise par l'absence d'élément sémiologique manifeste de la série dépressive (douleur morale exprimée) et par la présence au premier plan de signes, le plus souvent physiques qui risquent d'orienter le médecin vers la sphère somatique. Les plaintes douloureuses sont souvent multiples (précordialgies, douleurs abdominales, paresthésies) à

prédominance matinale, sans substratum organique retrouvé lors du bilan organique et sensibles au traitement antidépresseur. Devant ce type de tableau, les autres signes de dépression doivent être recherchés pour poser le diagnostic.

VII-5-La dépression atypique

Recouvre deux entités différentes dans la littérature psychiatrique. Pour la psychiatrie française traditionnelle, les dépressions atypiques sont des syndromes dépressifs de l'adolescent ou de l'adulte jeune évocateurs du diagnostic de schizophrénie. Telle qu'elle a été décrite par les auteurs américains, elle est caractérisée par une hypersomnie, une hyperphagie et une hypersensibilité dans les relations interpersonnelles avec sentiments de rejet de la part d'autrui ; la réactivité de l'humeur étant exacerbée.

Dans le DSM on retrouve deux critères :

A. Réactivité de l'humeur (c.-à-d, les événements positifs réels ou potentiels améliorent l'humeur).

B. Deux des caractéristiques suivantes :

- (1) prise de poids ou augmentation de l'appétit significative
- (2) hypersomnie
- (3) membres « en plomb » (c.-à-d, sensation de lourdeur, « de plomb » dans les bras et les jambes)
- (4) la sensibilité au rejet dans les relations est un trait durable (c.-à- d. qu'elle n'est pas limitée aux épisodes de trouble thymique) qui induit une altération significative du fonctionnement social ou professionnel.

VII-6-La dépression de l'enfant et de l'adolescent

On doit penser à ce diagnostic devant une modification récente des conduites chez un enfant, une anxiété inaccoutumée, des plaintes somatiques , douleurs et troubles du sommeil, une phobie ou un refus scolaire, des manifestations agressives inhabituelles. Chez l'adolescent, des troubles des conduites, un abus de substances toxiques, un désinvestissement scolaire doivent faire évoquer ce diagnostic.

VII-7-La dépression du sujet âgé

Elle se caractérise souvent par des troubles cognitifs importants, parfois au premier plan du tableau clinique : troubles mnésiques, confusion voire tableau d'allure démentielle. Les "pseudo-démences" dépressives s'avèrent sensibles aux traitements antidépresseurs et ce test thérapeutique a une valeur diagnostique incontestable. D'autres formes cliniques fréquentes chez les personnes âgées sont les formes délirantes (avec, souvent, des thèmes de préjudice, de persécution par le voisinage) et les formes avec symptômes douloureux (douleurs chroniques insensibles aux antalgiques, glossodynie, etc.).

VII-8-Dépression du post-partum

La dépression du post-partum survient surtout dans les 3 premiers mois (dans les 4 semaines pour le DSM). Certains auteurs estiment cependant qu'un lien entre la grossesse, l'accouchement et la survenue d'un épisode dépressif peut être évoqué jusqu'à 2 ans après l'accouchement. On peut trouver des signes dépressifs tels qu'une dévalorisation, indignité, incapacité à s'occuper de son enfant, culpabilité ou des thèmes délirants (négation de la grossesse, du mariage, de l'existence du bébé). Ils représentent en effet un risque considérable de passage à l'acte suicidaire et d'infanticide, imposant alors une hospitalisation immédiate. Il est à distinguer du postpartum blues, la disparition des symptômes au septième jour après l'accouchement.

VII-9-Dépression saisonnière

Le critère nécessaire et suffisant pour le diagnostic est une périodicité faite de récurrences et de rémissions spontanées survenant préférentiellement à l'automne. On décrit des dépressions saisonnières hivernales ayant certaines particularités symptomatologiques et considérées par certains auteurs d'avantage comme un trouble du comportement saisonnier que comme un réel trouble de l'humeur. Elles associent une hyperphagie, une prise de poids, une hypersomnie.

Le traitement classique repose sur la photothérapie.

VII-10-La dysthymie

La dysthymie, ou trouble dysthymique, est caractérisée par la présence d'une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans (critère A du DSM)

Elle ne comporte pas d'épisode dépressif. Son évolution est cependant handicapante. L'intérêt de cette forme de dépression est d'éviter de poser de façon excessive le diagnostic de « personnalité dépressive » ou de « névrose dépressive ».

VII-11-Le Trouble dysphorique prémenstruel

Lors de la plupart des cycles menstruels de l'année écoulée, des symptômes (humeur dépressive marquée, anxiété marquée, labilité émotionnelle marquée, diminution de l'intérêt pour les activités) sont survenus régulièrement au cours de la phase lutéale. Ces symptômes doivent être suffisamment sévères pour nettement perturber le travail, l'école, ou les activités habituelles, et doivent être complètement absents pendant au moins une semaine après les règles.

VII-12-Trouble dépressif bref récurrent

Des épisodes dépressifs d'une durée de 2 jours à 2 semaines, survenant au moins une fois par mois pendant 12 mois (non associés au cycle menstruel). L'existence de cette entité est controversée.

VII-13- Trouble dépressif post-psychotique de la Schizophrénie

Épisode dépressif majeur survenant au cours de la phase résiduelle d'une Schizophrénie.

VII-14- Formes cliniques selon la culture

Les troubles de l'humeur, l'inhibition psychomotrice et le syndrome somatique sont universels. Néanmoins, la tristesse pathologique est peu apparente dans certaines cultures (Asie), camouflée derrière des plaintes somatiques ou des idées de persécution (Afrique). [22]

VIII-Etiopathogenie

VIII-1-Conceptions classiques

On distinguait classiquement les dépressions psychogènes, les dépressions endogènes et les dépressions somatogènes.

Les dépressions classiquement considérées comme psychogènes se caractérisaient typiquement par : l'existence de facteurs déclenchants tels des ruptures ou des conflits, une sémiologie dominée par le maintien de la réactivité de l'humeur aux circonstances, l'aggravation vespérale des troubles, l'insomnie d'endormissement, le caractère peu marqué ou absent du ralentissement psychomoteur et des signes somatiques ainsi que la demande d'aide. Parmi ces dépressions, on distinguait les dépressions névrotiques émaillant le cours d'une névrose, les dépressions survenant chez des personnalités pathologiques et les dépressions réactionnelles, secondaires à un traumatisme psychique majeur, précis, aisément repérable (deuil, abandon, accident, échec professionnel, surmenage).

Les dépressions typiquement endogènes étaient marquées par l'absence fréquente de facteurs déclenchants, l'existence d'antécédents personnels et/ou familiaux, une sémiologie caractérisée par l'absence de réactivité de l'humeur aux circonstances, l'aggravation matinale des troubles, le réveil matinal précoce et la gravité du tableau clinique.

Le trouble dépressif endogène entrait dans le cadre nosographique de la psychose maniaco-dépressive, soit unipolaire (en l'absence d'épisode maniaque), soit, plus rarement, bipolaire (s'il existe des antécédents d'épisode maniaque). L'évolution de cette affection chronique est périodique, avec répétition d'accès soit dépressifs soit maniaques, d'une durée moyenne de 3 à

6 mois en l'absence de traitement. Le caractère génétique de cette maladie est aujourd'hui établi. La psychose maniaco-dépressive bipolaire ou trouble bipolaire est l'indication de choix des thymorégulateurs.

Il faut retenir que toutes les pathologies psychiatriques peuvent être révélées ou émaillées d'épisodes dépressifs.

Un syndrome dépressif peut émailler l'évolution de nombreuses maladies somatiques, notamment les maladies chroniques. Parmi les causes somatiques de dépression, on retiendra les maladies neurologiques, les pathologies cancéreuses, les pathologies infectieuses, endocriniennes (thyroïde, diabète notamment), métaboliques, toxiques (alcool, autres toxiques), médicamenteuses (antihypertenseurs centraux, corticoïdes notamment). On peut retenir que toute pathologie somatique est susceptible d'être associée à un épisode dépressif.

VIII-2-Conceptions récentes

L'Organisation Mondiale de la Santé et l'Association Américaine de Psychiatrie ont proposé de nouveaux modes de classification :

VIII -2-1-"Trouble dépressif majeur" (DSM-IV) ou "Episode dépressif" (CIM-10)

Le "Trouble dépressif majeur" constitue la catégorie diagnostique centrale des troubles dépressifs dans le DSM-IV.

Il s'agit d'un trouble aigu d'une durée d'au moins deux semaines, qui correspond à un syndrome dépressif complet. Il associe plusieurs critères diagnostiques : une humeur dépressive ou une perte d'intérêt et au moins quatre autres symptômes dépressifs, à l'origine d'une souffrance et/ou d'un dysfonctionnement socio-professionnel. Cette définition ne préjuge pas a priori de la cause du trouble. La présence de caractéristiques mélancoliques, psychotiques congruentes ou non à l'humeur, atypiques, saisonnières, le caractère isolé ou récurrent de l'épisode, sa sévérité sont précisés par des codes additionnels.

A cette catégorie diagnostique du DSM-IV, correspond la catégorie "Episode Dépressif" de la CIM-10.

VIII-2-2-Trouble dysthymique du DSM-IV et de la CIM-10

Il s'agit d'un trouble dépressif moins symptomatique mais chronique d'une durée d'au moins deux années. Certains patients présentent en effet une dysphorie chronique avec baisse de l'estime de soi, sentiment d'infériorité, isolement, anhédonie. Il n'est pas exceptionnel que des épisodes dépressifs caractérisés viennent émailler l'évolution de ces dysthymies. Ces cas sont qualifiés aux Etats-Unis de "double dépressions".

VIII-2-3-Troubles bipolaires (DSM-IV et CIM-10)

Ils font référence à des patients déprimés (du type "trouble dépressif majeur") ayant déjà présenté un ou des épisodes maniaques ou hypomaniaques, donc à la psychose maniaco-dépressive bipolaire des auteurs classiques. L'existence d'un seul épisode maniaque ou hypomaniaque suffit à faire porter le diagnostic de Trouble bipolaire. La prescription de thymo régulateurs permet de réduire la fréquence et l'intensité des accès et a transformé le pronostic des troubles bipolaires.

VIII-3-Aspects neurobiologiques

Il n'est plus possible actuellement de considérer que les troubles de l'humeur sont des phénomènes purement psychologiques que l'on pourrait opposer aux troubles biologiques. Les recherches neurobiologiques ont mis l'accent sur la désynchronisation chronobiologique chez les déprimés avec avance de phase du cycle veille-sommeil, dysrégulation de la sécrétion de mélatonine et diminution du fonctionnement des systèmes monoaminergiques : réduction de fonctionnement des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. Des troubles de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont décrits dans tous les états de stress. Il existe chez les patients déprimés une augmentation de la cortisolurie dès 24 heures et, notamment dans les dépressions récurrentes, une élévation des taux de CRF (Corticotropin-releasing-factor) dans le liquide céphalorachidien et une hyperplasie surrénalienne et hypophysaire. Des troubles du fonctionnement thyroïdien sont aussi habituels avec diminution de la thyroxinémie, augmentation de la TSH et atténuation de la réponse au test à la TRH. L'hyperactivité de la monoamine oxydase a été démontrée chez certains sujets atteints de dépression grâce à des scintigraphies cérébrales. La noradrénaline serait détruite

pendant sa traversée par cette enzyme en trop forte concentration, et transformée en une substance qui se dose dans les urines, le méthoxyhydroxyphénylglycol (MHPG).

Des observations ont montré une excrétion urinaire de MHPG (venant de la noradrénaline) diminuée chez de nombreux sujets déprimés sous traitement. Cela expliquerait l'efficacité de certains traitements anciennement prescrits, de type inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO).

Une autre hypothèse monoaminergique serait la présence d'une anomalie des récepteurs cérébraux. Cette théorie évoque une anomalie du nombre des récepteurs post-synaptiques. Elle concerne encore les monoamines neuromédiatrices mais selon un modèle différent. Le nombre des récepteurs où viennent se fixer les neurotransmetteurs après leur traversée de la synapse n'est pas fixé, mais il se modifie en fonction de leur quantité afin de maintenir une transmission d'influx assez constante : s'il y a beaucoup de neurotransmetteurs, le nombre des récepteurs va tendre à diminuer ; le message nerveux passera mal ; si, à l'inverse, il y a peu de transmetteurs le nombre s'accroît pour recevoir au mieux les neurotransmetteurs afin de préserver le plus possible la transmission ; s'il s'accroît trop, les récepteurs ne sont plus assez stimulés. L'hypothèse d'une implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la dépression s'appuie sur l'observation clinique (les personnes dépressives montrent une hyperactivation de cet « axe du stress ») et sur des résultats en laboratoire démontrant un effet délétère de l'exposition prolongée aux glucocorticoïdes sur diverses structures cérébrales. Le cortisol est significativement augmenté en cas de dépression, secondairement à l'augmentation de la cortico-libérine (CRH). Par contre, les médicaments ciblant l'inhibition de sa production se sont révélés d'une efficacité décevante. Les effets des glucocorticoïdes ne sont pas directs et immédiats, mais chroniques et dégénératifs. C'est pour cela que la recherche se tourne vers les facteurs neurotrophes qui agissent de façon marquée sur l'hippocampe et où le cortisol agit principalement pour induire des symptômes dépressifs.

L'hypothèse neurotrophe propose que diverses neurohormones et d'autres messagers chimiques, collectivement appelés facteurs neurotrophes, déterminent le degré d'innervation des structures cérébrales. Bien que la croissance de certaines aires cérébrales puisse stimuler certaines régions suractivées lors du stress et dans la dépression, le stress chronique entrave la naissance de nouveaux neurones dans l'hippocampe qui est corrélée avec la dépression.

Cependant, il n'est pas toujours clair de dire que ces anomalies sont causes ou conséquences de la maladie. Ce qui peut expliquer certains échecs des traitements médicamenteux. Elles ouvrent toutefois la voie à de nouvelles thérapies pharmacologiques.

Même si certains gènes sont impliqués dans la dépression, il semble qu'ils ne déclenchent pas inévitablement la maladie. Ils se contenteraient de transmettre une susceptibilité à entrer plus facilement dans un état dépressif, susceptibilité qu'un évènement extérieur ou une personnalité particulière pourrait transformer en véritable dépression.

VIII-4-L'horloge circadienne

Les troubles de la régulation du cycle veille-sommeil, de la température corporelle, de la pression artérielle et de diverses fonctions endocrines qui sont contrôlées par l'horloge circadienne sont d'importants aspects des troubles de l'humeur. À l'encontre de l'idée reçue que la dépression est une cause d'insomnie, cette dernière peut elle-même entraîner une symptomatologie dépressive : perte de concentration, hypertension, stress. Le rétablissement de l'activité mélatoninergique apparaît comme une avenue thérapeutique prometteuse, même si les données sur les interactions entre l'humeur et l'horloge circadienne sont actuellement parcellaires.

VIII-5-Génétique

Pour certains types de dépression, des facteurs héréditaires jouent un rôle dans la création du déséquilibre chimique dans le cerveau d'une personne lorsqu'elle vit une dépression. La part génétique de la dépression est de l'ordre du tiers (ce qui est moins que pour une schizophrénie ou un trouble bipolaire). Cette héritabilité serait plus importante dans les formes graves ou survenant précocement.

Plusieurs gènes sont à l'étude. Parmi ces derniers, la présence d'un polymorphisme du gène d'un transporteur de la sérotonine (5-HTT) serait associée significativement à la survenue d'une dépression réactionnelle aux stress de la vie quotidienne.

VIII-6-Sociologie et environnement

L'empathie serait un facteur prédisposant à la dépression. La recherche sur l'empathie, une notion particulièrement étudiée depuis la découverte des neurones miroirs, a mis au jour une corrélation entre la capacité d'un sujet à ressentir de la peine pour autrui et sa tendance à la dépression.

Cette corrélation serait expliquée par une tendance chez les personnes sujettes à la dépression à s'attribuer une responsabilité morale pour les maux d'autrui. Selon certains, cela expliquerait également la plus forte incidence de la dépression chez les femmes.

Les enfants pourvus d'une plus grande empathie sont plus portés à développer de jugements moraux et, ultérieurement, des tendances dépressives.

Pour les psychanalystes, il existe aussi des facteurs intrapsychiques souvent inconscients qui relèvent, par exemple, des processus de deuils, d'une angoisse de perte d'objet ou autres conflits. *Freud* dans *Deuil et mélancolie*, *Karl Abraham*, et *Mélanie Klein*, ont ouvert le champ d'une compréhension profonde de la dépression. [23]

IX-Diagnostic différentiel

IX-1-Tristesse

La tristesse normale se rapporte généralement à un contexte, un objet précis, auxquels elle demeure circonscrite alors que la tristesse pathologique accompagne tous les actes et envahit toutes les pensées possibles de l'individu.

IX-2-Deuil

Le deuil réalise un modèle de dépression réactionnelle à la perte d'un être cher. Il faut attendre 6 mois pour juger. Mais il se différencie d'un état dépressif par :

- La notion de perte déclenchante qui justifie une tristesse normale
- Les sentiments d'injustice, de révolte et de colère, qui interrompent la tristesse face à l'événement

- La rareté de l'idéation suicidaire
- L'absence de ralentissement psychomoteur
- L'absence de sentiments de culpabilité
- L'atténuation spontanée avec le temps.

IX-3-Anxiété

Le ralentissement psychomoteur, le désintérêt généralisé et l'anhédonie, la perte de l'estime de soi, l'idéation suicidaire, ne sont pas retrouvés dans un tableau anxieux. Leur présence évoque la présence d'un syndrome dépressif, dont l'anxiété constitue un fréquent symptôme d'accompagnement.

IX-4-Trouble dépressif dû à une affection médicale générale

Est dû surtout aux maladies endocriniennes et métaboliques telles que:

- Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyper ou hypo parathyroïdie.
- Syndrome de Cushing, hypocorticisme ou maladie d'*Addison*.
- Avitaminose B12 (maladie de *Biermer*).

IX-5-Trouble dépressif induit par une substance

Telle que :

- Traitements cardiologiques
- Antihypertenseurs: alpha méthyl-dopa (Aldomet), bêtabloquants passant la barrière Hémato-méningée, inhibiteurs calciques, digitaliques
- Antiulcéreux: Cimétidine (Tagamet)
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Interféron
- Antituberculeux
- Isoniazide (Rimifon)
- Traitements neuropsychiatriques :Neuroleptiques, L-dopa
- Toxiques: Amphétamines, Alcool

IX-6-Le trouble schizo-affectif

Se différencie du trouble dépressif majeur, avec caractéristiques psychotiques, par le fait que dans le trouble schizo-affectif, des idées délirantes ou des hallucinations doivent avoir été présentes en l'absence de symptômes thymiques marquants pendant au moins deux semaines.

IX-7-Les troubles de la personnalité

En pratique, il est souvent difficile de différencier certains troubles dépressifs des troubles de la personnalité. Dans certains cas, seul un test thérapeutique permet d'établir le diagnostic.

IX -8-Le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive

C'est une dépression modérée secondaire à un stress clairement identifiable. Son amélioration est associée avec la disparition du facteur de stress. Elle est considérée comme une réponse inadaptée liée soit à une altération du fonctionnement, soit à l'intensité excessive et disproportionnée des symptômes.

IX-9-Les troubles primaires du sommeil

Ils peuvent provoquer une anergie, une dyssomnie, une irritabilité. À distinguer de l'épisode dépressif majeur par l'évaluation des signes et symptômes classiques de la dépression et la survenue d'anomalies du sommeil seulement dans le contexte des épisodes dépressifs.

IX-10-Éventualité d'un trouble cyclothymique

Il faut s'enquérir de l'éventuelle existence d'un trouble cyclothymique. Ce trouble est caractérisé par des mouvements d'humeur de faible amplitude, dans le sens de l'hypomanie ou de la dépression pendant au moins une période de 2 ans. Souvent considéré comme un trait de personnalité, il mérite l'attention. Le malade reconnaît rarement ce comportement qui est le plus souvent rapporté par les proches qui signalent, cette variation d'humeur [24].

X-Physiopathologie

X-1-Approche neurobiologique de la dépression et des antidépresseurs

Les données neuroscientifiques de la dépression sont encore éparses et mal connues chez l'adulte. Chez le sujet âgé, la compréhension de ce phénomène est encore plus lacunaire [25, 26]. Les difficultés techniques principales sont : la difficulté d'accès *in vivo* à la biologie cérébrale des patients et les limites de l'interprétation des données paracliniques chez l'homme. De plus, la nature de la maladie limite l'utilisation de modèles animaux. Cependant certains dysfonctionnements associés à la pathologie dépressive, comme « l'apprentissage de la résignation », ont été modélisés par *Seligman* en 1975 et font encore l'objet de nombreuses publications [27, 28]. Cependant, de nombreux effets démontrés *in vitro* ou chez l'animal ont été transposés chez l'homme avec un succès plutôt mitigé.

Il est généralement admis que l'étiologie de la dépression est multifactorielle. Elle résulte de l'interaction d'un ensemble de facteurs environnementaux, biologiques et génétiques [29]. La dépression possède une forte composante génétique. En effet, les études familiales ont montré que les enfants d'un sujet dépressif avaient un risque trois fois supérieur à celui de la population générale de développer la pathologie. Un autre point important est que la transmission n'est pas mendélienne réfutant ainsi l'implication d'un gène unique [30]. Cependant, il est généralement admis que cette composante ne favorise qu'une « susceptibilité » accrue de développer la maladie et une particulière vulnérabilité à l'action dépressogène de l'environnement [20].

L'efficacité des antidépresseurs est soutenue par certains mécanismes pharmacologiques listés ci-dessous:

X-1-1-L'hypothèse monoaminergique

Elle est aussi connue sous le nom d' « hypothèse des amines biogènes ». Selon cette théorie, la dépression serait la conséquence d'un déficit ou d'un déséquilibre noradrénergiques [31, 32], ou sérotoninergiques [33]. Il est séduisant de penser que c'est sur cette hypothèse que se fondent les traitements pharmacologiques. En réalité, cette théorie découle plutôt des observations réalisées lors de l'exposition aux antidépresseurs. En effet, il a été constaté une augmentation des concentrations synaptiques de noradrénaline ou de sérotonine sous antidépresseurs (**figure 2**).

Cependant, cette théorie est confortée par le fait qu'une déplétion en monoamines synaptiques à la suite de l'utilisation de réserpine ou d'un régime alimentaire spécifique est associée à la survenue de symptômes dépressifs [31, 32, 34, 35].

Ce modèle a toutefois des limites [36]. L'augmentation de la concentration en noradrénaline suite à l'exposition aux antidépresseurs pourrait être due à une diminution de sa clairance [37]. De plus, puisque leur action synaptique est rapide, la question du délai d'action des antidépresseurs ne trouve pas de réponse claire [38]. Une approche pharmacogénétique fait cependant l'hypothèse que ce délai pourrait s'expliquer par le temps nécessaire de l'expression de gènes activés par les antidépresseurs [39].

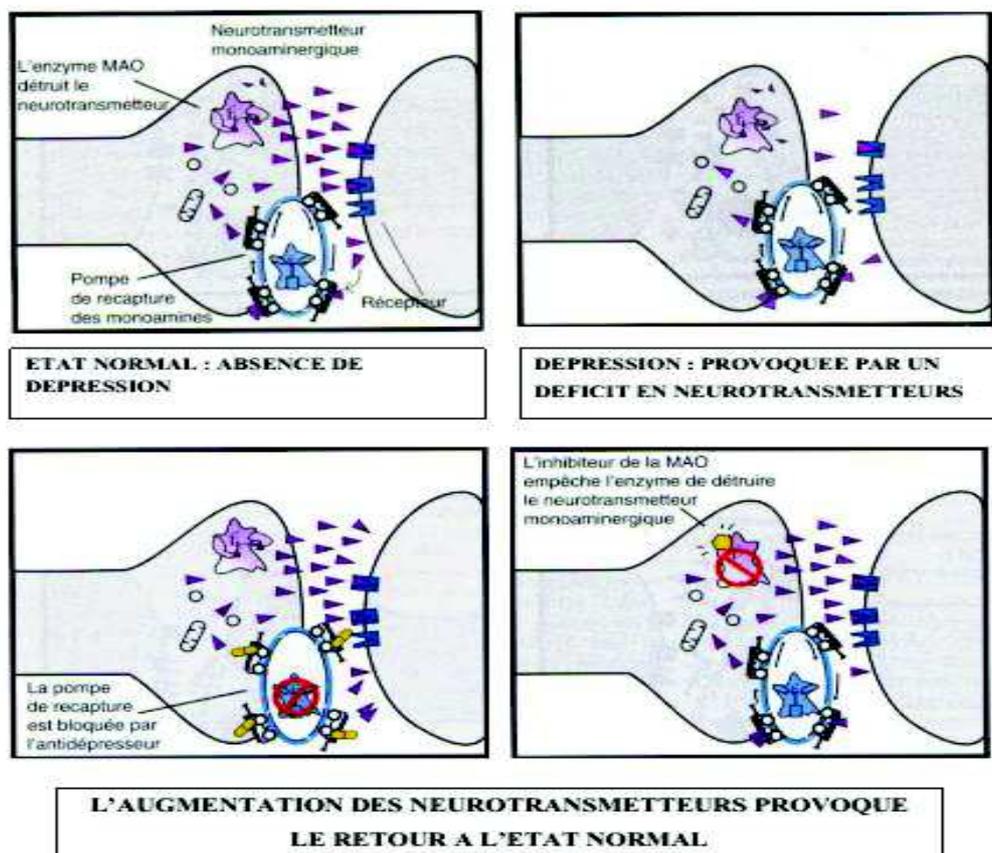


Figure 2 : hypothèse monoaminergique de la dépression

X-1-2- L'hypothèse des neuropeptides

Une activation maintenue du système central sympathique a été constatée chez les sujets dépressifs [37, 40]. Par ailleurs, les expériences portant sur l'hypercortisolémie mettent en avant une absence du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hormone régulant sa libération, et se sont avérées être parmi les expériences les plus reproductibles [41, 42]. D'autres pistes tendent à supporter l'implication des neuropeptides dans la régulation de l'humeur. Parmi ces candidats, ont été décrits : les hormones de croissance, divers agents régulateurs de l'axe hypothalamo- hypophysaire, les récepteurs opioïdes et la substance P [43, 44].

Ces médiateurs nouvellement découverts sont autant de perspectives concrètes pour les futurs traitements pharmacologiques de la dépression.

X-1-3-Autres facteurs biologiques pouvant expliquer l'action des antidépresseurs

De multiples fonctions, comme le sommeil, l'appétit, la cognition, la régulation neuroendocrine, sont perturbées lors de dépression avérée [45, 46]. Ces fonctions ont en commun leur sensibilité aux cytokines. Ce lien est d'autant plus plausible que la très récente revue de *De Berardis* et coll. envisage une action indirecte des antidépresseurs sur les cytokines. Ils précisent que l'exposition aux antidépresseurs a tendance à promouvoir la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, tout en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ce rétablissement de l'équilibre inflammatoire serait alors étroitement lié à la réponse au traitement antidépresseur, peut être même au point d'expliquer la rémission [47].

Parmi les autres facteurs pouvant influencer les états de l'humeur on pourra retrouver une dérégulation du rythme circadien ou une privation de sommeil et de lumière susceptibles d'induire des symptômes dépressifs [48, 49]. Aussi, l'implication de certains virus de type *Borna virus* dans certains sous type de dépression est plausible mais encore controversé [50, 51]. On peut souligner ici l'efficacité des thérapies de type photothérapie ou psychothérapie d'adaptation des rythmes sociaux. Un antidépresseur a récemment été développé avec pour objectif primaire de réguler le sommeil.

XI-Evolution de la maladie

L'évolution des troubles dépressifs est fonction des pathologies psychiatriques associées (comorbidité), des maladies organiques associées de la personnalité sous-jacente du sujet, de son entourage, du suivi et des traitements entrepris.

L'évolution spontanée des épisodes dépressifs non traités dure en moyenne 6 mois. L'évolution des dépressions traitées efficacement par antidépresseurs se fait vers une disparition des symptômes en 6 à 8 semaines pour 60% à 70% des patients. Les récurrences dépressives surviennent après 80% des épisodes non traités. Selon les cas, il existe ou non une guérison complète entre les épisodes récurrents. La chronicité (> 2 ans) survient dans 15 à 20% des cas. L'évolution en l'absence de traitement est émaillée d'accès dépressifs et/ou maniaques selon la forme bipolaire ou unipolaire.

Non traités, les épisodes dépressifs augmentent la mortalité par suicide et la morbidité médicale. Ils ont un retentissement socio-professionnel important et des coûts directs et indirects exorbitants.

Les éléments de bon pronostic dans les états dépressifs sont : une intensité symptomatique modérée, l'absence de caractéristiques psychotiques, un âge de début tardif, une hospitalisation de courte durée, l'absence de pathologie psychiatrique associée, l'absence de pathologie de la personnalité, un fonctionnement familial et social stable dans les cinq années qui précèdent l'épisode, un réseau amical riche et stable dans l'adolescence. Les éléments de mauvais pronostic dans les états dépressifs sont : un grand nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, la coexistence de plusieurs variétés de troubles dépressifs (par exemple épisode dépressif majeur sur fond chronique de dysthymie) ou d'autres associations morbides comme l'abus d'alcool et de toxiques associés ou un trouble anxieux.

Outre la pose du diagnostic, l'évaluation de la sévérité d'un état dépressif est effectuée par l'utilisation d'échelles psychométriques :

XI-1-Echelles d'hétéro évaluation

XI-1-1-Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

a) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation) :

0 Absent

1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 Le sujet communique ses états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

b) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

c) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

d) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

e) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

f) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

g) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

h) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice) :

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

i) Agitation :

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

j) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

k) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs) :

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

l) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

m) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Coter 2 si n'importe quel symptôme est net.

n) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels) :

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

o) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

p) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

q) Prise de conscience

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade

Résultats : Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci. Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution de la maladie.

XI-1-2-Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin décidera si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5). Score maximal de 60. Le seuil de dépression est fixé à 15. Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

XI-1-3-Diagramme de *Rufin et Ferreri* (HARD)

Il est constitué de 12 items répartis en quatre pôles comprenant trois items. Il permet de :

- visualiser les différentes formes de dépression ;
- calculer l'indice suicidaire ;
- décrire le profil pharmacologique de l'antidépresseur prescrit..

XI-2-Echelles d'autoévaluation

On peut citer:

- Echelle de *Beck* et al. (Beck Depression Inventory [BDI])
- Echelle d'auto appréciation de la dépression de *Zung* (SDS)
- Echelle (HAD) Hospital Anxiety and Depressive Scale (*Zigmond et Snaith*) (1983)
- Questionnaire de *Pichot* (QDA).

XII-Thérapeutiques

La grande majorité des états dépressifs relève d'un traitement ambulatoire.

XII-1-Hospitalisation

L'hospitalisation doit être envisagée pour les états dépressifs sévères lorsque notamment le risque suicidaire apparaît important (idéation suicidaire marquée, idées de culpabilité exagérées, antécédents de tentatives de suicide, anxiété importante, mauvais support social...).

De même, l'intensité du retentissement somatique, surtout chez le sujet âgé, peut imposer une hospitalisation.

Ailleurs, la gravité du tableau clinique (dépression délirante ou stuporeuse, mélancolie agitée ou bien encore dépression résistante) conduira à proposer l'hospitalisation. Dans certains cas, un environnement délétère (conflits conjugaux ou familiaux) peut amener à recourir à l'hospitalisation pour interrompre des interactions pathogènes aggravant l'état dépressif.

XII-2-Traitement ambulatoire

Si les états dépressifs non compliqués et d'intensité modérée peuvent relever d'un traitement ambulatoire par un omnipraticien, le recours au spécialiste s'impose dans tous les autres cas : états dépressifs sévères, récurrents, non améliorés par un premier traitement ambulatoire, associés à une autre pathologie psychiatrique notamment un trouble de la personnalité, etc... [12].

XII-2-1-Choix du traitement

Les traitements biologiques de la dépression reposent principalement sur les médicaments antidépresseurs mais le recours à la sismothérapie (électro-convulsivothérapie) est parfois nécessaire. [52]

XII-2-1-1-Traitements pharmacologiques de la dépression

A- Choix du traitement pharmacologique

L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration) a accordé une autorisation de mise sur le marché de plus de 20 composés antidépresseurs. L'efficacité de ces traitements est en général similaire [53]. De ce fait, le choix du produit à utiliser sera en fonction des effets secondaires à anticiper, des précédentes réponses obtenues dans les cas d'un EDC antérieur, du coût, de la préférence du patient et du prescripteur, ainsi que des propriétés pharmacologiques de la substance (durée de demi-vie, actions sur les cytochromes, profil d'interaction potentielle avec d'autres médicaments) [52]. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), la mirtazapine ou le bupropion seront recommandés dans la plupart des cas [54, 55, 52, 56]. De par un profil de tolérance moins intéressant, l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs tricycliques devrait être limitée aux traitements de seconde intention. Signalons l'existence également de la classe d'inhibiteurs de la mono-amine-oxydase réversibles et sélectifs de la mono-amine-oxydase de type A, plus sûrs d'emploi que les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase classiques mais aux effets difficilement superposables à ceux-ci. Ces antidépresseurs de nouvelle génération sont les médicaments de choix en

première intention, notamment dans le cas d'un traitement ambulatoire. Dans le cas d'une ferme préférence du patient, l'utilisation du millepertuis peut être envisagée. Cependant, l'efficacité du millepertuis est largement controversée.

Pour certains composés comme la venlafaxine, il est recommandé d'initier le traitement antidépresseur à faible dose. Le temps nécessaire à atteindre la dose thérapeutique de la substance utilisée dépendra de la tolérance du patient et de la possible existence de comorbidités.

Les anxiolytiques et hypnotiques (benzodiazépines, antihistaminiques ou neuroleptiques) peuvent être co-prescrits avec les antidépresseurs en début de traitement pour traiter l'anxiété, les troubles du sommeil avant qu'ils ne soient améliorés par les antidépresseurs.

Autres traitements médicamenteux : thymorégulateurs. Dans les troubles dépressifs, l'indication de choix des thymorégulateurs (sels de lithium, carbamazépine et valpromide) est la prévention des rechutes dans les formes bipolaires des troubles de l'humeur.

B-Durée du traitement

Dans ses recommandations l'*American Psychiatric Association* (APA) conseille de continuer le traitement par antidépresseur durant les 4 à 5 mois après la disparition des symptômes [57, 12]. Dans son *Guidelines for Treating Depressive Disorders with Antidepressants* la *British Association for Psychopharmacology's* recommande une durée minimale de 6 mois de traitement après rémission [55]. C'est pourquoi il est classique de considérer une durée de 6 mois, ou 180 jours comme la durée standard minimum pour un épisode de traitement par antidépresseur [58, 59].

XII-2-1-2-Traitements non pharmacologiques de la dépression

A-La psychothérapie

La psychothérapie orientée sur la dépression est le traitement de première intention recommandé pour les cas de dépression légère à modérée. Elle peut se dérouler en groupe ou de manière individuelle et recourir à différentes méthodes : psychothérapie cognitivo-comportementale, psychothérapie interpersonnelle, et autres.

Le choix du type de psychothérapie repose sur l'objectif à atteindre, la préférence du patient et les compétences du thérapeute. La régularité du suivi des patients en psychothérapie est

déterminée par les mêmes facteurs que ceux évoqués pour le suivi de la pharmacothérapie [52]. Elle est également déterminante dans l'efficacité de la prise en charge.

La combinaison de psychothérapie et de pharmacothérapie est recommandée dans les cas de dépression modérée à sévère [60]. L'efficacité de la psychothérapie en tant que traitement préventif de la récurrence est plus controversée que celle des antidépresseurs [61].

Nous citerons :

a. Thérapie cognitive

Traitement à court terme, la thérapie cognitive est centrée sur les distorsions cognitives qui conduisent à la dépression, en particulier la triade cognitive qui consiste en des considérations négatives sur soi-même, le monde qui l'entoure et l'avenir. Le thérapeute utilise certaines techniques (jeux de rôle, tâches graduées à effectuer par le patient) pour aider le sujet à prendre conscience de ses systèmes dépressifs de pensée et les corriger.

b. Thérapie comportementale

Thérapie basée sur les théories de l'apprentissage; il s'agit le plus souvent d'un traitement à court terme et très structuré avec un objectif précis portant sur un ou plusieurs comportements à modifier. Les techniques de renforcement positif peuvent être un adjuvant efficace dans le traitement de la dépression.

c. Thérapie interpersonnelle

Psychothérapie brève spécifique pour le traitement ambulatoire de la dépression non bipolaire, non psychotique. L'accent est mis sur les relations interpersonnelles et non sur la dynamique des conflits inconscients.

d. Psychothérapie d'orientation analytique

Thérapie orientée sur l'introspection, de durée indéterminée, cherchant à résoudre les conflits intrapsychiques qui peuvent nourrir et entretenir la dépression.

e. Thérapie de soutien

Thérapie de durée indéterminée dont l'objectif principal est d'offrir un soutien émotionnel (pour permettre de restaurer et de renforcer les défenses du patient). Indiquée plus particulièrement dans les crises aiguës (chagrin).

f. Thérapie de groupe

Non indiquée quand il existe un risque suicidaire. Les patients peuvent bénéficier du soutien et du renforcement positif du groupe, à partir des interactions interpersonnelles avec les autres membres, qui peuvent aussi souligner les distorsions cognitives ou transférentielles.

g. Thérapie familiale

Particulièrement indiquée quand la dépression perturbe l'équilibre familial qui est liée à des événements familiaux ou est entretenue par certains comportements familiaux [12].

B-Sismothérapie ou électroconvulsothérapie

L'électroconvulsivothérapie (**figure 3**) est recommandée pour les cas de dépression les plus sévères ou lors de dépression résistante aux précédentes alternatives thérapeutiques [62]. Les formes sévères sont les troubles dépressifs présentant des caractéristiques psychotiques, catatoniques ou requérant un rétablissement rapide (pour cause de dénutrition, risque suicidaire majeur etc.). C'est une technique particulièrement bien tolérée, hormis des troubles transitoires de la mémoire et les inconvénients d'une anesthésie générale brève, que l'on peut privilégier dans des populations vulnérables qui présentent des contre-indications médicamenteuses, comme les sujets âgés ou les femmes enceintes. Les appareils modernes permettant le calibrage très précis de l'énergie délivrée lors du choc électrique et l'enregistrement simultané de l'électroencéphalogramme, en font une méthode aujourd'hui particulièrement sûre et de grande innocuité [12].

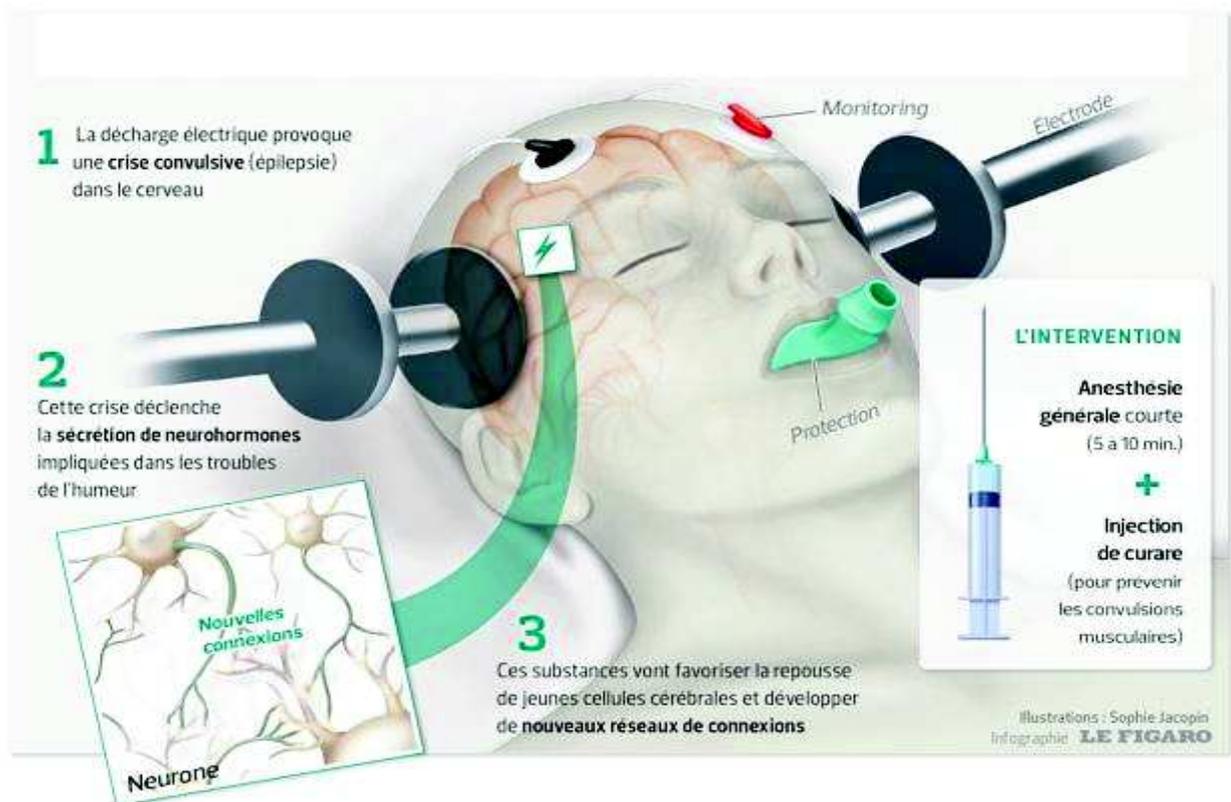


Figure 3: l'électroconvulsivothérapie

C-Stimulation par champ magnétique transcrânienne

Il existe d'autres formes de traitement, par exemple la stimulation par champ magnétique ou la stimulation transcrânienne (**figure 4**). Ces techniques (bien tolérées), malgré des résultats encourageants, sont encore expérimentales.

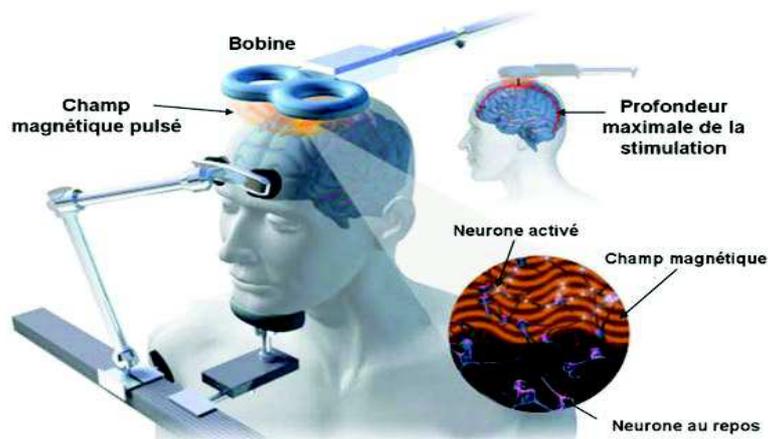


Figure 4 : stimulation par champ magnétique transcrânienne

XII-2-2-Les différentes phases du traitement

La prise en charge de la dépression repose sur plusieurs types d'activités ou d'interventions que les soignants doivent initier et continuer à prodiguer au cours des différentes phases du traitement.

Classiquement on scinde le traitement de la dépression en trois phases distinctes : (**voir Figure5**)

XII-2-2-1-La phase aiguë

C'est la période pendant laquelle le traitement est initié, elle a pour but d'amener à la rémission des symptômes dépressifs. Lors de cette phase, le traitement peut reposer sur la pharmacothérapie, la psychothérapie orientée sur la dépression, ou une combinaison des deux alternatives précédentes. D'autres approches moins classiques sont aussi possibles comme la thérapie électro-convulsive, la stimulation magnétique trans-crânienne ou la luminothérapie. Le choix du traitement est influencé par les caractéristiques cliniques du patient (sévérité des symptômes, présence de comorbidités ou de facteurs de stress environnementaux), mais aussi par d'autres facteurs (préférence du patient, compétences des soignants ou précédentes stratégies déjà essayées lors de potentiels épisodes antérieurs). Si le patient répond au traitement cette phase dure en général 4 à 8 semaines.

XII-2-2-2-La phase de consolidation

C'est la période suivant la rémission du patient. Elle a pour but de prévenir sa rechute, c'est à dire la réapparition de l'épisode précédemment traité. Le traitement initié en phase aiguë doit alors être maintenu au moins durant les quatre à neuf mois suivant le retour du patient à la normothymie[54]. Cette durée sera d'autant plus longue que le patient est à risque de rechute (nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, existence de symptômes résiduels) [56]. Pour les patients ayant reçu un traitement par électroconvulsivothérapie durant la phase aiguë, l'*American Psychiatric Association* recommande de recourir à un traitement médicamenteux antidépresseur [54].

XII-2-2-3-La phase de maintenance

C'est la période qui suit la phase de consolidation. Elle a pour but d'éviter la récurrence c'est à dire la survenue d'un nouvel épisode dépressif caractérisé (EDC). La durée de la phase de prévention sera fonction du patient; plus le patient aura eu d'EDC au préalable, plus la phase sera longue. De même, plus le patient présente un âge avancé, plus la phase sera longue. Par exemple, dans le cas d'une récurrence chez un sujet âgé, la *British Association for Psychopharmacology's* recommande une durée de traitement préventif d'au moins cinq ans, voire à vie. L'interruption du traitement antidépresseur doit faire l'objet d'une réduction progressive des doses lors de la pharmacothérapie. Ce point doit être abordé bien avant la dernière session de psychothérapie. Néanmoins, bien que le traitement soit arrêté, le sujet doit être évalué à intervalles réguliers durant les mois suivants l'arrêt du traitement [55].

Il est à noter que lorsque le patient ne répond pas à un traitement d'intensité et de durée adéquate, on qualifie alors son état de dépression résistante [63].

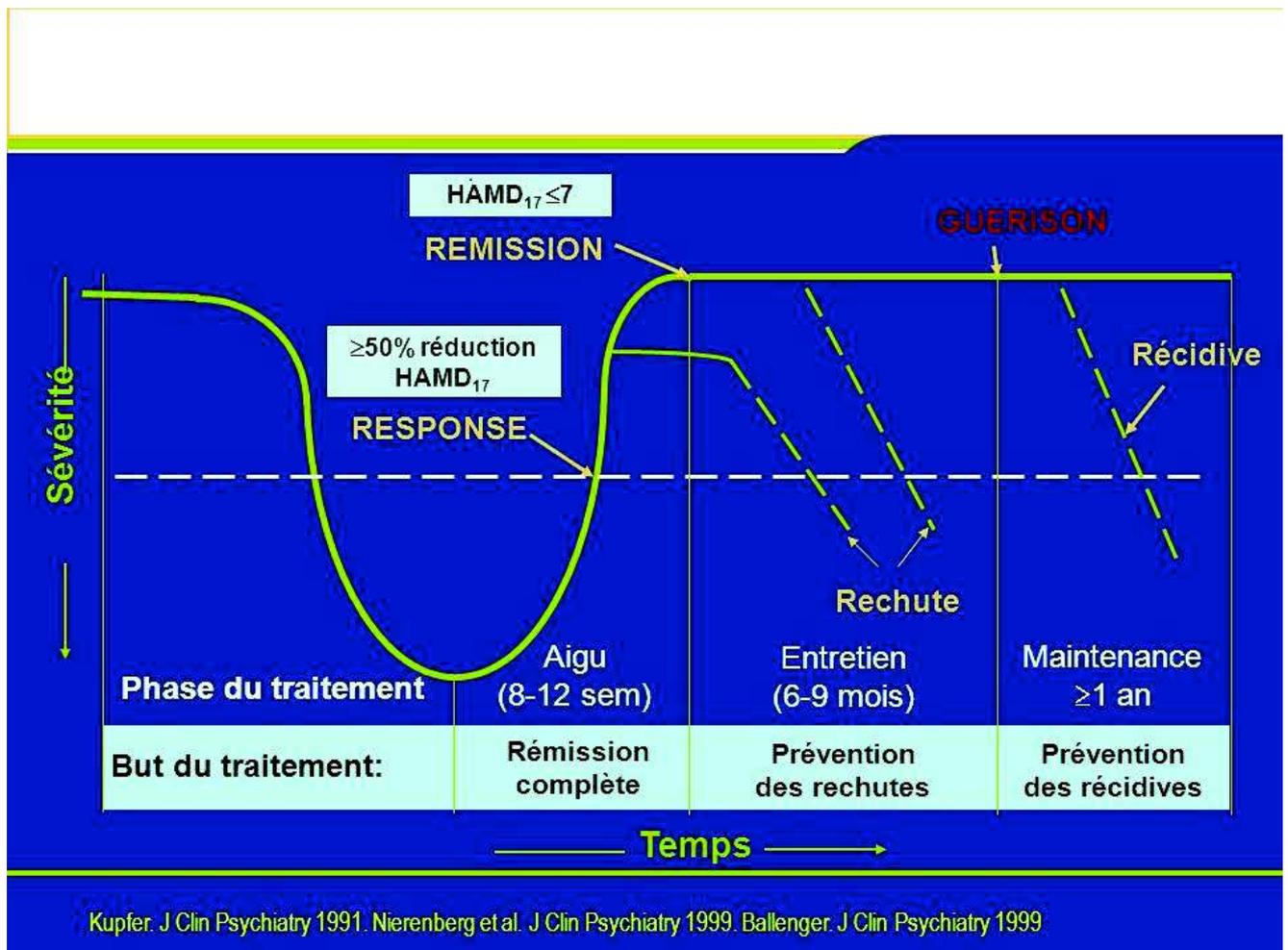


Figure 5: Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement

Chapitre 2 LES ANTIDEPRESSEURS



I-Définition et Généralités

Les antidépresseurs sont des psychotropes appartenant au groupe de psychoanaleptiques selon la classification de *Delay et Deniker* (1953). Il s'agit de substances susceptibles de soulager la souffrance morale et d'améliorer l'humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves, en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif. Ceci les distingue des molécules comme les amphétamines, les anxiolytiques, les opiacés, voire certains hypnotiques, tous produits qui ne modifient que l'une ou l'autre des composantes de la dépression et peuvent parfois aggraver à terme sa symptomatologie. [64]

Si l'indication première des antidépresseurs reste évidemment la dépression unipolaire endogène, il faut connaître les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques notamment :

- le trouble obsessionnel compulsif (TOC),
- le trouble panique (TP) avec ou sans agoraphobie,
- l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique,
- les phobies simples ou spécifiques,
- la phobie sociale (PS),
- le trouble anxieux généralisé (TAG)
- l'état de stress post-traumatique (ESPT). [65]

Le psychiatre reconnaît aujourd'hui divers groupes d'antidépresseurs:

- . Les tricycliques et les molécules apparentées, analogues plus ou moins proches du chef de file, l'imipramine (découvert en 1957), actifs sur divers types de neurotransmission.
- . Les antidépresseurs atypiques, groupe de produits hétérogènes au niveau structural et ne présentant pas toutes les propriétés pharmacologiques classiques des tricycliques (effets indésirables réduits mais efficacité clinique souvent moindre).
- . Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) développés au cours des années 80 d'un maniement facile qui a participé à leur large succès.
- . Les composés à action duale à la fois sérotoninergique et noradrénergique qui sont des molécules ayant un spectre neurobiologique plus large mises au point à partir des années 2000.
- . Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO).

Les quatre premiers groupes forment les thymoanaleptiques, le dernier appartenant aux thymérétiques.

On peut globalement considérer que les apports les plus déterminants de la dernière décennie ont concerné la tolérance des produits. Des études plus approfondies ont, indépendamment, permis d'étendre le champ des indications des tricycliques qui demeurent encore généralement le choix de première intention dans le traitement des dépressions sévères. [64]

II-Classification [64]

Les antidépresseurs sont classés selon plusieurs critères, aucun n'étant à ce jour vraiment satisfaisant.

II-1-Structure chimique

Une seule classe est homogène, celle des tricycliques mais tous ne possèdent pas les mêmes propriétés quant à leur action sur les neurotransmetteurs. Les tricycliques sont déclinés sur le noyau iminodibenzyle (imipramine, désipramine, clomipramine, trimipramine, quinupramine, métapramine). La chaîne latérale, greffée sur ce cycle est variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire conditionnant partiellement le type d'activité biochimique ainsi que la cinétique. Le principe d'analogie stérique a permis de synthétiser des antidépresseurs dont le noyau tricyclique diffère sensiblement du précédent. Citons pour exemple:

- noyau dibenzoazépine : opipramol (Insidon°)
- noyau dibenzocycloheptadiène : amitryptiline, nortriptyline, noxiptiline, demexiptiline, amineptine
- introduction d'hétéro-atomes : dibenzoxépine (doxépine ou Quitaxon°, Sinéquan°) et dibenzothiépine (dosulépine ou Prothiaden°)
- noyau dibenzoxazépine: amoxapine (Défanyl°)
- noyau dibenzothiazépine : tianeptine (Stablon°)

Le substituant latéral greffé sur le cycle médian du noyau tricyclique est du même type que celui porté par les neuroleptiques (analogues de la chlorpromazine à noyau phénothiazine). L'azote, généralement aliphatique (sauf pour le cycle quinuclidine de la quinupramine) est séparé du cycle par trois carbones. Les tricycliques sont donc proches des neuroleptiques, la spécificité de leur activité étant liée à la substitution sur le squelette phénothiazine du soufre par un groupe

éthylène, d'où modification de l'angle de flexion de la molécule, qui passe ainsi de 25° à plus de 55°. Ces modifications influent plus sur l'activité neurochimique et la tolérance que sur les résultats cliniques ou la puissance intrinsèque. Parmi de nombreuses observations sur leur structure, il faut souligner:

- l'importance de la longueur de la chaîne latérale, l'optimum se situant à trois carbones.
- la diminution du blocage de la recapture de la sérotonine avec l'encombrement croissant des substituants sur cette chaîne.

II-2-Activité thérapeutique

La classification repose sur l'efficacité dans les divers types de dépression; les études cliniques ne permettent pas d'affirmer qu'il existe un bénéfice à utiliser un antidépresseur plutôt qu'un autre (par exemple sédatif ou stimulant, cf. tableau I) en fonction des différentes entités nosographiques de dépression. Cette classification n'a d'intérêt réel que si l'on considère les effets indésirables. En revanche, quelle que soit la classe utilisée, il existe le même temps de latence quant à l'action sur l'humeur, que les molécules modifient ou non la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques (down regulation).

Tableau 1 : Classification thérapeutique des antidépresseurs

Stimulants ou désinhibiteurs	Intermédiaires	Sédatifs ou anxiolytiques
Substances tendant à augmenter l'anxiété et susceptibles de bénéficier d'une association aux anxiolytiques ou aux hypnotiques		Substances induisant une sédation ainsi que des effets latéraux cholinergiques, associés parfois à des correcteurs des effets atropiniques
Moclamine° et Humory° (IMAO) viloxazine(Vivalan°) Désipramine (Pertofran°)	Imipramine (Tofranil°) Dosulépine (Prothiaden°) Clomipramine (Anafranil°) Venlafaxine(Effexor) Paroxétine(Deroxat) Sertraline(Zoloft) Tianeptine(Stablon°) Fluvoxamine(Floxyfral) Fluoxétine(Prozac°) Oxaflozane(Conflictan°)	Opipramol(Insidon°) Doxépine(Sinéquan°,Quitaxon°) Amoxapine(Déanyl°) Miansérine (Athymil°) Norcet° Trazodone (Pragmarel°) Maprotiline (Ludiomil°) Amitryptiline(Laroxyl°,Elavil°) Trimipramine (Surmentil°)

II-3-Action sur les systèmes de neurotransmission

La classification est mixte et tient compte essentiellement des propriétés biochimiques des antidépresseurs ainsi que de leur structure chimique. Outre leur structure chimique proche, les tricycliques présentent des caractéristiques pharmacologiques et cinétiques voisines. Certaines molécules ayant une structure chimique évoquant celle des antidépresseurs n'ont pas les mêmes propriétés (par exemple l'amineptine ou Survector®). Il est donc difficile d'extrapoler l'action clinique à partir de la structure chimique et des propriétés pharmacologiques. Des molécules ont, en effet, des propriétés mixtes: celles des tricycliques et celles des ISRS – par exemple: clomipramine (Anafranil®) comme venlafaxine (Effexor®).

III-Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des antidépresseurs détermine comment l'organisme agit sur ces substances.

L'intérêt du dosage des antidépresseurs repose sur la constatation d'une très grande variabilité inter- et intra-individuelle des taux sanguins mesurés à l'état d'équilibre à posologie identique. En revanche, chaque classe d'antidépresseur semble posséder des caractéristiques assez homogènes. [66, 67, 68, 69]

III-1-Tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques présentent une excellente et rapide résorption digestive ainsi qu'une forte fixation aux protéines plasmatiques (environ 90 %). Ce sont des éléments basiques qui se lient à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Au cours d'un premier passage hépatique, une grande partie de l'antidépresseur est métabolisée en catabolites actifs et inactifs. Les taux circulants restent faibles, la diffusion tissulaire est intense et les transformations métaboliques sont totales. Des facteurs très divers influencent la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques. [66, 67, 68, 69]

III-2-Les inhibiteurs de recapture de 5-HT

Les antidépresseurs proposés depuis 1980 constituent un groupe moins homogène [70] que les antidépresseurs tricycliques classiques.

L'absorption et la résorption gastro-intestinales sont généralement bonnes avec un pic de concentration plasmatique atteint environ 4 à 6 heures après l'absorption. La biodisponibilité absolue est variable selon les substances : celle du citalopram atteint 100 % ; les autres composés présentent un effet métabolique de premier passage hépatique.

L'ensemble de ces médicaments est fixé dans une proportion d'au moins 75 % aux protéines plasmatiques. Les volumes de distribution sont du même ordre que ceux des tricycliques. Le niveau de fixation protéique de la fluoxétine, de la paroxétine et de la sertraline est supérieur à 95 % ; celui de la fluvoxamine (77 %) et du citalopram (50 %) est beaucoup plus bas.

L'importance de l'effet de premier passage hépatique est rarement connue. Ces médicaments suivent les mêmes voies de transformation métabolique que les antidépresseurs classiques : déméthylation, hydroxylation et oxydation. Ce métabolisme est souvent total, et à l'inverse des tricycliques, peu de métabolites actifs sont retrouvés.

L'élimination de ces produits est le plus souvent urinaire et fécale avec une prédominance de l'excrétion rénale. Elle survient après catabolisme. Les métabolites de la fluvoxamine et de la fluoxétine sont excrétés principalement dans les urines ; de grandes quantités de paroxétine et de sertraline sont excrétées de manière fécale. Les demi-vies sont très variables selon les produits, parfois très brèves, parfois plus longues. Les demi-vies de la fluvoxamine, de la paroxétine, de la sertraline et du citalopram sont d'environ 1 jour. La demi-vie de la fluoxétine atteint 2 jours (6 jours après administrations répétées) et celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, est de 7 à 15 jours. Après des doses répétées, la clairance rénale est très réduite, particulièrement pour la fluoxétine et la paroxétine. [71, 64]

III-3-Pharmacocinétique des IMAO

Les deux molécules les plus commercialisées, La toloxatone (Humorvl^o) et le moclobémide (Moclamine^o), spécifiques du type A de l'enzyme ont une demi-vie d'environ 1,5 h et sont éliminées par voie urinaire. Le moclobémide (Moclamine^o), en particulier, subit un effet de premier passage hépatique saturable dans la gamme des doses thérapeutiques. Il livre des catabolites résultants d'un métabolisme oxydatif ayant une activité supérieure à celle de la molécule mère. [64]

IV-Pharmacogénétique et métabolisme des antidépresseurs

Les causes biologiques de la variabilité des concentrations d'antidépresseurs sont essentiellement d'origine métabolique. [66] La fraction libre d'antidépresseur reste pratiquement constante quelles que soient les concentrations plasmatiques observées en thérapeutique. Les interférences pouvant entraîner une défixation protéique n'ont vraisemblablement aucune conséquence thérapeutique. En revanche, la variation de biodisponibilité due à l'existence de phénotypes d'oxydation hépatique différents selon les sujets, [73, 74] et notamment selon les ethnies, peut être un facteur expliquant des différences d'efficacité et de tolérance. Les enzymes de dégradation ont leur synthèse sous contrôle génétique. Un polymorphisme génétique est démontré et serait gouverné par un mécanisme autosomal récessif ; on retrouve ainsi des sujets métaboliseurs rapides et des sujets métaboliseurs lents. Le métabolisme d'hydroxylation est ralenti chez environ 15 % des Chinois, 3 % des Suédois, 1 % des Espagnols. Le métabolisme d'acétylation est ralenti chez les Canadiens, les Esquimaux, les Asiatiques. Le métabolisme de glucuronisation est moins efficace chez les Chinois que chez les Caucasiens. Ainsi, chez les sujets de race blanche, on observe 7 à 10% de métaboliseurs lents aboutissant à une

biodisponibilité du produit-père plus grande, majorant certains effets secondaires, pour des concentrations totales identiques de produit-père et de métabolite. À l'inverse, chez les métaboliseurs rapides lorsque le produit-père est seul actif, des posologies supérieures sont nécessaires pour atteindre des taux sanguins efficaces.

En pratique, le niveau d'activité d'une enzyme donnée peut être mesuré en évaluant sa capacité à métaboliser une substance de référence d'un groupe donné. Ainsi ont été développés les tests utilisant la débrisoquine, la spartéine, le dextrométhorphan déterminant les capacités d'oxydation et d'hydroxylation. [75, 76] La déméthylation est explorée par l'utilisation de la méphénytoïne.

Parmi les nouveaux antidépresseurs, le métabolisme de la paroxétine, de la fluvoxamine, et très certainement de la fluoxétine, est sous un contrôle génétique du type spartéine-débrisoquine.

Les principales actions métaboliques sont réalisées au niveau du foie et de l'intestin par le système enzymatique à cytochrome P450 (Cyt P450). Après être passé par la barrière intestinale et le foie, l'antidépresseur est en partie sous forme inchangée et en partie sous forme biotransformée. Plusieurs systèmes CYP450 ont été mis en évidence ; les cinq plus importants sont représentés dans l'annexe 2 ainsi que l'action des antidépresseurs sur ces différents systèmes.

Les antidépresseurs tricycliques sont des substrats de la 2D6 qui les hydroxyde et les inactive. Or, plusieurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des inhibiteurs de cette enzyme avec des puissances très différentes. Prescrits en association avec des tricycliques, ils vont augmenter par inhibition métabolique les concentrations de ces derniers, parfois jusqu'à des taux toxiques. Cette enzyme intervient également dans le métabolisme des nouveaux antipsychotiques.

De même, les ISRS sont inhibiteurs de l'enzyme 1A2 qui intervient dans la déméthylation. Ils vont augmenter les taux plasmatiques des médicaments substrats de l'enzyme comme les amines secondaires tricycliques ou la théophylline.

Le CYP 450 3A4 est la troisième enzyme importante dans le métabolisme des antidépresseurs, certains d'entre eux étant inhibiteurs. Ils vont ainsi augmenter les taux des autres substrats tels que les benzodiazépines ou le cisapride, la terfénadrine, l'astémizole, dont l'accumulation peut avoir des conséquences toxiques cardiovasculaires graves avec un allongement du QT. [72]

À l'inverse, l'activité 3A4 peut être induite par des composés comme la carbamazépine et l'activité 1A2 par la nicotine, obligeant à augmenter la posologie des médicaments associés substrats de ces enzymes. Ce phénomène inducteur peut aussi être à l'origine de manifestations toxiques à l'arrêt brutal du médicament qui interrompt le métabolisme accéléré des substrats.

V-Pharmacodynamie

V-1-Les voies aminergiques –rappels

La NA et la DA sont synthétisées en présynaptique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine ; l'enzyme clef de la régulation de cette synthèse est la tyrosine-hydroxylase. La 5HT est synthétisée à partir du tryptophane. Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale ou elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux (exocytose calcium-dépendante) dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique.

La recapture des neurotransmetteurs se fait par transport actif sodium dépendant. C'est à ce niveau qu'interviennent les antidépresseurs tricycliques (TCA) ; en empêchant cette recapture, ils facilitent la transmission monoaminergique. Cette inhibition de la recapture se fait sur toutes les mono-amines pour certains antidépresseurs (les TCA), sur une seule pour d'autres (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT).

La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la mono-amine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de la MAO (IMAO), ralentissant la dégradation des neurotransmetteurs. En post-synaptique, l'action antidépressive des tricycliques et des IMAO peut s'expliquer par la down régulation (diminution du nombre mais non de la sensibilité) des récepteurs β -adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂ et par la désensibilisation de l'adénylatecyclase à la stimulation par NA. Les phénomènes de transduction du signal cellulaire via les protéines G couplées aux récepteurs, pourraient représenter un lieu d'action essentiel des antidépresseurs. Notons que c'est le site d'action supposé du lithium. [65]

V-2-Les nouvelles théories

Les interactions entre la régulation des amines biogènes et certains neuropeptides, les interleukines (notamment la 2 et la 6), les prostaglandines (notamment la PGE2) ont été mises en évidence expérimentalement sur la base d'un traitement au long cours par antidépresseurs, entraînant une diminution des taux cérébraux d'interleukines et de prostaglandines. L'hypothèse que les antidépresseurs puissent normaliser la neurotransmission centrale en réduisant les taux de PGE2 et d'interleukine est avancée. [65]

V-3-Antidépresseurs imipraminiques

Les effets immédiats de ces molécules seraient dus au **blocage de la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5HT)** sans impact sur les autres étapes du devenir des amines (synthèse, stockage et libération). Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la Dopamine, effet sur les récepteurs histaminergique et muscarinique. L'utilité de la sélectivité NA/5HT a été longtemps discutée pour le choix des molécules en clinique mais elle reste à valider bien qu'il y ait une relation entre l'amélioration de l'humeur et 5HT et que l'activité psychomotrice soit liée à la noradrénaline. Par ailleurs comme le montre le tableau 2, la discussion sur la relation entre le mécanisme d'action et les effets cliniques est compliquée par l'existence de métabolites actifs dont les profils pharmacologiques sont souvent différents de ceux de la molécule mère.

Les effets plus lents à se mettre en place résulteraient d'une désensibilisation des récepteurs (5HT1 en particulier). [65]

Tableau 2: l'effet des antidépresseurs tricycliques sur la recapture de noradrénaline et sérotonine

Molécule mère/métabolite	Inhibition recapture NA	Inhibition recapture 5 HT
Imipramine	+++	++
Desmethylimipramine	++++	+
Hydroxy- Desmethylimipramine	+++	-
Clomipramine	++	+++
Desmethylclomipramine	+++	+
Amitriptyline	++	++
Nortriptyline	+++	++
Hydroxynortriptyline	++	++

V-4-Les IMAO non sélectifs

Ces groupements se fixent de manière covalente sur l'enzyme, il en résulte une inhibition non compétitive, irréversible et de longue durée (environ plusieurs semaines). Les IMAO ne sont pas particulièrement spécifiques de cette enzyme et inhibent plusieurs enzymes du métabolisme d'où la possibilité d'interactions médicamenteuses. Les inhibiteurs de la MAO produisent une augmentation rapide et prolongée de la 5 HT (+++), de la NA (++) et de la DA (+) dans le cerveau. Cette augmentation existe aussi dans d'autres tissus comme le cœur, le foie et l'intestin ainsi que dans le plasma.

En fait cette augmentation est largement liée à l'accumulation dans les neurones, il n'y a pas de réglage de neurotransmetteurs en réponse à l'augmentation de l'activité nerveuse, pas non plus d'effets au niveau des vésicules de stockage. L'augmentation de ce pôle cytoplasmique induit indirectement une augmentation du relargage d'amines sympathomimétiques comme la tyramine (ex : chez les animaux traités par IMAO, la tyramine provoque une augmentation importante de la pression artérielle). [65]

Tableau 3 : Substrats inhibiteurs des deux types de MAO

		MAO A	MAO B
Substrats	aspécifiques	dopamine tyramine	
	spécifiques	noradrénaline sérotonine	amphétamines benzylamine
Inhibiteurs	aspécifiques	IMAO de première génération: phénelzine, tranylcypromine, nialamide, etc. isoniazide, iproniazide nitrofurantoïne	
	spécifiques	toloxatone (Humoryl ^o) moclobémide (Moclamine ^o)	sélégiline (Déprényl ^o , antiparkinsonien)

V-5-Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Effet principal : Inhibition de la recapture de 5 HT. La puissance respective des différents IRSS sur cette recapture est variable, le moins puissant étant la fluoxétine. Ils sont sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ceci ne signifie pas qu'ils n'ont aucun impact sur la recapture d'autres neurotransmetteurs mais que l'effet sur la sérotonine apparaît pour des concentrations plus faibles que sur les autres neurotransmetteurs. Ainsi la fluoxétine est, selon les études, 10 à 192 fois plus puissante sur la sérotonine que sur la noradrénaline. Enfin les IRSS ont également des effets sur les récepteurs monoaminergiques (5HT1A, 2A, 2C, alpha, D1) et l'indice de sélectivité n'est pas toujours très élevé par rapport aux autres antidépresseurs, ainsi comme exemple, le rapport de sélectivité de la fluoxétine vis à vis de la désipramine à propos des récepteurs histaminergiques H1 n'est que de 10. [65]

VI-Principaux impacts pharmacologiques des antidépresseurs

VI-1-Modifications neurochimiques

On a longtemps cru que le point commun de l'action des antidépresseurs était la down-regulation (diminution du nombre des récepteurs beta centraux lors de l'administration chronique d'antidépresseurs) puisque cette dernière se manifestait une quinzaine de jours après le début de l'administration. L'effet clinique des antidépresseurs se manifestant aussi au terme de ce délai. On y a vu l'explication rationnelle de leur activité. On a découvert cependant des antidépresseurs n'entraînant pas de down-regulation des récepteurs β -adrénergiques et cliniquement actifs, notamment certains nouveaux IRS (la down-regulation beta est observée avec la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline, non avec le citalopram et la paroxétine). Tous ces IRS normalisent la densité et la fonction des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2. On suppose donc que l'action commune des antidépresseurs serait plutôt liée à une down-regulation des récepteurs sérotoninergiques. Les antidépresseurs pourraient être des substances servant d'intermédiaires entre les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques.

Des hypothèses plus récentes ont été formulées. En effet, les études animales ont montré que les antidépresseurs tricycliques pouvaient se comporter comme des composés interagissant avec les protéines G. La dépression pourrait être considérée comme un trouble déterminé par un défaut génétique, de la superfamille des protéines G couplées à un récepteur et qui s'exprimerait dans les récepteurs ou, alternativement, dans les protéines G, conduisant ainsi à une liaison

défectueuse entre le récepteur et la protéine, entraînant donc des mécanismes de transduction anormaux.

L'importance des mécanismes de transduction au niveau des protéines G dans la dépression est prouvée par des publications montrant que les traitements chroniques par les antidépresseurs augmentent le couplage entre les protéines et l'unité catalytique de l'adénylcyclase. Plus récemment, il a été montré que l'administration à long terme d'antidépresseurs régulaient des sous-unités de protéines G ainsi que l'expression protéique dans le cerveau de rat avec des différences régionales significatives. Cette atteinte pourrait être plus générale et caractériser des troubles de l'humeur variés: des données récentes de l'action du lithium peuvent être interprétées à la lumière d'une diminution du couplage entre protéines G et récepteurs. Les patients maniaques non traités montrent en effet un hyperfonctionnement des protéines G dans les leucocytes. Cependant, aucune donnée n'est disponible chez des patients déprimés.

Cette hypothèse permet l'unification de données apparemment divergentes des anomalies réceptorielles dans la dépression; elle autorise également une nouvelle interprétation du dysfonctionnement du second messenger. De nouvelles études de la dépression révéleront probablement des anomalies d'autres récepteurs couplés aux protéines G non couramment étudiés (histamine, adénosine, ACTH, opiorécepteurs, TRH, CRH, somatostatine, vasopressine, CCK). Par ailleurs, les thérapeutiques futures peuvent impliquer ces protéines et ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement de la dépression. Le développement de tels composés pourrait conclure l'ère de la modulation des récepteurs par des agonistes et des antagonistes grossièrement spécifiques et déterminant donc de nombreux effets latéraux. [64]

VI-2-Modifications neuroendocriniennes

La dépression s'accompagne généralement d'une hypercortisolémie avec insensibilité relative de l'axe hypothalamo-surrénal à la dexaméthasone. Une explication possible est l'hypersensibilité des récepteurs centraux aux glucocorticoïdes. L'intérêt d'une association des récepteurs glucocorticoïdes avec une fonction altérée des neurotransmetteurs centraux découle de la mise en évidence de récepteurs aux glucocorticoïdes dans le noyau des cellules contenant des catécholamines et de la sérotonine. On sait que la fonction des récepteurs aux glucocorticoïdes fixés aux protéines, capables de se lier avec l'ADN, peut être modifiée par la transcription des gènes.

Un traitement chronique par l'imipramine entraîne une augmentation de l'immunoréactivité des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le cerveau de rat. Les changements peuvent être particulièrement marqués dans les corps cellulaires des cellules sécrétant la noradrénaline et la sérotonine. Par ailleurs, des études montrent que les récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau des lymphocytes sont anormaux chez le patient déprimé. Ces résultats font émettre l'hypothèse que les modifications de la neurotransmission lors de la dépression reflètent l'action des corticoïdes sur la transcription des protéines, qui peuvent ainsi jouer un rôle important dans la structure et la fonction neuronales. [64]

VII-INDICATIONS ET EFFICACITE

VII-1-Indications classiques

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

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

Tous les troubles de l'humeur ne peuvent également bénéficier du traitement par antidépresseurs. Certaines formes (psychose maniaco-dépressive, etc...) constituent une indication des thymorégulateurs (lithium, antiépileptiques). [64]

VII-2-Indications en extension

La notion d'antidépresseur évolue progressivement. Certaines molécules sont aujourd'hui utilisées avec succès dans le traitement de(s):

- trouble panique et agoraphobie : l'imipramine est la molécule de choix dans le trouble panique (75% de réponse à 3 mois), ainsi que la clomipramine, les IMAO (phéneizine), les IRS.
- anxiété généralisée : imipramine, miansérine, arnitryptiline, trimipramine, maprotiline.
- phobie sociale: IMAO (phénelzine, Moclamine).
- trouble obsessionnel compulsif (TOC) : clomipramine et IRS
- stress post-traumatique : ISRS. IMAO, secondairement autres produits
- troubles des conduites alimentaires (anorexie mentale, etc.): clomipramine, IRS
- maladies psychosomatiques
- alcoolisme, toxicomanies : les IRS pourraient réduire certaines appétences alcooliques; les antidépresseurs réduisent le syndrome déficitaire et dépressif démasqué par le sevrage. [64]

VII-3-Indications non psychiatriques

- L'énurésie :

L'efficacité de quelques dérivés imipraminiques a été démontrée dans certains cas d'énurésie (10 à 20 mg/j chez l'enfant).

- Akinésie de la maladie de Parkinson:

L'efficacité des imipraminiques semble, au moins en partie, indépendante de leur effet antidépresseur ; ils doivent toujours être associés aux antiparkinsoniens.

- Algies rebelles :

Ce sont notamment les douleurs chez les cancéreux, les névralgies du trijumeau, les douleurs subjectives des membres fantômes, soulagées par les tricycliques et les IRS.

- Céphalées et migraines (tricycliques. IMAO)

- Ejaculation précoce (clomipramine) [64]

VIII-EFFETS LATERAUX

Si les antidépresseurs ont à peu près tous la même efficacité, leurs effets latéraux sont différents. Le risque réel tient essentiellement à leur toxicité lors de surdosage et aux effets latéraux quand ils sont utilisés à des posologies thérapeutiques. Ces effets indésirables, notamment pour les antidépresseurs imipraminiques, sont la cardiotoxicité, les convulsions et les troubles hématologiques. Les nouveaux antidépresseurs qui n'ont pour la plupart que des effets anticholinergiques et cardio-vasculaires moins importants que les imipraminiques, sont particulièrement réservés aux populations à risque (sujets âgés ou présentant des troubles cardiaques). Ces manifestations sont évidemment liées à la complexité des interactions entre les molécules et les diverses familles de récepteurs (Tableau 4). [64]

Tableau 4: Conséquences cliniques des interactions entre antidépresseurs et récepteurs non directement impliqués dans le processus dépressif

Inhibition des récepteurs cholinergiques	Inhibition des récepteurs histaminiques H1	Inhibition des récepteurs α -1 noradrénergiques
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de l'accomodation - Sécheresse buccale - Constipation - Tachycardie sinusale - Rétention urinaire - Troubles de la mémoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Potentialisation des dépresseurs du SNC (alcool, hypnotiques, etc.) - Sédation - Hypotension - Prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Potentialisation des effets anti-hypertenseurs de la prazosine - Hypotension orthostatique - Vertiges - Tachycardie réflexe

Les IMAO entraînent peu de troubles dermatologiques mais plus de maux de tête, d'hypertension, de troubles hépatiques et d'interactions s'ils sont utilisés avec d'autres médicaments ou lors de prise de nourriture. La protriptyline suscite plus de problèmes de photosensibilité et la clomipramine plus de problèmes d'hémolyse. La maprotiline a tendance à entraîner des rashes et des convulsions alors que les troubles hépatiques et hématologiques sont rares. La miansérine provoque plus de troubles sanguins et hépatiques.

Si les médicaments les plus anciens (imipraminiques), entraînent environ 10 % d'effets indésirables, donc pas plus probablement que les nouveaux, les cas d'accidents fatals sont demeurés vivaces dans l'esprit des prescripteurs.

Les manifestations des effets indésirables diffèrent selon les produits. Nous pouvons livrer quelques exemples :

VIII-1-Effets psychiatriques

Ces complications du traitement sont liées à la nature même de la pathologie traitée. La levée de l'inhibition psychomotrice, anticipant l'amélioration de l'humeur fait courir le risque d'un suicide chez les déprimés mélancoliques. Les risques d'inversion de l'humeur sont à prendre en compte spécialement chez ces sujets, lorsqu'ils sont traités en ambulatoire; on pourra alors prescrire éventuellement un neuroleptique sédatif en association (Nozinan^o). On peut de même assister à la réactivation d'un délire, notamment chez le psychotique; on associera aussi dans ce cas un neuroleptique. Des signes de confusion mentale évoqueront un surdosage ou une potentialisation des effets anticholinergiques par un autre psychotrope. [64]

VIII-2-Effets sur le système nerveux central

Les antidépresseurs imipraminiques (amitryptiline, imipramine, doxépine) et quelques antidépresseurs plus récents (maprotiline, miansérine, trazodone) sont des médicaments sédatifs, dans la mesure où ils bloquent les récepteurs histaminergiques H1 au niveau central et où ils sont aussi adrénolytiques. Cette sédation peut affecter la capacité à effectuer les tâches diurnes, spécialement celles impliquant une bonne coordination motrice telle la conduite automobile. Cependant, dans les premiers jours de traitement, les antidépresseurs sédatifs peuvent améliorer les problèmes de sommeil, spécialement lorsque les médicaments sont administrés dans la soirée. D'autres antidépresseurs incluant l'amineptine et les IMAO entraînent une stimulation du SNC, indépendante de l'action antidépressive, elle pourrait être liée à l'action dopaminergique ou anticholinergique. Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine semblent n'être ni sédatifs ni stimulants au plan clinique, bien que les patients traités se plaignent parfois d'insomnie. L'amoxapine (Défanyl^o) est le seul antidépresseur possédant une activité neuroleptique expliquant des réactions extrapyramidales, notamment des dyskinésies tardives (métabolite d'un neuroleptique, la loxapine ou Loxapac^o). [64]

VIII-3-Effets latéraux anticholinergiques

La plupart des effets anticholinergiques se résument par une bouche sèche, une vision trouble, de la constipation et de la rétention urinaire. Ils peuvent être suffisamment ennuyeux, spécialement chez les patients âgés, pour être inacceptables et entraîner ainsi une mauvaise compliance et un arrêt prématuré du traitement. Les effets les plus sérieux sont le délire et les états confusionnels ainsi que la tachycardie. Les antidépresseurs avec effets anticholinergiques importants (amitryptiline, imipramine, amoxapine, maprotiline) ne peuvent pas être utilisés chez des patients âgés ou présentant un glaucome ou des problèmes prostatiques.

Les antidépresseurs atypiques ont des effets anticholinergiques relativement faibles (trazodone, miansérine, viloxazine) ainsi que les IRS. Les IMAO ne présentent pas d'effets anticholinergiques mais peuvent entraîner des troubles du système autonome, comme des sueurs, une bouche sèche et de la constipation. [64]

VIII-4-Effets cardio-vasculaires

Ils constituent le problème le plus couramment rencontré avec les imipraminiques et les IMAO, moins avec les antidépresseurs de deuxième génération (sauf la maprotiline). Les imipraminiques ont des effets proportionnels aux concentrations plasmatiques sur la conduction, le rythme, la fréquence et la contractilité myocardiques ainsi que sur la régulation de la pression orthostatique. A doses thérapeutiques, les modifications cardio-vasculaires ont peu de conséquences cliniques chez le sujet jeune ou chez l'adulte sans problèmes physiques particuliers. En revanche, elles peuvent être lourdes de conséquences en cas de surdosage, de maladie cardiaque préexistante et chez les sujets âgés. Les tricycliques sont à éviter chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires graves : cardiomyopathies, troubles du rythme sévère, cardiopathies ischémiques décompensées. On leur préférera alors les IRS.

VIII-5-Effets particuliers des molécules atypiques

L'amoxapine (Défanyl^o) possède, outre son activité antidépressive, une activité neuroleptique ainsi que les effets latéraux liés à cette propriété (inhibition de l'éjaculation). La trazodone (Pragmarel^o) entraîne parfois des priapismes qui ont dû être opérés. L'amineptine (Survector^o) possède beaucoup des inconvénients des amphétamines (toxicomanie, action anxiogène, troubles du sommeil), d'où les mesures spécifiques entourant la

publicité sur cette molécule ainsi que la possibilité d'induire des hépatites et des acnés importantes.

La viloxazine peut entraîner des nausées et des vomissements.

La miansérine, outre son effet sédatif, entraîne une prise de poids et parfois des agranulocytoses, comme les dérivés tricycliques. [64]

VIII-6-Effets indésirables des IMAO

Divers effets mineurs rapportés avec les tricycliques se retrouvent avec les IMAO: céphalées, troubles digestifs, troubles de la miction, tremblements et cela malgré l'absence de composante anticholinergique. Les molécules de première génération ont donné lieu à des incidents ou accidents plus alarmants, incluant: collapsus cardio vasculaire, troubles tensionnels graves, hypertension avec hémorragies cérébrales ou méningées, hypotension (par action sympatholytique paradoxale résultant d'un blocage adrénergique), troubles neurologiques (hyperréflexivité tendineuse, polynévrites, convulsions), troubles hépatiques et psychiques (excitation, insomnie, stimulation, notamment avec la tranlycypromine, dont la structure est proche de celle des amphétamines). [64]

VIII-7-Effets indésirables des IRS

L'effet latéral le plus fréquent des IRS demeure le risque de nausées déclenchées par la stimulation de l'area postrema hypothalamique. Ces nausées surviennent en effet plus fréquemment avec les IRS qu'avec les tricycliques et prédominent au début du traitement pour diminuer après quelques semaines. Les IRS, peu anticholinergiques, peuvent néanmoins entraîner un assèchement de la bouche et une constipation, comme les autres antidépresseurs.

IX-INTOXICATION AIGUE

Les données concernant les intoxications aiguës par les dérivés imipraminiques sont nombreuses. [64] On citera :

IX-1-Troubles neurologiques

* Conscience

Lors de la prise de tricycliques seuls, en dose inférieure à 1g, les troubles de la conscience sont légers ou absents. Lorsque la dose est comprise entre 1 et 2,5g, ces troubles sont plus importants. En cas d'intoxication par les tricycliques seuls, le coma apparaît 1 à 6h après l'ingestion. Tout coma de stade 2, ou surtout de stade 3, doit faire rechercher une association médicamenteuse, ou une dose de tricyclique seul supérieure à 2g.

* Convulsions

Généralement, les épisodes convulsifs surviennent au début de l'intoxication, avant l'arrivée à l'hôpital. Les convulsions cèdent aux thérapeutiques systématiques habituelles. On a observé des perturbations discrètes de l'EEG peu spécifiques.

* Signes pyramidaux

Les réflexes ostéotendineux sont vifs, diffusés, s'accompagnant parfois d'un clonus, d'un Babinski bilatéral ou d'hypertonie généralisée.

* Hypotonie (suite souvent à une association médicamenteuse)

* Tremblements ou mouvements anormaux

* Agitation, agressivité, troubles du comportement (par moclobémide)

IX-2-Variations thermiques

Elles constituent un symptôme fréquent, attribué à l'effet de certaines associations médicamenteuses sur les centres de la thermorégulation. Dans le cas d'intoxication par les tricycliques seuls, ce symptôme s'expliquerait par l'action neuroleptique des antidépresseurs à fortes doses.

IX-3-Troubles cardiaques

Ils sont dominés par les troubles du rythme. La tachycardie sinusale (supérieure à 100 et parfois 150 pulsations par minute) est toujours bien tolérée. Parfois, elle est observée en même temps qu'une baisse de la pression artérielle et persiste lorsque celle-ci se normalise. Cette tachycardie ne semble pas dépendre des doses de tricycliques ingérées ou de leur concentration sanguine. La tachycardie est plus importante si l'intoxication est associée à des substances vasodilatatrices (tachycardie réactionnelle).

Des troubles de la repolarisation sont décrits. Il peut s'agir d'altérations de l'onde T (ample et symétrique, ou au contraire aplatie), d'un sus- ou d'un sous- décalage du segment ST. ou encore de l'allongement du segment QT. Il ne semble pas s'agir d'une ischémie fonctionnelle lors d'un rythme sinusal très rapide, car ces troubles de la repolarisation sont retrouvés en l'absence de tachycardie. Peut-être sont-ils dus à un effet toxique direct de l'antidépresseur tricyclique. Dans le cas d'intoxication polymédicamenteuse, les troubles de la repolarisation semblent plus fréquents que dans l'intoxication par les tricycliques seuls. Tachycardie et troubles de la repolarisation régressent le plus souvent en moins de 3j.

Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire se traduisent par un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier degré ou une dissociation auriculo-ventriculaire complète. Les troubles de la conduction intraventriculaire induisent un bloc de branche gauche (BBG). A un degré de plus, ils peuvent être responsables de phénomènes de réentrée ventriculaire, la conduction étant extrêmement ralentie. Des zones entières de myocarde ne sont pas dépolarisées; à partir de ces zones isolées par blocs de réentrée peut naître une excitation propre, ventriculaire, se décelant sur l'ECG par un complexe de morphologie différente (de type extrasystole ventriculaire). Cette excitation peut déclencher un aspect de flutter ventriculaire. Le risque est alors de traiter ces malades pour tachycardie ventriculaire par les antifibrillants ou par choc électrique.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre les troubles de la conduction intraventriculaire et la dose ingérée. De même, aucune relation n'est connue entre les troubles de la conduction et la profondeur du coma, ni entre l'existence de troubles de la conduction et la concentration sanguine des antidépresseurs tricycliques; si celle-ci est importante, il faut craindre une prolongation de l'intoxication. Un risque cardiaque durable est toujours à redouter si la concentration sanguine de l'antidépresseur est supérieure à 1mg/l. Une relation semble en revanche exister entre la concentration de l'antidépresseur non lié aux protéines plasmatiques et l'élargissement du QRS.

Un trouble de la conduction survenant de façon brutale chez un malade, surtout s'il est jeune, qu'il s'agit d'un BAV ou d'un BBG et présente des troubles de la conscience, doit toujours faire évoquer le diagnostic d'intoxication par les antidépresseurs tricycliques, au même titre qu'une intoxication par les digitaliques et certains antifibrillants.

IX-4-Troubles de la pression artérielle

L'hypotension ou le collapsus artériel peuvent s'accompagner d'une élévation de la pression veineuse centrale (choc cardiogénique) ou, à l'inverse, d'une pression veineuse centrale basse. Les troubles majeurs de la tension décrits lors d'une intoxication par des IMAO de première génération n'a plus guère qu'un intérêt historique.

IX-5-Troubles respiratoires

Ils ne sont observés qu'en cas d'association avec des médicaments dépresseurs respiratoires.

IX-6-Modifications de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang artériel

L'acidose métabolique est le trouble le plus fréquemment rencontré. Toute autre cause étant exclue, elle semble secondaire à l'hypoxie tissulaire. L'acidose gazeuse s'explique par la dépression des centres respiratoires. L'acidose mixte est la résultante de l'anoxie tissulaire et de la dépression des centres respiratoires. L'alcalose, sans ventilation assistée ou alcalinisation préalable, n'est jamais rencontrée dans les intoxications par les tricycliques seuls, bien que ceux-ci soient des bases faibles.

L'hypoxémie s'explique par l'encombrement broncho-pulmonaire, lié soit au coma, soit à l'association de dépresseurs des centres respiratoires (barbituriques). On observe également une hypoxie périphérique liée au choc cardiogénique.

X-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses les mieux connues sont le fait des antidépresseurs imipraminiques. On peut souligner entre autres:

- Les barbituriques, par leur effet inducteur enzymatique, diminuent les concentrations plasmatiques des tricycliques.
- Les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques (certains antihistaminiques H1, neuroleptiques et antiparkinsoniens) risquent de potentialiser celles des tricycliques.
- Les effets latéraux des neuroleptiques (hypotension, tachycardie) peuvent être potentialisés par les IMAO (y compris le moclobémide).
- Les inhibiteurs calciques ainsi que les dérivés nitrés peuvent potentialiser l'effet hypotensif des tricycliques ou des IMAO de première génération.
- La quinidine, le procainamide et le disopyramide sont susceptibles d'induire une cardiotoxicité.
- Les tricycliques et la miansérine risquent de diminuer l'effet antihypertenseur de la clonidine (Catapressan^o) et de l' α -méthyldopa (Aldomet^o). Les tricycliques et la paroxétine (Déroxat^o) potentialisent l'effet de certains anticoagulants telle la warfarine.
- La cimétidine (Tagamet^o) peut, par un effet inhibiteur enzymatique, prolonger l'effet de beaucoup d'antidépresseurs (imipraminiques, moclobémide et fluoxétine en particulier).
- Le moclobémide (Moclamine^o) potentialise l'effet des morphiniques: il faut alors en adapter la posologie.
- Les sympathomimétiques sont déconseillés en association avec moclobémide (Moclamine^o).

Les autres interactions sont spécifiques de chacun des antidépresseurs: ainsi, la viloxazine potentialise l'action de la théophylline.

Enfin, les associations des IMAO de première génération et de la plupart des antidépresseurs sont souvent contre-indiquées. On peut par contre parfaitement initier un traitement par moclobémide immédiatement après avoir suspendu un traitement par tricycliques, et vice-versa.

Chapitre 3 Le Syndrome Métabolique



I-Définitions

Le syndrome métabolique a été décrit comme regroupant de multiples perturbations métaboliques, partiellement ou entièrement exprimées, chez un même individu, augmentant le risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou un diabète de type 2. Les perturbations métaboliques associées au syndrome métabolique sont: hypertension artérielle, dyslipidémies, obésité et diminution de la tolérance au glucose [77].

Il a été tout d'abord décrit par *G. Reaven* en 1988, utilisant alors le terme de "syndrome X". Il correspond à un ensemble de facteurs de risque cardio-vasculaire, comprenant la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose, l'augmentation des triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle.

Ce syndrome a progressivement évolué par la suite, prenant différents noms selon les auteurs ("syndrome d'insulinorésistance", "syndrome métabolique"...), et recouvrant des définitions variées [78].

Les critères des différentes définitions du syndrome métabolique sont synthétisés dans l'annexe 3.

I-1-Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - 1998)

L'OMS donnait en 1998 une définition du syndrome métabolique basée sur les hypothèses physiopathologiques de survenue d'accidents cardio-vasculaires, prenant comme élément central une anomalie de la régulation du glucose. La recherche de sa présence selon cette définition requiert un diagnostic formel de diabète de type 2 ou bien d'intolérance au glucose pour les sujets non diabétiques par le biais de la méthode du clamp euglycémique nécessitant une voie veineuse périphérique [79], examen peu réalisé en routine.

Les définitions suivantes ont apporté des outils plus faciles à utiliser en cabinet, avec un objectif ciblé de préventions primaire et secondaire, établi en rapport avec le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire ou d'un diabète de type 2, ainsi que la facilitation d'études épidémiologiques écologiques.

I-2-Définition de l'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR - 1999)

L'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) a publié en 1999 une définition proche de celle de l'OMS puisque cette définition requiert une insulino-résistance (ou hyperinsulinémie à jeun) comme critère principal [80]. Cependant, elle offre des critères diagnostiques plus facilement applicables en pratique clinique ou au cours de travaux de recherche épidémiologique.

Actuellement sont retenues deux définitions du syndrome métabolique, celle de la NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) et celle de l'IDF (International Diabetes Federation), la plus récente [81].

I-3-Définition de la National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel troisième édition (NCEP/ATP III - 2001)

L'association d'experts de la Nation Cholesterol Education Program (NCEP) et de l'Adult Treatment Panel (ATP) a proposé en 2001 une définition plus simple à utiliser en pratique clinique. Le syndrome est considéré présent en cas d'association d'au moins trois des critères suivants [82, 85]:

- obésité abdominale: tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme, ou IMC supérieur ou égal à 30
- hypertriglycéridémie: taux supérieur ou égal à 1,5g/L, ou présence d'un traitement hypolipémiant
- HDL-cholestérol bas: taux inférieur à 0,4 g/l chez l'homme, ou 0,5 g/l chez la femme
- hypertension artérielle: PAS supérieure ou égale à 130 mmHg, associée ou non à une PAD supérieure ou égale à 85 mmHg, ou présence d'un traitement antihypertenseur
- hyperglycémie à jeun: taux supérieur ou égal à 1,0 g/l, ou présence d'un traitement antidiabétique oral.

Cette définition ne requiert pas la présence particulière d'une des dimensions pour poser le diagnostic de syndrome métabolique, et en ce sens, n'est pas construite selon une hypothèse physiopathologique a priori. Il s'agit d'un outil de prévention, visant à identifier un groupe de

population particulièrement à risque de survenue de maladies cardiovasculaires, afin de leur proposer des interventions thérapeutiques ciblées à la fois préventives et curatives.

I-4-Définition de l'International Diabetes Federation (IDF - 2005), modifiée par l'American Heart Association et la National Heart Lung and Blood Institute (IDF/AHA/NHLBI - 2009)

La définition du syndrome métabolique a donc évolué depuis les années 90 avec celle proposée par l'International Diabetes Federation (IDF) comme définition la plus récente, répandue dans la littérature depuis sa publication en 2005, puis dans sa version modifiée en 2009. Le syndrome est alors défini par la présence d'au moins trois critères parmi ceux proposés :

- l'obésité est évaluée par la mesure du tour de taille, dont les seuils définissant l'obésité abdominale diffèrent selon le sexe et les groupes ethniques. Les seuils utilisés pour les populations européennes ont été modifiés lors de la révision de la définition en 2009, laissant le choix entre les seuils de 2005 (tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes, 80 cm pour les femmes) et ceux de la définition de la NCEP (tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme, à 88 cm chez la femme). Un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 dispense de la mesure du périmètre abdominal, considéré alors comme nécessairement au-dessus du seuil.

Les autres critères proposés sont:

- une hypertriglycémie (> 1,5 g/l),
- un déficit en HDL-cholestérol (< à 0,40 g/l pour les hommes, < à 0,50 g/l pour les femmes),
- une hypertension artérielle (PAS \geq 130 mmHg ou une PAD \geq 85 mmHg),
- une hyperglycémie à jeun (\geq 1,0 g/l) [83, 84,85].

Cette définition, initialement centrée sur l'hypothèse physiopathologique d'un risque métabolique lié à l'obésité abdominale, est plus proche de la définition NCEP ATP-III dans sa version revue datant de 2009.

Ces deux dernières définitions sont actuellement les plus répandues dans la littérature scientifique.

On constate ici une absence de consensus quant à la définition du syndrome métabolique. Cependant elles répondent toutes à un objectif principal: identifier une population exposée à la survenue soit d'un diabète de type 2, soit d'un accident cardio-vasculaire, soit des deux, en vue de mettre en œuvre des stratégies de prévention ciblée.

II-Le syndrome métabolique chez le patient déprimé

La Prévalence du syndrome métabolique chez les patients souffrant d'un trouble dépressif, ainsi que l'association entre le syndrome métabolique (composants du syndrome métabolique) et la dépression ont fait l'objet de différentes études.

Dans l'étude qui visait à examiner la prévalence du syndrome métabolique selon les critères modifiés du Programme National d'Education du cholestérol (NCEP) chez des patients ambulatoires dépressifs est d'identifier ses corrélats dans la dépression, à 6 ans de suivi. La prévalence du syndrome métabolique dans le groupe d'étude de patients ambulatoires dépressifs était de 36%. Le syndrome a été associé à un diagnostic actuel de dépression majeure et de suralimentation, mais pas avec l'âge ou le sexe (*Heiskanen et al.* 2006). [86]

Les résultats d'une autre étude qui visait à évaluer la prévalence du syndrome métabolique (selon les critères NCEP) parmi des patients hospitalisés dans un service psychiatrique dans un hôpital général au Brésil et en corrélation avec leurs diagnostics psychiatriques respectifs et avec les antipsychotiques et les antidépresseurs utilisés ont montré que la prévalence stratifiée par le diagnostic psychiatrique était de 48,1% pour la dépression, de 38,3% pour le trouble bipolaire, 31,8% pour la schizophrénie et les troubles schizo-affectifs, de 5,1% pour l'alcoolisme, et 23,1% pour les "autres troubles mentaux" (*Teixeira & Rocha* 2007). [87]

Dans une autre étude qui a évalué l'apparition du syndrome métabolique (selon les critères modifiés du panneau Américain de traitement NCEP III (ATP III)) chez les patients dépressifs hospitalisés, pour analyser l'association entre la gravité de la dépression et le syndrome métabolique et pour cribler les valeurs de laboratoire spécifiques dans l'évolution de la maladie dépressive a montré que 25% des patients dépressifs ont répondu aux critères du syndrome métabolique. En outre, une association entre les paramètres métaboliques et l'évolution de la dépression ne pouvaient être détectées que dans le groupe des patients atteints d'un trouble de syndrome métabolique (*Richter et al.* 2010). [88]

Dans l'étude qui visait à créer une association entre la dépression et le syndrome métabolique (comme définie par le troisième rapport du Groupe d'experts du NCEP sur la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypercholestérolémie chez les adultes) au sein d'un échantillon représentatif national, les femmes ayant des antécédents d'épisodes de dépression majeure étaient deux fois plus susceptibles d'avoir un syndrome métabolique par rapport à ceux sans antécédents de dépression. Les hommes ayant des antécédents de dépression ne sont pas significativement plus susceptibles d'avoir un syndrome métabolique (*Kinder et al.* 2004) [89]. Une autre étude a montré que, même dans une population généralement en bonne santé et avec un accès aux soins de santé, la présence de symptômes dépressifs était associée à une augmentation du syndrome métabolique; les personnes présentant des symptômes dépressifs avaient une fréquence augmentée d'avoir un tour de taille et des triglycérides plus élevés, et de faibles lipoprotéines de haute densité (HDL); tandis que les femmes ayant des symptômes dépressifs ont également des niveaux légèrement plus élevés de glucose sanguin à jeun (*Est et al.* 2010) [90].

Les résultats d'une étude qui visait à évaluer le risque de développer le syndrome métabolique (en utilisant les critères modifiés de NCEP-ATP III) quand il y a présence des symptômes de dépression, ont montré qu'il y avait 2,5 fois plus de risque pour que les femmes (ayant des symptômes dépressifs au départ) développent un syndrome métabolique à la fin du suivi (la prévalence des symptômes dépressifs et le syndrome métabolique au départ, et après un suivi de 7 ans étaient étudiés dans un échantillon d'une population d'âge moyen). Pour les hommes, il n'y avait pas de différence de risque. Il a été conclu que les risques élevés d'avoir un syndrome métabolique chez les femmes avec des symptômes de dépression au départ ont suggéré que la dépression peut être un facteur prédisposant important pour le développement du syndrome métabolique (*Vanhala et al.* 2009) [91].

En revanche, les enquêtes n'ont pas toutes montré l'association entre le syndrome métabolique et la dépression. Dans l'enquête visant à évaluer l'association entre le syndrome métabolique (conformément aux critères d'IDF, NCEP/ATP-III et ATP-IIIa) et les symptômes dépressifs parmi les employés d'une école médicale, aucune association n'a été observée entre le syndrome métabolique et la dépression (*Diaz-Martinez et al.* 2007) [92].

En outre, l'étude qui visait à caractériser la relation entre la dépression majeure et le syndrome métabolique dans un échantillon large d'une communauté australienne d'hommes et femmes âgés de 26 à 90 ans (selon les directives d'NCEP AP-III) a montré qu'il n'y avait aucune relation entre des antécédents de dépression majeure et la présence d'un syndrome métabolique.

Il y avait un faible lien entre la dépression et la basse concentration du Cholestérol-HDL mais pas avec d'autres critères des composants du syndrome métabolique (*Foley et al.*2010) [93].

Dans l'étude qui visait à examiner les effets du sexe et le rôle de cortisol dans l'association entre les symptômes dépressifs et le risque métabolique, les symptômes dépressifs n'ont pas été associés au syndrome métabolique comme entité dans l'échantillon total ou chez les hommes et les femmes séparément. Chez les hommes, une association entre les symptômes dépressifs et les variables du syndrome métabolique n'a pas été trouvée. Chez les femmes, les symptômes dépressifs ont été associés à plusieurs variables du syndrome métabolique. L'élévation du cortisol après-midi et au soir semble médier partiellement cette association (*Muhtz et al.* 2009) [94].

A partir de toutes ces études on peut dire que La prévalence du syndrome métabolique chez les patients dépressifs est élevée et variable. Les résultats de certaines enquêtes ont montré l'association entre le syndrome métabolique et la dépression. D'autres études sont nécessaires pour clarifier cette association [95].

III-Impact des antidépresseurs au niveau pondéral

La variation du poids est un symptôme fréquemment rencontré chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques. La prévalence de la surcharge pondérale chez les patients psychiatriques chroniques et notamment chez les déprimés, est statistiquement plus élevée que dans la population générale (8% pour les femmes et 6% pour les hommes). [96]

En 1995, *Baptista et al.* ont réalisé une étude portant sur 190 patients psychiatriques chroniques et ont démontré que l'obésité morbide touchait 15% des hommes et 36% des femmes.

Dans les troubles dépressifs, on observe souvent une perte de poids liée à la diminution d'appétit et à l'apathie. Cependant dans 15 % des cas, les patients dépressifs ont plutôt tendance à prendre du poids. Cette prise de poids peut aussi être le signe d'une amélioration de la symptomatologie. Un autre facteur susceptible de favoriser la prise de poids est le déséquilibre de la balance entre apport et dépense d'énergie, souvent liée à des hospitalisations longues ou fréquentes avec diminution de l'activité physique.

Ce contexte clinique explique la difficulté de faire la part entre la prise de poids liée à la maladie et la prise pondérale souvent induite par le traitement.

III-1-Risques associés à la prise de poids

La surcharge pondérale et l'obésité sont des problèmes majeurs de Santé Publique dus à l'augmentation et l'aggravation de pathologies somatiques comme l'HTA, l'insuffisance coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux, le syndrome métabolique avec troubles des métabolismes glucidiques (intolérance au glucose, diabète sucré, résistance à l'insuline) et lipidiques (dyslipidémie), les troubles respiratoires (apnées du sommeil), les pathologies ostéo-articulaires ou néoplasiques. L'obésité morbide (IMC>40) pourrait être responsable de 80% des décès de patients liés aux nombreuses comorbidités associées.

Suivant les résultats de la « Harvard Nurses Health Study » en 1976, une prise de poids de plus de 5 kg multiplie par 2 le risque de diabète et un gain de 20 kg multiplie le risque de mortalité par 1,6.

L'excès de poids peut aussi avoir des conséquences sociales et psychologiques avec sentiment de dévalorisation, perte d'estime de soi, sentiment de rejet... L'obésité favorise aussi l'isolement social et la diminution de la qualité de vie. [97]

III-2-Mécanismes de la modification pondérale sous antidépresseurs

Une prise de poids est la résultante de la combinaison de facteurs psychologiques, socio-économiques et biologiques complexes ainsi que génétiques, physiologiques et environnementaux. La prise de poids pharmaco-induite peut résulter soit d'une augmentation de l'appétit, principalement pour les aliments à haute teneur en lipides et glucides (Food craving), soit d'une réduction du métabolisme de repos, responsable de plus de 50% des dépenses énergétiques quotidiennes.

Le cerveau joue un rôle clé dans le rétro-contrôle du système de régulation des entrées et dépenses d'énergie : des signaux afférents (neuromodulateurs, neurotransmetteurs, cytokines et hormones) issus des adipocytes ou des nutriments ingérés sont intégrés au niveau de l'hypothalamus, l'informant du statut énergétique du corps et produisant une réponse efférente. Cette réponse est transmise au cortex, qui adapte l'apport ou la dépense énergétique en fonction des informations reçues. Les molécules induisant une modification du poids interfèrent obligatoirement avec ce système de rétro-contrôle cérébral. Au niveau du système monoaminergique, le système alpha-adrénergique stimule l'appétit. Les systèmes bêta-adrénergique, histaminergique (récepteur H1), dopaminergique et sérotoninergique (récepteur 5HT2c) provoquent la satiété via leurs récepteurs hypothalamiques.

Jansky en 1995 a mis en évidence une régulation des dépenses énergétiques par le système nerveux sympathique via ses récepteurs périphériques alpha et bêta-adrénergiques.

En 1992, *Lebowitz* a démontré que le GABA induisait une consommation des hydrates de carbone et une réduction des dépenses énergétiques.

Une action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et histaminergiques induit une augmentation de l'appétit et du poids (modèles animaux). L'action anticholinergique par blocage des récepteurs M1 provoque une diminution de la salivation, sécheresse buccale avec consommation privilégiée de boissons hautement sucrées et caloriques.

La leptine, peptide synthétisé par les adipocytes, exerce un feedback négatif au niveau hypothalamique. Elle inhibe l'appétit, le stockage des graisses et favorise la dépense énergétique. Il y a corrélation entre le taux circulant de leptine, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC). L'augmentation des taux de leptine est stimulée par l'insuline, les glucocorticoïdes et l'alimentation. Le jeun et l'exercice physique extrême entraînent sa réduction. Une résistance à la leptine peut être observée chez le sujet obèse.

Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) est une cytokine ubiquitaire issue des adipocytes des patients obèses. Un taux élevé induit une hyperinsulinémie, une insulino-résistance et une hypertriglycéridémie. L'activation du système TNF alpha pourrait être spécifique des psychotropes induisant une prise de poids dont l'Amitriptyline. Cette activation pourrait être un marqueur précoce et significatif de la prise de poids.

Des co-facteurs ont été mis en avant comme l'augmentation du cortisol, l'altération du métabolisme des adipocytes, les perturbations des mécanismes gérant la satiété au niveau gastrique, sans oublier l'augmentation de l'appétit liée à l'amélioration clinique des symptômes dépressifs. L'approche pharmacogénétique a montré une vulnérabilité génétique dans la prise de poids. Ces recherches pourraient élucider les facteurs génétiques influençant la réponse clinique à un traitement et donc la possibilité de prise de poids. [96,98]

III-3-Prise de poids en fonction du type d'antidépresseur

III-3-1-Les tricycliques

Les tricycliques agissent en inhibant la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine. Ils bloquent également les récepteurs histaminiques, cholinergiques et alpha1-adrénérgiques. Un traitement par tricycliques provoque une prise de poids plus importante par rapport à d'autres classes d'antidépresseurs. Celle-ci est vraisemblablement corrélée à la posologie et à la durée du traitement. Suivant les auteurs, le gain mensuel peut aller de 0.6 à 4 kg (Garland *et al.*, 1988 ; Zimmermann *et al.*, 2003). A l'arrêt du traitement, on observe une réduction et une stabilisation du poids mais qui reste néanmoins supérieur au poids initial. Actuellement, aucun facteur n'a pu être identifié comme prédictif de prise de poids, que ce soit la réponse au traitement, l'âge, le sexe, le poids initial, l'IMC ou la sévérité de l'état dépressif. L'Amitriptyline (Redomex) serait l'antidépresseur induisant la prise de poids la plus importante par son pouvoir antihistaminique particulièrement marqué. L'Imipramine (Anafranil, Tofranil) cause également une prise de poids mais moins importante.

Les mécanismes biologiques impliqués dans cette prise de poids ne sont pas encore complètement élucidés. L'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine pourrait contribuer à l'augmentation de l'appétit et au craving pour les aliments riches en hydrates de carbonnes et glucides. L'action anticholinergique favoriserait la sécheresse buccale et la consommation privilégiée de boissons hautement caloriques et sucrées. Une autre hypothèse serait une réduction du métabolisme de base. [99,100]

III-3-2-Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)

Les SSRI inhibent la recapture de la sérotonine au niveau de la fente synaptique. L'augmentation des taux de sérotonine est susceptible d'induire une diminution de l'appétit (principalement pour les hydrates de carbonnes) et du poids. En effet, contrairement aux tricycliques, une perte de poids peut être observée dans les premières semaines de traitement (10 à 12 premières semaines) en diminuant l'appétit et en augmentant le métabolisme de base. La Fluoxétine (Prozac) est l'antidépresseur qui pourrait induire la perte de poids la plus significative en début de traitement. Cependant, cette perte de poids est généralement transitoire et suivie par un gain pondéral (entre la 10^{ème} et la 16^{ème} semaine de traitement) avec retour au poids initial (Zimmermann *et al.* 2003). En 1991, Beasley *et al.* ont réalisé une étude en double-aveugle portant sur 832 patients et comparant la Fluoxétine au placebo. Après 38 semaines ils ont pu observer une prise pondérale de 2 kg sous Fluoxétine contre 2,5 kg sous placebo.

La Paroxétine (Seroxat), particulièrement à doses élevées, est associée à un risque de prise de poids tout à fait significatif (plus de 7% du poids initial). Une étude portant sur 26 à 32 semaines a démontré un gain pondéral correspondant à plus de 7% du poids initial chez 25% des patients sous Paroxétine contre 7% sous Fluoxétine et 4% sous Sertraline.

Le citalopram est associé à un risque de prise de poids particulièrement bas. En 1996, *Bouwer et al.* ont réalisé une étude portant sur plus de 1000 patients comparant le Citalopram au placebo. Après quelques semaines seulement, la perte de poids était de 5 kg sous Citalopram contre une prise de poids de 2 kg sous placebo. Après 1 an, la prise de poids moyenne était inférieure à 1,5 kg. [100,101]

III-3-3-Les antidépresseurs spécifiques de la Sérotonine et Noradrénaline (ISRN)

Ces antidépresseurs agissent par blocage des récepteurs 5HT 2a, 5HT 2c, 5HT 3a ainsi que les récepteurs H1 et alpha 2-adrénergiques des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. Cela permet une augmentation rapide des concentrations de Sérotonine et Noradrénaline et donc un effet thérapeutique dès la première semaine de traitement. Le blocage des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 permet d'éviter la baisse de libido, l'agitation, l'insomnie et les troubles digestifs. Cependant, ce mode d'action est aussi susceptible de favoriser la somnolence et la prise de poids. A la différence des SSRI, les NASSA ont peu d'activité centrale anticholinergique et donc peu d'influence sur les mécanismes sérotoninergiques centraux.

La Mirtazapine (Remergon) induit fréquemment une prise de poids dans les 4 premières semaines de traitement par une augmentation de l'appétit mais surtout elle favorise le grignotage. Le gain pondéral peut être important mais moindre que sous Amitriptyline. Une étude en double aveugle comparant Mirtazapine, Amitriptyline et placebo a mis en évidence un gain pondéral significatif (plus de 7% du poids initial) chez 12,7% des patients sous Mirtazapine contre 22% sous Amitriptyline et 3,6% sous placebo (*Zimmermann et al.*, 2003).

La cause biologique serait l'affinité de la molécule pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2c et histaminergiques H1. [102,103]

III-3-4-Les inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)

Le Moclobémide (Aurorix), IMAO réversible, n'induirait pas de modification (prise ou de perte) pondérale. En 1996, une étude de *Pijl et al.* comparant le Moclobémide à l'Amitryptiline portant sur 7 semaines révèle des propriétés antidépressives similaires mais un gain pondéral uniquement chez les patients sous Amitryptiline (gain de 1,7kgs).

La Phénelzine (Nardelzine), dernier IMAO commercialisé en Belgique aurait un impact sur le poids comparable à l'Imipramine. Cette prise de poids serait la conséquence d'une augmentation de l'appétit avec craving pour les glucides et de l'apparition d'œdèmes. [104]

III-3-5-Les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine et Noradrénaline (ISRN)

La Venlafaxine (Efexor^o) induirait peu de modifications pondérales, son impact étant souvent considéré comme comparable aux SSRI, et principalement à la Fluoxétine. En 2002, *Kraus et al.* ont réalisé une étude comparative : Venlafaxine (9 patients) versus Mirtazapine (11 Patients). Cette étude portait sur 4 semaines avec des mesures d'IMC, des taux plasmatiques de leptine ainsi que de TNF-alpha et de récepteurs au TNF. Chez les patients sous Venlafaxine, une perte de poids progressive mais significative de 0,4kg a pu être objectivée, cependant les taux plasmatiques de leptine, TNF-alpha et récepteurs au TNF n'ont pas été modifiés de façon significative. Chez les patients sous Mirtazapine, on a observé une prise de poids de 2,4kg dès la première semaine de traitement ainsi qu'une élévation des taux de TNF-alpha et de ses récepteurs. Les taux de leptine ont également augmenté mais plus lentement et significativement après les 4 semaines.

Cette activation du système TNF alpha est considérée par les auteurs comme un marqueur précoce, sensible et spécifique de la prise pondérale sous antidépresseurs.

La Duloxétine (Cymbalta^o) induit une faible perte de poids à court terme suivie d'un gain pondéral à long terme qui reste modéré avec un faible impact sur l'IMC. En 2006, *Wise et al.* ont réalisé une étude comparant Duloxétine, Fluoxétine, Paroxétine et placebo. Après 8 semaines, la perte de poids était comparable (0,2 Kg sous placebo et 0,7 kg sous Duloxétine). Après 34 semaines le gain pondéral était de 0,9 kg sous Duloxétine contre 0,1 kg sous placebo. Après 52 semaines, le gain pondéral sous Duloxétine était de 1,1 kg. [103, 105]

III-3-6-Le Bupropion

Le Bupropion agit en inhibant sélectivement la recapture de la Dopamine et de la Noradrénaline. On observe une perte de poids significative pendant le traitement, liée à l'augmentation de l'énergie dépensée par la thermogénèse mais sans effet sur l'appétit. Cette perte de poids se maintient et se stabilise à l'arrêt du traitement. Le Bupropion est le traitement de premier choix chez les patients obèses ou en surpoids souffrant de troubles dépressifs majeurs (*Ness-Abramof et al., 2005 ; Sahli et al., 2004*).

En 2000, *Fava et al.* ont démontré une perte de poids de 2,2 kg chez 14% des patients et de plus de 4,5 kg chez 2% des patients après 8 semaines de traitement.

En 2001, *Gadde et al.* ont comparé le Bupropion 400 mg au placebo dans une étude randomisée incluant 50 patientes en surpoids ou obèses recevant un apport calorique quotidien de 1600 kcal/j. Après 8 semaines, la perte de poids sous Bupropion était de 4,9% contre 1,3% sous placebo et après 16 semaines de 6,2% sous Bupropion contre 1,6% sous placebo. Après 1 an la perte de poids sous Bupropion était de 14,2% avec 74% de perte de masse adipeuse.

L'étude d'*Anderson et al.* en 2002 portant sur 327 patients obèses recevant un apport calorique quotidien réduit de 600 kcal et soumis à une activité physique régulière, a mis en évidence, après 24 semaines, une perte de poids sous Bupropion 400mg, Bupropion 300mg et placebo de respectivement 7,7%, 5,7% et 4%. Après 48 semaines, la perte de poids sous Bupropion 400mg restait supérieure à celle sous Bupropion 300mg et placebo. La perte pondérale est donc directement proportionnelle à la posologie utilisée.

En 2002, *Croft et al.* ont réalisé une étude en double-aveugle comparant Bupropion SR 300 mg et placebo, portant sur 423 patients en dépression majeure et IMC de 22 à 30. Après 44 semaines, la perte de poids était directement proportionnelle à l'IMC de départ.

Cependant, les données concernant la capacité du Bupropion à contrer la prise de poids sous SSRI restent anecdotiques. [101, 106, 107, 108,109]

IV -Impact des antidépresseurs sur le métabolisme glucidique

La survenue d'altération du métabolisme glucidique sous antidépresseurs est variable en fonction des molécules. Cependant l'exposition aux antidépresseurs entraînerait la survenue de diabète. En effet, une étude randomisée concernant les programmes de prévention du diabète [110] retrouvait un risque 2,6 fois supérieur de diabète chez les patients traités par antidépresseurs pendant au moins trois ans (RR-2,6 IC 95%= 1,37-3,94).

De même, *Andersohn et al* [111] rapportaient un risque de diabète presque deux fois supérieur (RR= 1,84 ; IC 95%= 1,35-2,52) sous antidépresseurs à doses élevées, toutes molécules confondues après deux ans de traitement.

IV-1-Antidépresseurs tricycliques

Concernant les ADT les données de la littérature rapportent des effets variables sur l'homéostasie glucidique. En effet, *Lustman et al* [112] ont évalué, dans une étude contrôlée par placebo et randomisée en double aveugle, l'effet de la nortriptyline sur les taux de glycémies chez 68 patients diabétiques déprimés ou non. L'étude a duré huit semaines. Il a été retrouvé une augmentation significative de l'HbA1c et des hyperglycémies à jeun chez les patients sous nortriptyline comparés aux patients sous placebo.

Plus récemment, une étude rétrospective sur une cohorte de 44 715 individus a comparé le risque de diabète sur une période de sept ans entre un groupe de 35 552 patients sous antidépresseurs et un groupe de 9163 patients sous benzodiazépines (groupe contrôle). 2943 individus ont développé un diabète. Il était retrouvé un risque significativement supérieur de survenue d'un diabète sous ADT (toutes molécules confondues) comparé au groupe contrôle (HR=1,75) [113].

Des résultats similaires avaient été retrouvés dans l'étude de *Pan et al* en 2012 [114] (pour l'amitriptyline, la nortriptyline et l'imipramine : HR=1,26).

D'un autre côté, une étude rétrospective a été réalisée sur une cohorte de 165 958 patients souffrant de dépression et recevant un antidépresseur. La moyenne d'âge était de trente ans à l'inclusion et les patients ne présentaient pas de diabète. Le suivi était de trois ans au terme desquels 2243 cas de diabète sont apparus. Ces derniers ont été comparés à un groupe contrôle de 9000 sujets. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC initial et la sévérité de la dépression, les auteurs retrouvaient un risque accru de diabète pour des prises d'amitriptyline pendant au moins deux ans à des doses supérieures à 38 mg/jour (RR=1,43). Ce risque n'était pas significatif pour l'ensemble des autres ADT [111].

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline après trois mois de traitement ADT (amoxapine, dosulépine, amitriptyline, maprotiline et clomipramine) était même rapportée par *Okamura et al* [115] Il était suggéré que les ADT participeraient à la normalisation du métabolisme glucidique de manière indirecte en soignant la dépression.

Ces résultats ont été répliqués dans une étude randomisée en double aveugle incluant 80 patients avec dépression et traités par amitryptiline: après cinq semaines, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline était retrouvée chez les patients en rémission de l'épisode dépressif, tandis que les autres ne présentaient pas de modifications significatives [116].

La littérature suggérerait donc une distinction entre deux types de profils d'ADT quant à leur influence sur le métabolisme glucidique: d'un côté les ADT agissant initialement sur la voie sérotoninergique seraient sans effet sur l'homéostasie glucidique (en l'absence de prise de poids); de l'autre côté les ADT à forte affinité noradrénergique, notamment la nortriptyline, seraient associés à une augmentation de la glycémie [117].

IV-2-Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Il existait relativement peu de données concernant les effets des IMAO sur le métabolisme glucidique. Ces molécules seraient considérées comme sans effet sur la glycémie [118] bien qu'un effet hypoglycémiant ait été rapporté dans la littérature [117].

Dans une étude incluant 59 patients avec dépression, non diabétiques et avec un poids normal, il a été étudié l'influence de l'iproniazid (100mg/jour) et de l'isocarboxazid (40mg/jour) sur le métabolisme glucidique. Les patients répondant aux traitements sur le plan thymique présentaient des glycémies à jeun plus basses, et une meilleure sensibilité à l'insuline [119].

Il semblerait donc que ce soit l'amélioration de la dépression sous IMAO qui entrainerait ces modifications du métabolisme glucidique.

IV-3-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le métabolisme glucidique induits par les IRS soient hétérogènes et dépendent des spécialités considérées.

L'étude en population générale sur trois cohortes de *Pan et al* [114] incluant 1 600 000 individus, rapportait l'apparition de 6641 cas de diabète au terme du suivi. Les auteurs ont mis en évidence que les IRS (sans distinction entre fluoxétine, paroxétine, sertraline et citalopram) étaient associés à un risque augmenté de diabète (HR=1,10). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de *Khoza et al* en [113] (HR=1,48).

Ces résultats étaient en contradiction avec des données précédentes. Ainsi, dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle, douze patients obèses diabétiques de type 2 étaient inclus. Six patients étaient sous fluoxétine et six sous placebo.

Après quatre semaines de traitement, la prise de fluoxétine améliorait significativement la sensibilité à l'insuline par rapport au placebo. Les poids étaient similaires entre les deux groupes [120].

Des résultats identiques ont été retrouvés dans de multiples études par la suite, notamment chez des patients souffrant de dépression [121].

Concernant la paroxétine, *Andersohn et al* [111] trouvaient un risque significativement augmenté de diabète associé à cette molécule pour des doses supérieures à 20 mg/jour après deux ans de traitement (RR=1,33). Ces auteurs remarquaient également un risque augmenté de diabète sous fluvoxamine (RR=4,91). Cependant ces résultats ne concernaient que très peu de sujets [111]. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a évalué l'effet de la sertraline sur le métabolisme glucidique. 79 patients sous sertraline et 73 patients sous placebo, d'une moyenne d'âge de 52 ans en rémission complète de leur dépression et souffrant de diabète, ont été inclus. Après un an de suivi, l'HbA1c était significativement diminuée. Après arrêt des traitements préventifs de la rechute dépressive, les résultats restaient stables. Il n'y avait pas de différence significative d'effet entre la sertraline et le placebo. Les auteurs en concluaient que la sertraline n'exerçait pas d'effet sur le métabolisme glucidique [122].

Donc, à l'exception de la paroxétine, de la fluvoxamine et de la fluoxétine, les ISRS n'auraient pas d'impact sur l'homéostasie glucidique. [111, 121]

Concernant les ISRN, les résultats étaient contradictoires. En effet, *Khoza et al* [113] trouvaient un risque de diabète associé à la prise d'ISRN (HR=1,56).

De plus, La venlafaxine était associée à un risque significativement augmenté de diabète sous venlafaxine (RR=2,03) dans l'étude d'*Andersohn et al.* [111]

Cependant, dans une étude contrôlée randomisée, les variations glycémiques à jeun à court et moyen terme (un an) étaient comparées entre 867 patients souffrant de neuropathies périphériques diabétiques douloureuses sous duloxétine et sous placebo. Il n'était pas retrouvé de variation significative entre le groupe duloxétine et le groupe placebo concernant les glycémies à jeun et l'HbA1c à court et long terme. [123]

Les données de la littérature restent donc contradictoires, rapportant souvent une absence d'effet sur l'homéostasie glucidique notamment lors de l'utilisation pour des neuropathies diabétiques. [121, 124]

IV-4-Autres antidépresseurs

Les données concernant l'impact de la mirtazapine sur le métabolisme glucidique était peu nombreuses et contradictoires. En effet, dans une étude incluant onze patients hospitalisés pour dépression, les variations de glycémie et de sensibilité à l'insuline sous mirtazapine ont été évaluées. Après six semaines, la mirtazapine était associée à une amélioration des taux de glycémie et à une absence d'effet sur la sensibilité à l'insuline. [125]

Pour autant, des résultats inverses étaient retrouvés dans une étude plus récente. [126]

Les autres molécules bupropion, néfazodone et trazodone semblaient être sans effet sur l'homéostasie glucidique dans la littérature. [111, 127, 128]

La synthèse des données de la littérature, présentée ici, suggère qu'il existerait trois profils d'antidépresseurs suivant leurs effets sur le métabolisme glucidique:

- les IMAO et la fluoxétine sembleraient exercer un effet bénéfique.
- Certains ADT (notamment la nortriptyline), ainsi que la paroxétine et la mirtazapine sembleraient participer à l'altération de la glycémie.
- Le reste des antidépresseurs, représentant la grande majorité, sembleraient sans effet sur la glycémie ou la sensibilité à l'insuline.

Une méta-analyse retrouvait que les adultes sous antidépresseurs étaient plus à risque de développer un diabète que les adultes sans antidépresseurs (OR=1,50). [129]

Il ressortait d'une autre méta-analyse récente que l'utilisation d'antidépresseurs serait à l'origine d'un risque significatif mais modéré de diabète (RR=1,14) après ajustement sur l'âge, le poids, le pays de réalisation de l'étude, la sévérité de la dépression, et le type d'antidépresseur. [130]

Il paraît donc justifié de réaliser une surveillance de la glycémie à jeun chez les patients traités par antidépresseurs.

V-Impact des antidépresseurs sur le métabolisme lipidique

De manière générale, les traitements antidépresseurs ne sembleraient pas entraîner de modifications lipidiques ou des triglycérides, en dehors d'une prise de poids. [118]

V-1-Antidépresseurs tricycliques

Les études chez l'humain étaient relativement rares.

Une étude incluant 200 individus comparait l'évolution des profils lipidiques de patients souffrant de dépression (critères ICD 10) à un groupe contrôle de sujets sains comparables en âge, sexe et poids. 89 patients étaient traités par divers ADT. Les auteurs rapportaient que l'amélioration des symptômes dépressifs était associée à une augmentation des taux de cholestérol total et de LDL-c. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les taux d'HDL-c et de triglycérides entre les deux groupes.[131]

Les revues de la littérature, évaluant l'influence des ADT sur le métabolisme lipidique, rapportaient toutes, les mêmes conclusions: les données ne permettaient pas de mettre en évidence une association entre prise d'ADT et modification du métabolisme lipidique en dehors d'une prise de poids associée.[118, 132]

V-2-Inhibiteurs de la mono-amine oxydase

McIntyre et al [132] ne rapportaient pas d'effets notables du moclobémide sur le métabolisme lipidique. Les données de la littérature, très restreintes, ne permettaient pas de conclure sur un lien entre traitement par IMAO et modification du métabolisme lipidique.

V-3-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Au vu de l'état actuel des connaissances, il semblerait que les effets sur le métabolisme lipidique des IRS soient peu importants en dehors d'une prise de poids associée.

En effet, l'effet des ISRS (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine et citalopram) sur le métabolisme lipidique a été étudié chez des patients souffrant de dépression.

Une revue de la littérature ne rapportait pas de différence significative, sur les taux de cholestérol total et de triglycérides, entre les patients avec dépression sous antidépresseurs et le groupe contrôle.[132]

Au sujet de la fluoxétine, une méta-analyse étudiait ses effets métaboliques chez des adultes souffrant de diabète de type 2. Il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution des taux de cholestérol total sous fluoxétine comparée au placebo.[133] Les auteurs rapportaient même que la fluoxétine entraînait une baisse de 0,54 mmol/l des taux de triglycérides comparée au placebo. Cependant cet effet était individualisable de la perte de poids associée, de plus de quatre kilos.[133]

D'un autre côté, dans une étude la paroxétine a été administrée à 18 sujets sains. Après huit semaines de traitement, 16 sujets présentaient une augmentation de 11,5% de LDL-c par rapport aux taux initiaux.

Il n'y avait pas de changement significatif concernant l'HDL-c et les taux de triglycérides. Ces résultats n'étaient pas ajustés en fonction du poids et les auteurs concluaient à une augmentation du LDL-c cliniquement non significative. Cependant, après arrêt du traitement, le taux de LDL-c semblait se normaliser. [134]

Il semblerait donc que les ISRS n'exerceraient pas d'effet notable sur le métabolisme lipidique. La paroxétine et la fluoxétine pourraient entraîner des modifications, mais celles-ci sont difficilement individualisables des modifications du poids associées. [117]

Plusieurs travaux ont étudié l'influence des ISRN sur le métabolisme lipidique. Les résultats étaient contradictoires.

Ainsi, *Raskin et al* [135] évaluaient la tolérance de 60 mg par jour de duloxétine chez des patients diabétiques souffrant de neuropathies périphériques douloureuses comparée au placebo. Après un an de suivi, les patients sous duloxétine avaient des taux d'HDL-c significativement abaissés comparés aux patients sous placebo. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant les taux de LDL-c et de triglycérides.

De plus, dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, la tolérance de la venlafaxine était évaluée chez les 361 patients souffrant de trouble panique (critères DSM- IV).

Après dix semaines de traitement, les taux de cholestérol total et de LDL-c étaient significativement augmentés chez les patients sous venlafaxine par rapport aux taux initiaux.

Les auteurs retrouvaient des taux significativement plus élevés de cholestérol total et de LDL-c sous venlafaxine comparée au placebo. [136]

Cependant, il n'était pas retrouvé de différence significative sur l'évolution des taux de cholestérol total, HDL-c et LDL-c chez des patients souffrant de dépression (critères DSM IV) sous venlafaxine, comparés aux patients sous placebo. [137]

Au total, les données de la littérature concernant les effets des ISRN sur le métabolisme lipidique étaient rares. Il reste difficile d'affirmer que ces molécules exerceraient une influence sur le cholestérol ou les triglycérides. [118]

V-4-Autres antidépresseurs

La mirtazapine a été associée dans plusieurs études à des altérations des paramètres lipidiques et des triglycérides. Cependant ces effets étaient systématiquement associés à une prise de poids. [132]

Dans la littérature, il était suggéré l'absence d'effet spécifique de la mirtazapine sur le métabolisme lipidique. [118]

Enfin, plusieurs revues de la littérature évoquaient que le bupropion, la trazodone et la néfazodone ne modifieraient pas de façon notable les taux lipidiques sanguins. [117, 118]

L'ensemble des données synthétisées ici, mettait en avant le manque de littérature sur l'influence des antidépresseurs sur le métabolisme lipidique. Les résultats proposaient l'absence d'influence directe des antidépresseurs sur le cholestérol et les triglycérides. Des anomalies lipidiques sous antidépresseurs seraient principalement retrouvées lors d'une prise de poids associée. [118]

VI-Complications du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique présente deux complications principales : les complications cardiovasculaires et le risque d'évolution vers un diabète de type 2 qui va lui-même aggraver ce risque cardiovasculaire. [138, 139] Le syndrome métabolique augmente notablement le risque de complications cardiovasculaires. Le risque de coronaropathies et d'AVC étant ainsi grossièrement accru d'un facteur 3, et de plus le risque lié au syndrome est supérieur au risque de chaque composant pris séparément, justifiant l'individualisation de cette entité.

Une étude récente attribue un risque relatif de 2 quant à la survenue d'un infarctus ou d'un AVC en présence du syndrome. Le même rapport de 2,7 quant à la survenue de coronaropathies est retrouvé dans l'étude de *Beaver Dam*. Le taux de mortalité par coronaropathies est multiplié par un facteur 3,3 dans la célèbre étude de *Kuopio*, tandis que même la mortalité globale est accrue d'un facteur 2,43. Le risque relatif de complication apparaît à peu près identique pour les hommes et les femmes. [138]

Le risque cardiovasculaire lié au syndrome métabolique augmente au prorata du nombre de composants du syndrome présent, et pour chacun de ces niveaux, la CRP ajoute une prédiction supplémentaire quant aux complications. [138]

L'autre risque majeur lié au syndrome métabolique est l'évolution vers un diabète de type 2, avec selon les études, des risques relatifs d'évolution vers le diabète d'un facteur 10 en cas de syndrome métabolique présent. Comme pour le risque cardiovasculaire, la présence d'un état inflammatoire chronique traduit par l'élévation de la CRP prédit le risque d'évolution vers le diabète de type 2. Quant au risque lié à l'évolution vers le diabète, on rappellera simplement que les sujets diabétiques qui n'ont jamais fait d'infarctus, mais qui ont d'autres facteurs de risque associés ont un risque équivalent aux non diabétiques ayant déjà nécrosé. Ce qui a conduit à recommander de considérer de principe ces patients diabétiques comme un groupe à haut risque. D'autre part, *Alexander* avait montré en 2003 dans un article paru dans « Diabetes » que les patients diabétiques n'avaient un risque cardiovasculaire accru que s'ils avaient simultanément les critères diagnostiques du syndrome métabolique. Compte tenu de la fréquence nettement plus élevée du diabète de type 2, et de la fréquence chez les patients du surpoids localisé au niveau abdominal, il est facile de s'arrêter au critère diabète et de méconnaître le profil de syndrome métabolique qui lui est associé. Or, les études de populations suivies pour syndrome métabolique montrent que les patients qui évoluent après quelques années vers un diabète de type 2 présentaient antérieurement des valeurs tensionnelles plus élevées, des perturbations lipidiques plus marquées. La maladie cardiovasculaire commence donc certainement à se développer, et de façon marquée, plusieurs années avant l'apparition du diabète. [138]

III. Partie pratique

« Etude descriptive transversale »

III.1. Problématique

Les antidépresseurs contribuent-ils à la survenue du syndrome métabolique ?

III.2. But de l'étude

L'essentiel de notre travail sera axé :

- sur l'étude et la prévention des risques du syndrome métabolique en particulier les maladies cardiovasculaires et le diabète de type II, etc... que peuvent développer certains malades dépressifs traités par les antidépresseurs et d'attirer l'attention des médecins prescripteurs de ces traitements et des personnels paramédicaux sur les effets indésirables de ces médicaments.

III.3. Objectif de l'étude

Notre travail a pour objectif principal d'évaluer la fréquence du syndrome métabolique chez 40 patients dépressifs au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen avec ou sans hospitalisation et bénéficiant d'un traitement antidépresseur depuis au moins 3 mois, par la recherche de l'influence de ces médicaments sur le métabolisme lipidique, glucidique, sur la prise de poids ainsi que le tour de taille (TT) et sur la tension artérielle (TA), selon une étude descriptive transversale.

III.4. Objectifs secondaires

En plus, nous nous proposons de faire une description des caractéristiques de la population atteinte de la dépression au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen en mettant en relief les effets :

- Sociodémographiques: âge, sexe, activité, habitudes toxiques...
- Cliniques: antécédents familiaux, antécédents personnels, TT, TA...
- Thérapeutiques : traitements antidépresseurs, autres traitements associés.

III.5. Population et méthodes

III.5.1. La population de l'étude

Notre étude est de type transversal descriptif. Elle s'est déroulée au service de psychiatrie et de biochimie du CHU Tlemcen du mois d'octobre 2015 jusqu'à fin avril 2016. Elle a porté sur une seule population qui est définie comme l'ensemble des patients souffrant de troubles dépressifs, consultant et /ou hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen durant la même période citée plus haut, pour lesquels un traitement antidépresseurs a été instauré.

III.5.2 Les critères d'inclusion

Nous avons retenu les critères d'inclusion suivants pour tout patient dépressif consultant et/ou hospitalisé au service de psychiatrie du CHU Tlemcen ayant :

- un âge minimum de 18 ans quelque soit son sexe
- été traité par un ou plusieurs antidépresseurs pendant au moins 03 mois.

III.5.3 Les critères de non inclusion

- Patients hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen et traités par antidépresseurs et antipsychotiques en même temps pour une autre pathologie psychiatrique (ex: trouble bipolaire);
- Patients traités en plus d'un antidépresseur par :
 - Traitement hypolipémiant ;
 - Traitement antihypertenseur;
 - Traitement antidiabétique;
- Patients sous régime hypocalorique
- Patients avec une autre maladie perturbant le métabolisme (dyslipidémie, hyperthyroïdie, HTA, diabète...)

III.5.4 Recueil des données

La collecte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des malades et d'une manière active avec les malades eux même ou leurs médecins.

Pour cela, un questionnaire a été établi pour chaque patient.

Questionnaire de recueil des données :

1- Données sociodémographiques

- Age
- Sexe
- Etat civil actuel
- Activité professionnelle
- Niveau d'instruction

2- Données cliniques

- Antécédents familiaux
- Antécédents personnels (médicaux ou chirurgicaux)
- Habitudes toxiques
- Age de début des troubles
- Traitement ancien
- Traitement actuel
- Autres traitements non antidépresseurs

3-Données physiques

- La tension artérielle
- Le périmètre abdominal (obtenu en mesurant le tour de taille en expiration douce chez le patient en position debout)

4- Données biologiques

- la glycémie
- le cholestérol Total - HDLc
- les triglycérides

4-1- Conditions du prélèvement

Pour une meilleure standardisation, le sujet a été en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress.

Le prélèvement sanguin a été effectué sur un tube hépariné pour le dosage du cholestérol, des triglycérides et de la glycémie, et sur un tube sec (sans anticoagulant) pour le dosage des fractions lipidiques le matin chez des patients à jeun.

Afin d'éviter toute confusion les tubes sont isolés dans un portoir dont on a désigné chaque tube par son nom, prénom et un numéro d'enregistrement.

Tous les renseignements des patients ont été reportés sur un registre, ainsi qu'au niveau de la programmation du logiciel de l'automate.

4-2- Centrifugation

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse type HUMAX 14K (figure 26) avec une vitesse de 3000 tr/mn pendant une durée de 5 mn puis les sérums ont été décantés dans des tubes secs à l'aide d'une micropipette pour la phase du dosage.



Figure 26: Centrifugeuse HUMAX 14K

4-3- Dosage du cholestérol

Se fait par le moyen de l'automate SIEMENS (figure 27) disponible au niveau du service de biochimie.



Figure 27: automate SIEMENS Dimension Rxl Max

Dans une première réaction, les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par une cholestérol estérase. Dans une 2^{ème} étape, le cholestérol qui est sous forme libre réagit avec l'oxygène en présence de cholestérol oxydase pour donner du cholesténone (forme oxydée du cholestérol) et du H₂O₂. Dans une 3^{ème} étape, le peroxyde formé dans la réaction cholestérol oxydase est réduit en H₂O. L'indicateur (ordinairement incolore) est réduit en forme colorée, qu'on mesure au spectrophotomètre.

Dans la plupart des méthodes, la réaction péroxydasique fait appel à la réaction de Trinder dans laquelle le peroxyde réagit avec le phénol et du 4-aminophénozone pour donner une quinoneimine qui absorbe entre 480 et 520 nm.



4-4- Dosage des triglycérides

La détermination des triglycérides, exécutée à l'aide de méthodes enzymatiques, fait appel aux 2 étapes fondamentales suivantes :

1. Hydrolyse des triglycérides en glycérol et 3 AG à l'aide de lipases.
2. Dosage du glycérol par la glycérol kinase.

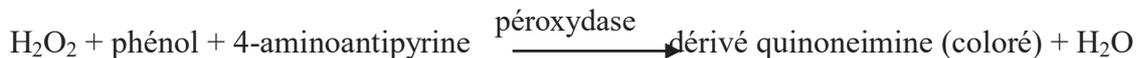
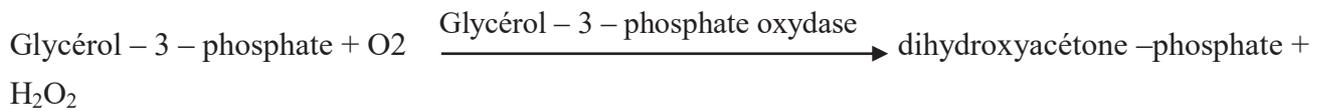
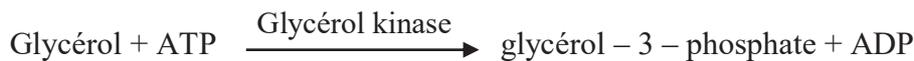
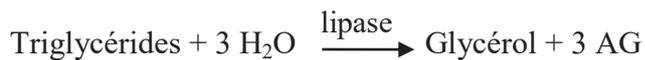
Elle repose sur la détermination de la portion glycérique des triglycérides.

La glycérol kinase catalyse la réaction :



La mesure du glycérol-3-phosphate fait appel à la glycérol-3-phosphate oxydase.

Elle est évaluée par une réaction colorimétrique à l'aide de la peroxydase.



4-5- Dosage des HDL-c

La majorité des techniques de précipitation des lipoprotéines repose sur la propriété de l'apoprotéine B de précipiter en présence de certains agents chimiques.

Des techniques par précipitation permettent essentiellement d'isoler les HDL des autres protéines qui, toutes, renferment l'apoprotéine B. Après précipitation et centrifugation des HDL, qui sont les seules lipoprotéines surnageant, sont estimées directement par leur contenu en cholestérol et sont exprimées en terme de HDL-cholestérol.

Les mélanges héparine-MgCl₂, sulfate de dextran-MgCl₂ et acide phosphotungstique- MnCl₂ et même le polyéthylène glycérol peuvent être utilisés comme agent de précipitation de l'apoprotéine B.

Ce dosage passe par 2 étapes : (la 1^{ère} étape est manuelle)

1. préparation du réactif HDL :

On a procédé à la préparation de 20 ml du précipitant avec :

- 200 mg de dextran sulfate
- 5 ml de $MgCl_2$
- 15 ml d'eau distillée
- 10 mg d'acide de sodium pour éviter toute contamination bactérienne

2. protocole de dosage :

200 ml de serum ont été prélevés dans un tube sec auxquels 20 ml de réactif HDL ont été ajoutés. Après agitation manuelle, ce produit a reposé pendant 15 mn puis centrifugé pendant 15 min à 3000 tr/min. Ensuite, à l'aide d'une micropipette, le surnageant contenant les lipoprotéines de haute densité (HDL) a été récupéré.

Automate

Le surnageant ainsi récupéré et le sérum du patient ont été mis dans des godets, le 1^{er} (surnageant) pour le dosage du HDL-c et le 2^{ème} pour le dosage du cholestérol total et les triglycérides. L'automate dose les fractions lipidiques grâce à une méthode enzymatique.

4-7- dosage de la glycémie

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

III.5.5 Critères de jugement

Ce sont les critères de définition du trouble métabolique selon l'IDF (International Diabetes Federation) :

- Le premier critère obligatoire étant l'élévation du tour de taille (homme ≥ 94 cm ; femme ≥ 80 cm).
- Le deuxième critère obligatoire : présence au moins de deux des items suivants:
 - Elévation de la pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg;
 - Elévation de la glycémie à jeun > 1 g/l;
 - Elévation des triglycérides $> 1,50$ g/l;
 - Diminution du cholestérol HDL : (homme $< 0,40$ g/l; femme $< 0,50$ g/l).

III.5.6 Analyse statistique

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec le logiciel SPSS version 20, et microsoft office excel 2010.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type de la moyenne pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des pourcentages sont basées sur des statistiques univariées et faites deux à deux par le test de Khi 2 de Pearson. (Risque d'erreur $\alpha=5\%$)

III.6. Résultats

III.6.1. Présentation de la population

Pour décrire les résultats de notre étude, nous avons classé les variables étudiées en deux catégories : variables qualitatives et variables quantitatives. Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux ci-dessous:

Tableau 5 : Présentation des variables qualitatives

Variables qualitatives		Effectifs	P %
Sexe	Homme	21	53
	Femme	19	47
	Total	40	100
Etat Civil	Célibataire	2	5
	Marié	29	72,50
	Divorcé	6	15
	Veuf	3	7,50
Niveau d'instruction	jamais scolarisé	9	23
	élémentaire	12	30
	moyen	11	27
	secondaire	6	15
	universitaire	2	5
Activité professionnelle	Oui	12	30
	Non	28	70
ATCD FAM	Présence	23	57,50
	Absence	17	42,50
ATCD perso	Présence	4	10
	Absence	36	90
Habitudes toxiques	Présence	16	40
	Absence	24	60
Syndrome métabolique	Présence	26	67
	Absence	14	32

Tableau 6 : Présentation des variables quantitatives

Variables quantitatives	Moyenne	Ecart-type	Min-Max	[] de confiance
Age	52,65	10,01	32-68	49,54-55,75
TT	110,33	18,51	78-160	116,06-104,59
Poid	92,52	15,57	60-125	87,69-97,35
P systolique	12,8	2,08	10-18,0	12,15-13,44
P diastolique	8,13	1,62	05-12,0	7,62-8,62
Glycémie à jeun	1,45	0,71	0,69-3,47	1,23-1,67
Triglycérides	1,48	0,53	0,45-2,75	1,31-1,64
HDL	0,44	0,12	0,45-0,9	0,40-0,48

III.6.1.1. Répartition de la population selon le sexe

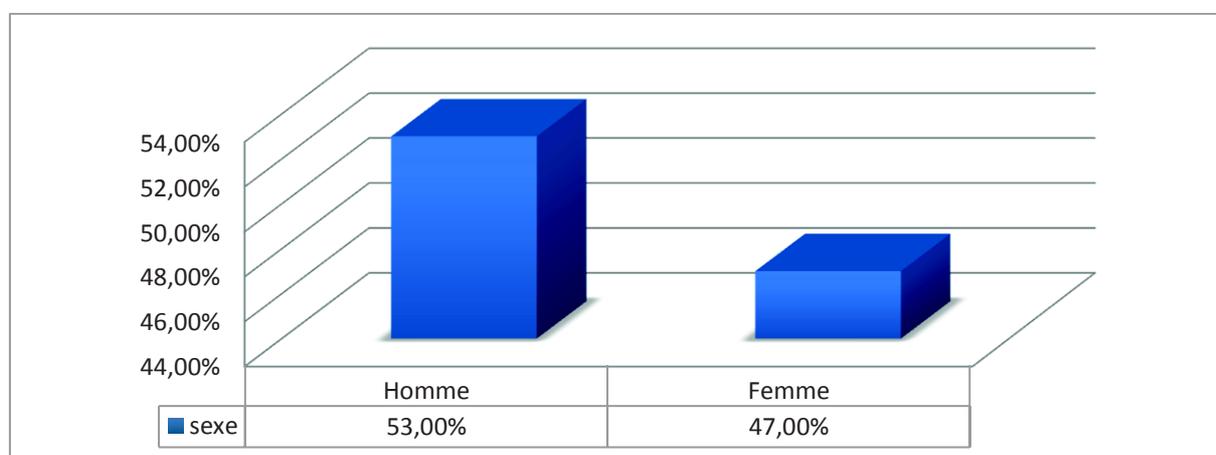


Figure 6: Répartition de la population selon le sexe

Notre groupe d'étude "Sujets dépressifs" étaient constitués de 40 patients qui remplissaient les critères d'entrée dans l'étude. Les sujets de sexe masculin étaient les plus représentés (53%).

III.6.1.2. Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge

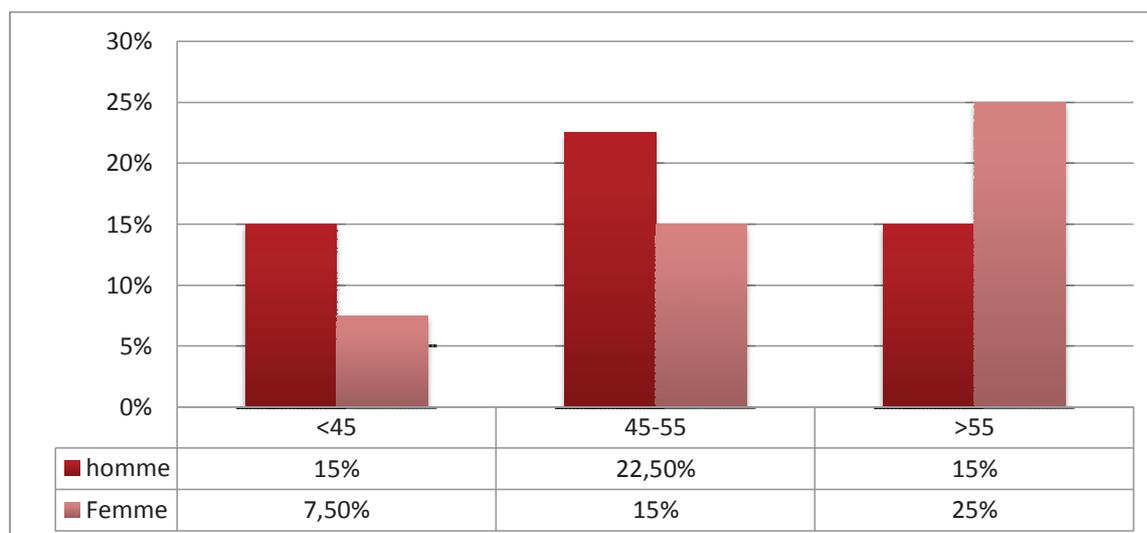


Figure 7: Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge

La tranche d'âge de 45 à 55 ans était la plus représentée pour les hommes (22.5 %), et 25% pour les femmes au-delà de 55 ans.

III.6.1.3 Répartition de la population selon l'âge de début des troubles

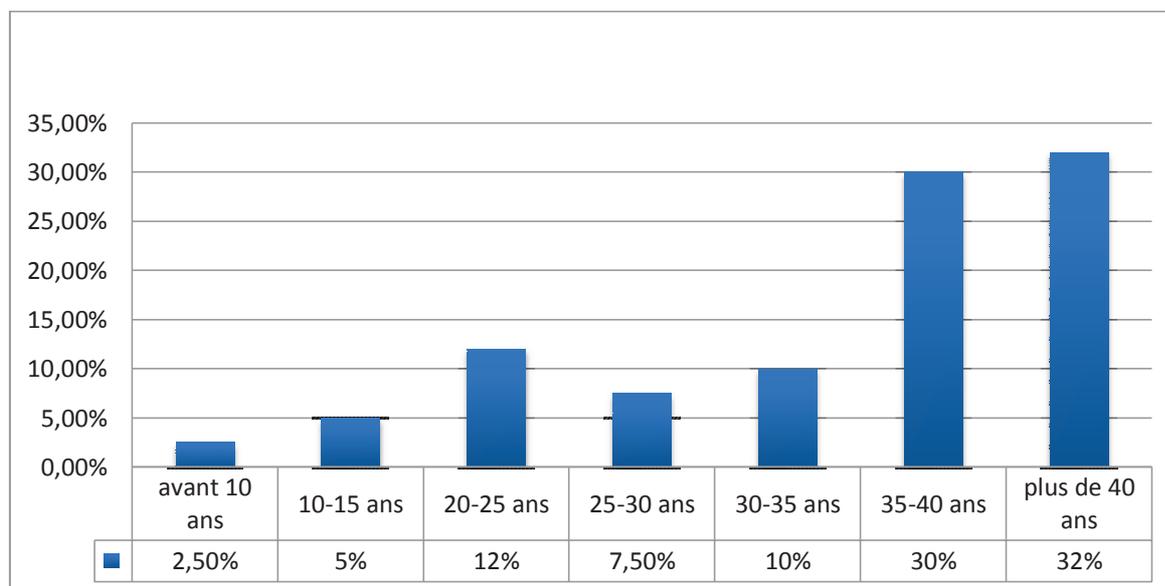


Figure 8: Répartition de la population selon l'âge de début des troubles

Les troubles commencent généralement à partir de 35 ans (30%) et majoritairement (32%) au-delà de 40 ans.

III.6.1.4. Répartition de la population selon le niveau d'instruction

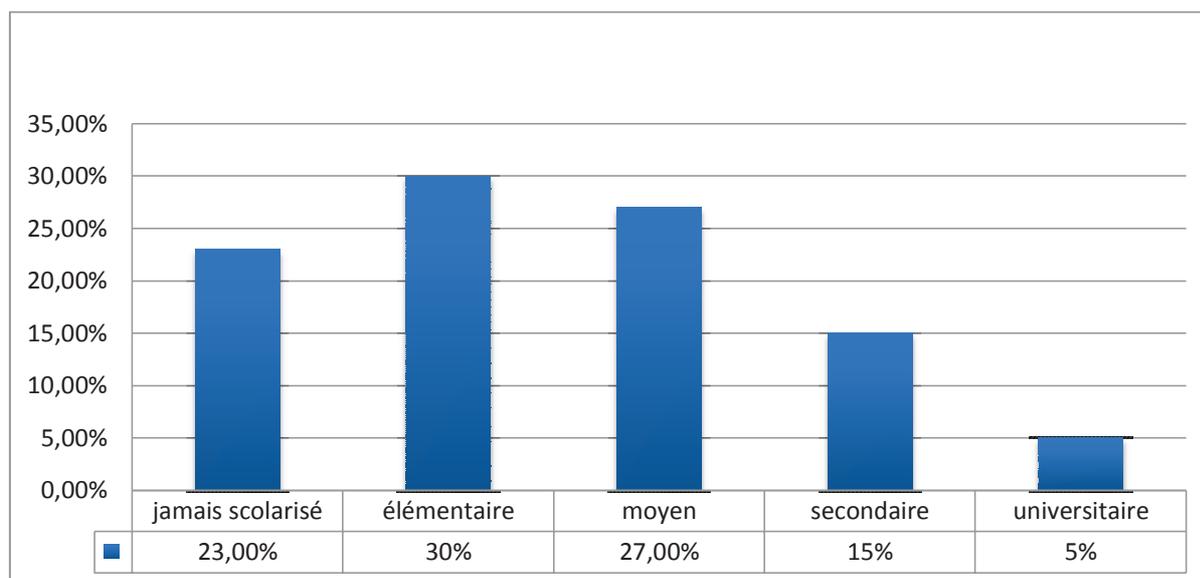


Figure 9: Répartition de la population selon le niveau d'instruction

En tenant compte du niveau d'étude, 30 % des sujets avaient le niveau d'étude élémentaire, 27% le moyen et 23% n'ont jamais été scolarisés.

III.6.1.5. Répartition de la population selon l'activité professionnelle et le sexe

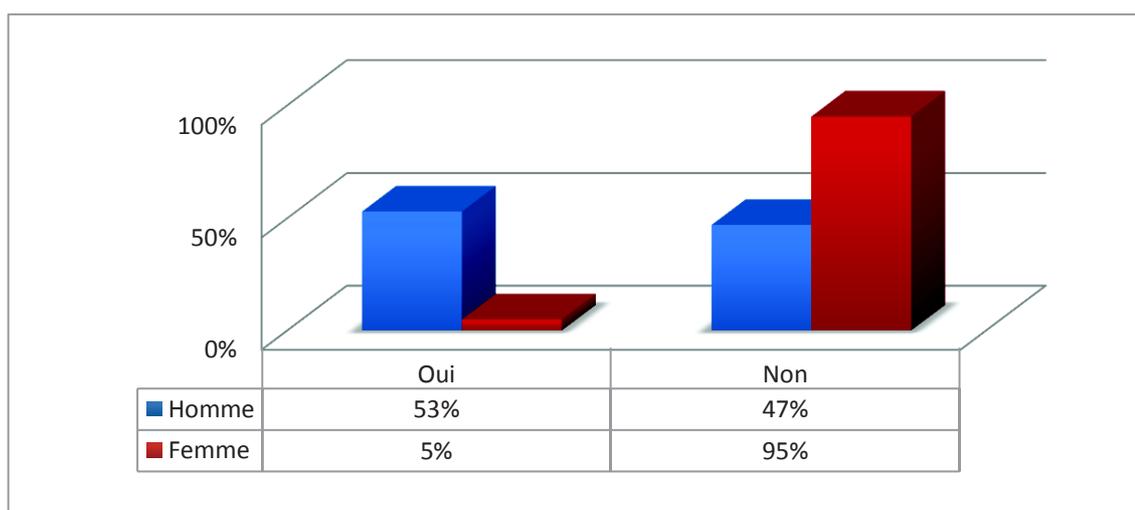


Figure 10: Répartition de la population selon l'activité professionnelle et le sexe

En considérant la profession des sujets, 53% des hommes occupaient des emplois alors que 95% des femmes étaient sans profession.

III.6.1.6 Répartition de la population selon le sexe et l'état civil

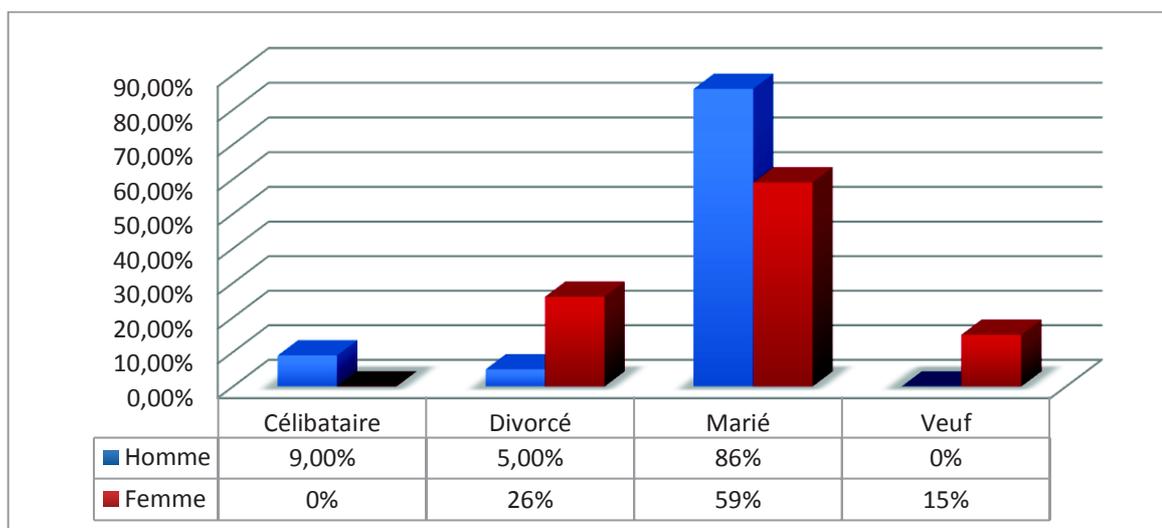


Figure 11: Répartition de la population selon le sexe et l'état civil

La majorité des patients était marié (86% des hommes et 58% des femmes)

III.6.1.7 Traitements antidépresseurs des sujets dépressifs

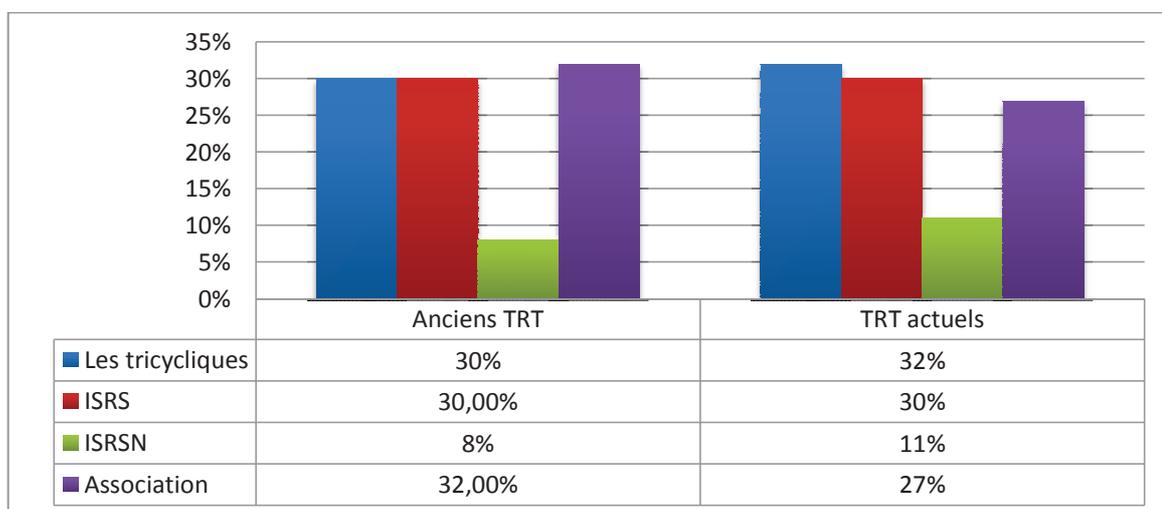


Figure 12: Anciens et actuels traitements antidépresseurs des sujets dépressifs

On relève que :

- Le taux d'utilisation des tricycliques et les ISRS sont presque les mêmes pour les anciens et actuels traitements (entre 30% et 32%).
- Le taux d'utilisation des traitements (en association) actuels (27%) a diminué par rapport aux anciens (32%).

III.6.1.8 Principaux traitements antidépresseurs

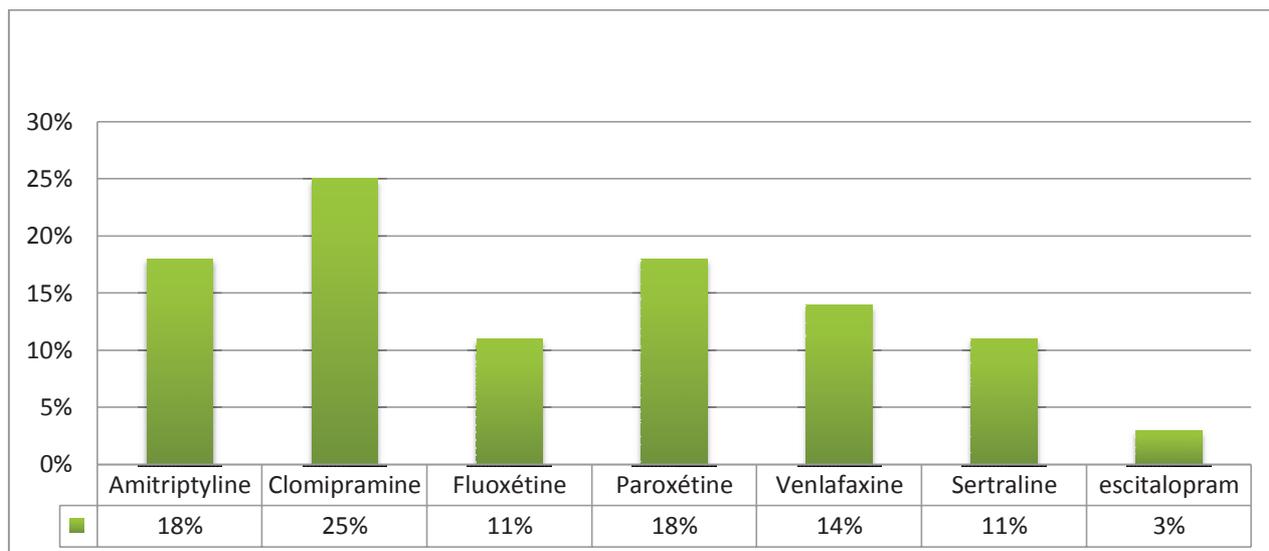


Figure 13: Principaux TRT antidépresseurs rencontrés

Parmi les médicaments prescrits la Clomipramine été la plus rencontrée (25% des cas), suivie de la Paroxétine et de l'Amitriptyline avec (18%) chacune.

III.6.1.9 Les principaux traitements antidépresseurs en association

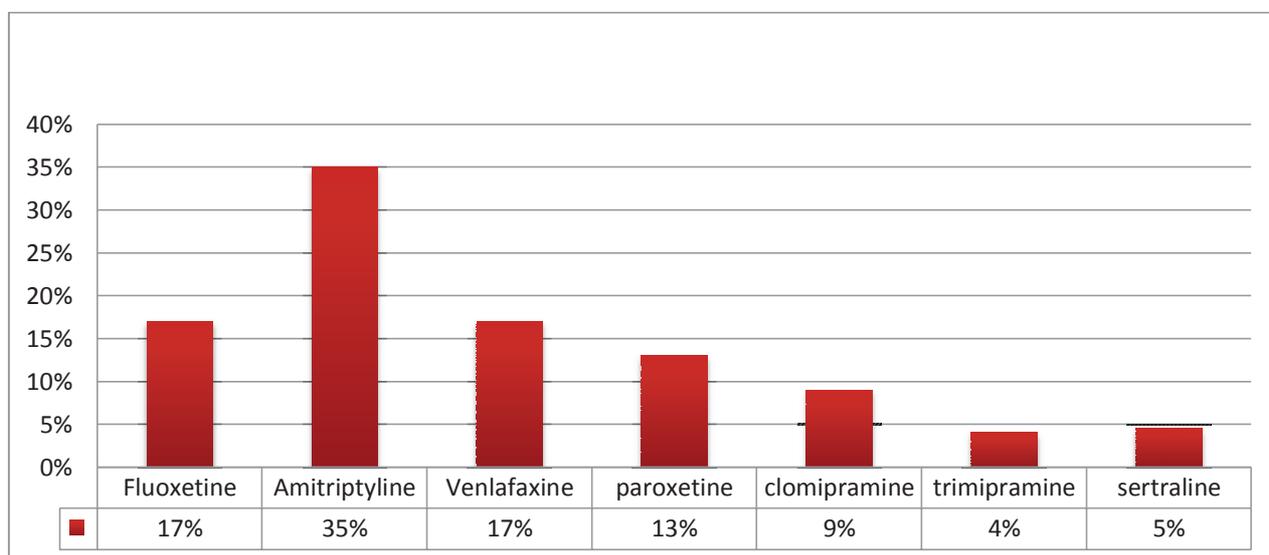


Figure 14: Les principaux traitements antidépresseurs en association

On remarque que l'Amitriptyline était le traitement antidépresseur le plus utilisé en association avec (35%).

III.6.1.10 Les principales associations d'antidépresseurs

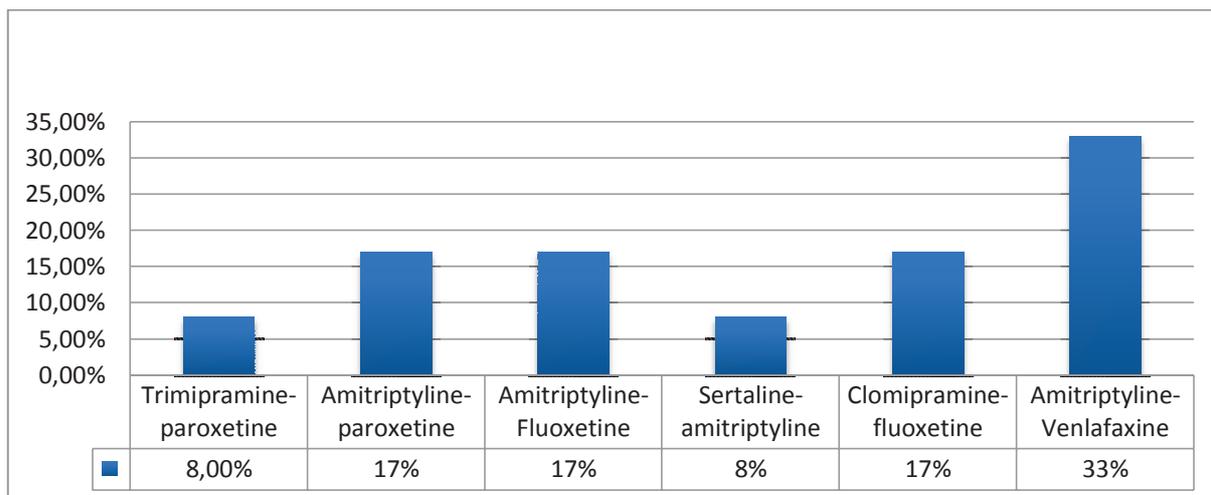


Figure 15: Principales associations d'antidépresseurs

L'association la plus rencontrée été l'Amitriptyline-venlafaxine avec 33%.

III.6.1.11 Les Antécédents familiaux chez les dépressifs

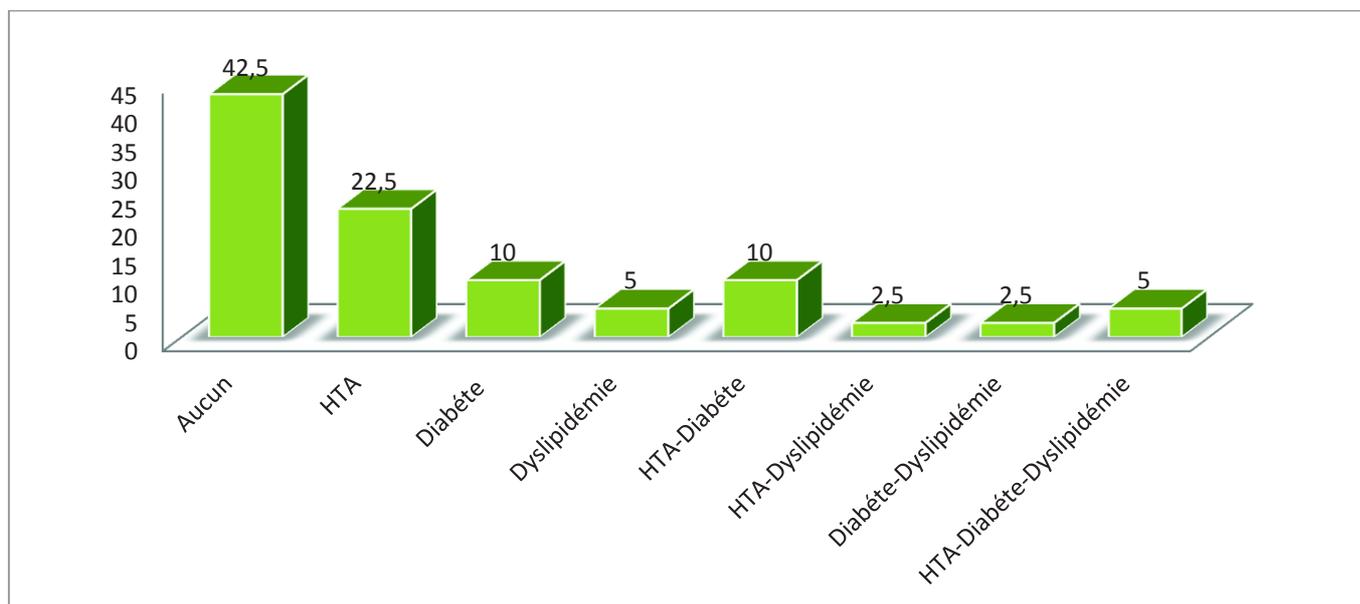


Figure 16: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez la Population dépressive

42.5% des dépressifs ne présentaient aucuns antécédents familiaux de maladies métaboliques, 22.5% avaient des antécédents d'HTA seule, 10% de diabète seul et 10% d'hypertension artérielle associée au diabète.

III.6.1.12 Les habitudes toxiques

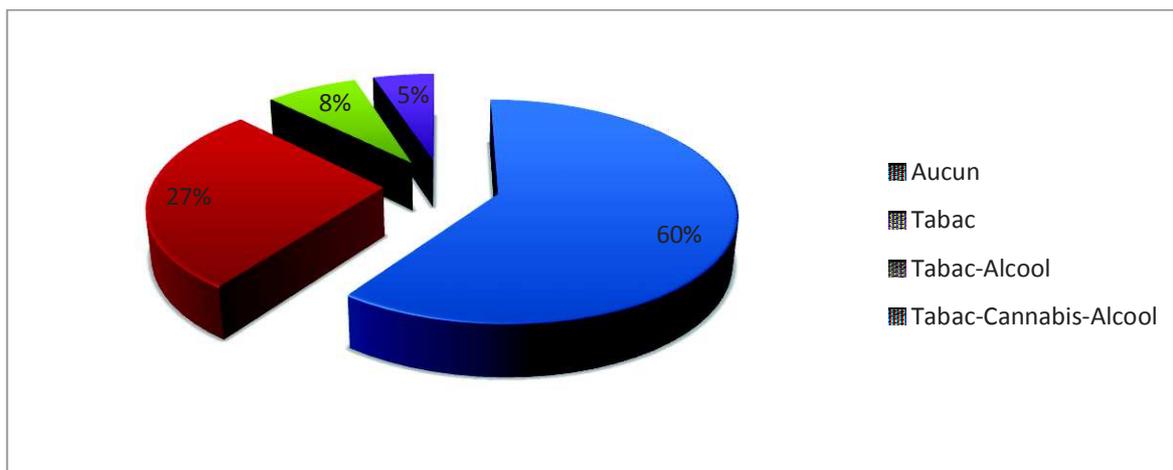


Figure 17: Les habitudes toxiques chez les dépressifs

60% des patients n'avaient aucune habitude toxique, 27% étaient tabagiques, 8% associaient le tabac à l'alcool, alors que 5% consommaient le tabac, le cannabis et l'alcool à la fois.

III.6.1.13 Les troubles métaboliques

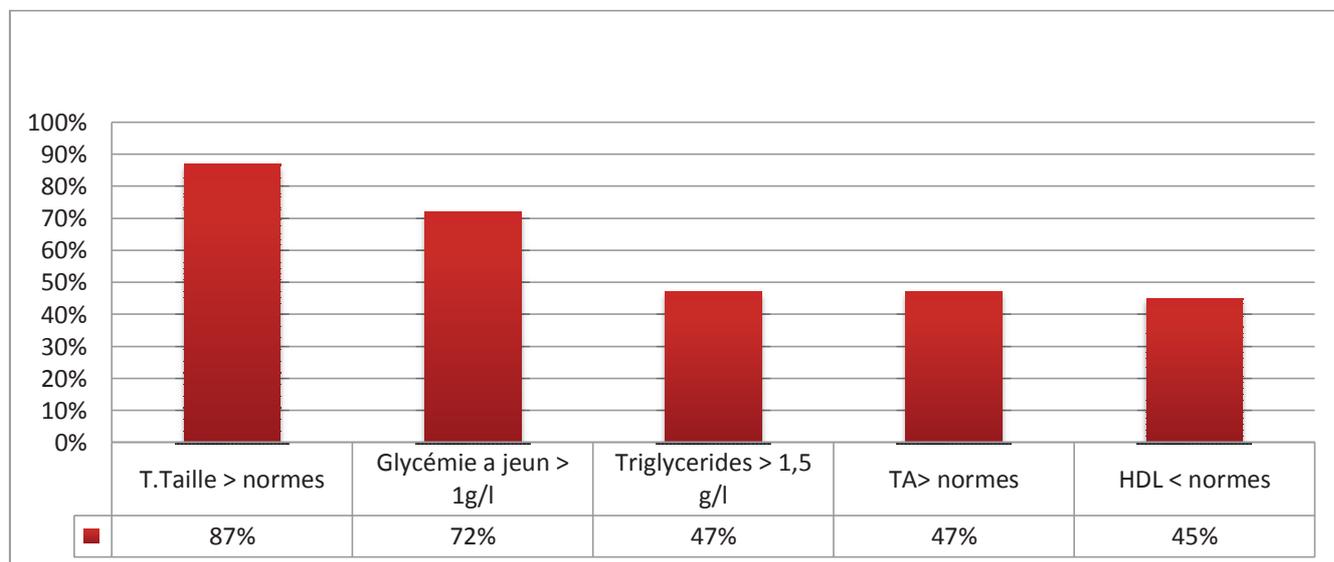


Figure 18: Les perturbations métaboliques chez les dépressifs

Concernant les troubles métaboliques, 87% des patients étaient obèses (tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes), 72% avaient une glycémie à jeun > 1 g/l, 47% avec des chiffres tensionnels modérément augmentés, ainsi que pour les triglycérides et 45% pour des taux d'HDL inférieurs à la normale.

III.6.2. Syndrome métabolique chez les dépressifs

Tableau 7: Présentation des variables croisées

Variables qualitatives			Nb	P	Chi-deux P	ODDS RATIO	Intervalle de Confiance de 95%	
							Inférieur	supérieur
Sexe	Homme	SM	11	0,032	4,6	4,85	1,08	21,75
		pas SM	10					
	Femme	SM	16					
		pas SM	3					
ATCD FAM	Présence	SM	15	0,72	0,12	0,78	0,2	3,01
		pas SM	8					
	Absence	SM	12					
		pas SM	5					
Habitudes Toxiques	Présence	SM	9	0,21	1,53	0,43	0,11	1,65
		pas SM	7					
	Absence	SM	18					
		pas SM	6					
Classes d'antidépresseurs	Tricycliques	SM	6	0,12	5,65			
		pas SM	7					
	ISRS	SM	10					
		pas SM	2					
	ISRSN	SM	2					
		pas SM	2					
	Associations	SM	9					
		pas SM	2					
Tranches d'âge	<45	SM	7	0,33	2,21			
		pas SM	2					
	45-55	SM	8					
		pas SM	7					
	>55	SM	12					
		pas SM	4					

SM: Syndrome métabolique

Pas SM: Pas de syndrome métabolique

III.6.2.1 Fréquence du syndrome métabolique

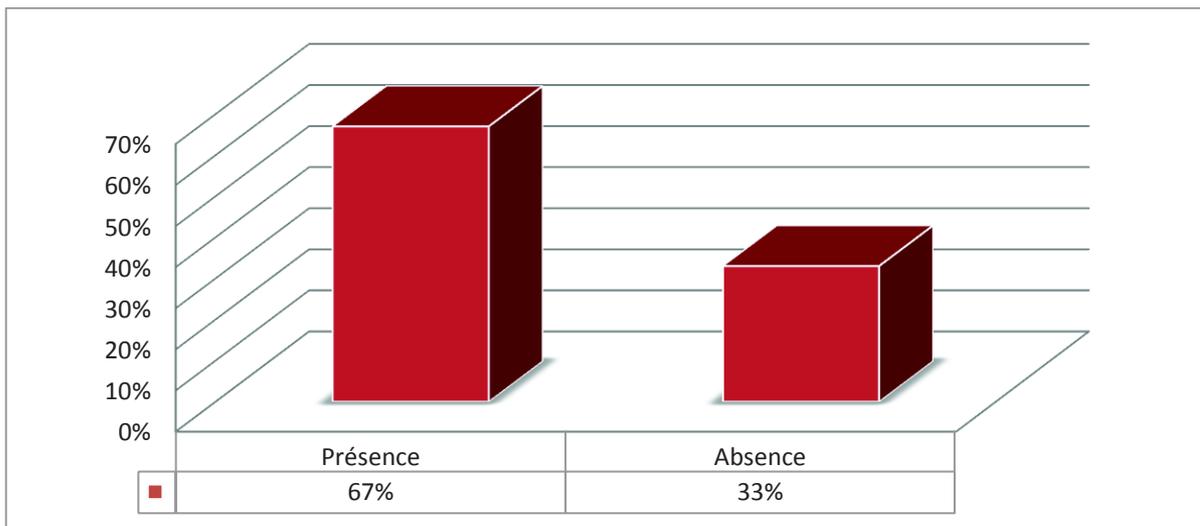


Figure 19: Fréquence du syndrome métabolique

En fin d'étude, la fréquence du syndrome métabolique était de 67%

III.6.2.2. Fréquence du syndrome métabolique chez la population répartie selon le sexe

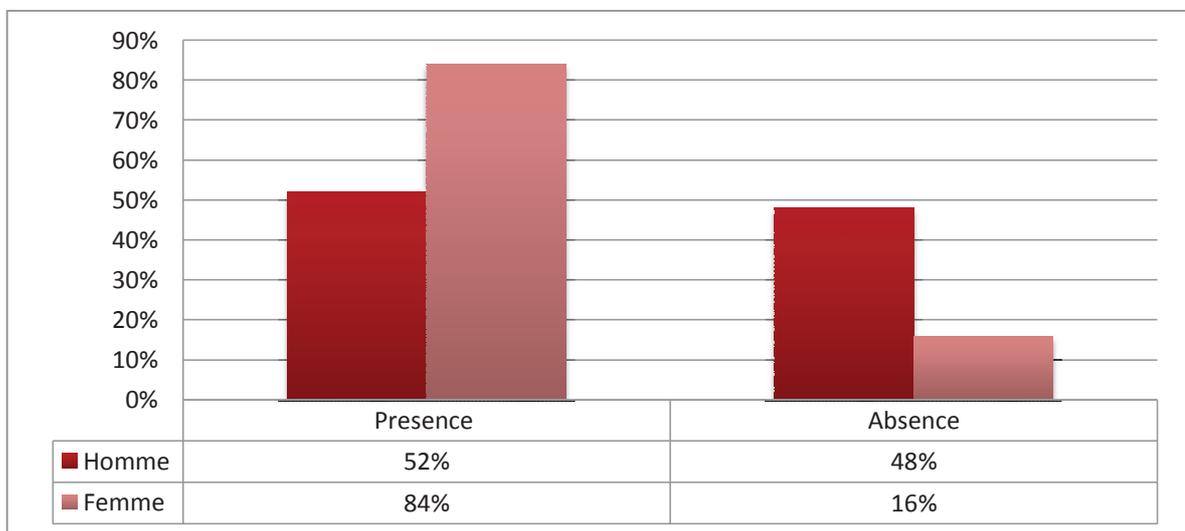


Figure 20: Fréquence du syndrome métabolique chez la population répartie selon le sexe

Cette fréquence était beaucoup plus élevée chez les femmes que chez les hommes (84% versus 52%).

III.6.2.3. Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

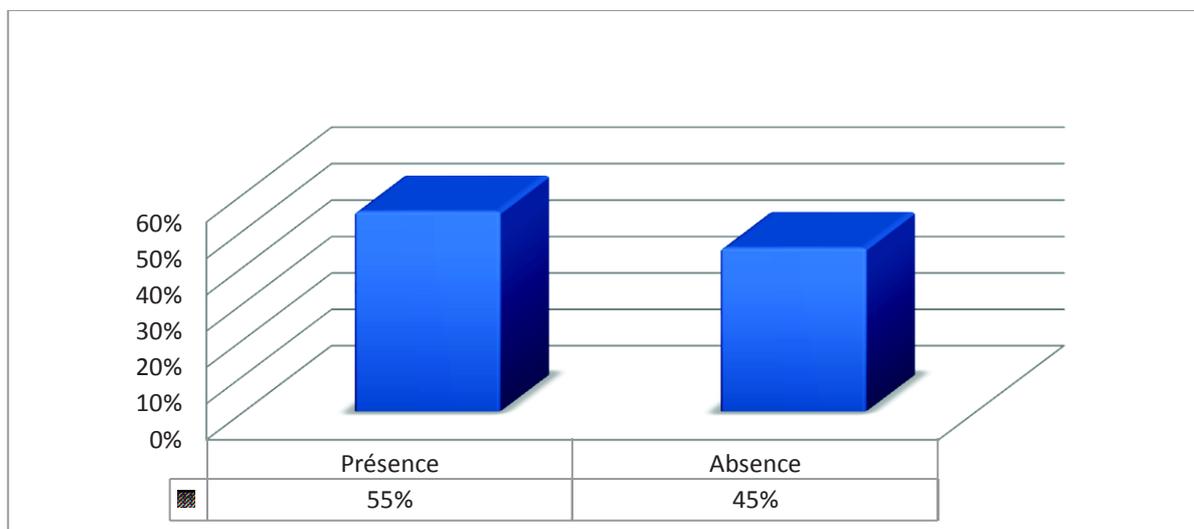


Figure 21: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

Les antécédents familiaux de maladies métaboliques étaient présents chez 55% des sujets ayant un syndrome métabolique tandis que les 45% restants en étaient dépourvus.

III.6.2.4. Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

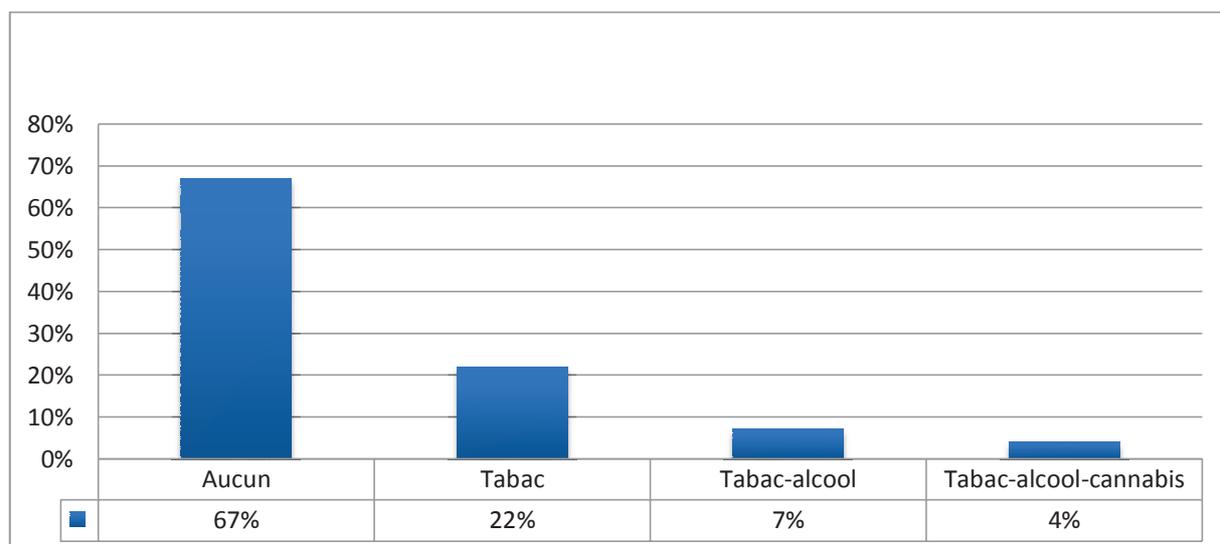


Figure 22: Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

Parmi les patients dépressifs ayant un syndrome métabolique, 67% n'avaient aucune habitude toxique, 22% étaient tabagiques, 7% associaient le tabac et l'alcool, et 4% consommaient le tabac, l'alcool et le cannabis à la fois.

III.6.2.5. Les antidépresseurs pris par les patients ayant un syndrome métabolique

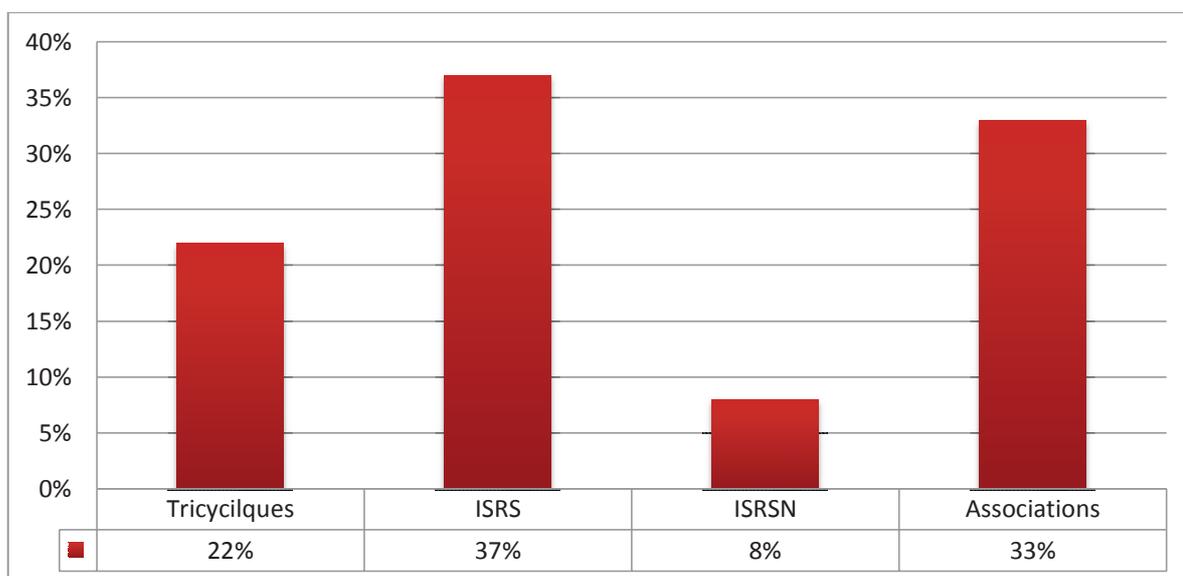


Figure 23: Les antidépresseurs pris par les patients ayant un syndrome métabolique

Considérant les patients ayant un syndrome métabolique, 37% étaient sous ISRS, 22% sous les tricycliques, 8% sous les ISRSN et 33% associaient deux antidépresseurs de classes différentes en même temps.

III.6.2.6. Les tranches d'âge des sujets ayant un syndrome métabolique

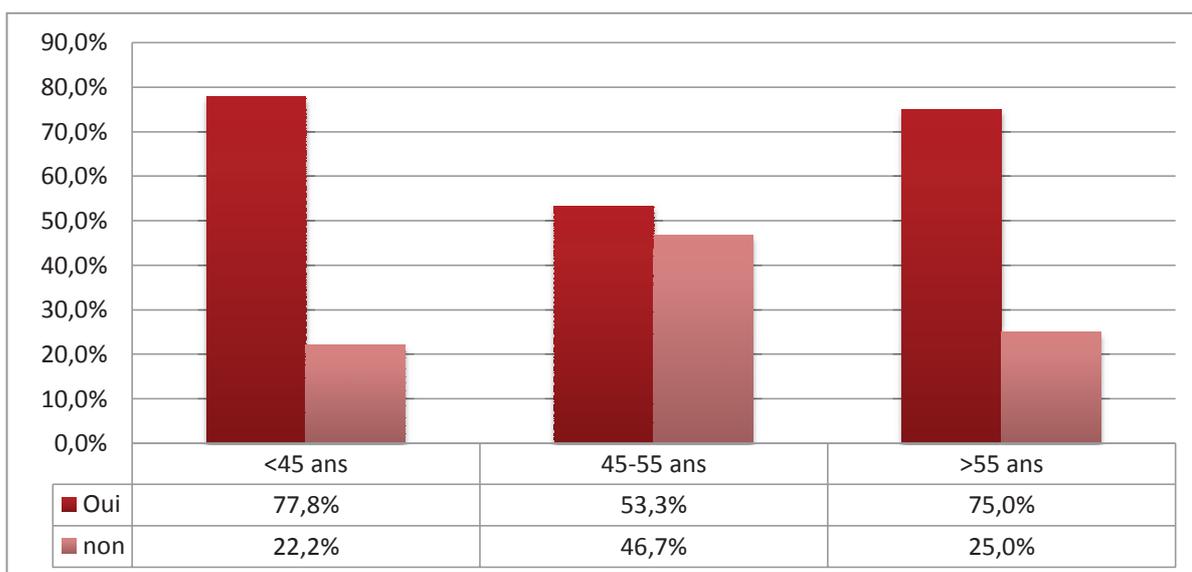


Figure 24: les tranches d'âge des sujets dépressifs présentant un syndrome métabolique

Le syndrome métabolique était présent chez 77,8% des sujets dépressifs ayant un âge <45 ans et chez 75% des sujets de plus de 55 ans.

III.6.2.7. Répartition des patients dépressifs ayant le syndrome métabolique selon le sexe et les tranches d'âge

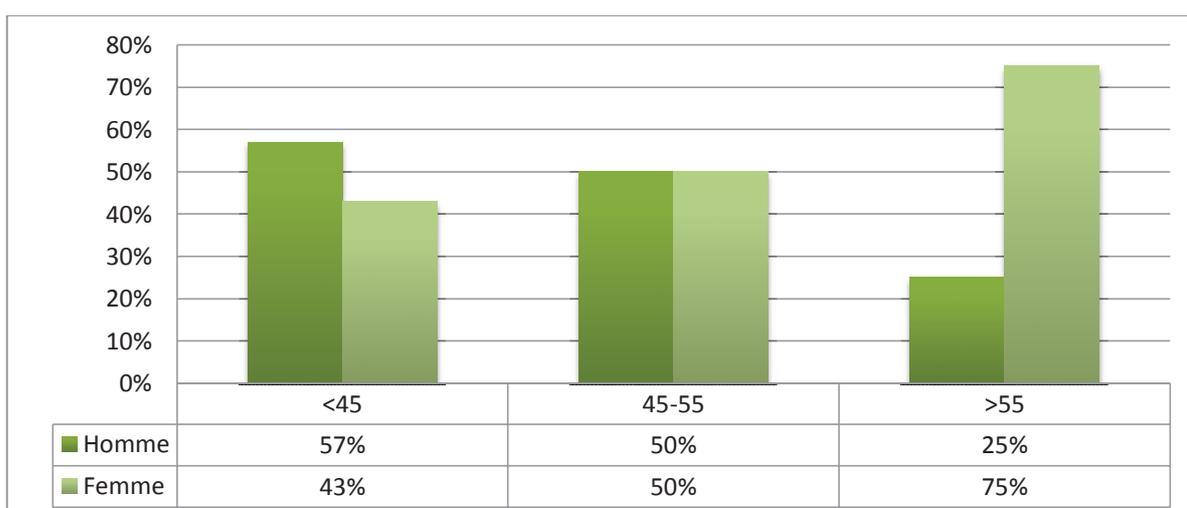


Figure 25: Répartition des patients dépressifs ayant le syndrome métabolique selon le sexe et les tranches d'âge

Les hommes représentaient 57% des patients dépressifs ayant un syndrome métabolique dont l'âge < 45 ans. Par contre au-delà de 55 ans, les femmes représentaient 75% des patients dépressifs ayant un syndrome métabolique.

Il est à remarquer que dans la tranche d'âge 45-55 ans, la répartition est identique entre hommes et femmes (50%).

III.7. Les limites de l'étude

Les limites de notre étude étaient des limites classiques

- petite taille de la population échantillonnée
- La durée courte de l'étude
- L'absence de données antérieures sur le statut du syndrome métabolique chez les patients avant le traitement et son évolution durant le traitement
- difficultés d'avoir des réponses sincères dans les questionnaires proposés aux patients en raison de certains tabous qui caractérisent notre société.
- Les effets secondaires des antidépresseurs en générale y compris le syndrome métabolique ne sont pas suffisamment signalés ou sous-déclarés dans les essais cliniques et les études naturalistes à grande échelle. Ce qui rend la recherche et la collecte des données statistique et épidémiologique plus difficiles, influant la comparaison et la confrontation avec notre étude.
- absence temporaire du réactif (dextran sulfate) pour le dosage du HDL

III.8. Discussions des résultats

Notre étude a porté sur un groupe de patients repartis selon :

- le sexe (homme et femme),
- l'âge (scindé en 3 tranches).

53% des sujets dépressifs étaient de sexe masculin et 47 % étaient de sexe féminin, d'où le sex-ratio de 1,1. Les sujets de sexe masculin étaient légèrement plus représentés que le sexe féminin.

La moyenne d'âge (\pm écart-type) des dépressifs était de 52 ± 10 ans, le plus âgé avait 68 ans et le plus jeune avait 32 ans.

Un taux de 40% de la population est constitué par des sujets dépressifs âgés de plus de 55 ans, c'est la tranche d'âge la plus représentée, 62% d'entre eux sont des femmes et 38% des hommes. La deuxième tranche la plus représentée est celle des sujets entre 45 et 55 ans (37.5%), 60% d'entre eux sont des hommes et 40% des femmes. Les sujets âgés de moins de 45 ans sont les moins représentés (22.5%) dont 66.6% sont des hommes et 33.3% sont des femmes.

Les femmes sont plus prédisposées à la dépression que les hommes [140] Cela a été démontré dans de nombreuses études comme celle réalisée par *scott B patten et al* sur une population canadienne. Ils ont remarqué que la dépression était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, mais la différence devenait plus petite en s'avancant avec l'âge. Le pic de prévalence a eu lieu dans le groupe d'âge de 15 à 25 ans. [141] Ceci n'était pas le cas dans notre étude. Les raisons peuvent être dues au faible échantillon de la population étudiée et à l'absence d'un groupe de jeune âge (< 25 ans).

La dépression a été classiquement considérée comme une maladie des personnes d'âge moyen et des personnes âgées. Il semblerait que ce ne soit plus aussi évident actuellement. D'après le DSM-IV, le trouble dépressif majeur peut débuter à tout âge, l'âge moyen de début se situant autour de 35 ans. Dans notre étude les résultats n'étaient pas trop loin, chez 32% des patients, les troubles ont débuté après la quarantaine et 30% entre 35 et 40 ans. Pour le reste de la population la dépression est apparue avant 30 ans.

Quant aux niveaux d'études, 30% des sujets avaient le niveau élémentaire, 27% un niveau moyen, 23% n'ont jamais été scolarisés, 15% un niveau secondaire et 5% un niveau universitaire.

La majorité de la population étudiée (70 %) avait une situation financière problématique (sans emploi). 94% des femmes étaient sans profession.

Dans l'Enquête de Santé par Interview de 1997, on trouve également une relation entre le fait de souffrir d'une dépression et le niveau d'instruction ainsi qu'un revenu bas. En ce qui concerne le niveau d'instruction, plus le niveau d'instruction est bas, plus la prévalence de la dépression est importante. [142]

Concernant la situation matrimoniale, la population dépressive était constituée d'une majorité de mariés (72,5%) dont 86% d'entre eux étaient des hommes. Ceci diffère de plusieurs études épidémiologiques qui ont constaté que les personnes mariés sont les moins prédisposées à la dépression. [141]

En résumé, les patients dépressifs, avaient statistiquement :

- un niveau scolaire plus bas.**
- un taux de mariage plus élevé.**
- une inactivité professionnelle plus fréquente.**

Ces différentes caractéristiques sociodémographiques, ajoutées à d'autres facteurs, seraient impliquées dans la genèse du syndrome métabolique chez les patients dépressifs. En effet, elles les exposeraient à la sédentarité, à un mauvais suivi thérapeutique et à une surveillance médicale médiocre entravant un dépistage et une prise en charge précoces des troubles métaboliques.

Ce travail a mis en évidence une prédominance actuelle de la prescription des antidépresseurs tricycliques (32%), d'ISRS (30%) et à moindre degré (27%) les associations d'antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression.

Les deux molécules d'antidépresseurs les plus utilisées étaient la Clomipramine (25%) et l'amitriptyline (18%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'elles sont considérées parmi les molécules les plus anciennes et donc les plus connues par les médecins et les plus disponibles sur le marché.

L'amitriptyline représentait 35% des associations prescrites, contre 17% pour la fluoxétine et de même pour la venlafaxine. L'association la plus rencontrée était « Amitriptyline-Venlafaxine » (33%).

La prédominance des associations de molécules pourrait s'expliquer par la pluralité des symptômes de dépression qui amèneraient les praticiens à prescrire des molécules ayant des effets cliniques différents.

Sur le plan des habitudes toxiques, 27% des patients étaient tabagiques, 8% associaient le tabac et l'alcool, alors que 5% consommaient le tabac, le cannabis et l'alcool à la fois. La prise de ces toxiques est l'un des facteurs de risque directement lié à la dépression.

Selon l'Enquête Santé par Interview de 1997, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les gros fumeurs que chez les non-fumeurs (13% versus 5%). [142]

Pour ce qui de l'alcool, les résultats d'une méta-analyse examinant la comorbidité de l'alcoolisme et des troubles anxieux et dépressifs dans plusieurs enquêtes réalisées à divers endroits, montrent que les personnes ayant un problème d'alcool présentaient un trouble anxieux ou dépressif deux à trois fois plus fréquent. [143]

Les résultats de notre étude ont montré que 87% des patients dépressifs avaient un tour de taille supérieur aux normes ($TT \geq 80$ cm chez la femme, $TT \geq 94$ cm chez l'homme) avec une moyenne égale à $110,33 \pm 18,51$ cm. L'obésité chez les patients dépressifs est multifactorielle comme le confirme plusieurs études menées à travers le monde. Ces facteurs englobent: une prédisposition génétique des dépressifs, le mode de vie sédentaire, la mauvaise hygiène alimentaire (excès de graisse, alcool...) et les effets secondaires liés à la prise d'antidépresseurs.

En ce qui concerne la glycémie, 72 % des patients dépressifs avaient une valeur supérieure aux normes (> 1 g/l), la moyenne était de $1,45 \pm 0,71$ g/l.

L'élévation de la pression artérielle (pression systolique ≥ 130 mm Hg et pression diastolique ≥ 85 mmHg) était objectivée chez 47% des sujets dépressifs. La moyenne se situait dans les normes (pression systolique = $12,8 \pm 2,08$, diastolique = $8,13 \pm 1,62$).

Les taux de triglycérides étaient supérieurs aux normes pour 47% des patients avec une moyenne de $1.48 \pm 0,53$ g/l.

L'hypertension artérielle associée à une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie a été aussi remarquée dans l'étude de *kinder et al* sur des patients souffrant de la dépression.[144]

L'abaissement important des taux d'HDL chez 45% des patients (moyenne = 0.48 ± 0.12) est comparable à celui remarqué sur une étude longitudinale de *Vanhala et al* sur deux groupes de femmes. [145] Après sept ans de suivi, elle a mis en évidence que les femmes présentant une dépression à l'inclusion avaient une prévalence significativement supérieure d'abaissement du HDL-c comparées aux femmes sans dépression (respectivement 39,6% vs 14,2%).

Dans notre étude, la fréquence du syndrome métabolique était de 67%. Elle est considérée significativement très importante en comparaison avec la fréquence -norme dans les populations générales.

Une enquête réalisée par *Yahia-Berrouiguet et al [146]* sur la prévalence du syndrome métabolique sur une population urbaine à Tlemcen a constaté une fréquence de 25.7% selon les critères d'IDF.

Une autre étude faite à Constantine sur la prévalence du syndrome métabolique selon les mêmes critères a trouvé une fréquence de 26.4%. [146]

Tableau 8 : Prévalence du syndrome métabolique dans certains pays

SM	Algérie	Inde	Mexique	Corée	Iran	Chine	Palestine	Oman
Critère d'IDF								
la prévalence	26,33%	26%	22%	28%	30%	13,30%	17%	17%

On observe que la fréquence trouvée dans notre étude concernant une population de dépressifs, est largement supérieure à celle de n'importe qu'elle autre population non dépressive y compris les populations de la même région (Tlemcen). Cela pourrait être lié à l'effet des antidépresseurs. Cette incidence a été remarquée dans plusieurs études internationales notamment celle qui a été faite par *Van Reedt Dortland et al [147]* sur 1217 patients dépressifs et 629 témoins dans une population hollandaise. Elle a mis en évidence une liaison statistiquement et épidémiologiquement significative entre la prise d'antidépresseurs et la survenue du syndrome métabolique, (Odds ratio =2.21 P=0.04 IC à 95% [1.06, 4.64]).

Une autre étude, réalisée par *ANTTI-JUSSI PYYKKÖNEN et al [148]* sur une population finlandaise (4967 hommes et femmes âgés entre 18 et 75 ans) sur le lien entre le syndrome métabolique et la prise d'antidépresseurs a trouvé une relation fortement significative (Odds ratio=2.61 P=0.001 IC 95% 2.24-3.07). Pour les hommes : OR 2.89, 95% IC 2.11 – 3.96, P=0.001. Pour les femmes : OR 2.53, 95% IC 2.11 – 3.04, P=0.001.

Dans une autre étude réalisée en Turquie par *Ebru Findikli* et ses collaborateurs [149] sur 70 patients âgés entre 18 et 60 ans prenant diverses classes d'antidépresseurs, la fréquence du syndrome métabolique (selon les critères de NCEP-ATP III) était de 32.8%.

La relation entre les antidépresseurs et l'un des désordres du syndrome métabolique a été démontrée dans l'étude de *Rubin* et ses collaborateurs [150] qui ont étudié l'association entre le diabète et l'utilisation des antidépresseurs sur une cohorte de 3187 patients participant à un programme de prévention du diabète. L'utilisation d'un traitement antidépresseur était fortement associée au risque de diabète.

De même, dans une autre étude réalisée sur une cohorte de 165958 patients, *Andersohn* et ses collaborateurs [151] ont montré qu'une consommation d'antidépresseurs depuis plus de 24 mois était associée à un risque accru de diabète (Odds Ratio = 1.84, IC95 [1.35-2.52]).

En ce qui concerne notre étude, la fréquence du syndrome métabolique était de 52% chez les hommes alors qu'elle était de 84% chez les femmes. D'où le lien nettement significatif constaté entre le sexe et le développement du syndrome métabolique ($X^2=4.6$ Odds ratio=4.85 IC à 95% [1.08, 21.75]).

Ces résultats sont en concordance avec de nombreuses études qui ont trouvé que les femmes sont plus susceptibles de développer un syndrome métabolique par rapport aux hommes. Ceci a été remarqué dans l'étude de *Yahia Berrouiguet et al* sur la prévalence du syndrome métabolique au niveau de Tlemcen qui a donné une fréquence de 20.4% pour les hommes et 29.7% pour les femmes. Une autre étude réalisée à Constantine a aussi trouvé un taux de prévalence du syndrome métabolique plus élevé chez les femmes que chez les hommes (28.6% pour les femmes contre 23.8% pour les hommes). [146]

Tableau 9 : Prévalence du syndrome métabolique selon le sexe dans certains pays

SM selon ATP III	Tunisie 	Turquie 	Iran 
homme	23,90%	28%	24%
femme	37,30%	39,60%	43%

Ces fréquences divergent de celle trouvée par une autre étude faite en France sur 1778 hommes et 1730 femmes [152] et qui a noté un taux de prévalence de syndrome métabolique plus

important chez les hommes que chez les femmes (23.5% pour les hommes et 17.9% pour les femmes).

Dans l'étude d'ANTTI - JUSSI PYYKKÖNEN *et al* [148] sur la relation entre le syndrome métabolique et la prise d'antidépresseurs, l'interaction a été recherchée avec le sexe. Aucune liaison significative n'a été trouvée (P=0.38).

En tenant compte du choix de l'antidépresseur et de son impact sur la survenue du syndrome métabolique, il n'y avait pas une liaison significative ($X^2=4.6$ $P=0,12>0.05$). Ces résultats n'étaient pas en conformité avec ceux trouvés par Van Reedt Dortland *et al* [147] qui a constaté que la prise des tricycliques augmente les possibilités de développer un syndrome métabolique plus que d'autres classes (TCAs > SSRIs > autre).

Tableau 10 : résultats de *Van Reedt Dortland* sur la liaison entre les antidépresseurs et le syndrome métabolique

Antidépresseurs utilisés	N	OR	95% IC	P
Aucun	730	1		
ISRS	328	1,35	0,99-1,84	0,06
TCA	49	3,35	1,85-6,05	<0,001
Autres	110	1,21	0,75-1,96	0,44

N : effectif

ISRS : les inhibiteurs de recapture de la sérotonine

TCA : les antidépresseurs tricycliques

OR : Odds ratio

IC : intervalle de confiance

P : degré de signification

L'analyse des données issues d'une étude de cohorte norvégienne [153] incluant 25315 sujets a permis de mettre en évidence une association entre la prise d'un ISRS et la présence d'une obésité abdominale (OR=1.40, IC 95% [1.08-1.81]) ou d'une hypercholestérolémie (OR=1.36 [1.07-1.73]).

Kopf et ses collaborateurs [154] ont montré que le taux de triglycérides avait augmenté uniquement chez les patients répondeurs à l'amitriptyline (P < 0.05). Cependant, dans cette même étude, les autres paramètres de métabolisme lipidique étaient améliorés de façon modérée (augmentation du HDL et baisse du LDL cholestérol).

En ce qui concerne la prévalence du syndrome métabolique avec l'âge, il n'y avait pas de relation significative ($X^2=2.21$ $P=0,33>0.05$). La présence du syndrome métabolique été plus concentrée chez les sujets de deux tranches d'âge (<45ans et >55ans), une majorité féminine pour l'âge supérieur à 55 ans et une majorité masculine pour l'âge inférieur à 45 ans. Ces résultats divergent de ceux de l'étude de *ANTTI-JUSSI PYYKKÖNEN* [149] qui a constaté que le syndrome métabolique est proportionnel à l'âge (sa fréquence augmente en s'avancant avec l'âge), avec un degré de signification très important ($P=0.001$).

La prévalence du syndrome métabolique en fonction de la présence ou l'absence des antécédents familiaux n'était pas évidente et n'avait pas un lien statistiquement significatif ($X^2=0.12$ Odds ratio=0.78 IC à 95% [0.2, 3.01]).

De même pour la prévalence du syndrome métabolique par rapport à la pratique ou non d'une ou plusieurs habitudes toxiques, il n'y avait pas de liaison statistiquement significative ($X^2=1.53$ Odds ratio=0.43 IC à 95% [0.11, 1.65]). Les résultats diffèrent de ceux trouvés par *ANTTI-JUSSI PYYKKÖNEN* [149] qui a constaté une relation significative entre la prise d'alcool et la survenue de syndrome métabolique ($P=0.001$), ainsi qu'avec le tabac, mais la relation n'était pas statistiquement significative ($P=0.098> 0.05$).

La divergence entre certains de nos résultats et ceux d'études réalisées à grande échelle peut être due à la taille réduite de la population étudiée (40 sujets) qui est peu représentative.

IV. CONCLUSION

Notre étude nous a permis d'observer des variations métaboliques très importantes chez les patients dépressifs traités par les antidépresseurs ainsi qu'une fréquence importante du syndrome métabolique chez cette population. Ceci peut être attribué à l'accumulation de plusieurs facteurs avec la prise d'antidépresseurs dont la sédentarité, mauvaise hygiène alimentaire, prise d'alcool et de tabac, prédisposition génétique et enfin des situations financières, familiales et matrimoniales difficiles...etc.

La coexistence de tels désordres métaboliques combinés chez les patients dépressifs traités par des antidépresseurs, les exposerait à la survenue de nombreuses maladies (principalement le diabète type II et les accidents cardio-vasculaires) altérant leur santé et leur vie.

Par conséquent, une surveillance clinique et biologique systématique est nécessaire chez cette population en procédant au contrôle de certains paramètres avant l'instauration de tout traitement antidépresseur (taux de glycémie, Triglycérides, Cholestérol-HDL, mesure du tour de taille et pression artérielle) afin de prévenir l'installation de ce syndrome.

Dans le cas où le syndrome métabolique est déjà diagnostiqué chez un patient, il est recommandé de le sensibiliser sur l'importance de modifier sérieusement ses habitudes de vie, afin de freiner la progression de ce syndrome en lui conseillant de faire de l'activité physique et d'adopter une alimentation saine. A titre d'exemple, au cours de 2 études cliniques menées en Finlande [155] et aux États-Unis [156], des changements aux habitudes de vie (réduction de l'apport calorique et au moins 20 à 30 minutes d'exercice physique par jour) entraînant une perte de poids d'environ 4% ont permis de réduire de façon spectaculaire (58%) l'incidence du diabète chez des personnes obèses qui ont une intolérance au glucose.

Nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du personnel médical et paramédical sur la nécessité d'un suivi biologique régulier dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients et de leur prise en charge.

Enfin, nous souhaitons que cette étude soit poursuivie et complétée par d'autres recherches, à plus grande échelle, pour affiner les résultats trouvés.

ANNEXES

Annexe 1: Les troubles dépressifs dans le DSM-5 : les différences avec le DSM-IV

Le *DSM-5*, la 5^{ème} édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (1), lancé en mai 2013, introduit plusieurs changements en ce qui concerne les troubles dépressifs. L'*American Psychiatric Association* (APA) en a fait une brève présentation.

Les troubles dépressifs incluent, dans cette nouvelle édition:

le trouble dépressif majeur,
le trouble dépressif persistant,
le trouble dysphorique prémenstruel,
et le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle.

Trouble dépressif majeur (dépression majeure) :

Les critères concernant les symptômes centraux du diagnostic de dépression majeure ainsi que celui d'une durée d'au moins 2 semaines demeurent inchangés. Ainsi le critère A (au moins 5 symptômes sur 9 dont 1 des 2 premiers) est inchangé ainsi que celui d'une détresse clinique ou d'une perturbation du fonctionnement (critère C devenu B).

À la différence du DSM-IV, la coexistence, dans un épisode de dépression majeure, d'au moins 3 symptômes de manie (insuffisants pour satisfaire les critères d'un épisode maniaque) est maintenant reconnue au moyen du spécificateur "avec des caractéristiques mixtes". (Le critère B du DSM-IV excluait le diagnostic de dépression majeure en présence de ces symptômes de manie.)

La présence de ces caractéristiques mixtes dans un épisode de dépression majeure augmente la probabilité que la maladie se situe dans un spectre bipolaire; cependant si la personne n'a jamais rencontré les critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, le diagnostic de dépression majeure est retenu. Suppression de l'exclusion du deuil

Dans le DSM-IV, le diagnostic de dépression majeure ne peut être posé en cas de symptômes dépressifs qui durent depuis moins que 2 mois suivant la perte d'un être cher (l'exclusion du

deuil). La suppression de cette exclusion, qui est très controversée, a plusieurs raisons, explique l'APA:

l'implication que le deuil dure généralement seulement 2 mois est inappropriée (il durerait plus souvent entre un et 2 ans);

le deuil est un stressor psychosocial sévère qui peut précipiter un épisode dépressif majeur, lequel augmente le risque de deuil complexe persistant qui figure dans le chapitre des troubles qui nécessitent plus d'études avant une inclusion dans la liste des diagnostics applicables;

la dépression liée au deuil survient plus fréquemment chez des personnes ayant des facteurs de risque pour la dépression;

enfin, les symptômes dépressifs associés à la dépression liée à un deuil répondraient aux mêmes traitements psychosociaux et médicamenteux que ceux de la dépression non liée aux deuils.

Trouble dépressif persistant (dépression persistante)

Le trouble dépressif persistant inclut la dysthymie du DSM-IV et la dépression majeure chronique, lesquelles seront distinguées par des spécificateurs.

Trouble dysphorique prémenstruel

Un nouveau trouble dit dysphorique prémenstruel est ajouté. Dans le DSM-IV, des critères diagnostiques de ce trouble étaient décrits dans la section regroupant les troubles nécessitant plus d'études avant d'être inclus dans les diagnostics reconnus.

Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle

Un nouveau diagnostic de trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle ("disruptive mood dysregulation disorder") vise à réduire le surdiagnostic et le surtraitement du trouble bipolaire chez les enfants, explique l'APA. Ce diagnostic s'applique aux enfants et aux adolescents jusqu'à 18 ans qui présentent une irritabilité persistante et des épisodes fréquents de manque de contrôle du comportement important.

Spécificateurs pour les troubles dépressifs :

Des spécificateurs, choisis pour leur pertinence concernant le pronostic et les décisions de traitement, portent sur la suicidalité, les symptômes mixtes (manie) et la détresse anxieuse.

D'autres troubles qui figurent parmi les troubles dépressifs sont:

le trouble dépressif induit par une substance ou un médicament

le trouble dépressif dû à une autre affection médicale

le trouble dépressif non spécifié (S)

Source : Psychomédia DSM-V Publié le 15 avril 2013

Annexe 2 : Inhibition des systèmes enzymatiques CYP 450 par les antidépresseurs

Tableau 1 - Inhibition des systèmes enzymatiques CYP450 par les antidépresseurs				
Niveau relatif	1A2	2C9/19	2D6	3A4
Élevé	fluvoxamine	fluvoxamine	paroxétine	fluvoxamine
				fluoxétine
Modéré	ATC tertiaires	sertraline	ATC secondaires	sertraline
	fluoxétine	fluoxétine		ATC
	paroxétine			paroxétine
Faible	venlafaxine	venlafaxine	venlafaxine	venlafaxine
	citalopram	citalopram	citalopram	citalopram
	mirtazapine	mirtazapine	mirtazapine	mirtazapine
	sertraline		sertraline	
		paroxétine	fluvoxamine	

Annexe 3 : les critères de jugement de différentes organisations internationales sur le syndrome métabolique

	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP / ATP III (2001 et 2004)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
Définition	Anomalies de la régulation du glucose et/ou Insulinorésistance associée à au moins deux des critères suivants	Insulino-résistance ou hyperinsulinémie à jeun, sans diagnostic de diabète, associée à au moins deux des critères suivants	Au moins trois des critères suivants	Tour de taille élevé associé à au moins deux des autres critères	Au moins trois des critères suivants
Rapport taille/hanche	> 0,90 : hommes > 0,85 : femmes ou IMC \geq 30	NA	NA	NA	NA
Albuminurie	> 20 μ g/min	NA	NA	NA	NA
Tour de taille élevé	NA	\geq 94 cm : hommes \geq 80 cm : femmes IMC non valide pour cette définition	\geq 102 cm : hommes \geq 88 cm : femmes ou IMC \geq 30	indispensable, seuils variant selon groupe ethnique. Europe : \geq 94 cm : hommes \geq 80 cm : femmes ou IMC \geq 30	Seuils variant selon groupes ethniques. Seuils IDF 2005 pour les non-européens. Choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour sujets d'origine européenne. Ou IMC \geq 30
TG élevés	> 1,5 g/L et/ou HDLc bas	> 1,75 g/L et/ou HDLc bas ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement
HDLc bas	< 0,35 g/L : hommes < 0,39 g/L : femmes et/ou TG élevés	< 0,39 g/L et/ou TG élevés ou traitement	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes	< 0,40 g/L : hommes < 0,50 g/L : femmes
PA élevées	PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg ou traitement	PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg ou traitement
Glycémie à jeun élevée	NA	\geq 1,1 g/L	\geq 1,1 g/L ou traitement (2001) \geq 1,0 g/L ou traitement (2004)	\geq 1,0 g/L ou traitement	\geq 1,0 g/L ou traitement

Abréviations : (OMS) Organisation Mondiale de la Santé, (EGIR) European Group for the study of Insulin Resistance, (NCEP / ATP III) National Cholestérol Education Program / Adult Treatment Panel troisième édition, (IDF) International Diabètes Foundation, (AHA) American Heart Association, (NHLBI) National Heart Lung and Blood Institute, (IMC) Indice de Masse Corporelle, (TG) TriGlycéridémie, (HDLc) High Density Lipoprotein Cholestérol, (PA) Pression Artérielle, (PAS) Pression Artérielle Systolique, (PAD) Pression Artérielle Diastolique, (NA) Non Applicable

Références bibliographiques

- [1] Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2016. disponible sur lien <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/> consulté le 25 mars 2016.
- [2] Lejeune.H, Descazeaud.A. Le syndrome métabolique: épidémiologie et physiopathologie. EMC 2007.
- [3] American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association; 1994.
- [4] Jamison KR. De l'exaltation à la dépression, Ed Robert Laffont, coll. Réponses, Paris, 1997
- [5] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1992.
- [6] Newman SC, Sheldon CT, Bland RC. Prevalence of depression in an elderly community sample: a comparison of GMS-AGECAT and DSM-IV diagnostic criteria. Psychol Med. 1998;28:1339-1345.
- [7] Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. J Psychiatr Res. 1994;28:57-84.
- [8] Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Boustani M. Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? International Journal of Geriatric Psychiatry. 2004;19:278- 285.
- [9] Amore M, Tagariello P, Laterza C, Savoia EM. Beyond nosography of depression in elderly. Arch Gerontol Geriatr. 2007;44 Suppl 1:13-22.
- [10] Hazif-Thomas C, Thomas P. Dépression de la personne âgée: des tableaux cliniques souvent atypiques Geriatric depression: atypical clinical symptoms commonplace. La revue de gériatrie. 1998;23:335- 343.
- [11] Vivre avec un maniaco-dépressif , C. Gay, Paris, Hachette littérature, 2008
- [12] Apprendre à soigner les dépressions - avec les TCC, C. Mirabel-Sarron et A. Docteur, Paris, Dunod, 2013.

- [13] Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: A systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2004;49:124-138.
- [14] Kessler, R. C. and Üstün, T. B. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008. New York, Cambridge University Press. Ref Type: Serial (Book,Monograph).
- [15] Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- [16] Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:537-546.
- [17] Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 2:3-9.
- [18] Kessler RC, Berglund P, Chiu WT et al. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Cornerstone in Improving Mental Health and Mental Health care in the United States. In: Cambridge University Press, ed. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008:165-209
- [19] Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? *J Psychiatr Res*. 2002;36:237-246.
- [20] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
- [21] American Psychiatric A. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM-IVTR*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [22] *Classification Internationale des Maladies: CIM-10/ICD-10*. Paris: Masson; 1992.
- [23] *La dépression en savoir plus pour en sortir*, Guide INPES, 2007, www.info-depression.fr.
- [24] Rochet M. *Des hauts et des bas qui perturbent votre vie*. Ed. Chiron, Montigny-le-Bretonneux, 2002
- [25] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13-25.
- [26] Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*. 2001;7:541-547.

- [27] Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: Validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Research Protocols*. 2005;16:70-78.
- [28] Seligman MEP. *Helplessness: On depression, development, and death*. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1975.
- [29] Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*.2001;2:343-351.
- [30] Lander ES, Schork NJ. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science*. 1994;265:2037-2048.
- [31] BUNNEY JR WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Archives of General Psychiatry*. 1965;13:483.
- [32] Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.*Am J Psychiatry*. 1965;122:509.
- [33] Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1967;113:1237.
- [34] Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action - Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47:411-418.
- [35] Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59:11-14.
- [36] Thase ME, Frank E, Kupfer DJ. Biological processes in major depression. *Handbook of depression: Treatment, assessment, and research*. 1985;816-913.
- [37] Veith RC, Lewis N, Linares OA et al. Sympathetic Nervous-System Activity in Major Depression - Basal and Desipramine-Induced Alterations in Plasma Norepinephrine Kinetics. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:411-422.
- [38] Siever LJ, Davis KL. Toward A Dysregulation Hypothesis of Depression - Overview. *Am J Psychiatry*.1985;142:1017-1031.

- [39] Wong ML, Khatri P, Licinio J, Esposito A, Gold PW. Identification of hypothalamic transcripts upregulated by antidepressants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;229:275-279.
- [40] Wong ML, Kling MA, Munson PJ et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:325.
- [41] Spiess J, Rivier J, Rivier C, Vale W. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78:6517.
- [42] Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated Concentrations of Csf Corticotropin-Releasing Factor- Like Immunoreactivity in Depressed-Patients. *Science*. 1984;226:1342-1344.
- [43] Whybrow PC, Prange AJ. A Hypothesis of Thyroid-Catecholamine-Receptor Interaction - Its Relevance to Affective-Illness. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38:106-113.
- [44] Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: Relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999;111:22-34.
- [45] Licinio J, Wong ML, Gold PW. Localization of Interleukin-1 Receptor Antagonist Messenger-Rna in Rat-Brain. *Endocrinology*. 1991;129:562-564.
- [46] Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in neurosciences*. 1995;18:130-136.
- [47] De Berardis D, Conti CMV, Serroni N et al. The Effect of Newer Serotonin-Noradrenalin Antidepressants on Cytokine Production: A Review of the Current Literature. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010;23:417-422.
- [48] Kupfer DJ, Shaw DH, Ulrich R, Coble PA, Spiker DG. Application of Automated Rem Analysis in Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39:569-573.
- [49] Gerner RH, Post RM, Gillin C, Bunney WE. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *Journal of Psychiatric Research*. 1979;15:21-40.

- [50] Bode L, Dietrich DE, Ludwig H. Depression and Borna disease virus (BDV). *European Psychiatry*. 2002;17:32S.
- [51] Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16:534.
- [52] National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Ref Type: Electronic Citation.
- [53] Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
- [54] Karasu TB, American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. American Psychiatric Assoc.; 2000.
- [55] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22:343.
- [56] Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829-838.
- [57] Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition. *Am J Psychiatry* 2000. 2000.
- [58] Montejo AL, Gilaberte I, Fombellida C, Hylan TR, Sacristan JA. Pattern of new antidepressant's use in a clinical practice setting. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*. 1998;26:75-81.
- [59] Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, Zhang F, Ross-Degnan D. Provider and patient characteristics associated with antidepressant nonadherence: The impact of provider specialty. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:867-873.
- [60] Arean PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biological Psychiatry*. 2002;52:293-303
- [61] Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1130-1138.

- [62] Carney S, Cowen P, Geddes J et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
- [63] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*.2003;53:649-659.
- [64] J.L. Senon, D. Sechter, D. Richard, *Traité de Thérapeutique Psychiatrique*, Hermann ED, 1995, Paris, P 1243
- [65] JL Montastruc et coll., A propos des antidépresseurs récents : quelques réflexions pharmacologiques. *Thérapie* 1997 : 52 :143-149
- [66] Bonin B, Vandel S, Vandel B, Volmat R Bilan critique de l'intérêt et des limites des dosages plasmatiques des imipraminiques pour la surveillance thérapeutique. *Thérapie* 1986 ; 41 : 115-118
- [67] Furlanut M, Benetello P, Spira E Pharmacokinetic optimisation of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24 : 301-318 [crossref]
- [68] Preskorn SH, Alderman J, Messig M, Harris S, Chung M. Desipramine levels after sertraline or fluoxetine. Presented at the American Psychiatric Association meeting, New Orleans, 1992.
- [69] Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S, Francois TH, Vandel B , et al. Tricyclic antidepressant plasma levels alter fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992 ; 25 : 202-207 [crossref]
- [70] Loo H, Benkelfat C, Galinowski A, Malka R Les nouveaux antidépresseurs non IMAO. *Psychol Méd* 1986 ; 18 : 1221-1225
- [71] Vandel S, Berschy G, Vandel B, Allers G, Volmat Observance, sous-dosage et surdosage des antidépresseurs lors de la première prescription en milieu hospitalier. *Thérapie* 1990 ; 45 : 145-149
- [72] Kent JM SnARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000 ; 355 : 911-918 [crossref]
- [73] Alvan G Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam Clin Pharmacol* 1991 ; 5 : 209-228 [crossref]

- [74] Matuzas W, Javaid JI, Uhlenhuth K, Davis JM, Glass RM Plasma and red blood cell imipramine levels and clinical response among depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1983 ; 19 : 652-655
- [75] Orsulak PJ In: New York: Raven Press: 1989; 497-507.
- [76] Sindrup SH, Broesen K, Gram LF, Hallas J, Skjelbo E, Allen A , et al. The relationship between sparteine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1992 ; 51 : 278-287
- [77] Sirdah M, Abu Ghali AS, Al Laham NA. The reliability of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians. *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews* 2012;6:4
- [78] Eschwège E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) *Ann Endocrinol* 2005;66:32-44.
- [79] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998 Jul;15(7):539–53.
- [80] Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;(16):442–3.
- [81] Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
- [82] National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; (106):3143–421.
- [83] Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 May;23(5):469–80.
- [84] International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf 2006 Last accessed on July 5th, 2007. 2006;

- [85] Grundy SM. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004 Jan 19;109(3):433–8.
- [86] Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM & Viinamäki HT: Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1422-7.
- [87] Teixeira PJ & Rocha FL: The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29:330-6.
- [88] Richter N, Juckel G & Assion HJ: Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260:41-9.
- [89] Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC & Fortmann SP: Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66:316-22
- [90] East C, Willis BL, Barlow CE, Grannemann BD, FitzGerald SJ, DeFina LF & Trivedi MH: Depressive symptoms and metabolic syndrome in preventive healthcare: the Cooper Center longitudinal study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:451-7.
- [91] Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E & Koponen H: Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119:137-42.
- [92] Díaz-Martínez L, Serrano N, Pinzón J, Mantilla G, Velasco H, Martínez L, Millán P, Acevedo S, Moreno D & Sus SE: Lack of association between metabolic syndrome and depressive symptoms in Colombian adults. *Rev Med Chil* 2007; 135:990-6.
- [93] Foley DL, Morley KI, Madden PA, Heath AC, Whitfield JB & Martin NG: Major depression and the metabolic syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2010; 13:347-58.
- [94] Muhtz C, Zyriax BC, Klähn T, Windler E & Otte C: Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:1004-11.
- [95] Oliver Kozumplik & Suzana Uzun: METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER - FEATURES OF COMORBIDITY *Psychiatria Danubina*, 2011; Vol. 23, No. 1, pp 84–88

- [96] Billes S.K., Cowley M.A. Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1287-1297.
- [97] Ness-Abramof R., Apovian C.M. Drug-induced weight gain. *Drugs of today* 2005; 41(8): 547-555.
- [98] Pijl H., Meinders A.E. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Safety* 1996 May; 14(5): 329-342.
- [99] Sahli Ch., Bryois Ch. Les psychotropes et la prise pondérale. *Praxis* 2004 ; 93 : 1393-1401.
- [100] Hay F., Linkowski P. Antidépresseurs: ATC versus SSRI versus autres nouvelles molécules. *Rev Med Brux* 2004 ; 25 : A 315-320.
- [101] Demyttenaere K., Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. *J. Psychopharmacology* 2007; 00(0): 1-13.
- [102] Nutt D.J. Tolerability and safety aspects of Mirtazapine. *Human Psychopharmacology* 2002 Jun; 17 suppl. 1: 537-541
- [103] Kraus T., Haack M., Schuld A., Hinze-Selch D., Koethe D., Pollmacher T. Bodyweight, TNF System and leptin production during treatment with Mirtazapine or Venlafaxine. *Psychopharmacology* 2002 Nov; 35(6): 220-225.
- [104] Ruetsch O., Viala A., Bardou H., Martin P., Vacheron M.N. Prise de poids pharmacologique induite par les psychotropes et sa prise en charge: revue des données de littérature. *L'Encéphale*, 2005 ; 31 : 507-516, cahier 1.
- [105] Wise T.N., Perahia D.G., Pangallo B.A., Losin W.G., Wiltse C.G. Effects of the antidepressant Duloxétine on bodyweight: analyses of a clinical studies. *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2006; 8(5): 269-278.
- [106] Gadde K.M., Yonish G.M., Foust M.S., Wagner II H.R. Combination therapy of Zonisamide and Bupropion for weight reduction in obese women: A preliminary, randomized, open-label study. *Journal Clinical of Psychiatry* 2007 August; 68(8): 1226-1229.
- [107] Horto-Truax N., Stern W.C., Miller L.L., Sato T.L., Cato A.E. Effects of Bupropion on bodyweight. *Journal of Clinical Psychiatry* 1983; 5(2): 183-187.

[108] Gadde K.M., Xiong G.L. Bupropion for weight reduction. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2007; 7(1): 17-24

[109] Croft H., Houser T.L., Jamerson B.D., Leadbetter R., Bolden-Watson C., Donahue R., Metz A. Brief report. Effect on body weight of Bupropion Sustained-Release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(4): 662-672.

[110] Rubin, Richard R., Yong Ma, David G. Marrero, Mark Peyrot, Elizabeth L. Barrett-Connor, Steven E. Kahn, Steven M. Haffner, David W. Price, William C. Knowler, and Diabetes Prevention Program Research Group. "Elevated Depression Symptoms, Antidepressant Medicine Use, and Risk of Developing Diabetes during the Diabetes Prevention Program." *Diabetes Care* 31, no. 3 (March 2008): 420–26. doi:10.2337/dc07-1827.

[111] Andersohn, Frank, René Schade, Samy Suissa, and Edeltraut Garbe. "Long-Term Use of Antidepressants for Depressive Disorders and the Risk of Diabetes Mellitus." *The American Journal of Psychiatry* 166, no. 5 (May 2009): 591–98. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08071065.

[112] Lustman, P. J., L. S. Griffith, R. E. Clouse, K. E. Freedland, S. A. Eisen, E. H. Rubin, R. M. Carney, and J. B. McGill. "Effects of Nortriptyline on Depression and Glycemic Control in Diabetes: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Psychosomatic Medicine* 59, no. 3 (June 1997): 241–50.

[113] Khoza, S., J. C. Barner, T. M. Bohman, K. Rascati, K. Lawson, and J. P. Wilson. "Use of Antidepressant Agents and the Risk of Type 2 Diabetes." *European Journal of Clinical Pharmacology* 68, no. 9 (November 26, 2011): 1295–1302. doi:10.1007/s00228-011-1168-3.

[114] Pan, A., Q. Sun, O. I. Okereke, K. M. Rexrode, R. R. Rubin, M. Lucas, W. C. Willett, J. E. Manson, and F. B. Hu. "Use of Antidepressant Medication and Risk of Type 2 Diabetes: Results from Three Cohorts of US Adults." *Diabetologia* 55, no. 1 (August 3, 2011): 63–72. doi:10.1007/s00125-011-2268-4.

[115] Okamura, F., A. Tashiro, A. Utumi, T. Imai, T. Suchi, D. Tamura, Y. Sato, S. Suzuki, and M. Hongo. "Insulin Resistance in Patients with Depression and Its Changes during the Clinical Course of Depression: Minimal Model Analysis." *Metabolism: Clinical and Experimental* 49, no. 10 (October 2000): 1255–60. doi:10.1053/meta.2000.9515.

[116] Weber-Hamann, Bettina, Maria Gilles, Florian Lederbogen, Isabella Heuser, and Michael Deuschle. “Improved Insulin Sensitivity in 80 Nondiabetic Patients with MDD after Clinical Remission in a Double-Blind, Randomized Trial of Amitriptyline and Paroxetine.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, no. 12 (December 2006): 1856–61.

[117] McIntyre, Roger S., Ka Young Park, Candy W. Y. Law, Farah Sultan, Amanda Adams, Maria Teresa Lourenco, Aaron K. S. Lo, et al. “The Association between Conventional Antidepressants and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence and Clinical Implications.” *CNS Drugs* 24, no. 9 (September 2010): 741–53. doi:10.2165/11533280-000000000-00000.

[118] Correll, Christoph U., Johan Detraux, Jan De Lepeleire, and Marc De Hert. “Effects of Antipsychotics, Antidepressants and Mood Stabilizers on Risk for Physical Diseases in People with Schizophrenia, Depression and Bipolar Disorder.” *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14, no. 2 (June 2015): 119–36. doi:10.1002/wps.20204.

[119] Van Praag, H. M., and B. Leijnse. “The Influence of Some Antidepressives of the Hydrazine Type on the Glucose Metabolism in Depressed Patients.” *Clinica Chimica Acta* 8, no. 3 (May 1, 1963): 466–75. doi:10.1016/0009-8981(63)90088-3.

[120] Maheux, P., F. Ducros, J. Bourque, J. Garon, and J. L. Chiasson. “Fluoxetine Improves Insulin Sensitivity in Obese Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Independently of Weight Loss.” *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 21, no. 2 (February 1997): 97–102.

[121] McIntyre, Roger S., Joanna K. Soczynska, Jakub Z. Konarski, and Sidney H. Kennedy. “The Effect of Antidepressants on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity: Synthesis and Mechanisms.” *Expert Opinion on Drug Safety* 5, no. 1 (January 1, 2006): 157–68. doi:10.1517/14740338.5.1.157.

[122] Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, and et al. “Sertraline for Prevention of Depression Recurrence in Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Archives of General Psychiatry* 63, no. 5 (May 1, 2006): 521–29. doi:10.1001/archpsyc.63.5.521.

[123] Hardy T, Sachson R, Shen S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 21-6

- [124] Rowbotham, Michael C, Veeraindar Goli, Nadia R Kunz, and Dean Lei. "Venlafaxine Extended Release in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Pain* 110, no. 3 (August 2004): 697–706. doi:10.1016/j.pain.2004.05.010.
- [125] Himmerich, Hubertus, Stephany Fulda, Ludwig Schaaf, Pierre A. Beitinger, Andreas Schuld, and Thomas Pollmächer. "Changes in Weight and Glucose Tolerance During Treatment With Mirtazapine." *Diabetes Care* 29, no. 1 (January 1, 2006): 170–71. doi:10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1762a.
- [126] Hennings, J. M., M. Ising, S. Grautoff, H. Himmerich, T. Pollmächer, and L. Schaaf. "Glucose Tolerance in Depressed Inpatients, under Treatment with Mirtazapine and in Healthy Controls." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 118, no. 2 (February 2010): 98–100. doi:10.1055/s-0029-1237361.
- [127] Jd, Vanderkooy, Kennedy Sh, and Bagby Rm. "Antidepressant Side Effects in Depression Patients Treated in a Naturalistic Setting: A Study of Bupropion, Moclobemide, Paroxetine, Sertraline, and Venlafaxine." *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 47, no. 2 (March 2002): 174–80.
- [128] Jain, Adesh K., Roy A. Kaplan, Kishore M. Gadde, Thomas A. Wadden, David B. Allison, Edwin R. Brewer, Robert A. Leadbetter, et al. "Bupropion SR vs. Placebo for Weight Loss in Obese Patients with Depressive Symptoms." *Obesity Research* 10, no. 10 (October 1, 2002): 1049–56. doi:10.1038/oby.2002.142.
- [129] Bhattacharjee, Sandipan, Rituparna Bhattacharya, George A. Kelley, and Usha Sambamoorthi. "Antidepressant Use and New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 29, no. 4 (May 1, 2013): 273–84. doi:10.1002/dmrr.2393.
- [130] Yoon, Jae Moon, Eun-Geol Cho, Hyun-Ki Lee, and Sang Min Park. "Antidepressant Use and Diabetes Mellitus Risk: A Meta-Analysis." *Korean Journal of Family Medicine* 34, no. 4 (July 2013): 228–40. doi:10.4082/kjfm.2013.34.4.228.
- [131] Olusi, Samuel O., and Abduahi A. Fido. "Serum Lipid Concentrations in Patients with Major Depressive Disorder." *Biological Psychiatry* 40, no. 11 (December 1, 1996): 1128–31. doi:10.1016/S0006-3223(95)00599-4.

- [132] McIntyre, Roger S., Joanna K. Soczynska, Jakub Z. Konarski, and Sidney H. Kennedy. "The Effect of Antidepressants on Lipid Homeostasis: A Cardiac Safety Concern?" *Expert Opinion on Drug Safety* 5, no. 4 (July 1, 2006): 523–37. doi:10.1517/14740338.5.4.523.
- [133] Ye, Zi, Lili Chen, Zhen Yang, Qin Li, Ying Huang, Min He, Shuo Zhang, et al. "Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials." *PLoS ONE* 6, no. 7 (July 28, 2011): e21551. doi:10.1371/journal.pone.0021551.
- [134] Lara, Nathalie, Glen B. Baker, Stephen L. Archer, and Jean-Michel Le Mellédo. "Increased Cholesterol Levels during Paroxetine Administration in Healthy Men." *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, no. 12 (December 2003): 1455–59.
- [135] Raskin, Joel, Timothy R. Smith, Kar Wong, Yili Lu Pritchett, Deborah N. D'souza, Smriti Iyengar, and J.f. Wernicke. "Duloxetine versus Routine Care in the Long-Term Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain." *Journal of Palliative Medicine* 9, no. 1 (January 23, 2006): 29–40. doi:10.1089/jpm.2006.9.29.
- [136] Bradwejn, Jacques, Antti Ahokas, Dan J. Stein, Eliseo Salinas, Gerard Emilien, and Timothy Whitaker. "Venlafaxine Extended-Release Capsules in Panic Disorder." *The British Journal of Psychiatry* 187, no. 4 (October 1, 2005): 352–59. doi:10.1192/bjp.187.4.352.
- [137] Liebowitz, Michael R., Paul P. Yeung, and Richard Entsuah. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Desvenlafaxine Succinate in Adult Outpatients with Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, no. 11 (November 2007): 1663–72.
- [138] Tison.E. Syndrome métabolique: diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires. EMC 2005
- [139] Bonnet.F., Laville.M. Le syndrome métabolique: définition, épidémiologie, complications. Spectra biologie 2005
- [140] Benjamin L Hankin, Lyn Y Abramson, Development of gender differences in depression: description and possible explanations, *The Finnish Medical Society Duodecim, Ann Med* 1999; 31: 372-379
- [141] Scott B Patten, Jian Li Wang, Jeanne VA Williams, Shawn Currie, Cynthia A Beck, Colleen J Maxwell, Nady el-Guebaly, Descriptive Epidemiology of Major Depression in Canada, *Can J Psychiatry* 2006 vol 51 :84 90

- [142] Demarest S, Leurquin P, Tellier V, Van der Heyden J, Van Oyen H, Tafforeau J. [The health of the population in Belgium. The Belgian Health Interview Survey,1997], Unit of Epidemiology, Scientific Institute of Public Health, 1998, Belgium.
- [143] Swendsen JD, Merikangas KR, Canino GJ, Kessler RC, Rubio -Stipec M, Angst J. The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities. *Compr Psychiatry* 1998; 39(4):176-184.
- [144] Kinder LS. Depression and the Metabolic Syndrome in Young Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med.* 2004 May 1;66(3):316–22
- [145] Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Feb;119(2):137–42
- [146] yahia.Berrouíguet et al. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie), *Médecine des maladies Métaboliques* Vol 3, N° 3 - mai-juin 2009, pp. 313-319.
- [147] van Reedt Dortland AKB, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BWJ H, Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use, *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 30–39, DOI: 10.1111/j.16 00-0447.2010.01565.x
- [148] Antti-jussi Pyykkönen ,Katri räikkönen, Tiinamaija tuomi, Johan G Eriksson, Leif Groop, Bo Isomaa, Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: Results from the PPP-Botnia Study, *Annals of Medicine*, 2012; 44: 279–288, DOI: 10.3109/07853890.2010.543921
- [149] Ebru Fındıklı, Filiz İzci, Mehmet Akif Camkurt, Ali Çetinkaya, Hüseyin Avni Fındıklı, Murad Atmaca, The frequency of metabolic syndrome in psychiatric patients using antidepressant medications, [Internet]. doi: 10.5455/apd.214843
- [150] Rubin, Richard R., Yong Ma, David G. Marrero, Mark Peyrot, Elizabeth L. Barrett-Connor, Steven E. Kahn, Steven M. Haffner, David W. Price, William C. Knowler, and Diabetes Prevention Program Research Group. “Elevated Depression Symptoms, Antidepressant Medicine Use, and Risk of Developing Diabetes during the Diabetes Prevention Program.” *Diabetes Care* 31, no. 3 (March 2008): 420–26. doi:10.2337/dc07-1827.

- [151] Andersohn, Frank, René Schade, Samy Suissa, and Edeltraut Garbe. “Long-Term Use of Antidepressants for Depressive Disorders and the Risk of Diabetes Mellitus.” *The American Journal of Psychiatry* 166, no. 5 (May 2009): 591–98. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08071065.
- [152] Jean Dallongeville. *Epidémiologie et Santé Publique* Institut Pasteur de Lille INSERM U744 – LILLE
- [153] Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995 mai;91(5):348–51.
- [154] Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 oct;24(5):527–31.
- [155] Tuomilehto J, Lindstrom J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1343-50.
- [156] Knowler WC, Barrett-Connor E, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393-403.

Résumé : Les patients souffrant de dépression, de par leur maladie, sont à risque de développer un syndrome métabolique et le traitement par antidépresseurs est susceptible d'accroître ce risque, parfois de façon importante.

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence du syndrome métabolique chez une population de patients dépressifs traités par un traitement antidépresseurs au moyen d'une étude descriptive transversale. Le groupe d'étude est constitué de 40 patients, dont le diagnostic de dépression avait été établi au préalable. Chez ces sujets dépressifs la fréquence du syndrome métabolique (67%) était statistiquement plus importante que celle retrouvée chez les populations générales. Un lien significatif a été constaté entre le sexe et le développement du syndrome métabolique ($X^2=4.6$ Odds ratio=4.85 IC à 95% [1.08, 21.75]), le syndrome métabolique été 5 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. En tenant compte du choix des antidépresseurs, il n'y avait pas une liaison significative ($X^2=4.6$ P=0,12>0.05), de même pour les habitudes toxiques et les tranche d'âge.

En conclusion, une surveillance clinique et biologique ainsi qu'une prise en charge précoce des troubles métaboliques sont nécessaires chez cette population.

Mots clés: dépression, antidépresseurs, syndrome métabolique.

Abstract: Patients with depression, because of their illness, are at risk of developing metabolic syndrome and treatment with antidepressants may, sometimes dramatically, increase the risk.

The objective of this study was to determine the frequency of metabolic syndrome in a population of depressive patients treated with antidepressant medication by means of a descriptive cross-sectional study. The study group contain 40 patients, whose diagnosis of depression was established previously. In these depressive patients the frequency of metabolic syndrome (67 %) was statistically greater than that found in any other population. a significant statistical link was found between sex and metabolic syndrome ($X^2=4.6$ Odds ratio=4.85 IC à 95% [1.08, 21.75]), the metabolic syndrome was 5 times more frequent in women than men. In which concern the choice of antidepressant, there was no significant relationship, the same thing was found for toxic habits and age range.

In conclusion, a clinical and laboratory monitoring and early treatment of metabolic disorders in this population are needed.

Keywords: depression, antidepressant, metabolic syndrome.

المرضى الذين يعانون من الاكتئاب، بسبب مرضهم، معرضون لخطر الإصابة بمتلازمة أعراض الأيض والعلاج بمضادات الاكتئاب قد يزيد من مخاطره، وأحيانا بشكل كبير.

والهدف من هذا العمل هو تحديد وتيرة متلازمة التمثيل الغذائي في عينة من مرضى الاكتئاب تعالج بمضادات الاكتئاب باستخدام دراسة وصفية مقطعية. وتتكون مجموعة الدراسة من 40 مريضاً، تم إعداد تشخيص الاكتئاب مسبقاً. في هذه العينة من مرضى الاكتئاب. كانت نسبة متلازمة التمثيل الغذائي أكبر إحصائياً من تلك الموجودة بين عامة السكان 67%. و قد تم العثور على صلة كبيرة بين متلازمة الأيض والجنس. ($X^2=4.6$ Odds ratio=4.85 IC à 95% [1.08, 21.75])، فيما يخص مضاد الاكتئاب المختار لم تكن هنالك صلة قوية، ($X^2=4.6$ P=0,12>0.05)، وفي الختام، والمراقبة السريرية والبيولوجية والعلاج المبكر للاضطرابات التمثيل الغذائي ضرورية في هذه الفئة من السكان

الكلمات الرئيسية: الاكتئاب، مضادات الاكتئاب، متلازمة أعراض الأيض