

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THÈSE 2023 TOU3 2110

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

MAITRUGUE CAROLINE

**« INFLUENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 SUR LA PRÉVALENCE DES
TROUBLES DÉPRESSIFS : ÉTUDE PILOTE EN OFFICINE »**

Le Vendredi 8 décembre 2023

Directeur de thèse : GUIARD Bruno

JURY

Président : Professeur Guiard Bruno

1er assesseur : Professeur Séronie-Vivien Sophie

2ème assesseur : Dr. Flochlay Christophe

*« C'est dans la pratique qu'il faut que l'homme
prouve la vérité. »*

Karl Marx

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

| | |
|------------------|----------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| M. BERNADOU J. | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. GAIRIN J.E. | Pharmacologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| Mme MULLER-STAU MONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie analytique |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. | Immunologie |
| Mme COSTE A. (*) | Parasitologie |
| Mme DERAËVE C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M. (*) | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------|----------------------|
| Mme LARGEAUD L. | Immunologie |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| M. MOUMENI A. | Biochimie |
| M. PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S | Biophysique |
| Mme TRIBAUDEAU L. | Droit Pharmaceutique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|----------------------------|----------------------|
| M. François-Xavier TOUBLET | Chimie Thérapeutique |
|----------------------------|----------------------|

REMERCIEMENTS

Au jury,

A Monsieur Bruno Guiard, je tiens à vous remercier d'avoir bien voulu accepter de m'encadrer encore une fois. Merci pour toute l'aide apportée tant dans la conception que dans la rédaction de cette thèse. Votre implication dans chacun de mes projets me fait chaud au cœur et il était important pour moi de réaliser le dernier travail de mes études à vos côtés. Vos conseils et votre accompagnement tout au long de l'élaboration de cette thèse resteront gravés dans ma mémoire à jamais. J'espère que ce travail reflètera de la meilleure des manières toute la reconnaissance et le respect que j'ai pour vous.

A Madame Sophie Séronie-Vivien, j'ai été très touchée par l'intérêt que vous avez apporté à mon sujet lors de votre visite pendant mon stage. C'est avec le plus grand des plaisirs et honneur que votre présence dans ce jury m'est importante afin d'évaluer mon travail. Merci pour vos enseignements et pour les valeurs humaines que vous portez haut et fort à la faculté afin de développer le bien-être étudiant : un des points essentiels permettant de créer les pharmaciens de demain. En espérant que ce travail soit à la hauteur de vos attentes lors de la découverte de ce sujet.

A Monsieur Christophe Flochlay, merci à toi d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'espère que pour une première tu n'as pas trop la pression ! C'est pour moi la meilleure des manières de te remercier de ton investissement, de ton soutien et de ton aide précieuse tout au long de mes études et de mes stages. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, pour ta générosité et ta bonne humeur quotidienne. J'ai enfin terminé ce fil rouge et j'espère que ce n'est pas le dernier en ta compagnie !

A ma famille,

A mes parents, sans qui je ne serais pas de ce monde. Je vous remercie pour l'amour incommensurable que vous m'apportez chaque jour et pour le soutien indispensable apporté à ma réussite scolaire. Vous m'avez vu grandir et accomplir de nombreux projets dont celui-ci. Sachez que vous avez atteint votre objectif : me rendre heureuse et comblé de bonheur. Ce n'est peut-être pas le dernier projet de ma vie mais il signe la fin de plus de vingt années de dur labeur pendant lesquelles vous m'avez accompagnée et aidée à atteindre mon objectif. Merci du fond du cœur d'avoir toujours cru en moi, merci pour tout. Je vous aime.

A mon frère et ma sœur, je tiens à vous remercier de votre présence dans chaque moment de ma vie. Merci pour votre encouragement et votre soutien infaillible. Chaque aventure et mésaventure nous ont permis de grandir et de devenir les personnes que nous sommes. Ne changez pas. Je vous aime.

J'adresse une pensée toute particulière à tout le reste de ma famille et belle-famille. Je sais que malgré la distance votre soutien m'accompagne chaque instant.

A Julien ou plutôt « Doudou », je te remercie de me combler d'amour à chacun des instants de ma vie. Tu as toujours su me montrer à quel point tu crois en moi et ce dans chacune des épreuves affrontées. Merci pour tes encouragements et pour chaque moment de bonheur que tu m'apportes au quotidien. Il est temps pour nous de commencer une nouvelle vie avec de nouveaux projets communs tant rêvés et souhaités depuis notre rencontre. Je t'aime ou plutôt « T'm ».

A mes amis,

En commençant par **mes amies d'enfance** : Madeline, Laëtitia et Leïa. Merci pour ces nombreuses années passées ensemble et ce lien que l'on a gardé malgré la distance.

Ensuite à **mes amis de lycée** : Aurélie, Alexandre, Dorian, Théo, Camille, Manon et Benjamin. Votre présence est pour moi une nécessité absolue. Merci de partager mes joies, mes peines, ma vie tout simplement. Notre amitié représente beaucoup pour moi et j'espère que celle-ci se poursuivra pour toujours. De nouvelles aventures nous attendent. Promis. La bande de zozos je ne vous oublie pas ! Merci pour ces soirées d'été qui nous régalaient à chaque fois ! Déjà hâte de la prochaine.

Puis à **l'ensemble des personnes connues lors de ce cursus d'étude de pharmacie**, je vous remercie pour tous ces moments de stress et ces heures de révisions mais surtout pour tous ces bons moments lors des intégrations, repas et soirées agréables passés tous ensemble. Une attention particulière à Bébé Sam d'être devenue une amie chère à mon cœur et à Emma pour avoir été un binôme hors pair en réalisant les quatre cents coups ensemble.

A l'équipe de la pharmacie Besombes, merci pour toutes ces années qui m'ont apportée énormément en tant qu'étudiante mais aussi en tant que future pharmacienne. Votre pédagogie et vos connaissances du milieu officinal m'ont permis de me construire en tant que future professionnelle de santé. Merci de m'avoir accueillie et formée à chacun de mes différents stages réalisés au sein de votre officine. Je pars pour de nouvelles aventures professionnelles mais ce fût un réel plaisir d'avoir commencé ma carrière professionnelle en votre compagnie. Je ne vous dis pas adieu mais à très vite !

A l'équipe de la pharmacie Daveran - Gagliano, merci de m'avoir laissé une chance en tant que pharmacienne débutante au sein de votre équipe. C'est avec vous que je vais commencer à grandir et devenir je l'espère une superbe pharmacienne. Déjà 1 an que je suis à vos côtés et votre manière de travailler dans cette ambiance familiale et empathique correspond totalement à mes valeurs et celles que je souhaite développer en tant que pharmacienne. Merci.

A l'ensemble des relecteurs afin de me permettre de rendre un travail abouti.

A l'ensemble des personnes présentes en ce jour si particulier, merci de m'accompagner pour ce moment important.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Remerciements..... | 7 |
| Table des matières..... | 11 |
| Liste des abréviations..... | 16 |
| Liste des tableaux | 17 |
| Liste des figures | 17 |
| Liste des annexes..... | 19 |
| Introduction | 21 |
| | |
| <u>PREMIERE PARTIE : Généralités et analyses de la corrélation diabète de type 2 et dépression</u> | 23 |
| | |
| I. Généralités sur le diabète de type 2..... | 24 |
| A. Définition et physiopathologie | 24 |
| B. Epidémiologie | 24 |
| C. Eléments de diagnostics..... | 26 |
| 1. Diagnostics biologiques..... | 26 |
| 2. Diagnostics cliniques | 26 |
| D. Facteurs de risque..... | 27 |
| 1. Facteurs génétiques..... | 27 |
| 2. Facteurs environnementaux | 27 |
| a) Obésité..... | 27 |
| b) Sédentarité..... | 28 |
| c) Alimentation | 28 |
| 3. Le syndrome métabolique | 28 |
| E. Complications | 29 |
| 1. Aigües..... | 29 |
| a) Hypoglycémie..... | 29 |
| b) Coma hyperosmolaire | 29 |
| c) Acidose lactique | 30 |
| 2. Chroniques..... | 31 |
| a) Microangiopathies | 31 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| b) | Macroangiopathies | 32 |
| c) | Neuropathies périphériques | 32 |
| F. | Prise en charge du patient | 32 |
| 1. | Traitements non pharmacologiques | 32 |
| a) | Alimentation | 32 |
| b) | Activité physique..... | 33 |
| c) | Prévention des complications..... | 33 |
| 2. | Traitements pharmacologiques | 35 |
| II. | Généralités sur la dépression | 36 |
| A. | Histoire | 36 |
| B. | Définition et physiopathologie | 37 |
| C. | Epidémiologie | 38 |
| D. | Eléments de diagnostics..... | 39 |
| 1. | Manuel Diagnostique et statistique des Troubles Mentaux (DSM-5) | 39 |
| 2. | Questionnaires..... | 40 |
| a) | Exemple d’auto-questionnaire : Inventaire de dépression de Beck (BDI) (<i>Annexe 4</i>)..... | 40 |
| b) | Exemple d’hétéro-questionnaire : Echelle de dépression de Hamilton (HDRS) (<i>Annexe 5</i>) | 41 |
| E. | Prise en charge du patient | 42 |
| 1. | Traitements non pharmacologiques [35]..... | 43 |
| a) | Psychothérapie | 43 |
| b) | Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) [38]..... | 43 |
| 2. | Traitements médicamenteux : Pharmacologie des antidépresseurs | 44 |
| III. | Corrélation entre le diabète de type 2 et la dépression majeure. | 46 |
| A. | Epidémiologie | 46 |
| B. | Etiologies et hypothèses mécanistiques de ce lien | 47 |
| 1. | Hypothèse inflammatoire | 47 |
| a) | Rôle dans le diabète de type 2 | 47 |
| b) | Rôle dans la dépression majeure | 47 |
| c) | En conclusion | 48 |
| 2. | Le stress oxydatif..... | 49 |
| 3. | Dysrégulation de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)..... | 50 |
| 4. | L’insuline | 50 |
| 5. | Conclusion..... | 51 |
| C. | Conséquences de ce lien..... | 52 |

| | |
|--|-----------|
| DEUXIEME PARTIE : Travaux personnels | 55 |
| Introduction | 56 |
| I. Première étude de 2019 sur l'animal | 57 |
| A. Lien de causalité : Etudes chez l'animal | 57 |
| B. Objectifs du projet | 57 |
| C. Matériels et Méthodes | 58 |
| 1. Animaux et régimes alimentaires..... | 58 |
| 2. Traitements pharmacologiques. | 58 |
| 3. Analyses métaboliques..... | 59 |
| a) L'index HOMA IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance) | 59 |
| b) Test de Tolérance au glucose (Intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT) | 59 |
| 4. Analyses comportementales..... | 60 |
| a) Test de champ ouvert (Open Field, OF) : Test de locomotion et d'anxiété..... | 60 |
| b) Test de localisation d'objet (Object Location, OL) : Test de mémoire | 60 |
| c) Test du labyrinthe en croix surélevé (EPM) : Test d'anxiété | 61 |
| d) Splash test (SP) ou Test d'éclaboussure: Test d'incurie | 62 |
| e) Test de Crawley : Test de sociabilité | 62 |
| f) Test d'alimentation supprimée par la nouveauté (Novelty suppressed feeding, NSF) : Test d'anxiété | 63 |
| 5. Analyses statistiques | 63 |
| D. Résultats | 64 |
| 1. Validation du modèle de souris exposées au régime hyperlipidique « High Fat Diet » ou HFD | 64 |
| 2. Résultats des analyses comportementales | 66 |
| a) Symptômes anxieux | 66 |
| b) Incurie et sociabilité | 68 |
| c) Mémoire | 69 |
| E. Discussion..... | 70 |
| II. Deuxième étude de 2022-2023 | 75 |
| A. Méthodologie | 75 |
| 1. Elaboration du questionnaire..... | 75 |
| 2. Mise en place du questionnaire au sein de l'officine | 76 |
| 3. Données démographiques | 77 |
| 4. Traitements des données et analyse statistique..... | 77 |

| | |
|---|------------|
| B. Résultats | 78 |
| 1. Analyse de l'influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression et sa sévérité | 78 |
| 2. Influence du diabète de type 2 sur les différents symptômes de la dépression selon leur grade de sévérité | 79 |
| 3. Influence du nombre des traitements antidiabétiques sur la prévalence de la dépression et sa sévérité chez les patients diabétiques..... | 81 |
| 4. Influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression en fonction de la présence ou non d'antécédents dépressifs. | 82 |
| 5. Influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression en fonction du genre ... | 83 |
| 6. Influence de l'ancienneté du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression | 84 |
| C. Discussion..... | 85 |
| | |
| <u>TROISIEME PARTIE : Rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette comorbidité</u> | 91 |
| Introduction | 92 |
| I. Prévention, dépistage et prise en charge..... | 92 |
| A. Prévention..... | 92 |
| B. Dépistage | 92 |
| C. Prise en charge | 94 |
| II. Cadre politique actuel de la prévention DT2 | 94 |
| A. Stratégies politiques en place..... | 94 |
| B. Plan « Priorité prévention » [120] | 95 |
| C. L'assurance maladie et le service SOPHIA [126] | 96 |
| III. Le pharmacien : proximité et accompagnement du patient | 97 |
| A. Entretiens pharmaceutiques tests dans le Pays de Loire..... | 97 |
| B. Educations thérapeutiques au sein de l'officine en Auvergne [128] | 99 |
| IV. Axes d'amélioration | 100 |
| A. Coordination professionnelle | 100 |
| B. Proposition spontanée au comptoir..... | 101 |
| C. Proposition d'entretien type pour le patient DT2..... | 101 |
| 1. Bulletin d'adhésion..... | 102 |
| 2. Entretien initial..... | 102 |

| | |
|--|------------|
| 3. Entretiens règles hygiéno-diététiques | 103 |
| 4. Entretiens traitements | 104 |
| 5. Entretiens suivis et complications | 104 |
| 6. Conclusion..... | 105 |
| Conclusion..... | 133 |
| <u>ANNEXES</u>..... | 147 |

Liste des abréviations.....

AD : Antidépresseurs

ATCD : Antécédents

BCAAs : Acides aminés à chaîne ramifiée

CI : Contre-indications

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

DM : Dépression majeure

DPAT : 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin

DPP4 : Dipeptidyl peptidase 4

EI : Effets indésirables

EMP : Test du labyrinthe en croix surélevé

GLP 1 : Glucagon-like peptide 1

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HFD : High Fat Diet

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IRSNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

mCPP : métachlorophénylpipérazine

NS : Non significatif

NSF : Test d'alimentation supprimée par la nouveauté : Novelty suppressed feeding

OF : Test de champ ouvert : Open Field

OL : Test de localisation d'objet : Object Location

QX : Question X

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SMTr : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

SP : Splash test : Test d'éclaboussure

TDM : Trouble dépressif majeur

VEH : Véhicule

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Tableau 2 : Tableau démographique des populations

Liste des figures

Figure 1 : Prévisions mondiales du nombre d'adultes entre 20 et 79 ans atteints de diabète tiré de l'OMS

Figure 2 : Rôles des différents neuromédiateurs

Figure 3 : Protocole du test de tolérance au glucose

Figure 4 : Protocole du test du champs ouvert

Figure 5 : Protocole du test de Localisation d'Objet

Figure 6 : Protocole du labyrinthe en croix surélevé

Figure 7 : Un régime HFD chez les souris sauvages (wild-type, WT) induit des troubles de régulation de la glycémie.

Figure 8 : Le niveau d'anxiété n'est pas modifié chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard.

Figure 9 : L'incurie et la sociabilité sont impactées chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard.

Figure 10 : Les performances mnésiques sont impactées chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard.

Figure 11 : Le diabète de type 2 influence la prévalence de la dépression toutes sévérités confondues.

Figure 12 : Les patients atteints de diabète de type 2 n'ont pas de symptômes dépressifs prédominant.

Figure 13 : La présence d'une association de traitement n'impact pas le développement d'une dépression majeure chez les patients diabétiques.

Figure 14 : La présence d'antécédent de dépression chez le patient diabétique n'impacte pas le risque de récurrence.

Figure 15 : Les patientes diabétiques développent plus de syndrome dépressif.

Figure 16 : L'ancienneté du diabète ne semble pas impacter la prévalence de la dépression majeure.

Figure 17 : Algorithme diagnostique de la dépression chez les patients diabétiques

Figure 18 : Localisation anatomique du pancréas

Figure 19 : Recommandations proposées par le Plan National Nutrition Santé 4

Figure 20 : Schéma récapitulatif du suivi médical à avoir en tant que patient diabétique

Liste des annexes.....

Annexe 1 : Questionnaire pour le groupe patient diabétique

Annexe 2 : Questionnaire pour le groupe de patient contrôle

Annexe 3 : Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 selon la HAS

Annexe 4 : Inventaire de dépression de Beck

Annexe 5 : Echelle de dépression de Hamilton

Annexe 6 : Figures non utilisées par manque d'effectif

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) et la dépression majeure (DM) sont des pathologies qui, de nos jours, sont fréquentes et impactent grandement les conditions de vie des patients avec des complications pouvant mener jusqu'au décès.

Le diabète concerne à lui seul 463 millions de personnes dans le monde en 2019 dont 90 % sont atteints de DT2. Cette pathologie est en constante évolution et devrait toucher d'ici 2040 plus de 700 millions d'individus [1] ce qui représente 1 personne sur 10. La prévalence des épisodes dépressifs majeurs quant à elle, concerne plus de 300 millions de personnes à l'échelle mondiale et est en nette progression depuis plusieurs années. En effet, entre 2005 et 2015, le nombre de personnes ayant développé un syndrome dépressif a augmenté de 18 % [2].

Plusieurs études ont démontré l'existence d'une relation bidirectionnelle entre ces deux maladies. La première fois qu'un lien entre les deux a été établi fût, il y a environ 300 ans. Le Dr. Thomas Willis établissait une des étiologies du diabète qui était selon lui, causé par « une grande tristesse » [3]. Bien des années plus tard, Pike décrivait en 1921 le lien inverse en apportant des évidences expérimentales suggérant que le diabète pouvait engendrer une symptomatologie dépressive [4]. Depuis, différentes études épidémiologiques et méta-analyses sont en accord avec ces découvertes princeps [5].

Le pharmacien d'officine est constamment en relation avec des patients atteints de diabète et/ou de dépression. Par l'intermédiaire de questionnaires (Annexes 1 et 2), je vais tenter de mettre en évidence cette corrélation au sein de la patientèle d'une officine ; celle où mon stage de sixième année a été réalisé. L'analyse de cette relation aura pour but de mettre en place une prévention chez ces patients et de sensibiliser les professionnels de santé.

PREMIERE PARTIE :

Généralités et analyses de la corrélation
diabète de type 2 et dépression

I. Généralités sur le diabète de type 2

A. Définition et physiopathologie

Le DT2 est une maladie multifactorielle, induisant une résistance périphérique à l'effet métabolique de l'insuline qui nécessite un accompagnement du patient afin de maintenir un contrôle de la glycémie basale. La prise en charge se fera de manière globale pour limiter les facteurs de risque, l'impact de la maladie et des complications responsables d'une morbidité importante.

Le DT2 va être défini comme une affection métabolique complexe qui engendre une hyperglycémie chronique. Cette pathologie se développe progressivement sur plusieurs années en débutant par une insulino-résistance due notamment à une perturbation du signal entravé par une infiltration lipidique au niveau des cellules musculaires, hépatiques et adipocytaires. Ceci engendre une réduction de la capture du glucose par ces cellules. Par compensation, l'organisme va produire plus d'insuline pour maintenir une glycémie basale normale. À terme, cette hyperinsulinémie provoquera un épuisement des cellules bêta pancréatiques ce qui engendrera une insulino-pénie progressive et donc une élévation anormale de la glycémie : le DT2 s'installe.

B. Epidémiologie

Le diabète de manière générale, est considéré comme la maladie non-contagieuse du 21^{ème} siècle. C'est l'un des principaux troubles responsables de décès dans le monde.

Malgré de nombreuses lignes de prévention mise en place par les organisations de santé publiques mondiales, le nombre de patients développant la pathologie ne cesse de croître et les prévisions confirment l'inefficacité actuelle des recommandations.

Les sociétés savantes sont en accord entre elles sur les prévisions, car elles prévoient toutes une augmentation importante du nombre de personnes atteintes de diabète de manière générale. En effet, c'est un problème sanitaire majeur retrouvé au niveau mondial et lié notamment à la modification du mode de vie, du mode d'alimentation et à l'augmentation de la sédentarité. Un aspect économique est également à prendre en considération avec une industrie alimentaire qui ne cesse d'augmenter les taux de sucres dans les aliments « ultras-transformés »

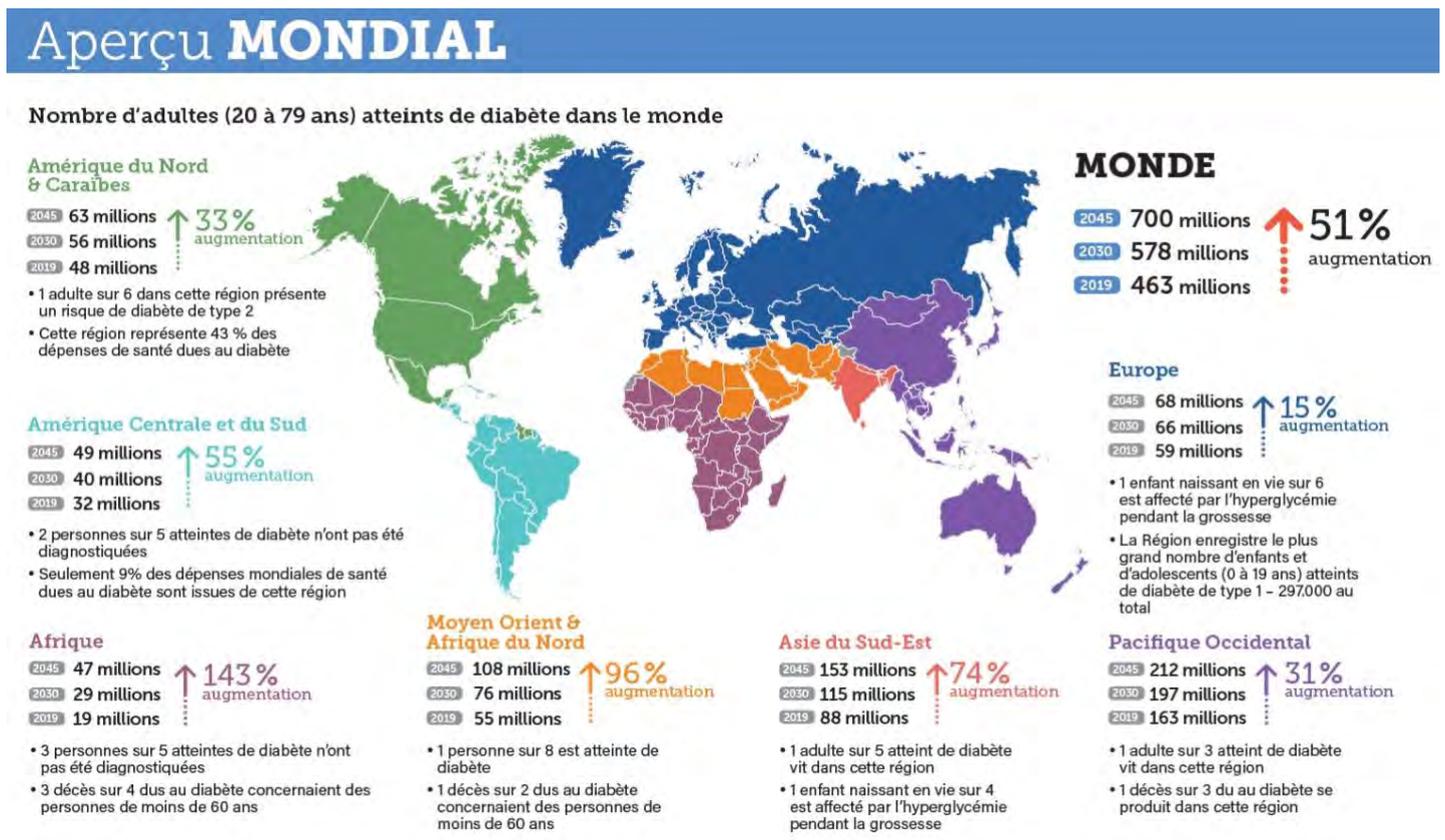


Figure 1 : Prévisions mondiales du nombre d'adultes entre 20 et 79 ans atteints de diabète

En France, la prévalence tout diabètes confondus était estimée en 2009 à 5 % de la population dont 90 % des cas correspondaient à un DT2 [6]. Cependant, les études se basent sur les données concernant les patients traités pharmacologiquement ce qui est un biais important, car il ne tient pas compte des personnes non traitées ou non diagnostiquées. De ce fait, on estime que 30 % des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués, car la maladie a une symptomatologie silencieuse et met plusieurs années à se manifester cliniquement.

Il existe en plus une hétérogénéité territoriale avec une prévalence plus importante dans le Nord, l'Est, mais surtout dans les départements d'Outre-Mer où la prévalence atteint 8,8 % et concerne majoritairement des femmes.

C. Eléments de diagnostics

1. Diagnostics biologiques

Au niveau biologique, le DT2 se définit par une valeur de glycémie veineuse à jeun de 12 heures supérieure à 1,26 g/L soit 7 mmol/L à deux reprises (Normes : 3,9 – 5,5 mmol/L).

Parfois, il est possible que la glycémie soit plus élevée que la normale mais pas supérieure à 7 mmol/L. Dans ce cas, il est possible de réaliser des analyses complémentaires par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Cette expérience va consister à réaliser un premier prélèvement à jeun puis à donner 75 g de glucose et réaliser une autre mesure deux heures après. Si la glycémie est supérieure à 2 g/L soit 11,1 mmol/L, le diagnostic de diabète sera posé.

Concernant l'hémoglobine glyquée (HbA1c), ce critère n'est pas pris en compte dans le diagnostic en France. Il sera toutefois utilisé dans le suivi de la maladie pour interpréter l'observance et l'adaptation du traitement à court et moyen terme.

2. Diagnostics cliniques

Au niveau clinique, le diabète présente peu de signes clairs et précis. De manière générale, le DT2 se développe chez une personne d'âge mûr avec une surcharge pondérale.

Il est possible de diagnostiquer un DT2 suite à une complication tel que des troubles de la vision, des infections plus fréquentes, des troubles de la fonction rénale... Cette complication va le plus souvent mener à un bilan sanguin qui va permettre de poser le diagnostic de DT2. C'est souvent par ce seul intermédiaire d'analyse sanguine que le diagnostic va être posé.

D. Facteurs de risque

1. Facteurs génétiques

La contribution génétique est un des facteurs clé de l'étiologie du diabète de type 2. En effet, si un jumeau homozygote développe un DT2, son jumeau aura entre 80 et 90 % de risque d'en développer un à son tour [7]. Il en est de même pour l'hérédité entre parent et enfant : si un enfant a un parent ou deux atteints de DT2, il aura respectivement un risque plus élevé de 30 % et 70 % de développer un DT2 [8].

La recherche de gène de susceptibilité est alors mise en œuvre, mais au vu de la prévalence élevée de la pathologie, il semblerait que de très nombreux gènes soient impliqués. Le DT2 est considéré par la majorité de la communauté scientifique comme une pathologie polygénique et multigénique ce qui montre la grande difficulté à trouver des gènes caractéristiques de l'affection.

En 2005, l'étude entière du génome a permis de découvrir des diabètes monogéniques comme le diabète MODY [9] mais aucun gène ou locus du gène n'a pu être mis en évidence comme lié au phénotype du DT2 car il existe une très grande variabilité d'un groupe ethnique à un autre. De nos jours, quelques variantes de gènes ont pu être mis en évidence comme intervenant dans des voies de la physiopathologie du DT2, mais souvent sans information complémentaire sur le mécanisme sous-jacent permettant d'expliquer le lien exact avec la maladie [10 ; 11].

2. Facteurs environnementaux

a) *Obésité*

Le premier facteur prédisposant au développement d'un DT2 est l'obésité notamment l'obésité androïde liée entre autres à une mauvaise alimentation de la population.

L'obésité androïde représente l'obésité abdominale et sera définie par un tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme en Europe.

80 % des patients DT2, présente un excès pondéral ce qui montre qu'il existe une relation étroite entre l'obésité et le DT2 [12]. Concernant son rôle dans l'insulinorésistance, cela se fait par le biais de la libération en grande quantité d'acides gras libres non estérifiés, qui vont s'infiltrer et entraver la réponse à l'insuline au niveau des cellules hépatiques et musculaires.

b) Sédentarité

La sédentarité fait aussi partie des facteurs environnementaux favorisant le développement d'un DT2. De nos jours, les populations industrialisées sont de plus en plus sédentaires. Cela est dû notamment à une réduction de la pratique d'activité physique engendrant une augmentation du risque de développer un excès pondéral et par conséquent, des troubles métaboliques tel que le DT2.

c) Alimentation

L'apport énergétique trop important lié à une mauvaise alimentation est aussi un facteur favorisant l'obésité et donc le développement d'un DT2. En effet, une alimentation riche en viande rouge, boisson sucrée, produits transformés, favorisent le risque de développer un DT2 [13].

3. Le syndrome métabolique

Ce syndrome est lié à des facteurs d'hérédité, mais surtout à des facteurs environnementaux comme la sédentarité et une mauvaise alimentation. Il touche de plus en plus la population occidentale et concerne environ 15 % des adultes en Europe.

Il se définit comme l'association d'une obésité androïde [14] avec deux autres types de facteurs de risques cardiovasculaires :

- Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L soit 1 g/L.
- Triglycéridémie à jeun $\geq 1,7$ mmol/L soit 1,5 g/L ou traitement hypolipémiant en cours.
- Cholestérol-HDL à jeun $< 0,9$ mmol/L soit 0,40 g/L pour les hommes et $< 1,1$ mmol/L soit 0,50 g/L pour les femmes ou traitement hypolipémiant en cours.
- Hypertension artérielle systolique ≥ 130 mm Hg ou une pression artérielle diastolique ≥ 85 mm Hg ou traitement antihypertenseur en cours.

Ce syndrome métabolique augmente la susceptibilité du patient à développer une pathologie cardiovasculaire ou un DT2 par exemple, car il désigne la présence de signes physiologiques avant-coureur de ces pathologies chroniques graves.

E. Complications

1. Aigües

a) *Hypoglycémie*

C'est une complication grave voire mortelle qui va toucher dans notre cas le patient DT2 traité par insulinothérapie ou sulfamide hypoglycémiant le plus couramment. Le patient présentera un malaise évocateur avec des symptômes neurovégétatifs puis neuroglycopéniques et une glycémie $< 0,7$ g/L. Il sera pris en charge d'urgence avec resucrage et surveillance prolongée.

b) *Coma hyperosmolaire*

C'est une complication plutôt rare (10 fois moins fréquentes que l'acidocétose du DT1) mais de plus mauvais pronostic avec un risque de mortalité allant de 20 à 50 %. Il va toucher principalement les patients âgés qui vont être en hyperglycémie (> 3 g/L) et présenter une polyurie.

Toutefois, ce type de patient d'autant plus s'il présente une perte d'autonomie, aura une sensation de soif mal perçue ce qui engendrera une déshydratation plus ou moins importante pouvant aller jusqu'au coma.

Au niveau clinique, le patient présentera une perte de poids, une polyurie, des troubles neurologiques (altération de la conscience, convulsions, aphasie...), des marqueurs de déshydratation intracellulaire (perte de poids, sécheresse des muqueuses, fièvre...) puis extracellulaire (pli cutané, chute de PA...).

Une prise en charge urgente sera nécessaire avec réhydratation du patient, une insulinothérapie et une surveillance clinique au vu du pronostic.

c) Acidose lactique

Il ne s'agit pas d'une complication spécifique au diabète car elle peut survenir dans toutes les circonstances génératrices d'hypoxie sévère : insuffisance respiratoire (pneumonie), insuffisance circulatoire (infarctus), infections bactériennes...Le pronostic de l'acidose lactique est très sévère pouvant aller jusqu'à 50 % de décès.

Chez le patient diabétique, c'est une complication qui se rencontrera chez ceux traités par biguanide qui de par une partie de son mécanisme d'action, inhibe la néoglucogénèse entraînant une accumulation de lactate. Ce risque de complication est très faible si les contre-indications au traitement par metformine sont respectées : insuffisance rénale ou hépatique, hypoxie chronique.

Le traitement sera assuré par un maintien oxygénothérapie et de l'hémodynamisme des tissus, une dialyse (si insuffisance rénale) et une perfusion de soluté bicarbonaté afin de corriger l'acidose.

2. Chroniques

Les complications d'origine vasculaires sont largement prédominantes dans le DT2. En effet, celles-ci vont se diviser en deux catégories : les microangiopathies et les macroangiopathies. Concernant le lien entre le DT2 et ses complications, plusieurs mécanismes vont en être à l'origine :

- L'hyperglycémie connue pour engendrer de nombreuses modifications cellulaires pouvant aboutir à la perturbation de grandes fonctions notamment l'hémodynamisme, le flux communicatif entre les cellules (par l'épaississement des membranes), la production de radicaux libres,
- L'inflammation de bas grade souvent présente chez les patients avec une obésité abdominale permet la production de facteurs inflammatoires entrant dans la physiopathologie des complications vasculaires,
- L'insulinorésistance [15].

a) Microangiopathies

On parle de microangiopathies quand il y a atteinte des petits vaisseaux notamment :

- Au niveau **rénal**, on peut retrouver des néphropathies pouvant évoluer jusqu'à une insuffisance rénale mais le mécanisme sous-jacent est mal connu. L'imputabilité du DT2 reste cependant importante mais il est difficile de savoir si le trouble rénal est dû à 100 % au DT2 ou à une comorbidité associée car, la macroangiopathie peut être due notamment à une modification de la morphologie glomérulaire liée à l'hyperglycémie, au vieillissement de la personne, à l'hypertension artérielle potentiellement associée...
- Au niveau **oculaire** en créant des rétinopathies qui vont pouvoir évoluer jusqu'à une cécité totale.

b) Macroangiopathies

On parle de macroangiopathies quand il y a atteinte de gros vaisseaux notamment :

- Au niveau des coronaires pouvant entraîner des infarctus.
- Au niveau des artères des membres inférieurs provoquant une mauvaise vascularisation du pied créant un risque d'amputation important.

c) Neuropathies périphériques

Des lésions neuropathiques comme des neuropathies périphériques, des polynévrites sont aussi rencontrées et liées à l'hyperglycémie qui a un effet neurotoxique. Ces neuropathies sont généralement accompagnées de douleurs très invalidantes et difficiles à soulager.

F. Prise en charge du patient

1. Traitements non pharmacologiques

Dans les recommandations actuelles, le premier « traitement » du DT2 reste le respect de règles hygiéno-diététiques : une alimentation équilibrée et une activité physique régulière associées à la prise en charge du risque cardiovasculaire.

a) Alimentation

Le respect d'un régime varié et équilibré permet au patient de diminuer le risque d'évolution de sa maladie mais aussi de la faire disparaître dans les stades précoces. Un apport riche en grains entiers, fruits, légumes et produits laitiers permet en effet de diminuer le risque d'évolution. Ce type d'alimentation permet aussi au patient de perdre du poids et donc de limiter l'obésité androïde qui entre dans la physiopathologie du DT2.

b) Activité physique

L'activité physique régulière permet au patient en premier lieu de réguler sa prise de poids ou même d'en perdre. Les recommandations actuelles pour un adulte, préconisent de réaliser au moins 2H30 d'activité physique d'intensité modérée par semaine en 3 à 5 fois. De plus, l'activité physique améliore la sensibilité à l'insuline ce qui est considérée comme un facteur protecteur face au développement d'un DT2 [16].

c) Prévention des complications

Pour prévenir les complications, une surveillance biologique du diabétique est recommandée afin de limiter la survenue de troubles microvasculaires et macrovasculaires. L'auto-surveillance glycémique n'est pas indispensable sauf si le patient est sous traitement insulinique ou présente un déséquilibre majeur. Toutefois, on fera une surveillance de la glycémie veineuse au moins une fois par an.

La mesure de l'hémoglobine glyquée HbA1C se fait 4 fois par an et l'objectif va dépendre du patient.

| Profil du patient | | HbA1c cible |
|---|---|---|
| Cas général | La plupart des patients avec DT2 | ≤ 7 % |
| | DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire | ≤ 6,5 % ¹ |
| | DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères | ≤ 8 % |
| Personnes âgées | Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante | ≤ 7 % |
| | Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades | ≤ 8 % |
| | Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social | < 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l |
| Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée | ≤ 7 % |
| | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) | ≤ 8 % |
| Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) | IRC modérée (stades 3A ² et 3B) | ≤ 7 % |
| | IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5) | ≤ 8 % |
| Patientes enceintes ou envisageant de l'être | Avant d'envisager la grossesse | < 6,5 % |
| | Durant la grossesse | < 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures |

Tableau 1 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [17]

D'autres explorations biologiques vont être nécessaires pour permettre de surveiller le risque de survenue de complications comme [18] :

- L'exploration d'une anomalie lipidique 1 fois par an afin de surveiller l'apparition d'une dyslipidémie qui doit être prise en charge afin de limiter la survenue de pathologies cardiovasculaires.

- La microalbuminurie 1 fois par an afin de surveiller la fonction rénale et cardiovasculaire. Cette analyse est souvent associée à la créatinémie et au DFG eux aussi, mesurés 1 fois par an.

En plus, il sera important pour l'ensemble des professionnels de santé d'inclure le patient de manière active dans sa propre prise en charge par l'intermédiaire d'éducation thérapeutique pour permettre une meilleure adhésion au traitement.

2. Traitements pharmacologiques

L'objectif du traitement du DT2 va être de permettre un contrôle de la glycémie afin de limiter l'hyperglycémie chronique et les complications liées à celle-ci en vue d'améliorer le pronostic des patients. Toutefois, il sera nécessaire de surveiller et de limiter la survenue d'hypoglycémie médicamenteuse pouvant être grave et fatale pour le patient.

Si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas, la prise en charge du patient sera complétée au bout de quelques mois par un traitement médicamenteux [19]. L'objectif glycémique sera fixé en fonction du profil du patient et sera donc « individuel » car il sera établi selon son espérance de vie, ses comorbidités, ses anciennes tentatives de traitements.

Le traitement de première intention (sauf si contre-indication contraire) est la metformine. Cet agent pharmacologique appartient à la classe des biguanides dont les mécanismes ne sont pas complètement connus. Toutefois, plusieurs cibles sont acceptées pour entraîner un effet anti-hyperglycémiant :

- Une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse hépatique ce qui permet de réduire la production de glucose par le foie.
- Une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline ce qui va favoriser la captation périphérique du glucose.
- Un retard d'absorption du glucose au niveau intestinale.

D'autres classes thérapeutiques peuvent être associées à la metformine en bi ou trithérapies selon les recommandations de l'HAS (cf. [Annexe 3](#)) comme :

- Les sulfamides hypoglycémiantes (également appelés sulfonylurés) qui vont bloquer les canaux potassiques exprimés par des cellules bêta pancréatiques entraînant une libération d'insuline. Toutefois, ces traitements se retrouvent de moins en moins prescrit surtout chez la personne âgée, car ils peuvent entraîner de fortes hypoglycémies.
- Les glinides qui sont apparentés aux sulfamides hypoglycémiantes et dont une seule est commercialisée en France : le répaglinide (Novonorm®),
- Les inhibiteurs de la DPP4 qui vont bloquer la dégradation des incrélines gastro-intestinales [glucagon-like peptide 1 (GLP1) et peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP)], augmentant donc leur demi-vie ce qui va permettre d'augmenter l'insulinosécrétion et donc de diminuer la glycémie et l'HbA1C,
- Les analogues du GLP1 qui contrairement à leur analogue endogène vont avoir une demi-vie plus longue et permettre comme les DPP4 d'augmenter l'insulinosécrétion.
- L'insuline exogène utilisée pour palier à l'insulinopénie.

II. Généralités sur la dépression

A. Histoire

Pendant des siècles, la dépression était assimilée au terme « mélancolie » signifiant : « *état de tristesse vague accompagnée de rêverie* » ce qui est assez restrictif à l'heure actuelle car la mélancolie ne représente qu'un des multiples symptômes caractéristiques du trouble dépressif.

La mélancolie est référencée dans les textes depuis des siècles. On y retrouve des traces dans les écrits d'Hippocrate dès le Vème siècle avant J-C. En effet il y mentionnait que « Si la crainte ou la tristesse persévère longtemps, cela tient à la mélancolie » [\[20\]](#).

Tout au long des siècles, ces deux termes vont être étroitement corrélés et ce n'est qu'à partir du XIX^{ème} siècle que les psychiatres vont commencer à élargir leur champ de vision sur la symptomatologie de la dépression. En effet, le terme « neurasthénie » signifiant : « *Épuisement nerveux, état durable d'abattement et de tristesse* » fait son apparition au sein d'une société moderne souffrant d'épuisement, de fatigue et de surmenage. La neurasthénie va s'identifier par la présence de symptômes tels que l'insomnie, le manque d'appétit, des douleurs névralgiques, un manque d'intérêt pour le travail... Cette pathologie aurait pour origine selon les psychiatres de l'époque différents facteurs environnementaux comme : l'évolution de la société, l'insatisfaction sexuelle, des troubles de la personnalité...

A partir de la fin du XX^{ème} siècle, le raisonnement psychiatrique évolue avec la publication du Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux (DSM III). La dépression est alors considérée comme une entité clinique. L'arrivée des antidépresseurs permet de créer un renouveau dans la prise en charge de la dépression majeure (DM) avec une stratification et une élaboration de critères standardisés qui vont permettre d'appuyer le diagnostic posé par le psychiatre [21].

De nos jours, la DM reste un enjeu de santé publique. Les recherches actuelles s'orientent vers l'élaboration de nouveaux antidépresseurs comme la kétamine ou l'eskétamine un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate sous forme de spray nasal. Le développement d'alternatives non médicamenteuses comme la neuromodulation par stimulation magnétique transcrânienne pour les formes sévères et pharmaco-résistantes [22].

B. Définition et physiopathologie

Le syndrome dépressif peut-être caractérisé par un trouble de l'humeur engendrant un fléchissement du tonus neuropsychiatrique avec un ralentissement psychomoteur et des troubles somatiques. Il survient le plus souvent suite à un facteur déclenchant comme par exemple le stress mais ce trouble résulte en général de causes multifactorielles.

Concernant la symptomatologie, la perturbation de l'humeur va se caractériser par un ensemble de symptômes négatifs : une humeur dépressive, une diminution de la concentration/motivation, une asthénie affective, une diminution de l'intérêt et du plaisir, une perte d'estime de soi... Ces symptômes représentent un poids pour le patient et vont avoir des conséquences physiques majeures : le patient va ressentir une asthénie avec un sommeil perturbé, une perte ou une augmentation d'appétit, une agitation psychomotrice, des troubles de la libido. Si les symptômes persistent, on peut observer une répercussion sur le plan socioprofessionnel et un risque de passage à l'acte élevé qui touche 10 à 20 % des patients.

La dépression est souvent associée à d'autres pathologies psychiatriques comme l'anxiété, la schizophrénie ou les troubles bipolaires [23 ; 24]. Il est aussi fréquent que l'anxiété soit à l'origine du développement de la dépression : on parle souvent de syndrome anxiodépressif.

D'un point de vue physiopathologique, le syndrome dépressif est associé depuis 70 ans à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques tels que la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) ou encore la dopamine (DA) dans différentes régions cérébrales régulant l'humeur dont l'hippocampe et le cortex préfrontal [25]. Toutefois, la symptomatologie complexe de la maladie laisse sous-entendre que différentes étiologies sont possibles et qu'elle serait d'origine multifactorielles [26 ; 27]. La DM reposerait donc sur une combinaison d'altérations neurobiologiques liées entre elles.

C. Epidémiologie

Il s'agit de l'un des troubles psychiatriques le plus répandu et qui est considéré comme la première cause d'incapacité dans le monde. La dépression majeure peut toucher tous les âges de la vie et on estime qu'une personne sur cinq souffre ou souffrira d'un épisode dépressif au cours de son existence [28].

Il est à noter que les femmes sont deux fois plus touchées par ce syndrome. Ceci est en lien avec une vulnérabilité plus importante concernant : les inégalités sociétales, le travail, les violences conjugales, les événements de la vie sexuelle et reproductive (menstruations, post-partum, ménopause...). [29 ; 30]

En lien avec le contexte actuel (la crise sanitaire, la guerre en Ukraine, le conflit israélo-palestinien...), la prévalence de dépression majeure est augmentée [31]. En effet, plusieurs études ont été menées et ont montré une prévalence d'environ 30 %. Certaines catégories socio-professionnelles sont plus concernées que d'autres notamment le domaine médical qui a dû faire face à une crise sanitaire sans précédent [32].

D. Éléments de diagnostics

Dans la majorité des cas, le diagnostic de dépression majeure sera posé par un médecin généraliste. Il sera possible par la suite d'orienter le patient vers un psychiatre pour approfondir le diagnostic et évaluer la sévérité de la dépression.

1. Manuel Diagnostique et statistique des Troubles Mentaux (DSM-5)

La référence utilisée dans le cadre du diagnostic est le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5). La DM est référencée comme trouble caractérisé par un ou des épisodes d'au moins deux semaines comprenant des changements affectifs de l'humeur, du tonus neuropsychiatrique et psychomoteur. Le diagnostic sera posé si le patient présente au moins 5 symptômes sur 9 décrit couramment dans cette pathologie :

- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent,
- 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),

- Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple, modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue,
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours,
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur),
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours,
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade),
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres),
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider [33].

2. Questionnaires

Il existe aussi des questionnaires qui peuvent être réalisés par le patient lui-même (auto-questionnaire) ou par le clinicien (hétéro-questionnaire) afin d'évaluer ou d'aider au diagnostic de la dépression majeure.

a) *Exemple d'auto-questionnaire : Inventaire de dépression de Beck (BDI)*
(Annexe 4)

Il s'agit d'un auto-questionnaire à choix multiple créé par le docteur Aaron T Beck servant à mesurer la sévérité de la dépression. Il est composé de questions à choix multiples de 4 réponses classées par ordre croissant de sévérité pouvant être utilisé chez l'adulte et chez les adolescents de plus de 13 ans. Il est composé de 21 items : la tristesse, le pessimisme, le sentiment d'échec, la perte de plaisir, la culpabilité, l'attente de punition, l'aversion de soi, les auto-accusations, les idéations suicidaires, les épisodes de pleurs, l'irritabilité, le retrait social,

l'indécision, l'inutilité, la perte d'énergie, l'insomnie, la perte d'appétit, les préoccupations, la fatigue et la perte d'intérêt pour le sexe.

Chaque item est évalué selon une échelle de gravité allant de 0 à 3 avec un score total allant de 0 à 63. Sur la dernière version du questionnaire, la cotation finale sera :

- 0 à 13 est considéré comme une dépression absente ou minimale,
- 14 à 19 dépression légère,
- 20 à 28 dépression modérée,
- 26 à 63 dépression sévère.

→ Son utilisation aura pour but d'évaluer le ressenti subjectif de l'amélioration des symptômes de dépression du patient. Il peut également être utilisé en amont de l'initiation d'un traitement pharmacologique afin de servir de repère au patient et d'en apprécier l'efficacité ou au contraire, de mettre en évidence l'évolution de la maladie suite à un échec thérapeutique.

b) Exemple d'hétéro-questionnaire : Echelle de dépression de Hamilton (HDRS) (Annexe 5)

Contrairement au questionnaire précédent, celui-ci est un hétéro-questionnaire qui doit être réalisé par un soignant afin d'évaluer l'intensité et la sévérité des symptômes dépressifs ainsi que l'évolution de la pathologie au cours d'un entretien structuré. Il est composé de questions à choix multiple de 3 à 5 réponses qui sont classées par ordre croissant de sévérité. Il est composé de 21 questions portant sur : les troubles de l'humeur, l'insomnie, l'anxiété, l'amaigrissement... A propos de la cotation, la note ne prend en compte que les 17 premiers items (les items de 18 à 21 sont utilisés pour vérifier la variation diurne des symptômes, la présence de symptômes psychotiques ou paranoïaques) :

- 10 à 13 : symptômes dépressifs légers,
- 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés,
- Plus de 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères.

→ Son utilisation se fait surtout par les cliniciens américains et il est souvent exploité en association avec d'autres questionnaires comme le questionnaire de Beck. Une formation validée est nécessaire avant d'élaborer des entretiens avec des patients via ce questionnaire.

E. Prise en charge du patient

La prise en charge dépendra de l'intensité de l'épisode dépressif. En effet, :

- Si celui-ci est **d'intensité légère**, le traitement de première intention sera la psychothérapie de soutien. L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines de séances :
 - o En cas de rémission partielle, la psychothérapie sera poursuivie.
 - o En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, le diagnostic devra être réévalué afin d'envisager une intensité modérée de l'épisode dépressif.
- Si celui-ci est **d'intensité modérée**, la psychothérapie de soutien structurée reste prioritaire dans la prise en charge du patient. La mise en place d'un antidépresseur (AD) associé à la psychothérapie se fera à l'appréciation du clinicien. L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines :
 - o En cas de rémission complète, poursuite de l'AD éventuel 6 mois à 1 an après la rémission et de la psychothérapie,
 - o En cas de rémission partielle, poursuite de la psychothérapie et augmentation de la posologie de l'AD voir éventuel changement de celui-ci,
 - o En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, le diagnostic devra être réévalué afin d'envisager une intensité sévère de l'épisode dépressif.
- Si celui-ci est **d'intensité sévère** et en l'absence de critère d'hospitalisation (risque suicidaire important), l'instauration d'un AD se fera d'emblée et la prise en charge par psychothérapie se fera par un psychiatre. L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines :
 - o En cas de rémission complète, poursuite de l'AD éventuel 6 mois à 1 an après la rémission et de la psychothérapie.
 - o En cas de rémission partielle ou d'aggravation des symptômes, la prise en charge devra être reconsidérée et il sera même envisagé une hospitalisation [34].

1. Traitements non pharmacologiques [35]

a) Psychothérapie

La construction d'une alliance thérapeutique orientée dans la compréhension, l'empathie et le soutien afin de rassurer le patient sur son problème est nécessaire pour instaurer une relation de confiance. La participation active du patient dans sa prise en charge permet de constater une meilleure observance et rémission de celui-ci. La prise en charge psychothérapeutique du patient dépendra de nombreux facteurs (sévérité de la dépression, importance du risque suicidaire, altération du fonctionnement socio-professionnel). Toutefois, un rythme de séance régulier, suivi et adapté à ses besoins permettra d'obtenir de meilleurs résultats et une réponse au traitement. Il existe différentes approches (individuelles, en groupe, accompagnées) qui au choix du patient peuvent toutes être mises en œuvre.

Les thérapies cognitivo-comportementales, les thérapies familiales, les thérapies interpersonnelles sont des thérapies ayant fait leurs preuves dans la prise en charge de la dépression [36 ; 37].

La psychothérapie reste fondamentale dans le traitement de la dépression car elle est bénéfique en tout point dans la prise en charge du patient.

b) Stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) [38]

La place de la SMTr dans l'algorithme de prise en charge de la dépression n'est pas encore clairement établie. C'est une méthode non invasive et plutôt bien tolérée de stimulation par des potentiels d'action neuronaux corticaux afin de favoriser la sécrétion des neurotransmetteurs par les tissus. Le but de la SMTr est de restaurer une activité normale dans les zones en hypoactivités ou en hyperactivités selon différents protocoles.

Concernant son efficacité dans la prise en charge de la dépression, de nombreuses études ont montré un effet antidépresseur significatif [39 ; 40]

2. Traitements médicamenteux : pharmacologie des antidépresseurs

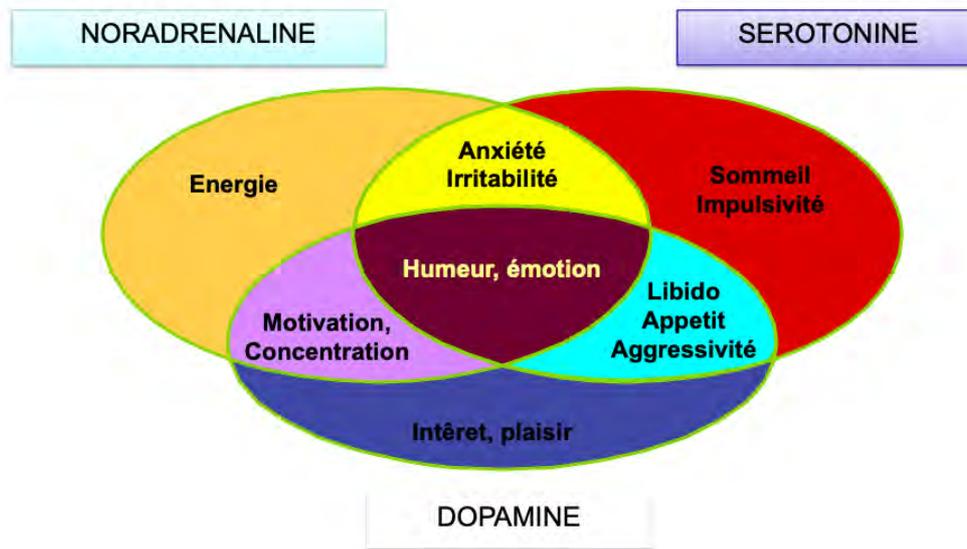


Figure 2 : Rôles des différents systèmes monoaminergiques dans les principaux symptômes de la dépression [41].

Un trouble de l'homéostasie de la sérotonine, de la noradrénaline, et/ou de la dopamine fait partie des étiologies connues de la dépression. En effet chacun de ces neuromédiateurs régulent des fonctions impactant directement notre comportement. :

- La sérotonine régule le sommeil et l'impulsivité,
- La noradrénaline régule l'énergie,
- La dopamine régule l'intérêt et le plaisir.

→ Ensemble ces monoamines permettent de réguler l'humeur et les émotions ce qui explique qu'une dysrégulation de celles-ci peut entraîner un trouble de l'humeur et donc une DM.

Actuellement, la majorité des traitements vont cibler la voie sérotoninergique et sa transmission. Toutefois, le déficit sérotoninergique reste une hypothèse car à ce jour, aucune preuve n'a été mise en évidence concernant son impact dans la dépression majeure.

Les médicaments antidépresseurs (AD) sont répartis en 5 classes :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
- Les imipraminiques tricycliques ou non,
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A,
- Les « autres antidépresseurs » (de mécanismes pharmacologiques différents).

Les effets recherchés des antidépresseurs sur la dépression ne se font ressentir qu'après plusieurs semaines de traitement. Cependant, cette mise en place tardive peut engendrer des effets négatifs qui nécessitent un traitement anxiolytique associé en co-prescription en début de traitement. Il sera progressivement arrêté lorsque les effets des antidépresseurs commencent à se faire ressentir.

Concernant le choix du traitement de première intention l'efficacité clinique entre les classes ne diffère que très peu, les ISRS ou IRSNa ou les autres AD (miansérine et mirtazapine) seront recommandés du fait de leur meilleure tolérance dans les épisodes dépressifs modérés à sévères.

En deuxième intention, ce sont les AD imipraminiques qui sont recommandés car ils possèdent un profil d'effets indésirables (EI) et de contre-indications plus important (effet anticholinergique, événement cardiaque...).

En troisième intention, on utilisera la tianeptine et l'aglomélatine car ils présentent respectivement un risque d'abus et de dépendance et une toxicité hépatique importante.

En dernier recours et après échec des autres alternatives thérapeutiques, les IMAO seront utilisés car ils présentent de nombreux EI et interactions médicamenteuses. Sa mise en place se fera sur prescription d'un spécialiste [34 ; 42].

III. Corrélation entre le diabète de type 2 et la dépression majeure.

A. Épidémiologie

Depuis quelques années, de nombreuses études épidémiologiques ont vu le jour et suggèrent qu'il y aurait un lien étroit entre le diabète et la dépression majeure. Actuellement, il existerait un risque deux à trois fois plus élevé de développer un syndrome dépressif chez les personnes atteintes de DT2 (comparé à des personnes non diabétiques) [43 ; 44]. Il semblerait que cette relation diabète/dépression soit avérée quelque soit le type de diabète [45]. En effet celle-ci est aussi documentée pour le DT1, ce qui laisse supposer une mécanistique sous-jacente similaire faisant intervenir des dénominateurs communs : notamment les complications qui peuvent être très invalidantes pour le patient [46].

En 2015, une méta-analyse a été réalisée sur 20 publications répondant à de nombreux critères de sélection. Celle-ci a alors étudié la possible réduction de l'incidence de la dépression dans une population avec un risque réduit de diabète. Les résultats mettent en lumière le fait qu'une réduction de la prévalence du DT2 induirait une baisse de la prévalence de la dépression [47].

La relation réciproque est moins documentée mais existe également. Certaines études montrent qu'il existe un risque multiplié par 1,6 de développer un DT2 pour une personne souffrant d'un épisode dépressif majeur [48]. Ce risque s'expliquerait par une hygiène de vie dégradée dont une mauvaise alimentation associée à une sédentarité accrue consécutive à une perte d'intérêt de vivre rencontrée chez le sujet dépressif qui entraînerait une prise de poids avec un risque d'apparition d'intolérance au glucose voire de DT2 avéré [49]. De plus, certains traitements de la dépression peuvent être orexigènes et favoriser cette prise de poids.

Ces données traduisent donc l'existence d'un lien entre ce trouble métabolique et psychiatrique dont les mécanismes restent encore hypothétiques et à l'étude.

B. Etiologies et hypothèses mécanistiques de ce lien

1. Hypothèse inflammatoire

a) Rôle dans le diabète de type 2

Dans le DT2, l'hyperinsulinisme secondaire et l'hyperglycémie peuvent entraîner un effet pro-inflammatoire par activation de différents processus comme :

- La voie Nf-kB,
- La production d'espèce réactive oxygénée entraînant des cassures dans l'ADN,
- Une augmentation de l'expression TLR-2 et TLR-4,
- La production de cytokines pro-inflammatoires [50].

Cet état pro-inflammatoire peut aussi être lié à l'obésité qui est fréquemment associé au DT2. En effet, une masse grasseuse importante augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'IL-6 par les adipocytes ce qui participe à l'insulinorésistance [51]. De plus, il semblerait qu'un taux élevé de cytokines entraînent l'apoptose des cellules bêta pancréatiques ce qui potentialise le risque d'insulinorésistance et donc d'apparition du DT2 [52].

Plus récemment, le rôle de l'inflammasome NLRP3 a été mis en évidence dans l'apparition du syndrome métabolique chez le sujet obèse ce qui fortifie l'idée d'une relation étroite entre l'obésité, l'inflammation et le DT2 [53].

b) Rôle dans la dépression majeure

Des études ont montré des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6 et TNF-alpha chez le patient dépressif. Ces cytokines pourraient renforcer l'apparition d'un syndrome dépressif par leurs interactions au niveau central sur différentes voies.

En particulier, il a été montré que les cytokines influencent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en augmentant la libération de CRH qui contribue à l'hypercortisolémie et augmente le stress oxydatif dans le cerveau. Il est également intéressant de noter que l'activation de ces processus pro-inflammatoires détourne la voie de synthèse de la sérotonine (5-HT) au profit de la voie tryptophane-kynurénine entraînant ainsi une réduction de la production de cette monoamine et donc un état dépressif [54].

On observe aussi une modification de la voie glutaminergique avec une neuro-dégénérescence au niveau de l'hippocampe et du cortex pré frontal comme rencontrée chez le patient dépressif chronique. Enfin, il s'avère que les processus inflammatoires favorisent la recapture des monoamines et donc la diminution de leurs neurotransmissions [55 ; 56].

→ Il semblerait donc que les cytokines aient un rôle dans la mécanistique de mise en place de la symptomatologie de la DM.

c) En conclusion

Il est donc compréhensible que ces changements biochimiques notamment l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires chez le patient DT2 puissent entraîner une activation des voies au niveau central conduisant à la réduction de la neurotransmission 5-HT et ainsi au développement d'un syndrome dépressif. La réciproque étant aussi possible d'autant plus si le patient a une obésité associée : La présence des cytokines pro-inflammatoires peut être à l'origine d'une insulino-résistance progressive chez le patient atteint de DM.

Des études épidémiologiques appuient l'idée que l'immunité soit proposée comme mécanisme possible par lequel le DT2 et la DM pourraient se mettre en place, voir se maintenir, à la suite d'un stress chronique provoquant l'augmentation des concentrations de cytokines inflammatoires [57].

Toutefois, ceci reste encore une hypothèse qui nécessite un approfondissement des recherches avec une potentielle prise en compte de l'inflammation dans l'élaboration des futurs traitements. En effet, la réduction de l'inflammation impliquée dans la pathogenèse de

ces deux pathologies pourrait améliorer à la fois le contrôle glycémique et les symptômes dépressifs simultanément chez ces patients. Des approches anti-inflammatoires pourraient donc voir le jour dans la prise en charge du DT2 et de la DM [58].

2. Le stress oxydatif

C'est un processus physiopathologique qui est caractérisé par la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dû à une dérégulation spécifique des enzymes redox. Ce mécanisme est connu pour être souvent associé au syndrome dépressif autant chez l'humain que l'animal [59]. Le stress oxydatif entraînerait une activation de l'inflammation et une augmentation de l'oxydation des neurotransmetteurs monoaminergiques expliquant une partie de la mise en place de la symptomatologie dépressive [60 ; 61].

Dans le DT2, le stress oxydatif participe à des processus vitaux comme l'homéostasie du glucose. L'hyperglycémie induit une augmentation du stress oxydatif par le biais de processus biochimiques. Ceci aura pour conséquence d'augmenter la production de radicaux libres et de diminuer les enzymes antioxydantes ce qui provoqueraient une insulino-résistance par le biais d'une activation de sérine thréonine kinases responsable de l'inhibition des récepteurs à l'insuline [62].

Le déséquilibre entre la formation de ROS et le système antioxydant peut entraîner plusieurs altérations pathologiques et ces changements se manifestent principalement dans les pathologies chroniques telles que le DT2 et le trouble dépressif. Bien que peu d'études aient évalué la relation entre le stress oxydatif lorsque le DT2 et la DM sont présents chez le même patient, le stress oxydatif peut être le facteur clé dans le déclenchement de cette comorbidité.

3. Dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)

Des anomalies au niveau de l'axe HHS ont été mises en lumière dans la DM incluant une sécrétion accrue de cortisol et de CRH. Or, nous savons que l'hypercortisolémie chronique conduit à :

- L'accumulation de graisse abdominale en favorisant la redistribution des graisses et donc la libération de cytokines pro-inflammatoires comme la leptine, qui active l'axe HHS et la résistine qui contribue avec le cortisol à la mise en place de l'insulinorésistance [63],
- Une activation de la lipolyse libérant des acides gras qui peuvent induire une insulinorésistance par entravation des cellules bêta pancréatiques [64],
- Une perturbation de la neurogénèse de l'hypocampe, région impliquée à la fois dans le DT2 et la DM [65].

→ L'hypercortisolémie est donc un facteur commun pouvant expliquer le lien qui existerait entre le DT2 et la DM. Il est à noter que cet effet semble être potentialisé par le stress. La dépression engendrerait donc une altération du rétrocontrôle inhibiteur des systèmes hormonaux dont celui de l'axe HHS ce qui entraîne une élévation chronique du cortisol pouvant générer un trouble métabolique tel que le DT2. Toutefois tout ceci reste hypothétique car cette élévation n'est pas simple à mettre en évidence puisqu'une standardisation des marqueurs de mesure reste compliquée [66].

4. L'insuline

Depuis quelques années, il a été mis en lumière que l'insuline aurait une action pharmacologique au niveau du système nerveux central. Une étude récente montre l'existence d'une production cérébrale d'insuline au sein du plexus-choroïdes renforçant l'idée d'une action centrale de cette hormone périphérique [67].

Plusieurs études ont essayé de démontrer l'impact de l'insuline au niveau cérébral et il semblerait qu'elle présente effectivement un rôle dans la régulation des comportements émotionnels. En particulier, l'insuline exercerait des effets pro-cognitifs qui permettraient de corriger les troubles de la mémoire présents dans un syndrome dépressif. En effet, il a été montré qu'une inactivation génétique des récepteurs à l'insuline spécifiquement dans les neurones entraînait une altération du comportement avec un phénotype pro-dépressif et une augmentation de l'état anxieux des souris tout au long de leur vie [68].

D'autres études ont appuyé cette idée puisqu'il a été rapporté que la suppression du récepteur à l'insuline au sein de l'hypothalamus et de l'hippocampe entraîne des troubles cognitifs et émotionnels [69 ; 70].

Au contraire, une étude récente révèle que l'injection intra-nasale d'insuline exerce des effets anxiolytiques tandis que cet effet est perdu chez les souris privées du récepteur à l'insuline spécifiquement dans les neurones sérotoninergiques. Cette étude met donc en lumière le lien entre la signalisation à l'insuline, le système sérotoninergique central et les comportements émotionnels [71]. De manière intéressante, cette étude montre que les effets bénéfiques de l'insuline sur l'état anxieux sont perdus chez des souris rendues insulino-résistantes suite à l'exposition chronique à un régime alimentaire diabétogène.

Une association positive entre la DM et l'insulino-résistance semble donc exister ce qui renforce le lien biologique entre ces deux pathologies. En effet, il semblerait que l'insuline ait un rôle dans la régulation de l'humeur et des émotions de manière positive. A contrario, une insulino-résistance s'accompagne d'une augmentation de l'anxiété accompagnée de certaines caractéristiques rencontrées dans un phénotype anxio/dépressif [72].

5. Conclusion

Différents facteurs semblent donc intervenir dans le lien entre le diabète et la dépression. En effet, les hypothèses semblent liées entre elles et tentent d'expliquer par le biais d'une origine multifactorielle la cause du risque d'augmentation du développement d'un épisode dépressif majeur chez le patient diabétique.

Toutefois les mécanismes proposés restent hypothétiques et de nombreuses autres étiologies naissent sans qu'aucune ne soient encore complètement admises. L'étude du rôle de l'insuline et les mesures de son impact au niveau cérébral restent difficiles à mettre en œuvre. Bien qu'il semble exister une corrélation entre ces deux pathologies, des recherches à grande échelle sont nécessaires pour mettre en évidence une étiologie et des mécanismes physiopathologiques communs.

C. Conséquences de ce lien

Il est important de s'intéresser à cette comorbidité car l'association de ces deux pathologies semble être un mauvais indicateur de santé. En effet, on observe une augmentation des problèmes médicaux avec une plus grande utilisation des supports de soins de santé et une plus grande incapacité fonctionnelle. De plus, il semblerait que ces deux pathologies aient un effet synergique dans l'augmentation du risque de mortalité par complications microvasculaires ou macrovasculaires et celles-ci, augmenteraient avec la gravité de l'épisode dépressif [73 ; 74]. Il s'avère que cela soit lié à des facteurs psychocomportementaux et physiopathologiques car la dépression induit une diminution de la motivation à maintenir des comportements limitant l'impact du diabète comme un régime alimentaire et l'exercice adapté. La dépression est donc largement sous diagnostiquée chez le patient diabétique car ce changement d'humeur est souvent considéré comme secondaire à la maladie et donc « normalisé ». Ces pathologies peuvent avoir une symptomatologie commune ce qui engendre une confusion des pathologies. En effet, les symptômes de la dépression peuvent être attribués au diabète : fatigue, perte de poids, ralentissement psychomoteur, diminution de la libido. Devant un tel profil, le professionnel de santé doit rester vigilant afin de permettre une prise en charge rapide de la dépression.

Ces pathologies ayant de nombreux points communs physiopathologiques, des théories de prise en charge par un même principe actif naissent. Bien que dans le cadre de la dépression, les AD sont le traitement de référence, une inefficacité pharmacologique et une résistance au traitement de par la présence de nombreux effets indésirables est à déplorer. Certaines études ont alors testé le système insulinique comme nouvelle cible thérapeutique [75 ; 76].

En effet, de par l'étroite corrélation de ces deux pathologies et l'influence de l'insuline sur le système sérotoninergique, l'hypothèse d'une action antidépressive des antidiabétiques oraux a été soulevée [77]. Les résultats de ces analyses restent toutefois encore théoriques car les études ont généré des résultats différents, parfois contradictoires. En effet, l'insuline par voie intranasale a montré des résultats probants en atténuant la réponse de l'axe HHS au stress psychosocial et en améliorant le sentiment de bien-être et de confiance en soi par rapport au groupe placebo chez l'humain [78]. Cependant, d'autres études réalisées en double aveugle n'ont pas permis de mettre en évidence de différences entre les deux groupes [79].

D'autres analyses sur l'effet de la metformine, des agonistes des récepteurs GLP-1 et des agonistes des récepteurs de PPARgamma ont aussi été réalisées et ont montré les mêmes résultats contradictoires [80 ; 81 ; 82 ; 83 ; 84 ; 85]. Ces résultats sont dus à des paramètres d'analyses différents. En effet, la gravité de la dépression doit être prise en compte car sur des troubles mineurs, même les AD n'ont pas totalement démontré une grande efficacité. Il n'est donc pas surprenant que ces études rapportent des résultats négatifs. En réalité, les résultats obtenus restent des succès limités dans leurs effets sur la dépression. Même si les agonistes des récepteurs de PPARgamma sont les médicaments ayant suscités le plus d'études, les résultats restent équivoques.

➔ En conclusion, le DT2 et la DM semblent être liés étroitement par plusieurs processus encore à l'étude de nos jours. Le rôle de l'insuline au niveau du système nerveux centrale reste floue et nécessite un approfondissement analytique surtout concernant son rôle dans le comportement anxiodépressif. Ces connaissances permettraient de mieux comprendre cette relation et de potentiellement en améliorer la prise en charge et d'en limiter les complications.

DEUXIEME PARTIE :

Travaux personnels

Introduction

Cette deuxième partie se rapporte aux résultats de mes travaux réalisés au sein du centre de recherches sur la cognition animale (CRCA, CNRS UMR5169) dans le cadre de mon stage de Master 1. A cette occasion, j'ai réalisé durant l'été 2019, un premier travail de recherche portant sur l'étude de l'influence du diabète de type (DT2) 2 sur le comportement de type dépressif chez la souris. Cette étude a eu pour but de confirmer les données épidémiologiques concernant la relation entre le DT2 et la DM chez des souris soumises à différents régimes alimentaires (standard ou diabétogène de type High Fat Diet ; HFD). Les résultats obtenus semblent bien mettre en évidence l'existence d'une telle relation par la détection de certains symptômes spécifiques de la dépression comme l'incurie, la perte de sociabilité, les perturbations cognitives chez les souris nourries de manière prolongée avec un régime diabétogène. Toutefois, la poursuite de cette étude doit être envisagée car malgré une validation du modèle par des tests métaboliques et comportementaux, la mise en évidence de certains symptômes de la dépression comme l'anxiété restent à discuter.

C'est à partir de cette étude réalisée chez le rongeur qu'est née l'idée de cette thèse afin de vérifier chez l'humain la pertinence des résultats précédemment obtenus en laboratoire. Deux questionnaires ont alors été élaborés afin de réaliser deux groupes d'étude : un groupe avec des patients atteints de DT2 ([Annexe 2](#)) et un groupe contrôle ([Annexe 1](#)) dans le but de comparer les résultats obtenus. En fonction du questionnaire, plusieurs facteurs ont été étudiés comme le sexe, l'âge, la situation conjugale et professionnelle, le traitement chronique, les règles hygiéno-diététiques, les pathologies et complications associées. Ces questionnaires avaient pour objectifs de déterminer la sévérité de l'éventuel syndrome dépressif présent chez les patients du groupe « contrôle » et ceux du groupe « diabétiques » via l'auto-questionnaire de Beck.

I. Première étude de 2019 sur l'animal

A. Lien de causalité : Etudes chez l'animal

Lors d'une étude préclinique publiée en 2019 réalisée sur des souris soumises à un régime HFD, il a été montré que ces animaux développant un DT2, présentaient un taux circulant d'acides aminés à chaîne ramifiée (BCAAs) important.

Les BCAAs sont connus pour diminuer l'apport de tryptophane dans le cerveau qui est l'acide aminé essentiel à la synthèse de la 5-HT. En accord avec ces données, les auteurs ont mis en évidence un déficit d'activité du système sérotoninergique (diminution de l'activité électrique neuronale et de la libération de la 5-HT dans l'hippocampe) comparé à des souris nourries avec un régime standard, non diabétogène [86]. Cette diminution d'activité engendre un fort niveau d'anxiété, un des symptômes précoces de la dépression [87].

B. Objectifs du projet

Afin de poursuivre l'étude entre ces deux pathologies, des paramètres neurocomportementaux ont été mesurés ainsi que des paramètres métaboliques visant à valider l'influence délétère du régime HFD sur l'homéostasie glucidique. La particularité de cette étude repose sur le fait que les animaux testés sont nés de pères (pas de mères) diabétiques (3^{ème} génération). Une batterie de tests comportementaux a été utilisée afin d'identifier d'éventuelles différences comportementales tandis que des mesures physiologiques de glycémie et d'insulinémie ont été réalisées pour caractériser les différences entre les groupes d'animaux sur le plan métabolique.

C. Matériels et Méthodes

1. Animaux et régimes alimentaires

Lors de cette étude, des souris mâles de fond C57B6 ont été utilisées. Celles-ci sont issues de la troisième génération d'animaux (F3) âgées d'environ 8 mois au moment de la réalisation des études métaboliques et comportementales. Ces animaux ont été séparés en deux groupes expérimentaux, un groupe nourri avec un régime standard (composition en %kcal : Prot 26, Gluc 60, Lip 3) et un groupe exposé à un régime hyperlipidique pendant 16 semaines (composition en %kcal : Prot 20, Gluc 35, Lip 45). Les souris ont été placées seules dans des cages au sein de l'animalerie du Centre de Recherches sur la Cognition Animale. Elles avaient un accès illimité à l'eau et à la nourriture et été soumises à un rythme circadien non inversé 12h/12h.

Les tests métaboliques et comportementaux décrits ci-dessous ont été réalisés suite à une mise en place au préalable d'une habitude au sein de la salle d'expérimentation pendant 1h afin de ne pas être soumis aux éventuels biais liés au nouvel environnement comme la luminosité, la température ou le bruit ambiant. Par ailleurs, chaque souris a suivi une batterie de tests comportementaux dans un ordre précis présentant une valence émotionnelle croissante afin d'éviter toute influence d'un test sur le(s) suivant(s) : OF (Open field), OL (Open localisation), ST (Splash test), EPM (Elevate plus maze), Social et NSF (Novelty suppressed feeding).

2. Traitements pharmacologiques.

Le **8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (DPAT)** et le métachlorophénylpipérazine (**mCPP**), respectivement agoniste sélectif des récepteurs 5HT1A et non sélectif des récepteurs 5HT2 ont été utilisés en injection intrapéritonéale lors d'un test de tolérance au glucose à raison aux doses de 0,3 et 5 mg/kg. Suivant les propriétés de solubilité de cette molécule, celle-ci a été préparée dans une solution d'eau distillée. Le groupe contrôle quant à lui, ne recevait que le véhicule de cette solution : l'eau distillée.

3. Analyses métaboliques

a) L'index HOMA IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance)

$$HOMA IR = \frac{\text{glycémie basale (t = 0)} \times \text{insulinémie basale (t = 0)}}{405}$$

L'index HOMA IR est un modèle mathématique calculé à partir de la formule ci-dessus et qui permet d'estimer le degré d'insulinorésistance des cellules B du pancréas à partir des taux à jeun de glucose et d'insuline.

b) Test de Tolérance au glucose (Intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT)

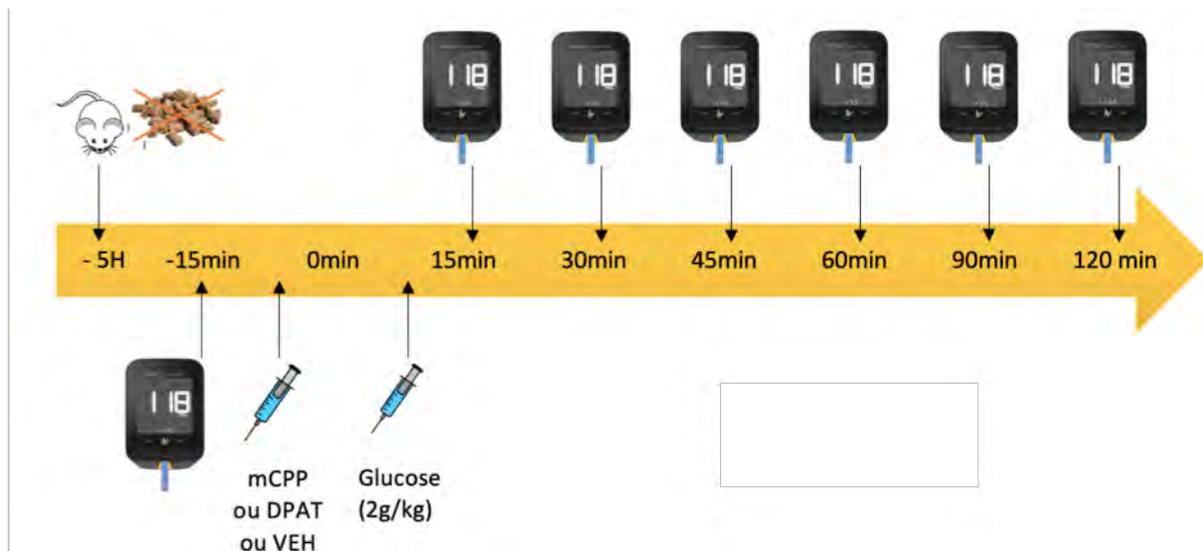


Figure 3 : Protocole du test de tolérance au glucose

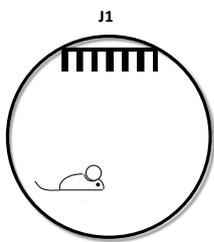
Afin de réaliser ce test, nous avons préalablement mit les souris à jeun pendant 5h (9h-14h) en les transférant dans des cages avec de la sciure propre mais sans nourriture. Après cette période, les souris ont été pesées individuellement afin de pouvoir déterminer le volume de glucose à administrer pour atteindre une dose de 2g/kg. Suite à l'habilitation, une mesure de glycémie basale (t=0) a été réalisée après coupure d'un bout de queue. Une gouttelette de sang (<5 µL) a été déposée sur une bandelette réactive (Accu-Check Performa, Roche Diabète Care) du glucomètre. Entre les temps [0 minutes, 15 minutes], l'administration d'une charge

de glucose a été réalisée par voie intrapéritonéale (I.P.) suivie d'une mesure de glycémie à différents temps t=15, t=30, t=45, t=60, t=90 et t=120 minutes après injection.

Ce test a été utilisé afin d'évaluer la capacité de l'organisme à faire réguler l'hyperglycémie induite par l'administration de glucose. Un prélèvement sanguin a été effectué aux temps t=0 et t=15 minutes de manière à réaliser une analyse des taux d'insuline plasmatique (en ng/ml).

4. Analyses comportementales

a) Test de champ ouvert (Open Field, OF) : Test de locomotion et d'anxiété



Durant ce test, la souris a été placée au centre d'une arène circulaire opaque de 40 cm de diamètre et éclairée uniformément dans laquelle elle était libre de circuler durant 10 minutes. La mesure de différents paramètres comme la vitesse, la distance parcourue, le temps passé au centre, à la périphérie ainsi que le nombre d'entrées dans ces deux zones a été réalisée à l'aide du logiciel Noldus Ethovision (Ethovision, Pays-Bas). Une diminution du temps passé au centre ainsi que le nombre d'entrées dans cette zone reflètent un comportement anxieux.

Figure 4 : Protocole du test du champs ouvert

b) Test de localisation d'objet (Object Location, OL) : Test de mémoire

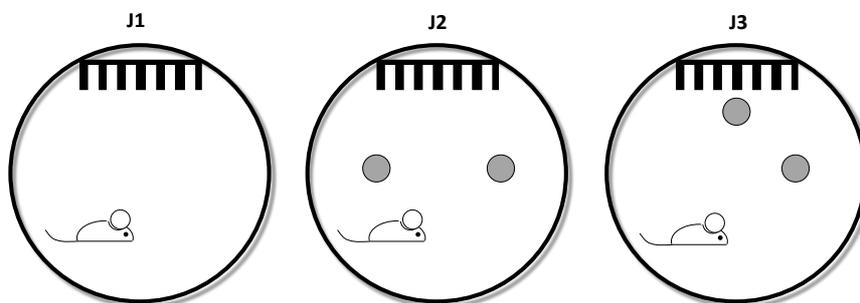


Figure 5 : Protocole du test de Localisation d'Objet

Au cours de ce test, la mémoire spatiale des souris a été appréhendée selon le protocole suivant :

- Jour 1 (J1), les souris ont été placées dans une arène circulaire avec un repère spatial afin que celles-ci s'y habituent (cette partie a donc été réalisée en même temps que le test de champ ouvert OF).
- Lors du deuxième jour (J2), les souris ont été replacées dans l'arène avec deux objets identiques. Le temps passé à explorer chaque objet a été mesuré afin de vérifier que les souris ne présentaient pas de préférence pour l'un d'entre eux (50/50).
- Enfin le troisième jour (J3), c'est le jour du test, les souris ont été placées dans les mêmes conditions mais un objet a été changé de place. Si la souris se rappelle de la localisation antérieure de l'objet, celle-ci va considérer l'objet déplacé comme un nouvel objet et va donc passer plus de temps à l'explorer. Une préférence pour l'objet déplacé reflète ainsi le fait que l'animal se rappelle de la position des objets présentés la veille.

c) *Test du labyrinthe en croix surélevé (EPM) : Test d'anxiété*

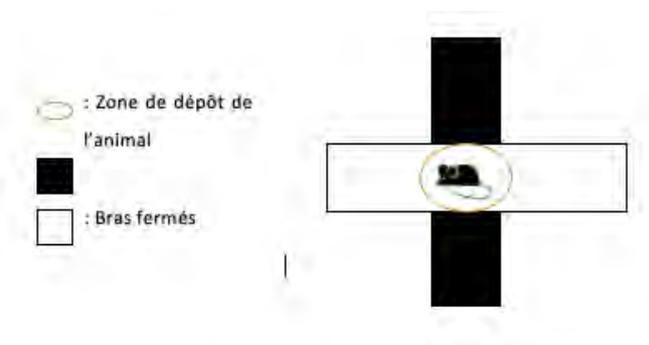


Figure 6 : Protocole du labyrinthe en croix surélevé

Ce test a été utilisé pour étudier le comportement anxieux de la souris face au vide. Pour cela, un dispositif en croix composé de 4 bras de 50 centimètres de long et de 10 centimètres de large qui se font face a été utilisé. Deux de ces bras opposés vont avoir la particularité d'être cloisonnés par deux murs de 40 cm de haut. Ils seront alors nommés « bras fermés » (BF). Les deux autres bras seront totalement dépourvus de cloison de telle sorte qu'ils constituent pour la souris une zone aversive et anxiogène. Ils représenteront les « bras ouverts » (BO). Lors de ce test, la souris est positionnée au centre des 4 bras, puis elle est libre d'explorer cet environnement pendant 5 minutes. Le temps passé dans les BF ou BO est alors analysé.

Une souris « normale » passe plus de temps dans les BF, cela montre un comportement anxigène face au BO qui ne sont pas sécurisant pour la souris.

d) Splash test (SP) ou Test d'éclaboussure: Test d'incurie

Ce test a été réalisé pendant 5 minutes. Après avoir aspergé le pelage de l'animal d'une solution de sucrose à 10 %, le temps de toilettage a été mesuré, par un unique expérimentateur. Ce temps est utilisé comme index de la capacité des souris à prendre soin de leur pelage. Les rongeurs étant très attirés par la nouveauté, l'exploration d'un nouvel environnement pourrait constituer un biais dans cette expérimentation. Pour éviter cela, la mesure du temps de toilettage est réalisée dans la cage d'hébergement de l'animal, environnement qui lui est familier.

e) Test de Crawley : Test de sociabilité

Ce test a été réalisé sur deux jours dans une l'arène rectangulaire transparente formée de trois compartiments communiquant entre eux par de simples portes. Dans les deux compartiments latéraux, une cage de confinement métallique a été positionnée afin de pouvoir établir le protocole suivant :

- Le jour 1 (J1) a permis d'habituer la souris à l'arène. Celle-ci a été déposée dans le compartiment central et a pu circuler librement dans les trois zones afin de se familiariser avec le milieu.
- Le jour 2 (J2) est le jour de sociabilité à proprement parlé. Une nouvelle souris a été positionnée dans une des deux cages afin de créer la nouveauté. La souris soumise au test a de nouveau été placée dans la zone centrale de l'arène et a pu librement circuler pendant 10 minutes. La mesure du temps de contact est alors réalisée à l'aide du logiciel Noldus Ethovision (Ethovision, Pays-Bas).

Grâce à ce test, il est possible de déterminer le taux de sociabilité d'une souris.

f) *Test d'alimentation supprimée par la nouveauté (Novelty suppressed feeding, NSF) : Test d'anxiété*

Tout d'abord les animaux ont été mis à jeun 24h avant le test. Ensuite le test a été réalisé dans une nouvelle cage qui contient en son centre une région fortement éclairée (et donc anxiogène pour les souris) sur laquelle un pellet de nourriture a été placé.

Le paramètre mesuré était la latence à aller se nourrir. Plus cette latence est importante plus la souris est anxieuse. Si la souris ne s'alimenta pas, l'expérimentation était arrêtée au bout de 10 minutes (cut-off). A la suite de cette phase de test, la souris était placée individuellement dans sa cage d'origine (environnement familier) avec une croquette au préalable pesée afin de déterminer la prise alimentaire de l'animal pendant 5 min dans un environnement non stressant. Cette mesure permet de vérifier que les modifications éventuelles de latence à aller se nourrir n'étaient pas liées à des modifications du niveau de faim des animaux.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.0a (GraphPad Software Inc). Dans la plupart des cas, la normalité de la répartition (Test d'Agustino et Pearson) de chaque échantillon a été testée afin de réaliser un test adapté, c'est à dire un T-test (paramétrique) ou un Mann-Whitney (non paramétrique). Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

D. Résultats

1. Validation du modèle de souris exposées au régime hyperlipidique « High Fat Diet » ou HFD

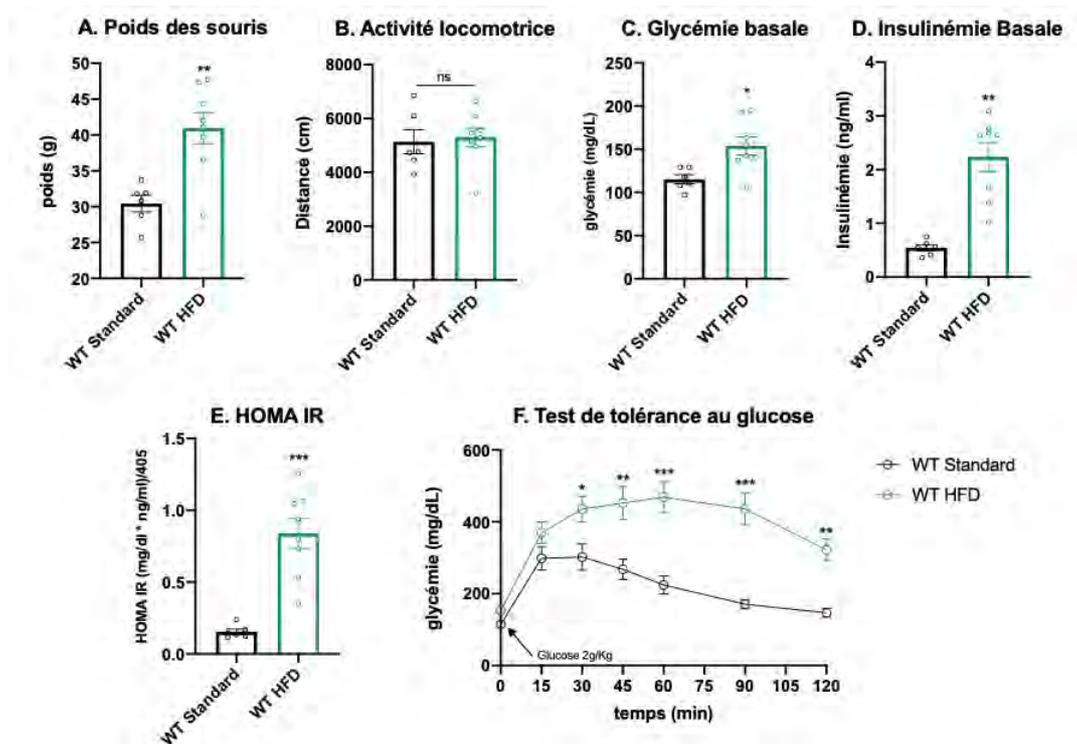


Figure 7 : Un régime HFD chez des souris sauvages (wild-types, WT) induit des troubles de l'homéostasie glucidique. Mesure du poids des souris après 16 semaine d'exposition au régime standard (contrôle) ou HFD (A). Mesure de la distance parcourue lors du test de champ ouvert sur une période de 10 minutes (B). Mesure de glycémie basale (t0) dans les deux groupes de souris (C). Dosage des taux plasmatiques d'insuline dans les groupes de souris (t0) (D). Calcul de la résistance insulinémique avec l'équation HOMA IR (E). Evolution de la glycémie au cours du temps lors d'un test de tolérance au glucose réalisé sur une durée de 120 minutes avec injection intrapéritonéale d'une solution concentrée de glucose (2g/kg) entre les temps t 0 et t=15 minutes (F). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. WT Standard n = 6. WT HFD n = 8. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ et *** $p < 0,0001$: significativement différent des souris WT Standard (contrôle). ns : non significatif.

Après 16 semaines passées à consommer un régime standard ou HFD selon les groupes, les souris ont été pesées. Le régime HFD, de par son apport important en lipide, a induit une

augmentation importante du poids de l'animal comparé aux souris nourries avec le régime standard (Figure 7.A). Un test de champs ouvert a ensuite été réalisé afin de déterminer l'impact du régime HFD sur la locomotion des animaux. Les résultats montrent que les souris des 2 groupes expérimentaux restent en activité car la différence de distance parcourue pendant 10 minutes n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes de souris (T-test, $p < 0,7779$) (Figure 7.B). Lors du test de tolérance au glucose, une mesure de glycémie basale (t_0) a été réalisée afin de mettre en évidence une éventuelle perturbation et de montrer que le modèle utilisé était bien représentatif d'un patient atteint de DT2. Dans le groupe HFD, une augmentation de la glycémie basale peut être identifiée par rapport au groupe contrôle (Figure 7.C). Lors du même test, un prélèvement sanguin a été réalisé afin de déterminer l'insulinémie basale. Celle-ci se retrouve en concentration plus élevée dans le sang pour le groupe HFD (Figure 7.D). De plus, grâce à l'équation HOMA IR, il a été mis en évidence une résistance à l'insuline chez les souris WT HFD (Figure 7.E). Après avoir validé le modèle de souris HFD, un test de tolérance au glucose a été réalisé. Suite à l'injection d'une « surcharge » en glucose, une différence significative a été observée sur la régulation de la glycémie au cours du temps (t_{30} , t_{45} , t_{60} , t_{90} et t_{120} minutes ; Figure 7.F)

2. Résultats des analyses comportementales

a) Symptômes anxieux

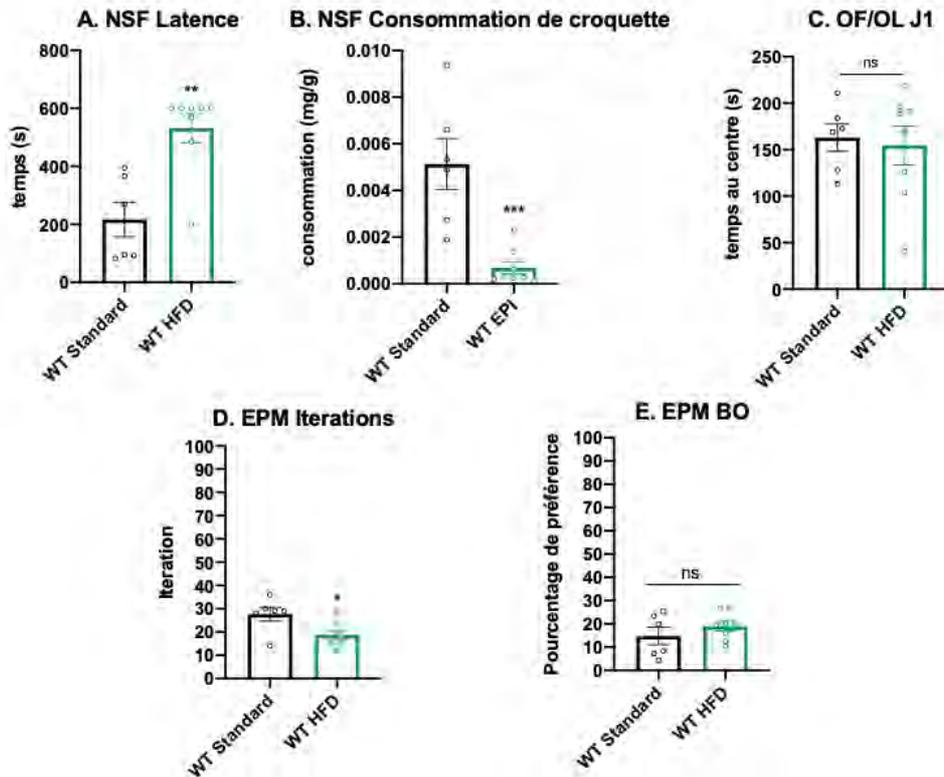


Figure 8 : Le niveau d'anxiété n'est pas modifié chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard. Mesure de la latence à se nourrir dans une nouvelle arène 24h après une période de jeun (test d'alimentation supprimée par la nouveauté) (A). Calcul de la consommation de croquette (mg) dans la cage d'élevage par gramme de souris suite au NSF (B). Mesure du temps passé au centre d'une l'arène circulaire au cours du test de champ ouvert durant 10 minutes (C). Comptabilisation du nombre d'entrées dans les bras ouverts (D). Détermination du pourcentage de temps passé dans les bras ouverts (E). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. WT Standard n = 6. WT HFD n = 8. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ et *** $p < 0,0001$: significativement différent des souris WT Standard (contrôle). ns : non significatif.

Le comportement anxieux est l'un des symptômes majeurs de la dépression qui apparaît de manière très précoce. Pour mettre en évidence d'éventuels changements du niveau d'anxiété chez les souris des différents groupes, plusieurs tests ont été réalisés. A l'aide du NSF, une mesure de la latence à aller se nourrir dans un compartiment anxiogène a été réalisée suite à la mise à jeun des animaux pendant 24h. Les souris soumises au régime HFD ont mis plus de

temps à aller se nourrir comparé au groupe contrôle (Figure 8.A). Ceci pourrait être le signe d'une anxiété accrue mais un test complémentaire a été réalisé. En effet, à l'issue de ce test les souris ont été placées dans leur cage d'élevage (compartiment non-anxiogène) pendant 5 minutes et un pellet de nourriture leur a été proposé. La consommation de croquette a été calculée dans les deux groupes dans la cage d'élevage pendant 5 minutes pour évaluer le « niveau de faim » des animaux et s'assurer que le changement éventuel de latence à aller se nourrir ne sont pas liés à des différences de « faim » entre les 2 groupes expérimentaux. Les souris nourries avec le régime HFD ont une consommation significativement plus basse de nourriture que des souris contrôles suggérant que les souris HFD présentent un niveau de faim plus faible (Figure 8.B). Ceci représente un biais vis-à-vis du test comportemental réalisé. En effet, dans ces conditions, nous ne pouvons pas savoir si l'augmentation de la latence à aller se nourrir est liée à une augmentation de l'anxiété ou à une diminution de la faim des souris HFD. L'expérience suivante a consisté à mesurer le temps que la souris passe au centre de l'arène (un compartiment anxio-gène) après l'avoir placée à l'intérieur de cette arène circulaire pendant dix minutes (OF). Le résultat montre qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes (t-tests, $p < 0,7636$) (Figure 8.C). Un dernier test a été réalisé : le test du labyrinthe en croix surélevé ou EPM. Lors de ce test, le temps passé dans chacun des types de bras a été mesuré. Pour le groupe HFD, on remarque que le nombre de fois où la souris est allée dans les BO est plus faible que le groupe contrôle (Figure 8.D). Toutefois, il n'y a aucune différence en ce qui concerne le temps passé dans chaque bras entre les deux groupes (t-test, $p < 3171$) (Figure 8.E). L'ensemble de ces résultats met en lumière une absence de phénotype anxieux chez les souris diabétiques.

b) Incurie et sociabilité

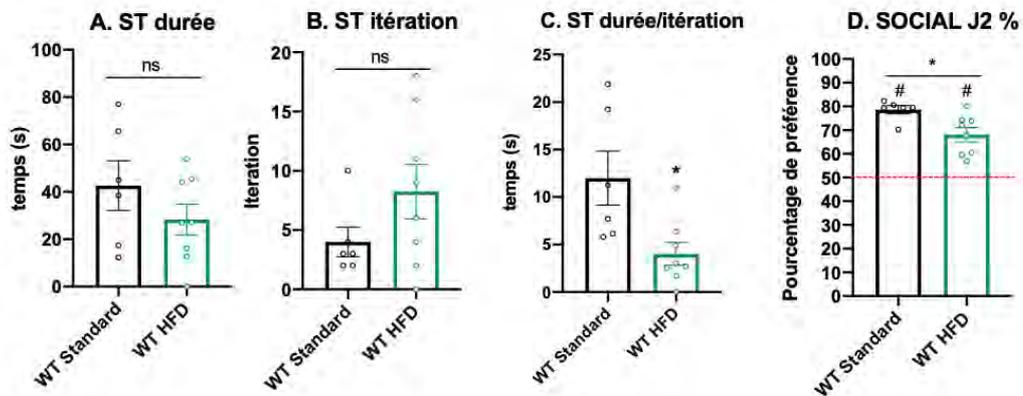


Figure 9 : L'incurie et la sociabilité sont impactées chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard. Mesure du temps de toilettage sur 5 minutes lors du test d'éclaboussures ou Splash Test (A). Mesure de la fréquence de toilettage (B). Ratio de la durée de toilettage sur le nombre de toilettage (C). Jour 2 du Social avec mesure du temps passé avec la nouvelle souris disposée dans une des cages circulaires (D). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. WT Standard n = 6. WT HFD n = 8. * $p < 0,05$: significativement différent des souris WT Standard (contrôle). ns : non significatif.

L'incurie et la sociabilité sont deux autres symptômes très fréquents dans la dépression majeure. Il a alors été réalisé plusieurs tests afin de déterminer si les souris nourries avec un régime HFD présentaient un problème de négligence corporelle (incurie). Pour cela, nous avons utilisé de test d'éclaboussures qui permet de mettre en évidence une modification de l'incurie. Pour ce qui est de la durée totale de toilettage et de sa fréquence, la différence entre les deux groupes est non significative (T-test, durée : $p < 0,2456$, itération : $p < 0,1648$) (Figure 9.A et 9.B). Suite à cela, un ratio a été calculé afin de déterminer le temps passé à faire une toilette pour chacune des souris des différents groupes. Pour les souris sous régime HFD, le temps passé à se toiletter est diminué de manière significative comparé au groupe contrôle sous régime standard (Figure 9.C). Un test de sociabilité a enfin été réalisé pour mettre en évidence un des symptômes le plus invalidant de la dépression majeure. La souris a été placée dans une arène et soumise à un choix : un compartiment vide ou un compartiment dans lequel une souris inconnue a été placée. Les résultats montrent que les deux groupes de souris préfèrent le compartiment avec la nouvelle souris à l'intérieur, toutefois, une différence entre les deux groupes est visible a été observée entre les groupes.

En effet, les souris soumises au régime HFD ont une diminution de préférence vis-à-vis du compartiment contenant la nouvelle souris, ce qui traduit une perturbation du comportement social (Figure 9.D).

c) Mémoire

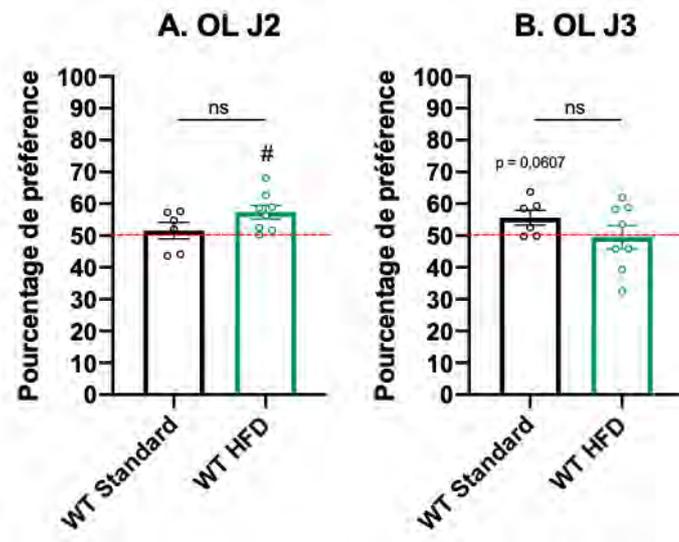


Figure 10 : Les performances mnésiques sont impactées chez les souris HFD comparé aux souris sous régime standard. Jour 2 de l'OL : Mesure du pourcentage de préférence pour les 2 objets dans les deux groupes de souris pendant 10 minutes suite à une familiarisation de l'arène réalisée le jour 1 (A). Mesure du pourcentage de préférence d'objet pendant 10 minutes après avoir déplacé un des deux objets dans la même arène pendant 10 minutes (B). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. WT Standard n = 6. WT HFD n = 8. # : significativement différent de la valeur « chance » fixée à 50 %. ns : non significatif.

La mémoire est également connue pour être perturbée chez des patients déprimés notamment en raison de leur perte d'intérêt et/ou de leur diminution de capacité de concentration. Afin de mesurer la mémoire chez la souris, un test de localisation d'objet (OL) a été effectué. Dans un premier temps, deux objets ont été placés au sein de l'arène et le pourcentage de préférence a été comptabilisé pendant dix minutes. Pour les souris HFD, une préférence est observée car après réalisation du test statistique il ressort que les souris HFD passent plus de temps à explorer un des deux objets (One sample t and Wilcoxon test : WT HFD : $p < 0,0108$). Toutefois, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée (t-test, $p < 0,1066$) (Figure 10.A) ce qui nous a permis de réaliser le test le lendemain.

Ainsi, le jour suivant, lors du test de la localisation d'objet, l'objet le moins exploré par l'animal a été déplacé. Une nouvelle mesure du pourcentage de préférence a alors été réalisée. Pour le groupe contrôle, une tendance pour une préférence vis-à-vis de l'objet déplacé est observée (One sample t and Wilcoxon test, $p < 0,0607$). Par contre, pour le groupe de souris HFD, aucune préférence n'a pu être mise en évidence (One sample t and Wilcoxon test, $p < 8996$) soulignant ainsi un déficit de capacités cognitives. Enfin, entre les deux groupes, aucune différence significative n'est observable (t-test, $p < 0,2186$) (Figure 10.B).

E. Discussion

Cette étude avait pour but de mettre en évidence la relation entre le DT2 et la dépression chez des souris soumises à différents régimes alimentaires (standard ou HFD). Les résultats semblent confirmer l'existence d'une telle relation avec détection de certains symptômes spécifiques de la dépression comme l'incurie, la sociabilité et la mémoire, où une bonne tendance des résultats a été observée lors de mon stage de recherche. Toutefois, la suite de cette étude doit être envisagée car malgré une validation du modèle par des tests métaboliques et comportementaux, la mise en évidence de certains symptômes de la dépression comme l'anxiété restent à discuter.

Le régime HFD engendre chez la souris une prise de poids importante associée à une hyperglycémie à jeun, ce qui permet d'obtenir un modèle murin de DT2. En effet, plusieurs tests métaboliques ont été réalisés mettant en évidence une résistance à l'insuline engendrée par le régime HFD. Ceci a été démontré par la présence d'une concentration plasmatique élevée d'insuline et des troubles de régulation de la glycémie lors du test de tolérance au glucose. Cette procédure d'exposition au régime HFD de 16 semaines a été suivie par la réalisation des tests comportementaux afin de déterminer dans quelle mesure ce phénotype métabolique influence certains comportements, notamment ceux rappelant le syndrome dépressif.

L'anxiété est un des symptômes majeurs de la dépression car des études ont démontré le lien important entre les deux [88]. Par définition, l'anxiété est une sensation de danger imminent, de tension qui peut engendrer des symptômes somatiques lors d'une situation déterminée.

Pour ce qui est des résultats obtenus, seule une diminution du nombre de passage dans les bras ouverts dans le test de l'EPM a été observée chez les souris HFD. Cela montre un comportement anxieux. Or, la différence de temps passé dans les BO est non significative ce qui veut dire que le phénotype anxieux n'est détectable que sur un seul paramètre dans ce test ce qui est en accord avec un phénotype anxieux modéré. On peut donc légitimement se demander si la conclusion du test présente une réelle pertinence comportementale. Afin de pouvoir trancher sur le phénotype anxieux des souris nourries avec le régime HFD, deux autres tests mesurant ce symptôme ont été réalisés. Le test de champ ouvert montre des résultats identiques dans les deux groupes concernant le temps passé au centre. Cela montre que le niveau d'anxiété est semblable chez les souris HFD et WT (contrôles). Cette conclusion nous permet alors de dire que le résultat semble négatif en ce qui concerne la présence d'une anxiété plus marquée chez ces souris soumises à un régime HFD. Il faut savoir que ces tests sont couramment utilisés pour déterminer un comportement de type anxieux chez l'animal et ont été testés et validés pharmacologiquement à l'aide de benzodiazépines telles que le diazépam [89 ; 90]. Il faut toutefois être conscient que l'évaluation des émotions chez l'animal reste compliquée mais que ces tests nous permettent de modéliser en partie les symptômes de l'anxiété et sont complémentaires entre eux. Un troisième et dernier test, le NSF, a été réalisé. Ce test crée un conflit chez la souris entre la sensation de faim qui la motive à aller se nourrir et la peur d'aller au centre pour atteindre la croquette. Les résultats montrent que les souris HFD mettent plus de temps à aller se nourrir. Si ces résultats suggèrent un comportement anxieux, ils doivent toutefois être analysés au regard de la consommation de nourriture dans la cage d'élevage. On s'est ainsi aperçu que les souris HFD mangent moins dans leur cage avec le test de NSF que les souris contrôles. Ainsi, il est difficile de savoir si l'augmentation de la latence à aller se nourrir dans le NSF pour les souris HFD résulte d'une anxiété accrue ou d'une sensation de faim moins importante chez ces animaux. On peut se demander si d'autres facteurs n'ont pas influencé les résultats comme le fait que la croquette exposée aux souris soit différente dans les deux groupes car les souris HFD ont été soumises à une croquette HFD et les souris contrôle ont été soumise à une croquette standard. De plus, les deux groupes de souris ont été mis à jeun 24H avant l'expérience et il faut savoir que la perte de poids en pourcentage est plus faible chez les souris HFD. Il aurait donc fallu mettre les souris HFD plus longtemps à jeun mais au niveau éthique et bien-être animal ceci pose

problème. Globalement, ces résultats semblent indiquer que le comportement anxieux est très léger chez les souris soumises au régime HFD.

D'autres symptômes dépressifs ont été testés afin de continuer à étudier la comorbidité existante entre les troubles métaboliques et psychiatriques. Concernant l'incurie, si on s'intéresse à l'étymologie du mot, celui-ci signifie « absence de soin de soi ». Il est donc compréhensible que l'incurie soit caractérisée par une négligence hygiénique de l'individu. Celle-ci impacte donc en partie le comportement social. Souvent lors d'un épisode dépressif majeur, les patients se replient sur eux-mêmes et s'isolent en coupant le contact avec l'extérieur. L'individu s'isole et plus aucun lien social n'est établi [91].

Il est possible d'appréhender ces deux symptômes chez la souris. Dans un premier temps, un Splash test a été réalisé afin de mesurer le degré d'incurie des souris. Les résultats montrent que le temps passé à se toiletter est plus faible chez les souris WT HFD. De plus on remarque une tendance dans la durée qui serait plus faible et dans les itérations qui seraient plus élevées. La conclusion de ce test serait que les souris WT HFD semblent prendre moins soin d'elles. Toutefois, on peut se demander si leur surpoids impacte ce test. En effet, on peut imaginer que leur corpulence pourrait limiter leur capacité physique de toilette. En effet, plusieurs études soulignent le fait que des souris diabétiques sans obésité ne présentent plus des troubles comportementaux laissant entrevoir que la prise de poids est un facteur important dans l'expression des comportements anxio-dépressifs chez la souris [92].

La sociabilité a ensuite été testée. Ce test réalisé sur deux jours permet d'abord aux souris de se familiariser avec l'environnement de l'arène et à vérifier qu'il n'y ait pas de préférence pour une des deux cages de démonstration. Pour le premier jour, les résultats ont montré qu'il existait une différence entre les deux groupes, toutefois, cela ne met pas en jeu de préférence qui pourrait exister pour l'une des deux cages car la moyenne des pourcentages n'est pas significativement différente de 50 % (One sample t and Wilcoxon test, WT Standard : $p < 0,2578$, WT HFD : $p < 0,1048$). Le deuxième jour, une nouvelle souris a été placée dans une des deux cages cylindriques afin de tester la sociabilité des individus. Les résultats montrent que les deux groupes de souris présentent une préférence pour le compartiment avec la cage contenant la souris. Toutefois, une différence significative s'observe entre les deux groupes

car le groupe HFD semble moins interagir socialement avec la souris. On peut se demander si les conditions d'élevage des souris testées ici n'impactent pas le test car il faut savoir que les souris HFD étaient élevées seule dans leur cage alors que les souris contrôles étaient en groupe. Donc un biais potentiel existe dans le fait que les souris HFD étaient au départ déjà soumises à l'isolement et donc peut-être moins sociables que les souris contrôles par manque d'enrichissement de l'environnement.

La conclusion globale de ces tests reste que les souris HFD semblent souffrir des comportements d'incurie et de diminution de sociabilité.

Enfin, les capacités mnésiques ont été testées car il faut savoir que lors de syndrome dépressif, celles-ci sont grandement impactées. Ceci a été démontré dans une méta-analyse qui montre que l'hippocampe (zone du cerveau impliqué dans le souvenir) est plus petit que chez les personnes en bonne santé. La différence est encore plus grande chez les personnes en récidive [93]. Cette zone stocke transitoirement les souvenirs afin de les transférer dans les régions de stockages définitives. Elle joue donc un rôle dans la formation de nouveaux souvenirs des événements vécus et des liens possibles entre eux. Il a donc été réalisé un test de localisation d'objet afin de déterminer l'atteinte des capacités mnésiques chez les souris soumises au régime HFD.

Le premier jour a servi de familiarisation à l'arène et à réaliser une mesure de temps passé au centre afin de déterminer un comportement anxieux. Le deuxième jour a servi à exposer la souris à deux objets disposés côte à côte afin de déterminer une éventuelle préférence d'exploration. Les résultats montrent que pour le groupe HFD une préférence est observée pour l'un des deux objets reflétant un biais pour l'expérience. Pour contrebalancer ce biais, le troisième et dernier jour, l'objet le moins préféré a été déplacé afin d'observer le comportement de la souris face à la nouveauté si celle-ci se souvient de la disposition antérieure de l'objet. Pour le groupe contrôle, on observe une tendance très nette ($p < 0,0607$) sur le fait que les souris se portent davantage sur l'objet déplacé et qu'elles se rappellent donc de la position antérieure de celui-ci. Pour le groupe HFD, on n'observe pas de préférence entre les deux objets mais le résultat le plus pertinent réside sur le fait qu'il y a une perte de préférence par rapport à J2. Cela veut donc dire que lors du troisième jour de test, la

préférence de l'objet a été contrebalancée par le déplacement de l'objet « délaissé » lors de l'acquisition (J2), ceci pouvant donc traduire une bonne performance lors du test.

Cependant on ne peut pas écarter la possibilité selon laquelle la mémoire serait altérée chez les souris HFD car elles pourraient aussi oublier la préférence d'un objet par rapport à l'autre lors de l'expérience réalisée la veille. D'autant plus que dans la littérature, une étude montre un lien entre mémoire, DT2 et obésité Il a été démontré que la sécrétion d'adipokine chez des souris nourries avec un régime HFD induisait une augmentation du taux de cytokine inflammatoire et un arrêt du fonctionnement des leptines. Ce phénomène appelé adiposopathie impacte fortement le fonctionnement du cerveau et plus particulièrement le processus de production de nouveaux neurones (neurogénèse) dans l'hippocampe, primordiale pour la formation de la mémoire [94]. Les capacités mnésiques pourraient donc être impactées chez les souris HFD.

→ En conclusion globale du comportement, les résultats semblent montrer que les souris HFD ont un comportement dépressif. Toutefois, elles ne semblent pas en présenter les symptômes principaux.

II. Deuxième étude de 2022-2023

A. Méthodologie

1. Elaboration du questionnaire

Dans un premier temps, il a été nécessaire pour moi de récolter des données concernant le profil des patients (âge, diplôme, métier...), la nature de leurs traitements ainsi que les complications développées afin de mieux appréhender leur statut.

Afin de répondre à l'objectif de l'étude qui était la mise en évidence d'une comorbidité entre le diabète de type 2 et la dépression chez l'homme, j'ai utilisé un questionnaire simple d'utilisation pour permettre une compréhension adéquate par le patient et court afin de pouvoir adapter le temps passé au comptoir. Le questionnaire devait aussi avoir une pertinence clinique et une reconnaissance statistique.

Le questionnaire de Beck en version raccourcie a répondu à l'ensemble des critères nécessaires pour une bonne réalisation de l'étude. Ce questionnaire est un inventaire de mesure de la sévérité de la dépression créé et développé par Beck en 1972. Les items retenus pour cette version raccourcie permettent d'obtenir un résultat corrélé à 0,96 avec le score de l'échelle originale [95].

Ce questionnaire est aussi sensible que les échelles de référence pour évaluer la sévérité de la dépression telles que les échelles d'Hamilton ou de Montgomery et Asberg (MADRS) en ce qui concerne l'appréciation clinique globale [96].

Pour la réalisation, le patient devait se baser sur les quinze derniers jours qu'il venait de vivre afin de choisir pour chaque question l'item qui correspond au mieux à son ressenti. Chaque question concerne un symptôme et est constituée de 4 items avec un degré d'intensité croissant. Le score global s'établit en additionnant l'ensemble des réponses qui sont cotées de 0 à 3. Plus le score est élevé, plus le sujet est déprimé :

- 0-4 : pas de dépression
- 4-7 : dépression légère
- 8-15 : dépression modérée
- 16 et plus : dépression sévère

En plus de ce questionnaire, j'ai essayé de savoir si les patients avaient déjà eu un syndrome dépressif et si celui-ci avait été ou est traité par un antidépresseur. Ces données me permettaient de savoir si le syndrome dépressif avait été développé en amont ou au cours de son diabète.

En plus des questionnaires réalisés chez la personne diabétique, j'ai posé ce même questionnaire à des patients sains, sans pathologie métabolique caractérisée, afin d'établir une population contrôle. Le questionnaire a été réalisé dans les mêmes conditions au sein de la même officine.

Durant ces 6 mois de stage, j'ai réussi à recueillir :

- 15 réponses pour constituer la population contrôle (= non diabétique)
- 44 réponses pour constituer la population cible (= diabétique)

2. Mise en place du questionnaire au sein de l'officine

Dans un premier temps, il a fallu informer l'équipe officinale de mon projet de questionnaire afin d'établir grâce à leur aide, le repérage de mes populations. Par la suite, dès qu'un patient correspondait aux critères de sélection, j'expliquais à celui-ci ma démarche et lorsqu'il acceptait, nous répondions ensemble au questionnaire. La mise en place du questionnaire m'a permis de dialoguer et d'accompagner au mieux les patients dans le besoin afin de les orienter si besoin vers un professionnel de santé adéquat. L'étude s'est déroulée au cours de mon stage de sixième année d'officine d'une durée de 6 mois de janvier 2022 à juin 2022.

3. Données démographiques

| Caractéristique de la population | WT | | DT2 | |
|--|----------|----------|----------|----------|
| | Sexe | F : 60 % | H : 40 % | F : 56,8 |
| Age moyen | 59,9 ANS | | 66,1 ANS | |
| Situation conjugale (marié) | 86,7 % | | 81,8 % | |
| Niveau d'étude (obtention du baccalauréat) | 46,7 % | | 36,4 % | |
| Consentement | 100 % | | 100 % | |

Tableau 2 : Tableau démographique des populations

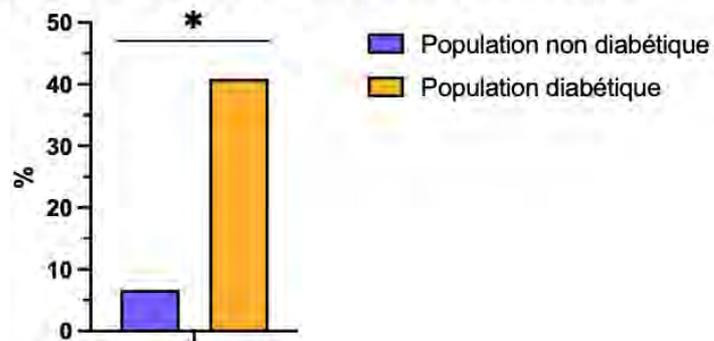
4. Traitements des données et analyse statistique

L'ensemble des données ont été comptabilisées dans le tableur Microsoft Excel permettant de compiler l'ensemble des réponses. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10.3a (GraphPad Software Inc) en utilisant la formule du chi². Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

B. Résultats

1. Analyse de l'influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression et sa sévérité

Influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression



Influence du diabète de type 2 sur les différents degrés de sévérité de la dépression

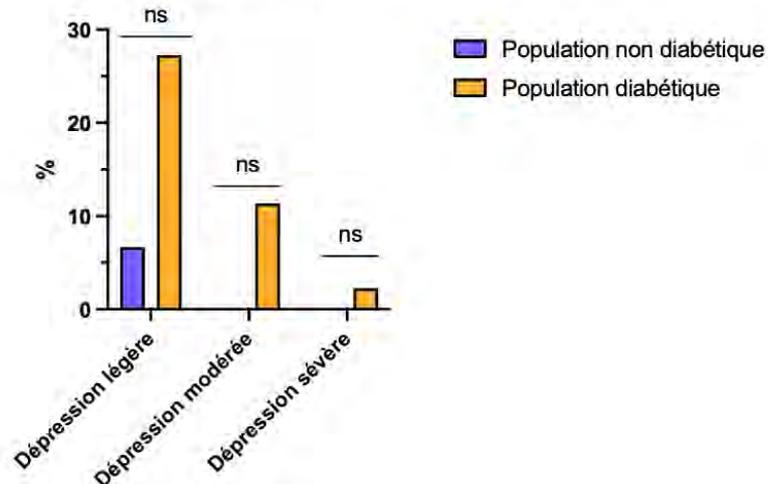


Figure 11 : Le diabète de type 2 influence la prévalence de la dépression toutes sévérités confondues. Evaluation du pourcentage de la population contrôle et diabétique souffrant de dépression (11A). Evaluation du pourcentage de la population contrôle et diabétique souffrant de dépression selon différents grades (11B). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population contrôle n = 15. Population diabétique n = 44. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

Il a déjà été montré à plusieurs reprises que les patients diabétiques de type 2 présentent un risque plus élevé de développer une dépression majeure. Pendant 6 mois, des patients sains et diabétiques de type 2 ont été interrogés afin de répondre à l'auto questionnaire de Beck pour mettre en évidence cette comorbidité. En accord avec la littérature, j'ai donc pu mettre en évidence que la population diabétique présente une prévalence plus élevée de dépression par rapport au groupe contrôle non diabétique ($\chi^2 = 0,0227$) (Figure 11A). Une analyse des grades de sévérité a ensuite été réalisée et montre que peu importe le niveau de dépression (légère ($\chi^2 = 0,0801$), modérée ($\chi^2 = 0,3036$) et sévère ($\chi^2 = > 0,9999$)), aucune différence significative de la prévalence de celle-ci comparée au groupe contrôle n'est observable (Figure 11B).

2. Influence du diabète de type 2 sur les différents symptômes de la dépression selon leur grade de sévérité

Pourcentage des populations contrôle et diabétique présentant des symptômes d'une dépression

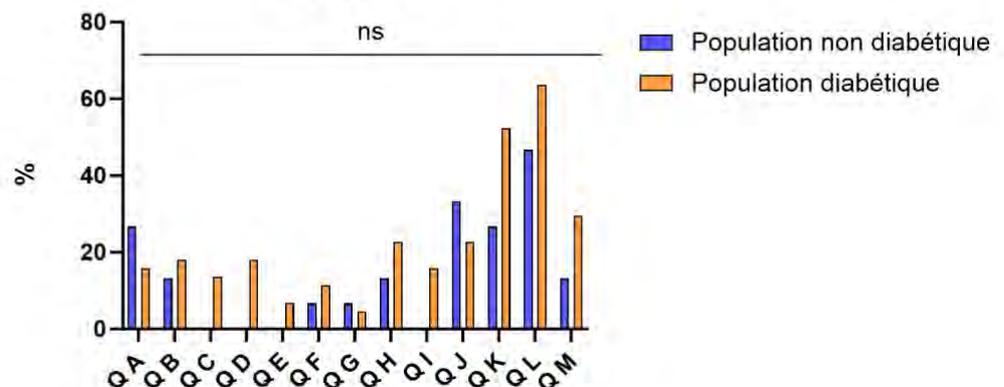


Figure 12 : Les patients atteints de diabète de type 2 n'ont pas de symptômes dépressifs prédominant. Evaluation du pourcentage de la population contrôle et diabétique présentant des symptômes de dépression. Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population diabétique $n = 44$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

Au cours de l'étude précédente chez l'animal, il avait été mis en évidence la présence de symptômes clés de la dépression comme l'incurie, les troubles de la mémoire et le retrait social. Concernant cette étude, elle a pour but de mettre en évidence plus de symptômes de manière qualitative par l'intermédiaire d'un questionnaire. Dans le questionnaire de Beck, les symptômes sont gradés de 0 à 3. Les symptômes analysés étaient : l'humeur (QA), le pessimisme (QB), le sentiment d'échec (QC), le manque de satisfaction (QD), le sentiment de culpabilité (QE) le sentiment de punition (QF), l'estime de soi (QG), le retrait social (QH), l'indécision (QI), l'image de soi (QJ), la difficulté à exercer un travail (QK), la fatigabilité (QL), la perte d'appétit (QM). En dépit de différences notables pour certains symptômes, l'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence d'effets significatifs sur un symptôme en particulier entre les groupes contrôle et diabétique (chi2 QA = 0,4459) ; chi2 QB = 0,7076 ; chi2 QC = 0,3221 ; chi2 QD = 0,1001 ; chi2 QE = > 0,9999 ; chi2 QF = > 0,9999 ; chi2 QG = > 0,9999 ; chi2 QH = 0,7119 ; chi 2 QI = 0,1743 ; chi2 QJ = 0,4971 ; chi2 QK = 0,1335 ; chi2 QL = 0,3620 ; chi2 QM = 0,3103)

De manière globale, certains symptômes semblent spécifiques aux patients diabétiques (le sentiment d'échec, manque de satisfaction, sentiment de culpabilité, l'indécision) mais sont non significatifs statistiquement.

3. Influence du nombre des traitements antidiabétiques sur la prévalence de la dépression et sa sévérité chez les patients diabétiques

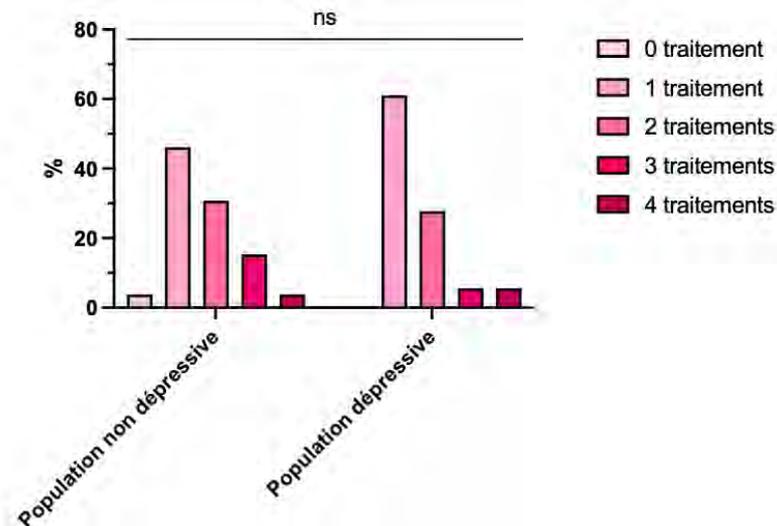


Figure 13 : La présence d'une association de traitement n'impact pas le développement d'une dépression majeur chez les patients diabétiques. Analyse de l'influence du nombre de traitements antidiabétiques sur le développement (ou non) d'un syndrome dépressif chez les patients diabétiques en pourcentage. Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population diabétique n = 44. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

L'analyse de ces données a pour but de mettre en évidence un rôle antidépresseur des traitements antidiabétiques et de voir si les associations de traitement renforcent cet effet. Les traitements antidiabétiques ne semblent pas impacter significativement le développement d'un syndrome dépressif ($\chi^2 = > 0,9999$) (Figure 13).

4. Influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression en fonction de la présence ou non d'antécédents dépressifs.

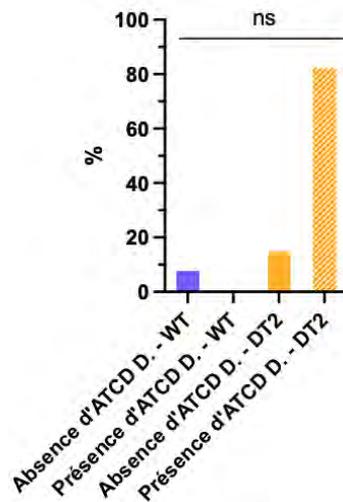


Figure 14 : La présence d'antécédent de dépression chez le patient diabétique n'impacte pas le risque de récurrence. Mesure en pourcentage de la prévalence de la dépression chez les patients contrôles ou diabétiques présentant ou non des antécédents de syndrome dépressif. Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population contrôle n = 15. Population diabétique n = 44. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

La présence d'antécédent étant un facteur de risque connu de récurrence du syndrome dépressif, il a donc été réalisé une analyse dans ce sens. Aucune différence significative n'est observable entre les patients diabétiques présentant des antécédents et les patients diabétiques n'en présentant pas ($\chi^2 = 0,2632$).

5. Influence du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression en fonction du genre

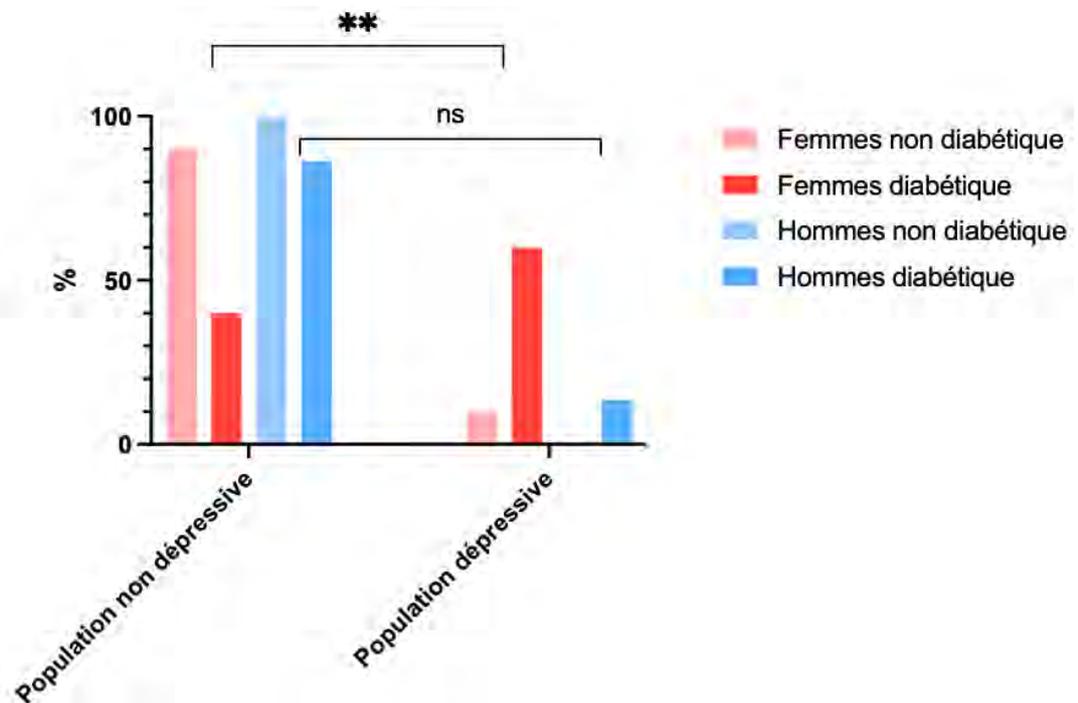


Figure 15 : Les patientes diabétiques développent plus de syndrome dépressif. Evaluation en pourcentage de l'influence du genre chez les patients diabétiques et contrôles sur la prévalence de la dépression (15A). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population contrôle n = 15. Population diabétique n = 44. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

Au niveau épidémiologique, il est connu que les femmes développent plus de dépression que les hommes avec un ratio de 2 : 1 [97]. Pour cette analyse, on observe que les patientes diabétiques développent plus de dépression majeure que les hommes diabétiques (χ^2 population féminine = 0,0098 ; χ^2 population masculine = > 0,9999) (Figure 15).

6. Influence de l'ancienneté du diabète de type 2 sur la prévalence de la dépression

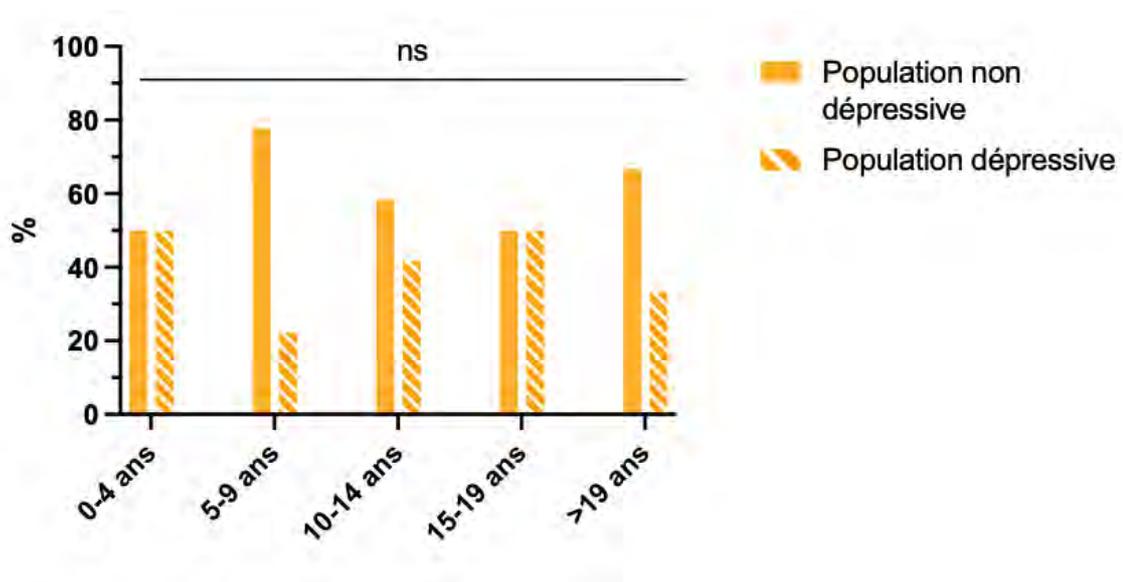


Figure 16 : L'ancienneté du diabète ne semble pas impacter la prévalence de la dépression

majeure. Evaluation en pourcentage de l'influence de l'ancienneté du diabète par tranche d'âge sur la prévalence de la dépression (16A). Les résultats sont représentés en moyenne \pm SEM. Population diabétique $n = 44$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$: significativement différent de la population contrôle. ns : non significatif.

Certains facteurs clés comme la découverte de la maladie ou l'initiation d'un traitement injectable qui est plus invasif peut être impactant sur le développement de troubles dépressifs. Toutefois, aucune différence significative ne semble montrer que les patients diabétiques développent plus de syndrome dépressif en fonction de l'ancienneté du diabète de type 2 (chi 2 [5 – 9 ans] = 0,3666 ; chi 2 [10 – 14 ans] = > 0,9999 ; chi 2 [15 – 19 ans] = > 0,9999 ; chi 2 > 19 ans = > 0,9999 (Figure 16A).

C. Discussion

Cette étude avait pour but de mettre en évidence la relation étroite entre le DT2 et la dépression chez l'Homme en comparant un groupe de patients diabétiques et un groupe de patients non-diabétiques. Un des résultats les plus marquants de mon travail est la mise en évidence d'une augmentation significative de la prévalence de la dépression majeure chez les patients diabétiques. D'autres facteurs comme le traitement, le sexe et la présence d'antécédent de dépression ne semblent pas favoriser le développement d'un trouble dépressif. Toutefois, la poursuite de cette étude doit être envisagée car malgré une validation du questionnaire, la mise en évidence de certains facteurs impactant de la dépression comme le changement d'humeur restent à discuter du fait d'un manque de participants réduisant la puissance statistique de cette étude. A l'échelle de l'officine dans laquelle l'étude a été réalisée, des tendances intéressantes ont été observées et les tendances nous encouragent à poursuivre ce travail en mobilisant, éventuellement, plusieurs pharmacies.

Le diabète de type 2 et la dépression semblent fortement intriqués. En effet, plusieurs études précédemment citées confirment cette relation [43 ; 44 ; 45 ; 46 ; 47 ; 48 ; 49]. Les résultats des réponses au questionnaire confirment cette tendance car les patients DT2 interrogés, présentent des dépressions de tous grades. Toutefois, il est à noter qu'un manque de participants parmi le groupe contrôle pourrait engendrer un biais de participation et affecter la valeur statistique du résultat (n WT = 15 et n DT2 = 44). Concernant la population diabétique, un biais peut apparaître concernant l'âge. En effet la dépression est également difficile à détecter chez les personnes âgées [98], une erreur de mesure peut donc expliquer en partie pourquoi cette association statistique paraît modeste. Malgré cela, une étude semble confirmer notre résultat car il a été montré que la dépression « mineure » serait aussi fréquente que la dépression majeure chez les patients diabétiques [99]. Une autre analyse semble montrer que la proportion des patients diabétiques atteints de dépression modérée à sévère serait plus importante [100]. Une des poursuites de l'étude sera donc de recruter plus de sujets pour obtenir des valeurs plus fiables sur le plan statistique.

Afin de confirmer la présence d'un syndrome dépressif chez les patients diabétiques, une analyse par catégorisation des symptômes a été réalisée. Elle visait à mettre en lumière des symptômes prédominants. Ce choix de présentation a pour but de voir si les mêmes symptômes que l'étude précédente chez l'animal étaient représentés au sein de la population humaine. Chez la souris, nous avons montré la présence de troubles mnésiques, de retrait social, et une légère anxiété. Notre analyse ne montre pas de symptômes prédominants chez l'homme car aucune différence statistiquement significative n'a été observables entre les deux groupes expérimentaux. Il a été envisagé de représenter les données par gradation de symptômes (pas de symptômes = 0, symptôme léger = 1, symptôme modéré = 2, symptôme sévère = 3). Toutefois, cette gradation n'est pas complètement avérée dans le monde scientifique mais une adaptation de celui-ci afin de mieux comprendre la sévérité des symptômes de la dépression majeure. L'analyse par gradation de dépression n'a pu être envisagée de part un manque d'effectif qui fausse l'ensemble des résultats (1 seul patient dépressif léger dans la population contrôle, 1 seul patient diabétique en dépression sévère) (Annexe 6). Certains symptômes semblent toutefois plus représentés chez les patients diabétiques (le sentiment d'échec, manque de satisfaction, sentiment de culpabilité, l'indécision) mais les données ne sont pas significatives. De manière générale, les études semblent être confirmées. En effet, une étude démontre que contrairement à la nôtre, les diabétiques de type 2 présentent majoritairement des symptômes dépressifs modérés à sévères [101]. Ce biais s'explique par un manque de participants et un choix de questionnaire catégorisant les symptômes d'une manière différente. Chez la souris, nous avons montré la présence de troubles mnésiques, de retrait social, et une légère anxiété. Tout comme la souris, l'Homme ne semble pas présenter les symptômes principaux de la dépression. Nous retrouvons de légères similarités entre les deux espèces mais cela reste à discuter car l'étude des symptômes chez la souris reste limitée par manque de moyen d'analyse permettant de déterminer la présence ou non de plus de symptômes typiques de la dépression. D'autres symptômes sont plus fréquents comme la difficulté à exercer un travail, la fatigabilité et la perte d'appétit dans les deux groupes. L'analyse de la pertinence de ces symptômes restent à discuter car les patients interrogés sont pour la majorité d'entre eux de classe ouvrière et en fin de carrière et peuvent donc présenter ces symptômes de par leur âge. Cela souligne aussi les limites d'une étude dans une seule officine qui aura finalement permis de recruter des patients qui ne sont pas forcément représentatifs de la population française générale.

Le but de cette analyse était aussi de montrer l'influence de la sévérité du diabète et de son traitement sur la dépression. Le diabète de type 2 est une maladie évolutive. Le suivi est réalisé par le biais de mesure de glycémie et d'Hba1C. Lorsque ceux-ci dépassent un certain seuil, malgré la présence d'un traitement, il est recommandé de passer à une bithérapie voire même une trithérapie en cas d'échec. On parle donc de sévérité du diabète. On remarque ici que les patients diabétiques ne semblent pas être impactés significativement par le nombre de traitements antidiabétiques sur le développement d'un syndrome dépressif et sa gravité (Annexe 6). Une tendance se dessine car il semblerait que les associations de traitement auraient un impact positif sur la prévalence de la dépression contrairement au traitement unique. Il semblerait donc que certains médicaments tel que la metformine présentent des effets bénéfiques sur la dépression car des études ont montré que cet agent pharmacologique pouvait rapidement passer la barrière hémato-encéphalique et avoir un effet positif sur l'amélioration de la fonction d'apprentissage et de mémoire [102]. La suite de cette étude a montré que chez l'homme, une amélioration du score dépressif pouvait être observée en présence de la metformine mais que celle-ci pouvait être renforcée avec d'autres antidiabétiques [80]. La liraglutide, un antidiabétique incrétinomimétique agit au niveau des récepteurs au GLP-1 au niveau intestinal mais aussi au niveau central et à un effet positif sur les processus cognitifs [103]. De manière générale, un patient présentant un trouble de l'humeur et un trouble métabolique présente un dysfonctionnement cognitif que certains traitements antidiabétiques pourraient améliorer. Il est à noter que d'autres facteurs entrent en compte avec le traitement car un effet la présence d'un seul traitement chez le patient diabétique peut représenter un début de maladie avec une initiation. Or nous savons qu'à l'initiation du traitement et lors du diagnostic de la maladie, les patients sont plus susceptibles de développer un syndrome dépressif.

La présence d'antécédents d'épisodes dépressifs est un autre facteur de risque connu pouvant mener au développement d'un nouvel épisode dépressif au cours de la vie [104]. Toutefois, par manque d'effectif, le résultat n'est pas significatif : on observe seulement une tendance qui pourrait être modifiée par l'augmentation de la population. Nos résultats montrent que les patients diabétiques ayant déjà eu des antécédents de dépression seraient plus prompts à rechuter. Les études semblent confirmer cette tendance. En effet, un nouvel épisode dépressif peut survenir dans 50 à 75 % des cas.

C'est une pathologie à haut risque de chronicité qui nécessite une prise en charge rigoureuse afin de limiter tout risque de récurrence [105]. Ce risque n'est pas spécifique au patient diabétique mais il est à noter que le sous-diagnostic de syndrome dépressif chez les patients diabétiques peut augmenter le risque de chronicité. Une attention toute particulière doit donc être portée à ce type de patients avec un renforcement de la détection et du suivi de leur état dépressif. En effet, une étude a été menée afin de montrer sur le long terme l'évolution du syndrome dépressif. Un suivi sur cinq ans a révélé trois trajectoires de dépression chez les patients diabétiques. La majorité souffrait de dépression de longue date avec évolution continue (85,2 % dans une étude de cohorte récente), certains avaient une évolution graduellement aggravée puis améliorée (7,3 %) et d'autres avaient une évolution progressive puis aggravée (7,5 %) [106]. Une sensibilisation des professionnels de santé et des patients pourraient être envisagée afin de limiter l'impact de la comorbidité.

De manière générale, le genre féminin est plus sujet à des épisodes dépressifs que le genre masculin. Cette affirmation se retrouve aussi chez les patients diabétiques car cette étude montre une différence significative entre les deux sexes. Toutefois le grade de dépression n'est pas déterminable (Annexe 6). Ce résultat est confirmé par une étude qui montre qu'avec un DT2, les femmes restent plus sujettes à développer un syndrome dépressif notamment celles ayant une faible activité physique, un niveau d'éducation faible et un score de détresse plus élevé [107 ; 108]. Il semblerait aussi que ce soit le cas peu importe le type de diabète car en effet, une méta-analyse montre que près de la moitié des études (n=9), les femmes présentent des taux de dépression plus élevée que les hommes avec des résultats similaires dans le DT1 et DT2 [109 ; 110 ; 111].

Le dernier paramètre mesuré est l'impact de l'ancienneté du diabète sur la prévalence de la dépression majeure. Aucune différence significative n'ont été mises en évidence dans notre étude (Annexe 6). Notre analyse est en contradiction avec ce qui a déjà été mis en lumière. En effet, il semblerait que la relation entre la dépression et la durée du diabète soit unique car il a été montré que d'avantage de syndromes dépressifs se développent peu de temps après le diagnostic, puis une diminution s'observe jusqu'à retrouver une nouvelle augmentation à un stade avancé avec le développement de complications du diabète tel que l'instauration de traitements plus lourds comme l'insuline [112].

La présence de syndrome dépressif impacte la pathologie diabétique et peut engendrer une mauvaise observance des médicaments. Associée à une mauvaise hygiène de vie avec des habitudes alimentaires malsaines et un faible taux d'exercice, on observe une augmentation des complications médicales et de mortalité [113]. Une autre étude semble confirmer la précédente car en effet, la comorbidité de la dépression et du diabète est associée à une morbidité accrue, une mortalité accrue et des coûts médicaux plus élevés. Par rapport à la mortalité documentée, cela peut être particulièrement pertinent étant donné les résultats d'un risque accru de complications micro- et macro-vasculaires cliniquement significatives chez les patients diabétiques déprimés [114]. Une attention toute particulière doit être apportée aux patients diabétiques ayant un diabète récent ou ancien car le développement de complications semble majoré d'autant plus si les patients sont dépressifs.

→ En conclusion de cette étude, peu de paramètres ont pu être mis en évidence par un manque indéniable d'effectifs engendrant un biais de participation et ainsi un manque de puissance statistique dans l'analyse de nos résultats. Le fait de recruter des patients au sein d'une même officine constitue un autre biais de représentativité de la population française. Il ressort tout de même de mon travail expérimental que les patients diabétiques sont plus aptes à développer un syndrome dépressif comparés à des patients sains et d'autant plus s'il s'agit de femmes. Cette étude nécessite d'être poursuivie afin de déterminer d'autres facteurs de risque qui seraient observables et significatifs comme l'ancienneté du diabète, le traitement ou encore la présence d'antécédents de dépression. Les patients atteints de diabète de type 2 et de dépression pourraient donc bénéficier d'un suivi étroit et d'interventions ciblées. Le but étant de limiter cette comorbidité afin d'améliorer la qualité de vie et la survie de ces patients.

TROISIEME PARTIE :

Rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette comorbidité

Introduction

Après cette mise en lumière d'une comorbidité entre le diabète et la dépression, plusieurs questions se posent : Comment prévenir l'apparition d'un syndrome dépressif chez la personne atteinte de DT2 ? Quels sont les outils pouvant contribuer à réduire cette incidence et détecter les patients les plus à risque de développer une DM ? Quelle est la place du pharmacien dans cette prise en charge ? Comment accompagner le patient diabétique de manière globale ?

Le but de cette partie va être de faire le point sur les démarches actuelles et d'élaborer des idées d'outils pharmaceutiques permettant un meilleur accompagnement du patient diabétique.

I. Prévention, dépistage et prise en charge

A. Prévention

Le patient et son entourage doivent être sensibilisés au risque de complications d'ordre psychiatrique. En effet, le risque de dépression est plus courant à deux moments clés chez le patient : lors du diagnostic du DT2 et lors de l'initiation d'un traitement insulinique chez le patient diabétique. Il sera alors nécessaire d'aborder le risque de dépression progressivement afin de ne pas le brutaliser avec une quantité d'informations trop importantes. Le pharmacien peut jouer un rôle clé dans cette phase en accompagnant le patient au mieux dans l'initiation de son traitement et apporter les informations importantes concernant sa maladie.

B. Dépistage

La dépression est souvent sous diagnostiquée chez les patients diabétiques. En effet, il y a une banalisation des symptômes dépressifs qui sont souvent considérés comme une réaction « normale » et secondaire à l'annonce d'une maladie chronique. L'attribution des symptômes

reste complexe entre ces deux pathologies : les patients peuvent présenter la symptomatologie habituelle de la dépression avec comme éléments principaux la tristesse, l'anhédonie et la dévalorisation qui va être souvent associée à une autre symptomatologie plus complexe à attribuer car présente dans les deux pathologies telles que la fatigue, la perte de poids, la diminution de la libido.... La difficulté pour le praticien est de ne pas attribuer de façon aléatoire les symptômes présentés par le patient à d'autres pathologie que la dépression.

Le professeur P. Courtet [115] propose un algorithme de diagnostic en tenant compte de la fréquence de la comorbidité dépressive et de sa prévalence chez le patient diabétique. Celui-ci permet en fonction des facteurs de risque (mauvais contrôle glycémique, antécédent de dépression, personne de sexe féminin, comorbidité, trouble d'adaptation lors de la découverte du diabète, retentissements et complications somatiques...) de proposer un dépistage régulier par le biais d'une autoévaluation (inventaire de dépression de Beck) afin de faciliter l'usage mais surtout la détection des symptômes du syndrome dépressif.

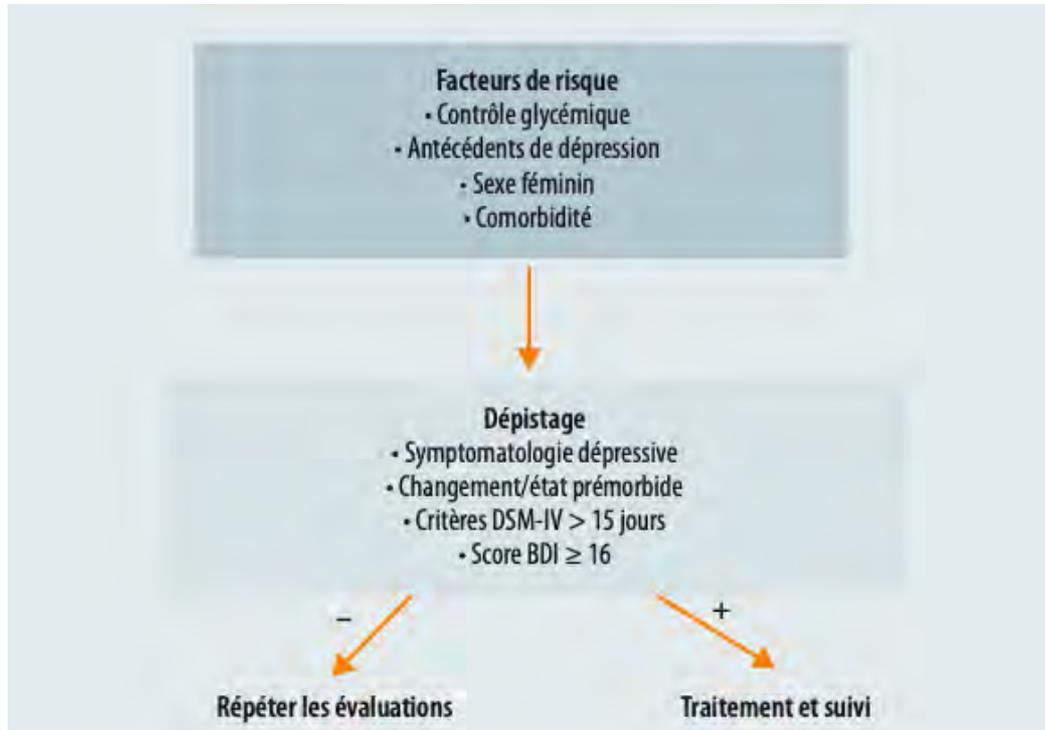


Figure 17 : Algorithme diagnostique de la dépression chez les patients diabétiques

C. Prise en charge

Il va s'agir de traiter le patient diabétique de manière habituelle. Toutefois, quelques précautions sont à prendre en compte. Des études démontrent une bonne efficacité de certains antidépresseurs associés à la thérapie cognitivo-comportementale [116] mais d'autres montrent qu'au long court un traitement antidépresseur peut engendrer une élévation du risque de diabète et d'obésité comme c'est le cas avec les antipsychotiques, par exemple. Il sera donc important pour le praticien de tenir compte des interactions médicamenteuses afin de limiter le risque d'effets indésirables pouvant même aggraver les complications chez la personne diabétique. Un traitement efficace permettra d'observer une meilleure adhésion aux soins par le patient et une meilleure observance concernant le suivi de la pathologie (contrôle glycémique, règles hygiéno-diététiques). Toutefois, ceci n'est pas toujours facile. En effet, le diabète aggrave la dépression et ainsi son pronostic. Des études ont montré qu'un patient atteint de diabète avait des épisodes dépressifs de plus longues durées avec une chronicisation fréquente augmentant ainsi le risque de rechute et de récurrence de l'épisode dépressif. [117]

Une prise en charge pluridisciplinaire (diabétologie et psychiatre) serait donc une innovation de nos jours au sein d'un système médical qualifié « d'ultraspécialisé » pour aider au mieux les patients diabétiques vulnérables ou résistants aux traitements car cela a un effet positif sur le patient. [118 ; 119]

II. Cadre politique actuel de la prévention DT2

A. Stratégies politiques en place

Compte tenu de la prévalence globale de DT2 en France, la stratégie nationale de santé 2018-2022 a axé son cadre politique avec le plan « Priorité prévention » sur la lutte contre les maladies chroniques dont le DT2. Le but étant d'améliorer la santé de la population par le biais de :

- Promotion de la santé en population générale afin de faciliter des habitudes de vie saines pour toutes les catégories sociales et au long cours
- Dépistage, repérage et prise en charge précoce des personnes à risque de diabète et de ces complications.

Ces stratégies s'appuient déjà sur des programmes nationaux tels que le « Programme national nutrition santé 2019 – 2023 », la « Stratégie nationale sport santé 2019 – 2024 » et le « Plan national santé environnement 2021 – 2025 » afin d'agir sur les déterminants socio-environnementaux de la promotion des comportements favorables à la santé permettant de réduire le risque de diabète.

B. [Plan « Priorité prévention » \[120\]](#)

Concrètement, le plan « Priorité prévention » vise à mener des actions favorables pour optimiser la prise en charge précoce des personnes à risque de diabète et ses complications en mettant à disposition des professionnels de santé des outils bénéfiques :

- Le « Guide de bonne pratique à destination des professionnels de santé » permettant d'améliorer la prise en charge des patients DT2 à risque de complications cardiovasculaires. [121]
- La prescription par le médecin d'une activité physique adaptée (non prise en charge par l'assurance maladie) comme thérapeutique non médicamenteuse afin de permettre une prise en charge personnalisée et progressive en termes de forme, d'intensité et de durée d'exercice qui sera suivi de manière périodique par un échange entre l'intervenant sportif et le médecin traitant. [122]
- L'accompagnement du patient à risque de diabète ou de complications de diabète dans des organisations de santé pluridisciplinaire innovantes afin d'éduquer le patient :
 - o Le protocole de coopération ASALEE (Action de santé libérale en équipe) permettant le travail en équipe pluri-professionnel (médecin généraliste et infirmier) pour une prise en charge globale et optimale du patient. [123]

- Les entretiens pharmaceutiques diabétiques en phase d'essai dans les départements de la Loire-Atlantique, de la Vendée et de la Sarthe [124]
- Le programme « Dites NON au diabète » expérimenté dans trois départements (93, 67 et 974) qui vise à prévenir ou retarder l'apparition du diabète chez les personnes à risque.

Le but de ce plan est de lutter de manière globale contre les maladies chroniques. La priorité étant la prévention et l'accès au soin afin de limiter les inégalités de santé. Le fait d'apporter des aides améliorant la prise en charge du patient diabétique permet d'améliorer son accompagnement et d'augmenter les chances d'efficacité thérapeutique. Le patient en devenant acteur de sa maladie se sent donc soutenu par une optimisation de sa prise en charge. Cette prise en charge adaptée peut permettre de limiter l'évolution de la maladie, l'apparition de complications par le biais d'un accompagnement personnalisé qui peut réduire la prévalence d'apparition d'un syndrome dépressif. En effet, en réduisant l'impact négatif de la maladie et en rendant le patient plus autonome et acteur de sa santé, surtout la personne âgée, il semble envisageable de diminuer l'apparition des syndromes gériatriques dont la dépression fait partie. [125]

C. L'assurance maladie et le service SOPHIA [126]

Devant la croissance du nombre de patient atteint de DT2 en France, l'Assurance maladie a mis en place un service d'accompagnement du patient pour mieux comprendre le diabète afin de prévenir ses éventuelles complications ou leur aggravation, connaître et maîtriser ses traitements, apprendre à surveiller ces paramètres biologiques, adapter ses habitudes hygiéno-diététiques... Le service SOPHIA est gratuit et sans engagement. Il s'adresse à tous les patients diabétiques bénéficiant d'une ALD reconnues, majeurs, d'au moins trois prescriptions annuelles de médicaments antidiabétiques et d'un médecin traitant. Ce service intervient en complément du médecin traitant afin d'aider les patients à mettre en pratique des recommandations adéquates et d'adapter leurs habitudes de vie à leur pathologie. SOPHIA va permettre d'approfondir les connaissances du patient sur sa maladie et d'apporter un soutien adapté aux besoins de chacun.

III. Le pharmacien : proximité et accompagnement du patient

Le pharmacien reste un professionnel de santé de proximité. En effet, celui-ci est disponible pour des conseils et un accompagnement au quotidien. Il reste à l'écoute et peut répondre aux questions concernant le traitement et l'utilisation des médicaments. Grâce à cette situation privilégiée en termes de relation avec le patient, le pharmacien peut servir de pilier dans le suivi du traitement et la gestion de la maladie.

A. Entretiens pharmaceutiques tests dans le Pays de Loire

Depuis début 2015, L'Union régionale des professionnels de santé Pharmaciens des Pays de Loire a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients DT2. Le but est de mettre en place des entretiens permettant l'amélioration du suivi de la maladie et une meilleure gestion des EI par le patient (dont l'hypoglycémie).

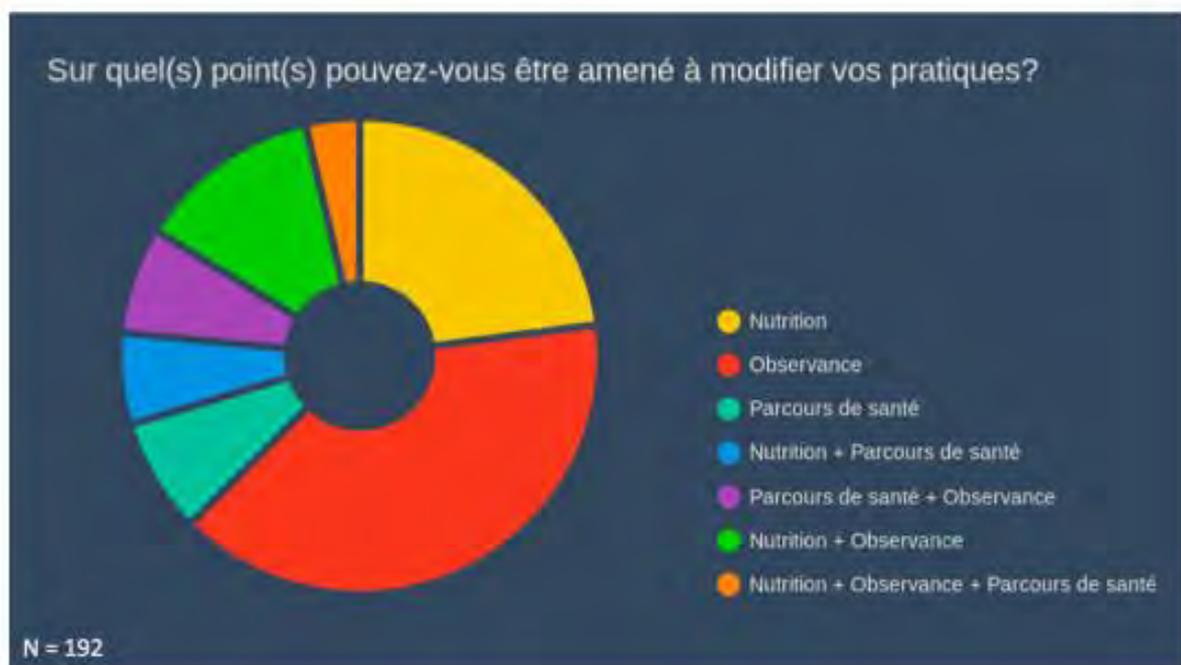
En 2016, une première synthèse est rendue en étant basée sur 328 questionnaires recueillis par 45 officines de la Loire-Atlantique. Ceux-ci avaient pour but de mettre en évidence les connaissances des patients sur leur pathologie et son suivi. La conclusion qui en résulte semble mitigée [127] :

- Les suivis ophtalmologiques, odontologiques, cardiologiques sont plutôt bien réalisés avec respectivement une visite annuelle réalisée à 85 %, 60 % et 70 % par le patient. Tout comme les analyses en laboratoire, on remarque une bonne observance du patient (97 %) malgré une connaissance partielle concernant le terme « HbA1c ».
- Toutefois les suivis endocrinologiques, podologiques et nutritionnistes restent à améliorer. En effet, une majorité de patient (respectivement 57 %, 66 % et 70 %) ne consulte pas ce type de professionnel selon les recommandations (a minima une fois par an).
- Concernant l'équipement du patient (appareil de glycémie carnet de suivi, boîte collectrice de déchets), une bonne partie possède un appareil de surveillance de glycémie mais seule la moitié possède un carnet de surveillance. Concernant les

collecteurs de déchets, 1 patient sur 2 en possède ce qui peut poser problème car leur usage est obligatoire.

- Les résultats concernant les traitements sont dans les grands principes bien assimilés (le nom des médicaments et le moment de prise)
- Les patients ont pour majorité notion de ce qu'est une hypoglycémie mais ne savent pas quel traitement peut en être à l'origine. La prise en charge et les raisons de l'hypoglycémie sont partiellement connues par le patient. En effet, 1 patient sur 2 a de quoi se « resucrer » en cas d'hypoglycémie.

En conclusion de ce premier entretien, le rôle du pharmacien a été d'apporter des connaissances sur la pathologie de manière générale (symptomatologie, suivis biologiques et suivis médicaux). La majorité des patients (85 %) sont satisfaits de la démarche la trouvant instructive et constructive (notamment les personnes âgées). Concernant le souhait des patients, un réel accompagnement est souhaité sur de nombreux points :



Cet entretien est encore à l'étude, la phase 2 est en cours de rédaction et la phase 3 est à l'essai actuellement afin d'évaluer l'intégralité des différentes phases du projet.

B. Educations thérapeutiques au sein de l'officine en Auvergne [128]

La loi « Hôpital, patient, santé et territoires » indique que le pharmacien d'officine peut participer à l'éducation thérapeutique du patient et à son accompagnement thérapeutique. Une enquête réalisée en 2009 montre des lacunes chez le patient sur les connaissances des traitements, du suivi de la pathologie et des complications associées. La gestion de la maladie en ressort donc complexe pour le patient avec nécessité d'une éducation thérapeutique. Le pharmacien d'officine peut donc jouer un rôle majeur dans cet accompagnement de par sa proximité et ces rencontres fréquentes avec le patient dans le renforcement des connaissances du patient sur sa pathologie.

Une étude a alors vu le jour en Auvergne en association avec les pharmaciens d'officine et le service de diabétologie du CHU de Clermont-Ferrand afin d'interroger les patients DT1 et DT2 sur leurs habitudes de vie et leurs difficultés dans la gestion de leur pathologie grâce à un questionnaire.

262 patients diabétiques ont alors été interrogés. 80 % d'entre eux déclaraient avoir une ou plusieurs complications dégénératives (hypertension, dyslipidémie...). Pour les DT2, on observe une contrainte à la prise du médicament et au respect des règles hygiéno-diététiques, des oublis fréquents, une trop grande fréquence de prises, une mauvaise surveillance des paramètres glycémiques... Pour la majorité, les patients se sentent délaissés et sont demandeurs d'informations sur leur pathologie notamment sur les complications et les risques, la diététique, les traitements, et l'auto-surveillance.

On observe donc une demande des patients DT2 mais surtout une nécessité de prise en charge personnalisée et optimale. Le pharmacien devient donc acteur majeur dans l'éducation du patient. L'entretien pharmaceutique va permettre de renforcer le rôle de conseil et de prévention auprès du patient.

IV. Axes d'amélioration

A. Coordination professionnelle

Plusieurs facteurs peuvent être modifiés pour améliorer la prise en charge du patient. En effet, le syndrome dépressif restant sous diagnostiqué chez la personne diabétique, une sensibilisation des professionnels de santé est donc nécessaire pour établir un diagnostic précoce et une prise en charge anticipée. Pour cela, une coordination entre professionnels de santé sera nécessaire et il peut être envisagé d'établir une collaboration interprofessionnelle tout au long de la vie du patient. En effet, plusieurs étapes clés nécessitent l'intervention de différents professionnels de santé : lors du diagnostic et du suivi, si celui-ci est fait par un médecin traitant, il sera nécessaire d'orienter le patient de la meilleure des manières afin d'optimiser sa prise en charge. Effectivement, le médecin traitant va devoir diriger le patient vers ces confrères spécialisés en ophtalmologie, en endocrinologie, en cardiologie... pour permettre un suivi régulier afin de diagnostiquer une éventuelle complication de manière précoce. Il sera donc intéressant d'en faire de même si un diagnostic de syndrome dépressif est posé. La collaboration médecin traitant/psychiatre pourra être envisagée pour un suivi renforcé. Le psychiatre pourra avoir un rôle déterminant dans le choix de l'antidépresseur ou dans l'orientation de la prise en charge si le patient présente une résistance au traitement.

Quant au pharmacien, son rôle est majeur dans la centralisation de toutes ces données. Il pourra permettre la communication entre l'ensemble de ces professionnels de santé car il verra l'ensemble des ordonnances du patient. Une instauration, une modification ou une interaction médicamenteuse ne passera pas inaperçue. Si le renouvellement de l'ordonnance du spécialiste doit être réalisé par le médecin traitant, le pharmacien devra être attentif à la bonne retranscription et à la communication de l'information afin d'accompagner au mieux le patient dans son observance médicamenteuse.

B. Proposition spontanée au comptoir

Le pharmacien peut jouer un rôle déterminant dans le dépistage des patients à risque. Contrairement au médecin, l'avantage du pharmacien d'officine est d'avoir une visite mensuelle du patient pour la délivrance de son traitement. Cette entrevue permet au pharmacien de prendre de ses nouvelles et discuter de sa vie quotidienne, du traitement et des complications. Ces discussions permettent le plus souvent au patient de se livrer sur sa ou ses pathologies.

Devant un tableau clinique perturbé émotionnellement, le pharmacien peut proposer une discussion plus poussée avec la réalisation d'un questionnaire de Beck au comptoir ou dans une pièce confidentielle afin d'établir le dépistage d'un syndrome dépressif. Au vu des réponses données par le patient, le pharmacien peut orienter celui-ci à programmer une consultation médicale plus rapprochée afin d'en discuter avec le médecin traitant et de permettre une prise en charge plus précoce. Si le patient le souhaite, le pharmacien peut éventuellement communiquer les réponses du questionnaire directement au médecin traitant qui évaluera la nécessité d'une mise en place de consultations plus rapprochées ou d'un traitement à la prochaine entrevue.

C. Proposition d'entretien type pour le patient DT2

Il sera dans un avenir proche, possible pour le pharmacien de réaliser des entretiens pharmaceutiques pour les patients atteints de DT2. Étant déjà en phase d'essai dans plusieurs départements, ces entretiens sont en cours d'élaboration et verront bientôt le jour dans nos officines. Voici donc une proposition personnelle d'entretien pharmaceutique accès sur l'ensemble de la pathologie car de manière personnelle, je pense qu'une prise en charge globale est une meilleure connaissance et maîtrise de sa pathologie et de ses traitements permettra au patient d'être dans un meilleur état d'esprit et donc de limiter le développement entre autres d'un syndrome dépressif.

Ces entretiens vont être basés sur le modèle de ceux réalisés par l'assurance maladie. Ils se dérouleront en 4 entretiens clés :

- Un entretien initial permettant de faire le point sur le patient et de déterminer ces connaissances sur la pathologie.
- Un entretien concernant les règles hygiéno-diététiques
- Un entretien concernant les traitements
- Un entretien concernant le suivi médical et biologique et les complications

Toutefois, le DT2 étant une pathologie complexe, elle nécessite d'aborder de nombreux points importants. J'ai conscience que la réalisation de 5 entretiens risque d'être complexe au sein d'une pharmacie d'officine. C'est pourquoi il sera préconisé de réaliser un minimum de 2 entretiens (en plus de l'entretien initial) que le patient et le pharmacien choisiront ensemble en fonction des besoins. En effet, le patient peut déjà être au point sur certains paramètres de la maladie ce qui ne nécessite pas forcément une reprise de l'ensemble des notions mais juste un bref rappel. De plus, il est possible si le patient le permet et s'il en est d'accord, de cumuler certains entretiens comme l'entretien règles hygiéno-diététiques et l'entretien traitements ou bien l'entretien suivi biologique et médical avec celui des complications. Ces entretiens se complètent dans leur forme et leurs manières d'aborder chaque point.

1. Bulletin d'adhésion

Pour commencer tout dispositif d'entretien pharmaceutique, il sera nécessaire d'obtenir le consentement du patient. Pour cela, un bulletin d'adhésion sera signé entre les deux parties pour prouver l'accord. Il est à noter que si le patient le souhaite, il peut interrompre ce dispositif à tout moment.

2. Entretien initial

Cet entretien va permettre de poser les bases et de faire connaissance avec le patient. En effet, il va permettre de recueillir les informations personnelles de celui-ci et de voir si le patient maîtrise les connaissances de base sur le diabète de type 2.

L'ensemble de ces données va permettre au pharmacien de réaliser un plan d'accompagnement personnalisé en fonction des envies et des besoins du patient.

3. Entretiens règles hygiéno-diététiques

Le but de cet entretien va être d'orienter le patient vers des professionnels de santé répondant à ses besoins. En effet une modification des comportements alimentaires et de l'activité physique nécessite le plus souvent un accompagnement renforcé pour être maintenu sur le long terme. Le rôle du pharmacien va être d'apporter des conseils de bases alimentaires en fonction des habitudes de vie et des allergies du patient et de mettre en évidence certaines faiblesses pouvant limiter la reprise d'activité sportive.

En effet, un rappel sur les conseils généraux sera sûrement nécessaire et devra être adapté à l'âge du patient.

Les adultes de 18 à 64 ans devraient consacrer au moins 150 à 300 minutes par semaine à une activité d'endurance d'intensité modérée ou pratiquer au moins 75 à 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue. De plus, il est recommandé de pratiquer 2 fois par semaine ou davantage des activités de renforcement musculaire d'intensité modérée ou supérieure (qui sollicitent les principaux groupes musculaires) celles-ci procurant des bienfaits supplémentaires pour la santé. Il sera nécessaire de limiter leur temps de sédentarité et de remplacer la sédentarité par une activité physique quelle qu'en soit l'intensité (y compris légère) est bénéfique pour la santé.

Les adultes de 65 ans et plus devraient pratiquer des activités variées et à plusieurs composantes qui mettent l'accent sur l'équilibre fonctionnel et des exercices de force d'intensité modérée ou supérieure, 3 fois par semaine ou davantage, afin d'améliorer leur capacité fonctionnelle et de prévenir les chutes.

4. Entretiens traitements

Cet entretien va avoir pour but d'insister sur l'observance du traitement. En effet, une prise irrégulière reste la première cause d'échec du traitement et du risque d'hyperglycémie chronique. Pour cela, le pharmacien devra partager ses connaissances afin de mieux faire comprendre au patient le but du traitement. Un apprentissage concernant le mécanisme, le comportement à avoir en cas d'oubli, et les effets indésirables permettra au patient d'être acteur de sa maladie.

5. Entretiens suivis et complications

Cet entretien peut se diviser éventuellement en deux parties si cela est trop lourd pour le patient. Il permet dans un premier temps d'expliquer pourquoi le patient doit contrôler de manière pluriannuelle son bilan lipidique, son bilan glycémique et sa fonction rénale. De plus cet entretien peut permettre au pharmacien de renseigner le patient sur l'ensemble des suivis médicaux essentiels.

C'est dans cet entretien qu'on pourra parler avec le patient du risque de dépression. Il sera possible de réaliser le questionnaire de Beck pour jauger la sévérité de la dépression et de la déceler au plus tôt.

En effet, partant du principe que l'ensemble de ces entretiens créera une relation de confiance patient/pharmacien, il est possible d'imaginer que le patient sera plus apte à se livrer. Il faut montrer au patient que nous avons un rôle d'écoute et que nous savons faire preuve d'empathie. En répondant au questionnaire, le patient peut dévoiler des informations parfois pénibles (perte d'un proche, annonce de maladie ou autres difficultés de la vie...) mais il faudra lui faire comprendre qu'il réalise le premier pas dans la prise en charge globale de sa maladie par une approche bienveillante. Le pharmacien devra agir étape par étape :

- Dans un premier temps il faudra déculpabiliser le patient et lui faire comprendre que ce ressenti est indépendant de sa volonté mais lié à la maladie. Il ne doit pas se sentir coupable d'engendrer de l'inquiétude auprès de ces proches ou d'avoir l'impression d'être un poids.

- Dans un second temps, il faudra laisser le patient s'exprimer librement et sans jugement. Il faut s'adapter au patient et faire preuve de souplesse.
- Enfin, il faudra orienter le patient vers des professionnels de santé agréés et pouvant subvenir au besoin du patient : psychologue, médecin généraliste, psychiatre... Cela restera à l'appréciation du patient car ceci dépend de ses moyens financiers entre autres mais surtout de son envie d'être pris en charge. Le pharmacien pourra soutenir le patient dans sa démarche. Il pourra rappeler au malade que des consultations psychologiques peuvent être remboursées si elles sont prescrites par le médecin traitant et selon certaines conditions par leur mutuelle. Il faudra dédramatiser le fait d'aller consulter pour un tel motif et expliquer au patient que cela représente un réel mobile.

6. Conclusion

L'ensemble de ces entretiens restent une proposition de prise en charge. Cette thèse faisant l'objet d'une analyse de la comorbidité entre le diabète de type 2 et la dépression, il est donc important pour moi que le syndrome dépressif face l'objet d'un point essentiel de prise en charge.

Voici donc une proposition des différents entretiens envisagés dans ma suggestion consacrée à la gestion de soin du patient diabétique de type 2 par le pharmacien d'officine.

**Les parties en italiques sont issues des entretiens déjà existants de l'assurance maladie pour d'autres pathologies. Elles ont été reprises afin de créer une cohérence de présentation.*

Traitement par antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et désignation du pharmacien

« Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitements antidiabétiques oraux ou injectables chez le patient diabétique de type 2. »

« Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ces traitements, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer. »

« Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à disposition du service du contrôle médical. »

« **OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement antidiabétiques oraux ou injectables pour le patient diabétique de type 2 proposé par le pharmacien ci-dessous désigné »

« **NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement de patients sous traitement antidiabétiques oraux ou injectable pour le patient diabétique de type 2 »

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
 - Date de naissance :
 - N° d'immatriculation :
 - Régime d'affiliation :
 - Adresse :
-

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- **Nom de la pharmacie :**
- **Adresse :**
.....
- **N° d'identification Assurance Maladie :**
- **Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement* :**
.....

* « En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine. »

« L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion ou dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui : »

- OUI**
- NON** (en cas de refus l'adhésion n'est pas possible)

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

« L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente. L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement. »

- Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher la case)**

Fait le :
Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire
Signature et cachet de la pharmacie

Traitement par antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Entretien initial

Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son diabète de type 2 et son traitement.
- Lui présenter la pathologie et le schéma et les règles de prise.

Date de l'entretien :

Nom/Prénom du pharmacien :

« Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ses traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement »

« Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à la connaissance de sa maladie, son acceptation... »

Nom :

Prénom :

Age :

Poids/Taille

(IMC) :

N° de sécurité sociale :

Régime d'affiliation :

Adresse :

Nom du ou des traitements antidiabétiques oraux ou injectables prescrits :

.....

.....

.....

Autres traitements médicamenteux/compléments alimentaires utilisés au long cours :

.....

.....

.....

.....

Habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activités physiques, sports de contact, activités manuelles, déplacements, voyage...) :

.....

.....

.....

.....

Allergies et intolérances :

.....

Identification des situations nécessitant assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles, sociales) :

.....

.....

.....

Information reçue concernant l'offre de soin :

.....

.....

DIABÈTE DE TYPE 2 : MÉMO PATHOLOGIE

→ Cette partie servira au pharmacien de support afin de rappeler les bases de la pathologie. Il sera recommandé d'utiliser des termes simples et accessibles pour permettre au patient de comprendre au mieux le fonctionnement du diabète de type 2.

Le diabète de de type 2 est une maladie chronique qui se caractérise par un excès de sucre dans le sang (= une hyperglycémie). Il est avéré si le taux de glycémie à jeun est supérieur ou égal à 1,26 g/L lors de deux dosages sanguins successifs.

L'insuline est fabriquée par le pancréas et permet de maintenir le taux de glycémie basal dans les normes. Elle a un rôle hypoglycémiant et vise à diminuer le sucre au niveau sanguin en permettant entre autres à des cellules de l'organisme de l'utiliser et de le transformer en énergie (muscles) ou de le stocker (foie, graisse).

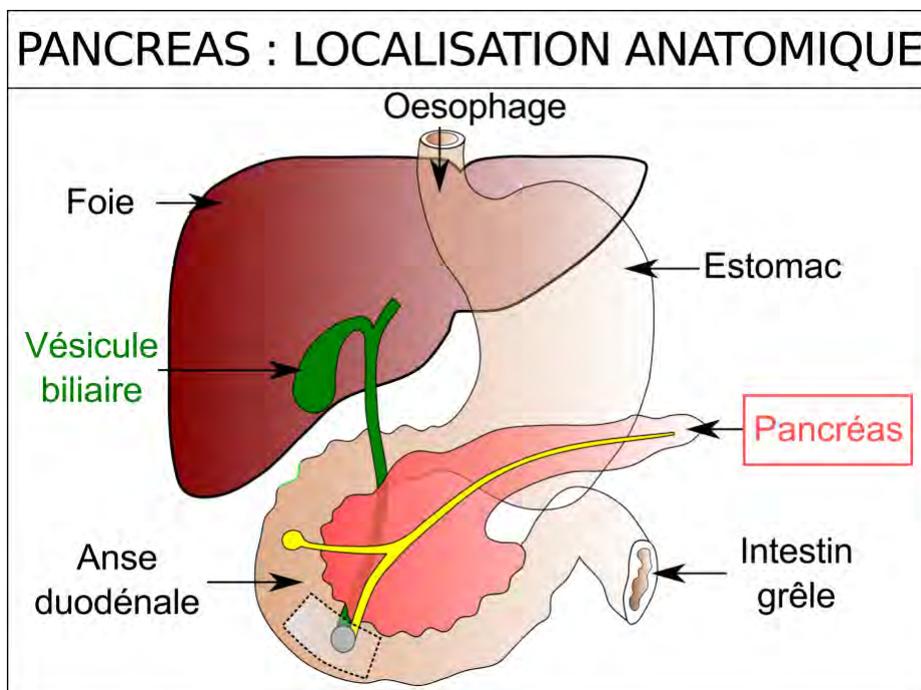


Figure 18 : Localisation anatomique du pancréas

Le DT2 va être défini comme une affection métabolique complexe qui engendre une hyperglycémie chronique. Cette pathologie se développe progressivement sur plusieurs années en débutant par une **insulinorésistance** due entre autres, à une perturbation du signal entravé par une infiltration lipidique au niveau des cellules musculaires, hépatiques et adipocytaires ce qui engendre une réduction de la capture du glucose par celles-ci. Par compensation, l'organisme va produire plus d'insuline pour maintenir une glycémie basale normale. À terme, cet hyperinsulinisme provoquera un épuisement des cellules pancréatiques ce qui engendrera une **insulinopénie** progressive et donc une augmentation de la glycémie : le DT2 s'installe.

APPROBATION DU TRAITEMENT ET CONNAISSANCE SUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Que connaissez-vous du diabète de type 2 ? (Physiopathologie et mécanisme)

.....

.....

.....

.....

Avez-vous notion des quelques modifications des règles hygiéno-diététiques à apporter pour améliorer la prise en charge de cette pathologie ?

.....

.....

.....

.....

Comment percevez-vous votre traitement ? (Modalité de prise, connaissance du mécanisme et du rôle du médicament, effets indésirables)

.....
.....
.....

Avez-vous notion du suivi nécessaire pour cette pathologie ? (Médical et biologique)

.....
.....
.....
.....

Avez-vous notion des complications que peut engendrer le diabète de type 2 non maîtrisé ? (Cardiovasculaires, neurologiques, ophtalmologiques, rénales...)

.....
.....
.....

Le but de ces questions, est de permettre au pharmacien de faire le point sur les connaissances du patient afin d’orienter le choix des entretiens futurs à réaliser en priorité et de déterminer l’accompagnement à mettre en place en fonction des besoins identifiés du patient.

Sur cette base, il sera nécessaire de convenir d’un ou plusieurs entretien(s) spécifique(s) en précisant le contenu au patient. Tous les éléments abordés lors de l’entretien d’évaluation pourront faire l’objet de différents thèmes abordés au cours des entretiens spécifiques. Ces entretiens auront pour rôle de rendre le patient autonome et capable de maîtriser au mieux sa pathologie et son traitement. Le plan d’accompagnement est évolutif en fonction des points abordés au cours du programme.

PLAN D'ACCOMPAGNEMENT PERSONNALISÉ

Date de l'entretien initial :

Nom du pharmacien :

| Entretiens programmés | Nombre | | Dates | | |
|-----------------------|--------|--|-------|--|--|
| Hygiène | | | | | |
| Traitements | | | | | |
| Suivis | | | | | |
| Complications | | | | | |

CONCLUSION

Demander au patient s'il a des questions ou remarques :

.....

.....

.....

Compléter le bilan de l'entretien :

.....

.....

.....

.....

Traitement par antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Entretien Règles hygiéno-diététiques

Objectifs de l'entretien :

- Déterminer les connaissances du patient sur l'alimentation.
- Déterminer ses habitudes de vie hygiéno-diététiques.
- Déterminer les points à améliorer et apporter des conseils.

Il sera important de dire au patient que la première étape de la prise en charge du DT2 est un changement progressif de son mode de vie. En effet, des modifications concernant l'activité physique et l'alimentation seront à prévoir de manière accompagnées afin d'encadrer le patient pour obtenir un meilleur suivi. Les changements ne doivent pas être soudain car il y aura peu de chance que ceux-ci persistent dans la durée.

Quelques conseils :

- Une alimentation équilibrée est avant tout une alimentation variée.
- Plus votre assiette ou votre plateau repas est coloré, plus il y a de chances qu'il soit équilibré.
- 3 repas par jour, c'est essentiel ! Et évitez de grignoter entre les repas.
- En cas de petit creux, optez pour un fruit ou un yaourt.
- Mangez lentement et prenez le temps de bien mastiquer, vous sentirez plus facilement la satiété.
- Goûtez vos plats avant de les resaler ou d'ajouter du sucre.
- Il n'y a pas d'aliment « mauvais », uniquement des mauvaises habitudes alimentaires.
- Soyez régulier dans vos apports alimentaires d'un jour à l'autre.
- Consommez des fibres alimentaires (fruits, légumes) à tous les repas, car elles ont des effets bénéfiques : elles ralentissent l'absorption des sucres et du cholestérol, permettent d'éviter une hyperglycémie (augmentation du sucre dans le sang) après le repas, améliorent le transit intestinal et réduisent par ailleurs les fringales.

NOTIONS GÉNÉRALES SUR L'ALIMENTATION

Décrivez vos repas sur une journée lambda : (Nombres quotidiens ? Repas sautés ? Repas considéré comme principal)

.....

.....

.....

Quels types de produits consommez-vous régulièrement ? (Viandes, légumes, produits industriels ?)

.....

.....

.....

.....

Vous arrive-t-il souvent de faire des repas « plaisir » ? (Restaurants, week-end ? Sucrerie, chips, fast-food ?)

.....

.....

.....

Y a-t-il des aliments que vous évitez de manger pour des raisons de santé ? (Allergies, intolérances ? Pathologies de type hypertension artérielle, hypercholestérolémie...)

.....

.....

.....

Avez-vous des notions de bases sur les aliments ? (Apport journalier ? Nutri-score ? Kilocalories ?)

.....

.....

.....

Pensez-vous qu'un accompagnement régulier avec un médecin nutritionniste vous aidera à changer vos habitudes de vie progressivement ?

.....

.....

.....

Il sera nécessaire de rappeler au patient que l'activité physique ne rime pas constamment avec pratique sportive. Les occupations quotidiennes sont des sources variées de mouvements et sont l'occasion de bouger plus.

Les activités physiques quotidiennes :

- Penser aux déplacements actifs ! Privilégiez la marche, le vélo pour les petits déplacements et penser à prendre les escaliers.
- Le ménage, le bricolage, le jardinage sont des sources d'activités physiques et de plaisir du quotidien !
- La pratique sportive peut s'adapter à tous niveaux ! La marche active ou la randonnée est déjà intéressante.
- Pour un adulte lambda, il est recommandé de faire au moins 150 minutes d'activités physiques modérées à vigoureuses par semaine réparties sur au moins 3 jours. Pour la personne diabétique, l'activité physique pourra nécessiter une adaptation et un suivi médical encadré par des professionnels de santé.
- Une activité physique agréable permettra d'être plus motivante à réaliser et d'être poursuivie sur le long terme.

NOTIONS GÉNÉRALES SUR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Vous arrive-t-il de pratiquer une activité physique quotidienne ? (Déplacement pour le travail ? Marche ? Jardinage ? Bricolage ?)

.....

.....

Quelles activités physiques appréciez-vous ? (Promenade d'animal ? Sport collectif ? Randonnée ?)

.....

.....

Avez-vous une faiblesse physique pouvant empêcher la reprise d'une pratique sportive ?

.....

.....

Avez-vous des contacts médicaux pour établir un plan de reprise d'activités physiques et nutritionnelles ? (Possibilité de fournir au patient une liste des professionnels disponibles sur le secteur)

.....

.....

MÉMO ALIMENTATION ET ACTIVITÉ PHYSIQUE

Les recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité

AUGMENTER

- Les légumes secs**
Au moins 2 fois par semaine car ils sont naturellement riches en fibres
- Les fruits & légumes frais, surgelés ou en conserve**
Au moins 5 par jour, par exemple 3 portions de légumes et 2 fruits
- Les fruits à coques**
Une petite poignée par jour car ils sont riches en oméga 3
- L'activité physique**
Au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour
- Le fait maison**

ALLER VERS

- le pain complet les pâtes et le riz complets, la semoule complète**
Au moins 1 féculent complet par jour car ils sont naturellement riches en fibre
- Les aliments de saison et produits localement**
- Une consommation de poissons gras et de poisson maigres en alternance**
2 fois par semaine, dont 1 poisson gras (sardine, maquereau, hareng, saumon)
- Le bio**
- L'huile de colza, de noix et d'olive**
- Les produits laitiers**
Les matières grasses ajoutées peuvent être consommées tous les jours en petites quantités. Privilégiez l'huile de colza, de noix et d'olive
- Les produits laitiers**
Les produits laitiers 2 produits laitiers (lait, yaourt, fromage blanc) par jour

RÉDUIRE

- La charcuterie**
Limiter la charcuterie à 150g par semaine
- Les produits sucrés gros, salés**
Il est recommandé de limiter les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés
- Les produits salés**
Il est recommandé de réduire sa consommation de sel
- L'alcool**
Pour réduire les risques, il est recommandé de limiter sa consommation à deux verres par jour maximum et de ne pas consommer d'alcool tous les jours
- La viande (porc, boeuf, veau, mouton, agneau, abats)**
Privilégier la volaille, et limiter les autres viandes à 500g par semaine
- Les produits avec un Nutri-Score D et E**
- Le temps passé assis**
Ne restez pas assis trop longtemps, prenez le temps de marcher un peu toutes les 2h

Figure 19 : Recommandations proposées par le Plan National Nutrition Santé 4

Objectifs de l'entretien :

- Déterminer les connaissances du patient sur son traitement.
- Présenter les modalités à suivre suite à un oubli de prise.
- Déterminer les points à améliorer et apporter des conseils.

Il sera nécessaire au pharmacien de préparer cette partie en amont. En effet, une analyse d'interactions avec le traitement chronique et les compléments alimentaires doit être réalisée pour limiter toutes réactions néfastes au patient.

Analyses pharmaceutiques :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Il sera nécessaire aussi de bien faire comprendre au patient le but et le mécanisme de son traitement. Des recommandations seront à apporter sur :

- Les moments de prise,
- Le comportement à avoir en cas d'oubli,
- Les effets indésirables à surveiller...

Tous ces éléments seront à préparer avant l'entretien car chaque patient possède un traitement personnalisé avec des associations ou non d'antidiabétiques pour contrôler au mieux la glycémie. Ces informations sont disponibles dans la base de données des médicaments.

De manière générale, les antidiabétiques pour les personnes atteintes de DT2 peuvent se trouver sous différentes formes : per os, injectable ou inhalée et peuvent agir en :

- Potentialisant l'action de l'insuline endogène,
- Stimulant la sécrétion de l'insuline endogène,
- Apportant de l'insuline exogène,
- Augmentant l'absorption et l'usage des glucides,
- Augmentant l'élimination des glucides par voie urinaire.

Il sera nécessaire de bien faire comprendre au patient sa prescription et son ou ses médicaments. Pour cela, il faudra décortiquer pas à pas l'ordonnance en présentant **l'efficacité du médicament**. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs :

- La dose prescrite,
- Le nombre de prise quotidienne,
- Le moment de prise au sein de la journée,
- Le mode d'administration.

Si le patient présente des difficultés par rapport au **mode d'administration** ou aux horaires de prise, il y aura possibilité pour nous de l'orienter en réalisant un plan de prise pour faciliter et augmenter l'observance du patient en s'adaptant à ses activités du quotidien. Pour les produits injectables, l'intervention d'une infirmière pourra être nécessaire pour les patients les plus fragiles. Il sera important d'insister sur le fait qu'une observance irrégulière est la première cause d'échec d'un traitement et d'un déséquilibre glycémique.

En cas d'oubli, il faudra insister sur le fait que le patient doit poursuivre son traitement sans modifications :

- En effet, une dose de metformine oubliée, conduira le patient à poursuivre son traitement comme d'habitude au repas suivant sans doubler la dose.
- Un oubli d'injection hebdomadaire d'agoniste GLP1 doit conduire le patient à injecter la dose manquante le plus rapidement possible s'il y a au moins 3 jours avant la prochaine dose.

De manière générale, il ne faudra en aucun cas doubler la dose à la prochaine prise et il sera recommandé de poursuivre son traitement comme d'habitude. Il sera important de noter la date et l'heure de l'oubli afin d'établir une éventuelle fréquence. Si celle-ci est trop élevée, un changement de traitement ou une modification du plan de prise devra être envisagés avec le médecin traitant.

Les effets indésirables sont une autre cause de non-observance du traitement antidiabétique :

- La metformine et l'acarbose peut provoquer fréquemment des troubles digestifs tel que des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales. Il faudra bien insister auprès du patient sur le fait qu'elle doit être administrée de manière fractionnée (plusieurs prises par jour) et au début du repas afin de limiter ces effets indésirables.
- Les inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 : peuvent provoquer des hypoglycémies avec des sensations de vertiges et une inflammation des parties génitales. Il sera important de prévenir le patient d'avoir toujours sur soit quelque chose pour se resucrer et d'insister sur une bonne hydratation. Il sera recommandé aussi de communiquer sur ce désagrément avec le corps médical.
- Les glinides et sulfamides peuvent provoquer des hypoglycémies importantes. Il sera donc nécessaire de prendre le médicament au début des repas. De plus, il sera nécessaire de limiter la consommation d'alcool car cela peut potentialiser cet effet hypoglycémiant. Avoir de quoi se resucrer à portée de main sera nécessaire avec ce type de traitement.

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES TRAITEMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Comment vivez-vous globalement votre traitement ?

.....
.....

Savez-vous pourquoi votre/vos traitements antidiabétiques est/sont prescrit ? (Indications thérapeutiques)

.....
.....

Savez-vous quand prendre ces médicaments ?

.....
.....

Connaissez-vous la dose prescrite par votre médecin ? Si oui, est-elle respectée ? Si non savez-vous quel comportement adopter en cas d'oubli ?

.....
.....

Savez-vous que votre traitement présente certains risques et pouvez-vous les indiquer ?

.....
.....

Traitement par antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Entretien suivis et complications

Objectifs de l'entretien :

- Déterminer les connaissances du patient sur le suivi biologique.
- Déterminer les connaissances du patient sur le suivi médical.
- Déterminer les points à améliorer et apporter des conseils.

Un suivi médical renforcé doit être envisagé chez le patient diabétique de type 2. Dans un premier temps, un suivi biologique sera nécessaire pour permettre un suivi :

- Du **bilan lipidique** pour mesurer le risque cardiovasculaire. La norme varie en fonction du niveau de risques cardiovasculaires qui dépendent de plusieurs facteurs :
 - **LDL < 1,00 g/l** pour les patients à risque cardiovasculaire modéré :
 - Diabétique de type 2,
 - < 50 ans,
 - Durée de diabète < 10 ans sans autre facteur de risque.
 - **LDL < 0,70 g/l** chez les patients à haut risque cardiovasculaire :
 - Durée de diabète ≥ 10 ans sans atteinte d'organe cible,
 - Un facteur de risque additionnel.
 - **LDL < 0,55 g/l** chez les patients à très haut risque cardiovasculaire :
 - Maladies cardiovasculaires avérées,
 - Autres atteintes d'organes cibles,
 - Présence d'au moins 3 facteurs de risques additionnels.
 - Le taux de **HDL-cholestérol** doit être au moins supérieur à 0,4 g/L
 - Le taux de **triglycérides** lui devra être inférieur à 1,5 g/L
- De la **glycémie**, de manière hebdomadaire avec un appareil de surveillance glycémique ou de manière trimestrielle ou semestrielle sur une prise de sang. A jeun, la glycémie doit être entre 70 et 120 mg/dL et en post prandiale, celle-ci ne doit pas dépasser 180 mg/dL

- De l'**HbA1c**, qui va permettre d'avoir un suivi sur 3 mois de la glycémie. Les objectifs seront à définir en fonction de différents facteurs (voir recommandations HAS). De manière générale, celle-ci doit être inférieure ou égal à 7 %.
- La **fonction rénale** doit être analysée au moins une fois par an avec un suivi :
 - o Du **débit de filtration glomérulaire** qui va nous permettre de connaître la capacité de filtration du rein par minute. Cela va contribuer à déterminer s'il y a une insuffisance rénale qui s'installe. La norme est de 90 mL/min/1,73m²
 - o De l'**albuminurie** qui doit normalement être non détectée si la fonction rénale est bonne.

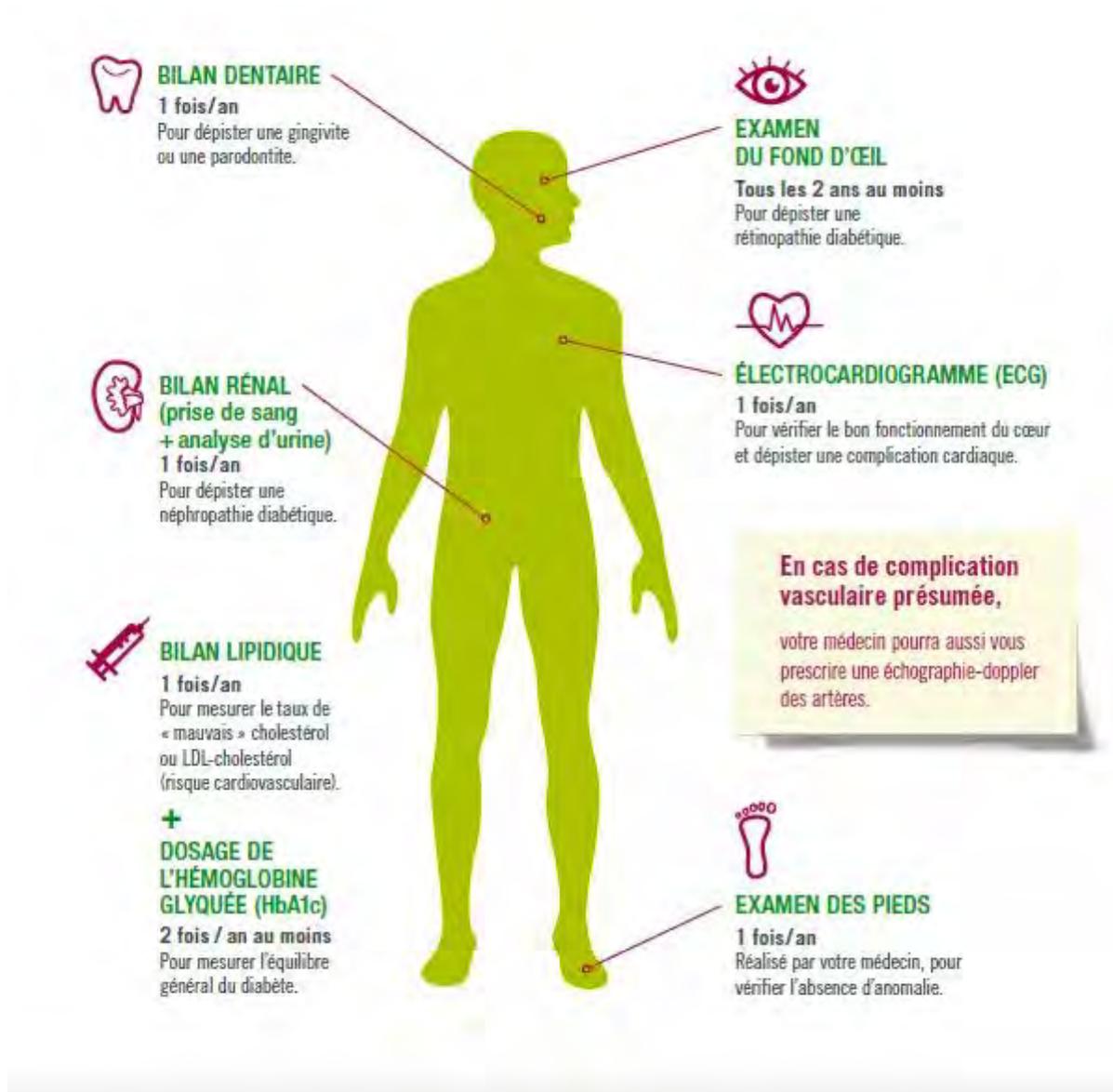


Figure 20 : Schéma récapitulatif du suivi médical à avoir en tant que patient diabétique

A quelle fréquence réalisez-vous les prises de sang prescrites par le médecin ?

.....

.....

Avez-vous notions des normes de glycémie à avoir ?

.....

.....

Avez-vous notion de ce qu'est l'HbA1c ?

.....

.....

Avez-vous un appareil de glycémie ? Si oui à quelle fréquence réalisez-vous un contrôle ?

.....

.....

Notez-vous les résultats dans un carnet de suivi que vous présentez au médecin à chaque consultation ?

.....

.....

Connaissez-vous les autres paramètres biologiques nécessitant une surveillance ?

.....

.....

Réalisez-vous un contrôle au moins annuel chez :

- L'ophtalmologue
- Le cardiologue
- L'endocrinologue
- Le néphrologue
- Le dentiste
- Le podologue
- Le nutritionniste
- Le médecin généraliste

Traitement par antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Entretien Suivis et Complications

Objectifs de l'entretien :

- Déterminer les connaissances des éventuelles complications possibles.
- Rassurer celui-ci afin de limiter un stress non productif.
- Déterminer les points à améliorer et apporter des conseils.

Deux types de complications peuvent être rencontrées chez la personne atteinte de DT2 :

1. Aigües

Hypoglycémie : C'est une complication grave voire mortelle qui va toucher dans notre cas le patient DT2 traité par insulinothérapie ou sulfamide hypoglycémiant le plus couramment. Le patient présentera un malaise évocateur avec des symptômes neurovégétatifs (sueurs, pâleurs, sensation de faim anormale, nervosité, tremblement) puis neuroglycopéniques et une glycémie $< 0,7$ g/L. Il sera pris en charge d'urgence avec resucrage et surveillance prolongée. Il sera donc important pour le patient de reconnaître ces signes évocateurs afin de penser à se resucrer rapidement. De plus, le patient devra adopter une nouvelle habitude : toujours avoir à portée de main de quoi se resucrer.

Coma hyperosmolaire : C'est une complication plutôt rare (10 fois moins fréquentes que l'acidocétose du DT1) mais de plus mauvais pronostic avec un risque de mortalité allant de 20 à 50 %. Il va toucher principalement les patients âgés qui vont être en hyperglycémie (> 3 g/L) et présenter une polyurie. Toutefois, ce type de patient d'autant plus s'il présente une perte d'autonomie, aura une sensation de soif mal perçue ce qui engendrera une déshydratation plus ou moins importante pouvant aller jusqu'au coma. Au niveau clinique, le patient présentera une perte de poids, une polyurie, des troubles neurologiques (altération de la conscience, convulsions, aphasie...), des marqueurs de déshydratation intracellulaire (perte de poids, sécheresse des muqueuses, fièvre...) puis extracellulaire (plis cutanés, chute de PA...).

Une prise en charge urgente sera nécessaire avec réhydratation du patient, une insulinothérapie et une surveillance clinique au vu du pronostic. Cela se rencontre si le patient est complètement non observant par rapport à son traitement.

Acidose lactique : Chez le patient diabétique, c'est une complication qui se rencontrera chez les patients traités par biguanide qui de part une partie de son mécanisme d'action, inhibe la néoglucogenèse entraînant une accumulation de lactate. Ce risque de complication est très faible si les contre-indications au traitement par metformine sont respectées : insuffisance rénale ou hépatique ou une hypoxie chronique. Il sera donc important de respecter les recommandations médicales : comme par exemple l'arrêt de la metformine 48H avant un examen d'imagerie.

2. Chroniques

Microangiopathies :

- Au niveau rénal, on peut retrouver des néphropathies pouvant évoluer jusqu'à une insuffisance rénale mais le mécanisme sous-jacent est mal connu. L'imputabilité du DT2 reste cependant importante mais il est difficile de savoir si le trouble rénal est dû à 100 % au DT2 ou à une comorbidité associée car, la macroangiopathie peut être due notamment à une modification de la morphologie glomérulaire liée à l'hyperglycémie, au vieillissement de la personne, à l'hypertension artérielle potentiellement associée...
- Au niveau oculaire en créant des rétinopathies qui vont pouvoir évoluer jusqu'à une cécité.

Macroangiopathies :

- Au niveau des coronaires pouvant entraîner des infarctus.
- Au niveau des artères des membres inférieurs provoquant une mauvaise vascularisation du pied créant un risque d'amputation important.

Neuropathies périphériques : Des lésions neuropathiques comme des neuropathies périphériques, des polynévrites... Sont aussi rencontrées et liées à l'hyperglycémie qui a un effet neurotoxique.

L'ensemble de ces complications chroniques montre le besoin de bien respecter le suivi médical et biologique car en effet les deux vont de pair. Il est donc important d'insister auprès du patient qu'un bon suivi régulier permettra de limiter l'apparition de l'ensemble de ces complications. Il faudra rassurer le patient et utiliser des termes appropriés afin de ne pas le stresser par rapport à sa maladie.

Avez-vous notion des différents types de complications possibles ? Si oui lesquelles ?

.....

.....

.....

Vous arrive-t-il de faire des hypoglycémies (Question à poser pour les personnes ayant un traitement à base de sulfamide, glinide ou insuline) ? Si oui avez-vous à portée de main de quoi vous resucrer en cas de besoin ?

.....

.....

Depuis l'entretien sur les suivis médicaux et biologiques avez-vous mis en place l'ensemble de ces surveillances ? Si non avez-vous besoin de contact particulier ?

.....

.....

Savez-vous pourquoi il est nécessaire de consulter :

- L'ophtalmologue
- Le cardiologue
- Le dentiste
- Le podologue
- Le médecin généraliste
- Le psychiatre

Une dernière complication pourra être abordée. En effet, la **dépression** est une complication avérée et peu connue du corps médical. Elle pourra se faire via le questionnaire de Beck : C'est un auto-questionnaire à choix multiple servant à mesurer la sévérité de la dépression. Il est composé de questions à choix multiples de 4 réponses classées par ordre croissant de sévérité. Il est composé de 13 items pour la version raccourcie qui va concerner : la tristesse, le pessimisme, le sentiment d'échec, la perte de plaisir, la culpabilité, l'attente de punition, l'aversion de soi, les auto-accusations, les idéations suicidaires, les épisodes de pleurs, l'irritabilité, le retrait social, l'indécision, l'inutilité, la perte d'énergie, l'insomnie, la perte d'appétit, les préoccupations, la fatigue et la perte d'intérêt pour le sexe...

Chaque item est évalué selon une échelle de gravité allant de 0 à 3 avec un score total allant de 0 à 39.

Les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer → **TOTAL** : /39

- 0-4 : pas de dépression
- 4-7 : dépression légère
- 8-15 : dépression modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Son utilisation aura pour but d'évaluer le ressenti subjectif de l'amélioration des symptômes de dépression du patient. Il peut également être utilisé en amont de l'initiation d'un traitement pharmacologique afin de servir de repère au patient et d'en apprécier l'efficacité ou au contraire, de mettre en évidence une l'évolution de la maladie suite à un échec thérapeutique.

| | | |
|----------|---|---|
| A | Je ne me sens pas triste. | 0 |
| | Je me sens cafardeux ou triste. | 1 |
| | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas en sortir. | 2 |
| | Je suis si triste et si malheureux, que je ne peux pas le supporter. | 3 |
| B | Je ne suis pas particulièrement découragé, ni pessimiste au sujet de l'avenir. | 0 |
| | J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. | 1 |
| | Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| | Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer. | 3 |
| C | Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| | J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| | Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| | J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme mes enfants) | 3 |
| D | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. | 0 |
| | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. | 1 |
| | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis mécontent de tout. | 3 |
| E | Je ne me sens pas coupable. | 0 |
| | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. | 1 |
| | Je me sens coupable. | 2 |
| | Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien. | 3 |
| F | Je ne suis pas déçu par moi-même. | 0 |
| | Je suis déçu par moi-même. | 1 |
| | Je me dégoûte moi-même. | 2 |
| | Je me hais. | 3 |
| G | Je ne pense pas à me faire du mal. | 0 |
| | Je pense que la mort me libèrerait. | 1 |
| | J'ai des plans précis pour me suicider. | 2 |
| | Si je le pouvais, je me tuerais. | 3 |

| | | |
|---|--|---|
| H | Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens. | 0 |
| | Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois. | 1 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux. | 2 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement. | 3 |
| I | Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume. | 0 |
| | J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision. | 1 |
| | J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions. | 2 |
| | Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision. | 3 |
| J | Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant. | 0 |
| | J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux. | 1 |
| | J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux. | 2 |
| | J'ai l'impression d'être laid et repoussant. | 3 |
| K | Je travaille aussi facilement qu'auparavant. | 0 |
| | Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose. | 1 |
| | Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| L | Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude. | 0 |
| | Je suis fatigué plus facilement que d'habitude. | 1 |
| | Faire quoi que ce soit me fatigue. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| M | Mon appétit est toujours aussi bon. | 0 |
| | Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude. | 1 |
| | Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. | 2 |
| | Je n'ai plus du tout d'appétit. | 3 |

Conclusion

Les démarches pour améliorer la prise en charge et le suivi du patient diabétique sont en cours d'élaboration par les grandes instances. De nombreux dispositifs ont vu le jour et restent pour beaucoup méconnus de la population concernée. De nouveaux procédés se créent et vont permettre au pharmacien de jouer un rôle majeur dans l'amélioration de la prise en charge du patient diabétique.

Des axes d'amélioration sont à envisager pour optimiser la reconnaissance d'une comorbidité entre le diabète de type 2 et le syndrome dépressif. En effet, celle-ci reste encore méconnue du corps médical et commence tout juste à faire l'objet d'articles scientifiques. Les études actuelles permettent de confirmer petit à petit ce lien au niveau biologique et de renforcer l'existence d'une telle comorbidité. De plus, la prise en charge de la dépression reste mauvaise chez la personne diabétique car souvent elle est sous-diagnostiquée car les symptômes sont mal évalués. C'est ici que le pharmacien peut jouer un rôle important de par les visites mensuelles du patient permettant de voir les changements de comportement de celui-ci ou bien par la mise en place prochainement d'entretiens pharmaceutiques permettant de renforcer encore plus la relation de confiance entre le patient et le pharmacien.

Notre étude ne représente qu'une première étape dans la mise en évidence de cette comorbidité. En effet, elle a été réalisée sur un petit échantillon et une petite zone géographique (une seule officine). A l'avenir, il sera souhaité de poursuivre l'étude sur une plus grande échelle et sur un plus grand échantillon afin d'optimiser la mise en évidence de facteurs de risque de cette comorbidité pour limiter au maximum le développement de complications pouvant impacter la survie du patient diabétique de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] International Diabetes Fédération, Atlas du diabète de la FID 9^{ème} édition 2019, Bilan mondiale du diabète : <https://diabetesatlas.org/fr/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- [2] OMS, Organisation Mondiale de la Santé. (s.d) Rapport sur la Dépression : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [3] Willis.T, Pharmaceutice rationalis or an excitation of thoperations of medecine in human bodies: The Works of Thomas Willis. London: Dring, Harper, Leigh, 1679
- [4] Pike HV, « Significance of diabetes mellitus in mental disorders ». *JAMA*, 1921,76: 1571-5.
- [5] Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M, Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Mar;2(3):236-45.
- [6] Ricci P, Blotière PO, Weill A *et al*. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *Bull Epidemiol Heb*, 2010; 42-43: 425-431.
- [7] Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H.— Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance-a population-based twin study. *Diabetologia*, 1999, **42**, 139-145.
- [8] F. Féry, N. Paquot – Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2, *Revue Médicale de Liège* 2005 ; 60 : 5-6 : 361-368.
- [9] Caironi, V., Schwitzgebel, V., M., Jornayvaz, F., R., Gariani, K. (2021). 'Diabète de type MODY : une entité souvent méconnue', *Rev Med Suisse* 2021 ; volume 7. No. 741, 1062 – 1066
- [10] Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. - Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 2000, **26**, 163-175.
- [11] Fatou Kine Ndiaye. Étude post-GWAS des gènes de susceptibilité au diabète de type 2 : Rôle phare dans la fonction de la cellule β pancréatique. *Medecine humaine et pathologie*. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT: 2017LIL2S039. Tel-01859783
- [12] West KM, Kalbfleisch JM. - Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. *Diabetes*, 1971, **20**, 99-108.
- [13] Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, AM. *et al*. Groupes alimentaires et risque de diabète sucré de type 2 : revue systématique et méta-analyse d'études prospectives. *Eur J Epidemiol* **32**, 363-375 (2017).

- [14] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. - Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 790-797.
- [15] Jean-Louis Schlienger, Complications du diabète de type 2, *La Presse Médicale*, Volume 42, Issue 5, 2013, Pages 839-848,
- [16] Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al. - Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 1999, **282**, 1433-1439.
- [17] HAS – Fiche mémo : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013, Page 2
- [18] S. Ardigo, L. Perrenoud, J. Philippe – Diabète de la personne âgée : une prise en charge sur mesure. *Revue médicale Suisse*, 2013 ; 9 : 1192-9
- [19] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. – Prise de position de la société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l’hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017 ; 11(6) : 577-93
- [20] Art et Dépression. (S.d.). ARTE. Consulté le 19 juillet 2022, à l’adresse <https://www.arte.tv/fr/videos/081327-078-A/art-et-depression/>.
- [21] CAPO Elodie, Prise en charge actuelle de la dépression majeure, Thèse d’exercice en pharmacie, 18 décembre 2020
- [22] Francis Lecompte, Nouveaux regards sur la dépression, *CNRS Le journal*, publié le 04/03/2020
- [23] Tiller JW. Depression and anxiety. *Med J Aust*. 2013 Sep 16 ;199(S6) : S28-31. Doi : 10.5694/mja12.10628. PMID : 25370281.
- [24] Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and Schizophrenia : Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue ? *Schizophr Bull*. 2017 Mar 1;43(2):240-244. doi: 10.1093/schbul/sbw097. PMID: 27421793; PMCID: PMC5605248.
- [25] Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *New England Journal of Medicine* 2008 ; 358 :55–68.
- [26] Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanese E, Rybka J, Berry A, Cirulli F, Thuret S, Price J, Riva MA, Gennarelli M, Pariante CM. Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2013

- [27] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation : Double Trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22 ;107(2) :234-256.
- [28] INSERM, Dépression : Mieux la comprendre pour la guérir durablement : <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>, publié le 14/06/2017, modifié le 06/12/2019, consulté le 21/02/2022
- [29] Bouattour M. Maladies mentales et congés de longue durée. Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine de Tunis : 2001.
- [30] Saif el dawla A. Social factors affecting women's mental health in the Arab Region. In *Images in Psychiatry: an Arab perspective*, edited by Ahmed OKASHA and Mario MAJ. WPA SERIES publications, Genève: 2001, 341 pages
- [31] Edmond Pui Hang Choi, Bryant Pui Hung Hui and Eric Yuk Fai Wan, Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19, Received : 7 May 2020 ; Accepted : 21 May 2020 ; Published : 25 May 2020
- [32] Salari, N., Khazaie, H., Hosseinian-Far, A. *et al.* La prévalence du stress, de l'anxiété et de la dépression chez les travailleurs de la santé de première ligne qui soignent les patients atteints de COVID-19 : revue systématique et méta-régression. *Hum Resour Health* **18**, 100 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12960-020-00544-1>
- [33] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [34] HAS, Recommandation de bonne pratique : Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours – Méthode Recommandations pour la pratique clinique, Octobre 2017
- [35] Thierry Bottai, Traitement non médicamenteux de la dépression, La Presse Médicale, Volume 37, Issue 5, Part 2, 2008, Pages 877-882, ISSN 0755-4982, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.01.010>.
- [36] M.E. Thase, J.B. Greehouse, E. Frank, Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations, *Arch Gen Psychiatry*, 54 (1997), pp. 1009-1015
- [37] V. Agosti, K. Ocepek-Welikson, The efficacy of imipramine and psychotherapy in early-onset chronic depression: a reanalysis of the NIMH treatment of depression collaborative research program, *J Affect Disord*, 43 (3) (1997), pp. 181-186

- [38] Jean-Pascal Lefaucheur, André Aleman, Chris Baeken, David H. Benninger, Jérôme Brunelin, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipović, Christian Grefkes, Alkomiet Hasan, Friedhelm C. Hummel, Satu K. Jääskeläinen, Berthold Langguth, Letizia Leocani, Alain Londero, Raffaele Nardone, Jean-Paul Nguyen, Thomas Nyffeler, Albino J. Oliveira-Maia, Antonio Oliviero, Frank Padberg, Ulrich Palm, Walter Paulus, Emmanuel Poulet, Angelo Quartarone, Fady Rachid, Irena Rektorová, Simone Rossi, Hanna Sahlsten, Martin Schecklmann, David Szekely, Ulf Ziemann, Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018), *Clinical Neurophysiology*, Volume 131, Issue 2, 2020, Pages 474-528, ISSN 1388-2457, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
- [39] A.R. Brunoni, A. Chaimani, A.H. Moffa, L.B. Razza, W.F. Gattaz, Z.J. Daskalakis, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, 74 (2017), pp. 143-152
- [40] J.P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, S.S. Ayache, C. Baeken, D.H. Benninger, *et al.*, Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clin Neurophysiol*, 125 (2014), pp. 2150-2206
- [41] Bruno Guiard, Cours sur les Antidépresseurs, 2021-2022, Module Neuropsychiatrie, Faculté de pharmacie de Toulouse.
- [42] Vidal, Les médicaments antidépresseurs, Mis à jour le 17 décembre 2019, Consulté le 20 juillet 2022
- [43] Nicolau J, Rivera R, Frances C, CHaartegui B, Masmiquel L, "Treatment of depression in type 2 diabetic patients: effects on depressive symptoms, quality of life and metabolic control" *Diabetes Res Clin Pract*, 2013 Aug101(2):148-52
- [44] Ryan J. Anderson, Kenneth E. Freedland, Ray E. Clouse, Patrick J. Lustman; The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes: **A meta-analysis** . *Diabetes Care* 1 June 2001; 24 (6): 1069–1078. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>
- [45] Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia* 2011; **54**: 2483–93. ^[1]_{SEP}
- [46] Rustad JK, Musselman DL, NEMEROFF CB. – The relationship of depression and diabetes : pathophysiological and treatment implication, *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36, 1276-1286.

- [47] Batholomew Chireh, Muzi Li, and Carl D'Arcy, « Diabetes increases the risk of depression: A systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies », *Preventive Medicine Reports*, 2019
- [48] Renn BN, Feliciano L, Segal DL "The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review" *Clin Psychol Rev*, 2011, 31:123946.
- [49] Katon WJ, Russo JE, Heckbert SR, et al. The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; **25**: 466–75.
- [50] Stuart MJ, Baune BT. – Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of psychoneuroendocrin co-morbidity, *Neurosci and Biobehav Rev*, 2012, 36, 658-676
- [51] Paquot N Tappy L. – Les adipocytokines : lien entre obésité, diabète de type 2 et athérosclérose ? *Rev Med Liège*, 2005, 60 (5-6), 396-405
- [52] Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; **41**: 1241–48.
- [53] Esser N, L'homme L, De Roover A et al – Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipos tissue., *Diabetologie*, 1023, 56, 2487-2497.
- [54] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; **9**: 46–56.
- [55] Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al. – Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression., *Progress in Neuro-Psychopharm & Biol Psychiatry*, 2011, 35, 722-729.
- [56] D. Luppens, C. Piette, R. Radermecker, G. Scantamburlo, M. Anseau, And W. Pitchot. "Dépression et diabète de type 2. Analyse étiopathogénique d'une comorbidité fréquente., *Revue Médicale de Liège*, 69, no. 11 (November 2014): 611-617.
- [57] Stringhini S, Batty GD, Bovet P, et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study. *PLoS Med* 2013; **10**: e1001479.
- [58] Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CHY. Meta- analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav* 2015; published online Jan 7. DOI:10.1007/s11682-014-9348-2.

- [59] Réus, G.Z. *et al.* (2019) 'Relationship of Oxidative Stress as a Link between Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, p. 8637970. doi:[10.1155/2019/8637970](https://doi.org/10.1155/2019/8637970).
- [60] P. Palta, L. J. Samuel, E. R. Miller III et S. L. Szanton, "Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies," , *Psychosomatic Medicine*, vol. 76, no. 1, pp. 12-19 ans 2014.
- [61] J. M. Gutteridge, "Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage," *Clinical Chemistry*, vol. 41, 12, partie 2, pp. 1819-1828, 1995.
- [62] Evans, J.L., Maddux, B.A. and Goldfine, I.D. (2005) 'The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance', *Antioxidants & Redox Signaling*, 7(7-8), pp. 1040-1052. doi:[10.1089/ars.2005.7.1040](https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040).
- [63] Champaneri S., Wand GS, Malhotra SS, et al., Biological basis of depression in adults with diabetes., *Curr Diab Rep*, 2010, 10, 396-405
- [64] Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006; **18**: 393-411.
- [65] Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: [10.1111/nyas.13217](https://doi.org/10.1111/nyas.13217). Epub 2016 Oct 17. PMID: 27750377; PMCID: PMC5334212.
- [66] Delanogare, E. *et al.* (2020) 'Enriched environment ameliorates dexamethasone effects on emotional reactivity and metabolic parameters in mice', *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 23(4), pp. 466- 473. doi:[10.1080/10253890.2020.1735344](https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1735344).
- [67] Mazucanti CH, Liu Q-R, Lang D, et al. Release of insulin produced by the choroid plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight*. 2019;4:e131682.
- [68] Kan C, Silva N, Golden SH, et al. A systematic review and meta- analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013; **36**: 480-89.
- [69] Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KF, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res*. 2011;222:230-235.
- [70] Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, et al. Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity. *Diabetes*. 2015;64:3927-3936.

- [71] Martin H, Bullich S, Guiard BP, Fioramonti X. The impact of insulin on the serotonergic system and consequences on diabetes-associated mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2021 Jan 28;33(4):e12928. doi: 10.1111/jne.12928. Epub ahead of print. PMID: 33506507.
- [72] Black SA, Markides ks, Ray La, "Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 2003, 26(10):2822-8.
- [73] Black SA: Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans: results from the Hispanic EPESE. *Diabetes Care* 22:56–64, 1999
- [74] Lyra, E.S.N.M.; Lam, M.P.; Soares, C.N.; Munoz, D.P.; Milev, R.; De Felice, F.G. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 57.
- [75] Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113-22.
- [76] Kan, C.; Silva, N.; Golden, S.H.; Rajala, U.; Timonen, M.; Stahl, D.; Ismail, K. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 480–489.
- [77] Woo, Y.S.; Lim, H.K.; Wang, S.-M.; Bahk, W.-M. Clinical Evidence of Antidepressant Effects of Insulin and Anti-Hyperglycemic Agents and Implications for the Pathophysiology of Depression—A Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6969. <https://doi.org/10.3390/ijms21186969>
- [78] Reza, M.; Taylor, C.D.; Towse, K.; Ward, J.D.; Hendra, T.J. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2002**, *55*, 201–207.
- [79] Cha, D.S.; Best, M.W.; Bowie, C.R.; Gallagher, L.A.; Woldeyohannes, H.O.; Soczynska, J.K.; Lewis, G.; MacQueen, G.; Sahakian, B.J.; Kennedy, S.H.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating the effect of intranasal insulin on cognition and mood in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *210*, 57–65.
- [80] Guo, M.; Mi, J.; Jiang, Q.M.; Xu, J.M.; Tang, Y.Y.; Tian, G.; Wang, B. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2014**, *41*, 650–656.

- [81] Jamilian, H.; Jamilian, M.; Foroozanfard, F.; Afshar Ebrahimi, F.; Bahmani, F.; Asemi, Z. Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* **2018**, *39*, 307–314.
- [82] Kashani, L.; Omidvar, T.; Farazmand, B.; Modabbernia, A.; Ramzanzadeh, F.; Tehraninejad, E.S.; Ashrafi, M.; Tabrizi, M.; Akhondzadeh, S. Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression. *Psychoneuroendocrinology* **2013**, *38*, 767–776.
- [83] Sepanjnia, K.; Modabbernia, A.; Ashrafi, M.; Modabbernia, M.J.; Akhondzadeh, S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 2093–2100.
- [84] Mansur, R.B.; Ahmed, J.; Cha, D.S.; Woldeyohannes, H.O.; Subramaniapillai, M.; Lovshin, J.; Lee, J.G.; Lee, J.H.; Brietzke, E.; Reininghaus, E.Z.; et al. Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J. Affect. Disord.* **2017**, *207*, 114–120.
- [85] De Wit, H.M.; Vervoort, G.M.; Jansen, H.J.; de Grauw, W.J.; de Galan, B.E.; Tack, C.J. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: A 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia* **2014**, *57*, 1812–1819.
- [86] Juliane Zemdegs, Hugo Martin, Hiranya Pintana, Sebastien Bullich, Stella Manta, Marie A. Marques, Cédric Moro, Sophie Layé, Fabien Ducrocq, Nipon Chattipakorn, Siriporn C. Chattipakorn, Claire Rampon, Luc Pénicaud, Xavier Fioramonti, and Bruno P. Guiard , « Metformin Promotes Anxiolytic and Antidepressant-Like Responses in Insulin-Resistant Mice by Decreasing Circulating Branched-Chain Amino Acids », *The Journal of Neuroscience*, 2019
- [87] Juliane Zemdegs, Gaël Quesseveur, David Jarriault, Luc Pénicaud, Xavier Fioramonti and Bruno P. Guiard, « High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice », *British Journal of Pharmacology*, 2015

- [88] HIRSCHFELD RM, "The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care", *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2001 • 3: 244-54.
- [89] Sartori, S.B., Landgraf, R., and Singewald, N., The clinical implications of mouse models of enhanced anxiety. *Future Neurol* (2011). 6, 531-571.
- [90] Cryan, J.F., and Slattery, D.A. Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr Opin Psychiatry* (2007). 20, 1-7.
- [91] Archana Singh and Nishi Misra, Loneliness, depression and sociability in old age, *Ind Psychiatry J*. 2009 Jan-Jun; 18(1): 51–55.
- [92] Zemdegs J, Quesseveur G, Jarriault D, Pénicaud L, Fioramonti X, Guiard BP, « High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice », *Br J Pharmacol*. 2016 Jul;173(13):2095-110.
- [93] L Schmaal, D J Veltman, T G M van Erp, P G Sämann, T Frod, N Jahanshad, E Loehrer, H Tiemeier, A Hofman, W J Niessen, M W Vernooij, M A Ikram, K Wittfeld, H J Grabe, A Block, K Hegenscheid, H Völzke, D Hoehn, M Czisch, J Lagopoulos, S N Hatton, I B Hickie, R Goya-Maldonado, B Krämer, O Gruber, B Couvy-Duchesne, M E Rentería, L T Strike, N T Mills, G I de Zubicaray, K L McMahon, S E Medland, N G Martin, N A Gillespie, M J Wright, G B Hall, G M MacQueen, E M Frey, A Carballedo, L S van Velzen, M J van Tol, N J van der Wee, I M Veer, H Walter, K Schnell, E Schramm, C Normann, D Schoepf, C Konrad, B Zurowski, T Nickson, A M McIntosh, M Pappmeyer, H C Whalley, J E Sussmann, B R Godlewska, P J Cowen, F H Fischer, M Rose, B W J H Penninx, P M Thompson & D P Hibar, « Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group », *Molecular Psychiatry* volume 21, pages 806–812 (2016)
- [94] Daniel Shalev and Melissa R. Arbuckle, « Metabolism and Memory: Obesity, Diabetes, and Dementia, *Biol Psychiatry*. 2017 Dec 1; 82(11): e81–e83.
- [95] COLLET L., & COTTRAUX J. (1986). Inventaire abrégé de la dépression de Beck (13 items). Étude de la validité concurrente avec les échelles de Hamilton et de ralentissement de Widlcher. *L'Encéphale*, 12, 77-79
- [96] LEMPERIERE T., LEPINE J.-P., ROUILLON F., HARDY P., ADES J., J.-P. LUAUTE J.-P., & FERRAND I. (1984). Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30mg. *Annales Médico*

- [97] Ronald C. Kessler, Epidemiology of women and depression, *Journal of Affective Disorders*, Volume 74, Issue 1, 2003, Pages 5-13, ISSN 0165-0327, [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00426-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00426-3).
- [98] Gallo J, Anthony J, Muthen B: Age differences in the symptoms of depression: a latent trait analysis. *J Gerontology* 49:251– 264, 1994
- [99] Golden SH, Shah N, Naqibuddin M, et al. The prevalence and specificity of depression diagnosis in a clinic-based population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Psychosomatics* 2017; 58:28–37.
- [100] AlBekairy A, AbuRuz S, Alsabani B, et al. Exploring factors associated with depression and anxiety among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2017; 26:547–553.
- [101] Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, et al. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTER- PRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabetic Med* 2018; 35:760–769.
- [102] Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Effects of metformin on learning and memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sci.* 2012; **91**: 409-14.
- [103] Alvarez, E., Martinez, M.D., Roncero, I., Chowen, J.A., Garcia-Cuartero, B., Gispert, J.D., Sanz, C., Vazquez, P., Maldonado, A., de Caceres, J., Desco, M., Pozo, M.A., Blazquez, E., 2005. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem* 92, 798-806.
- [104] Stephanie L. Burcusa, William G. Iacono, Risk for recurrence in depression, *Clinical Psychology Review*, Volume 27, Issue 8, 2007, Pages 959-985,
- [105] P. Nuss, Stratégie thérapeutique des épisodes dépressifs. Prévention du risque de récurrence, *L'Encéphale*, Volume 36, Supplement 5, 2010, Pages S145-S149, ISSN 0013-7006,
- [106] Whitworth SR, Bruce DG, Starkstein SE, et al. Depression symptoms are persistent in Type 2 diabetes: risk factors and outcomes of 5-year depression trajectories using latent class growth analysis. *Diabetic Med* 2017; 34:1108 – 1115.
- [107] L. Fisher; M. M. Skaff; J. T. Mullan; P. Arean; R. Glasgow; U. Masharani (2008). *A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with Type 2 diabetes.* , 25(9), 1096–1101. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02533.x

- [108] Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, et al. Prevalence and correlates of && depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTER- PRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabetic Med* 2018; 35:760–769.
- [109] Barnard, K.D., Skinner, T.C., Peveler, R., 2006. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet. Med.* 23 (4), 445–448.
- [110] Collins, M.M., Corcoran, P., Perry, I.J., 2009. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 26 (2), 153–161.
- [111] Gendelman, N., Snell-Bergeon, J.K., McFann, K., Kinney, G., Paul Wadwa, R., Bishop, F., et al., 2009. Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32 (4), 575–579.
- [112] Mukherjee N, Chaturvedi SK. Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Psychiatry.* 2019 Sep;32(5):416-421.
- [113] Darwish L, Beroncal E, Sison M V, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11:333 – 343.
- [114] Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. Diabetes and depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Feb;13(1):26-30. doi: 10.1007/s11920-010-0165-z. PMID: 21052874. → Relation inverse DM DT2
- [115] P. Courtet, Dossier thématique – Dépression et affections somatiques : Diabète et dépression, *La lettre du Psychiatre*, Vol VII-n°3 – mai –juin 2021
- [116] Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):317-29.
- [117] Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
- [118] Katon WJ, Lin EH, Von Korff M et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363(27):2611-20.
- [119] Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363(9421):1589-97.
- [120] Ministère de la santé et de la prévention, *Priority on prevention : staying healthy for life*, 2018

- [121] Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles pour le secteur social et médico-social. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2020.
- [122] INSERM - Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques. Éditions EDP Sciences, janvier 2019, Collection Expertise collective.
- [123] Ministère de la santé et de la prévention, Accès territorial aux soins : les initiatives de la région Nouvelle Aquitaine., publié le 05/02/2018 et mise à jour le 03/03/2022
- [124] URPS – Pharmaciens Pays de la Loire, Projets : Patient diabétique de type 2 : Rôle du pharmacien, 2016-2022
- [125] S. Ardigo, L. Perrenoud, J. Philippe, Diabète de la personne âgée : une prise en charge sur mesure, Rev Med Suisse, 2013 ; 9 : 1192-9
- [126] L'Assurance maladie, L'accompagnement des patient diabétiques, AMELI Article du 17/08/2022, consulté le 14/04/2023
- [127] Le Gac Bertrand, Synthèse des résultats de l'évaluation : Projet " Suivi et Accompagnement du patient diabétique de type 2 par le pharmacien d'officine", 30 aout 2016
- [128] S. Bedhomme, B. Roche, M. Ramin, I. Tauveron, B. Vennat, Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 6, Issue 5, 2012, Pages 435-440, ISSN 1957-2557.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

ANNEXES

QUESTIONNAIRE DE THESE

I. Informations générales

Nom (3 premières lettres) : _____ **Prénom** (Première lettre) : ___ **Sexe** : Homme/Femme/Autre

Date de naissance : ___/___/___ (Age : ___ ans) **Situation conjugale** : _____

Niveau d'étude/Métier : _____

Traitements actuels :

- Traitements médicamenteux : _____

- Traitements non médicamenteux : _____

Pathologies chronique associées : _____

II. Informations concernant le trouble métabolique

Date d'apparition du diabète de type 2 : _____ (___/___/___)

Complications du au diabète :

→ **Aiguë** : Hypoglycémie/Hyperglycémie/Coma Hyperosmolaire/ Autres : _____

→ **Chronique** :

- **Microangiopathies** :

○ **Troubles oculaires** : Oui / Non → Détails : _____

○ **Troubles neurologiques (neuropathies, troubles de la mémoire)** : Oui / Non → Détails : _____

○ **Troubles rénaux** : Oui / Non → Détails : _____

- **Macroangiopathies** :

○ **Infarctus du myocarde** : Oui / Non → _____ (___/___/___)

○ **Accident vasculaire cérébral** : Oui / Non → _____ (___/___/___)

○ **Atteintes des membres inférieurs** : Oui / Non → _____ (___/___/___)

III. [Informations concernant le comportement dépressif](#)

Avez-vous déjà été atteint de trouble anxiodépressif ? Oui / Non → Détails : _____

→ Voici un test d'autoévaluation de votre état dépressif, l'inventaire de dépression de Beck couramment utilisé en recherche et en pratique clinique. Ce test est présenté à **TITRE INFROMATIF** et **NON DANS UN BUT D'AUTODIAGNOSTIC**. Certains symptômes de dépression peuvent être reliés à d'autres diagnostics. Si vous croyez être en dépression ou si vous avez des symptômes sévères, il vous sera conseillé de consulter un médecin.

Consignes : Ce questionnaire comporte 13 séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel de ces deux dernières semaines. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie.

| | | |
|----------|---|---|
| A | Je ne me sens pas triste. | 0 |
| | Je me sens cafardeux ou triste. | 1 |
| | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas en sortir. | 2 |
| | Je suis si triste et si malheureux, que je ne peux pas le supporter. | 3 |
| B | Je ne suis pas particulièrement découragé, ni pessimiste au sujet de l'avenir. | 0 |
| | J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. | 1 |
| | Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| | Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer. | 3 |
| C | Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| | J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| | Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| | J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme mes enfants) | 3 |
| D | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. | 0 |
| | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. | 1 |
| | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis mécontent de tout. | 3 |

| | | |
|---|--|---|
| E | Je ne me sens pas coupable. | 0 |
| | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. | 1 |
| | Je me sens coupable. | 2 |
| | Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien. | 3 |
| F | Je ne suis pas déçu par moi-même. | 0 |
| | Je suis déçu par moi-même. | 1 |
| | Je me dégoûte moi-même. | 2 |
| | Je me hais. | 3 |
| G | Je ne pense pas à me faire du mal. | 0 |
| | Je pense que la mort me libèrerait. | 1 |
| | J'ai des plans précis pour me suicider. | 2 |
| | Si je le pouvais, je me tuerais. | 3 |
| H | Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens. | 0 |
| | Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois. | 1 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux. | 2 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement. | 3 |
| I | Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume. | 0 |
| | J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision. | 1 |
| | J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions. | 2 |
| | Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision. | 3 |
| J | Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant. | 0 |
| | J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux. | 1 |
| | J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux. | 2 |
| | J'ai l'impression d'être laid et repoussant. | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| K | Je travaille aussi facilement qu'auparavant. | 0 |
| | Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose. | 1 |
| | Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| L | Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude. | 0 |
| | Je suis fatigué plus facilement que d'habitude. | 1 |
| | Faire quoi que ce soit me fatigue. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| M | Mon appétit est toujours aussi bon. | 0 |
| | Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude. | 1 |
| | Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. | 2 |
| | Je n'ai plus du tout d'appétit. | 3 |

Cotation : La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 questions. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

Les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer → **TOTAL** : /39

- 0-4 : pas de dépression
- 4-7 : dépression légère
- 8-15 : dépression modérée
- 16 et plus : dépression sévère

IV. Consentement

Je déclare avoir lu ce document et que son contenu m'a été expliqué.

J'ai disposé de suffisamment de temps pour prendre en considération le fait de confier mes données personnelles à ma pharmacienne.

J'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais.

J'autorise l'utilisation de ces données anonymisées à des fins d'analyse scientifique dans le cadre de la rédaction d'une thèse d'exercice en pharmacie.

Lieu : _____

Date : _____

Signature suivie de la mention « lu et approuvé »

QUESTIONNAIRE DE THESE

I. Informations générales

Nom (3 premières lettres) : _____ **Prénom** (Première lettre) : ___ **Sexe** : Homme/Femme/Autre

Date de naissance : ____ / ____ / ____ (Age : ____ ans) **Situation conjugale** : _____

Niveau d'étude/Métier : _____

Traitements actuels :

- Traitements médicamenteux : _____

- Traitements non médicamenteux : _____

Pathologies chronique associées : _____

I. Consentement

Je déclare avoir lu ce document et que son contenu m'a été expliqué.

J'ai disposé de suffisamment de temps pour prendre en considération le fait de confier mes données personnelles à ma pharmacienne.

J'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais.

J'autorise l'utilisation de ces données anonymisées à des fins d'analyse scientifique dans le cadre de la rédaction d'une thèse d'exercice en pharmacie.

Lieu : _____

Date : _____

Signature suivie de la mention « lu et approuvé »

II. Informations concernant le comportement dépressif

Avez-vous déjà été atteint de trouble anxiodépressif ? Oui / Non → Détails : _____

→ Voici un test d'autoévaluation de votre état dépressif, l'inventaire de dépression de Beck couramment utilisé en recherche et en pratique clinique. Ce test est présenté à **TITRE INFROMATIF** et **NON DANS UN BUT D'AUTODIAGNOSTIC**. Certains symptômes de dépression peuvent être reliés à d'autres diagnostics. Si vous croyez être en dépression ou si vous avez des symptômes sévères, il vous sera conseillé de consulter un médecin.

Consignes : Ce questionnaire comporte 13 séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel de ces deux dernières semaines. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie.

| | | |
|----------|---|---|
| A | Je ne me sens pas triste. | 0 |
| | Je me sens cafardeux ou triste. | 1 |
| | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas en sortir. | 2 |
| | Je suis si triste et si malheureux, que je ne peux pas le supporter. | 3 |
| B | Je ne suis pas particulièrement découragé, ni pessimiste au sujet de l'avenir. | 0 |
| | J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. | 1 |
| | Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| | Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer. | 3 |
| C | Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| | J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| | Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| | J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme mes enfants) | 3 |
| D | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. | 0 |
| | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. | 1 |
| | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis mécontent de tout. | 3 |

| | | |
|---|--|---|
| E | Je ne me sens pas coupable. | 0 |
| | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. | 1 |
| | Je me sens coupable. | 2 |
| | Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien. | 3 |
| F | Je ne suis pas déçu par moi-même. | 0 |
| | Je suis déçu par moi-même. | 1 |
| | Je me dégoûte moi-même. | 2 |
| | Je me hais. | 3 |
| G | Je ne pense pas à me faire du mal. | 0 |
| | Je pense que la mort me libèrerait. | 1 |
| | J'ai des plans précis pour me suicider. | 2 |
| | Si je le pouvais, je me tuerais. | 3 |
| H | Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens. | 0 |
| | Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois. | 1 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux. | 2 |
| | J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement. | 3 |
| I | Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume. | 0 |
| | J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision. | 1 |
| | J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions. | 2 |
| | Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision. | 3 |
| J | Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant. | 0 |
| | J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux. | 1 |
| | J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux. | 2 |
| | J'ai l'impression d'être laid et repoussant. | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| K | Je travaille aussi facilement qu'auparavant. | 0 |
| | Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose. | 1 |
| | Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| L | Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude. | 0 |
| | Je suis fatigué plus facilement que d'habitude. | 1 |
| | Faire quoi que ce soit me fatigue. | 2 |
| | Je suis incapable de faire le moindre travail. | 3 |
| M | Mon appétit est toujours aussi bon. | 0 |
| | Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude. | 1 |
| | Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. | 2 |
| | Je n'ai plus du tout d'appétit. | 3 |

Cotation : La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 questions. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

Les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer → **TOTAL** : /39

- 0-4 : pas de dépression
- 4-7 : dépression légère
- 8-15 : dépression modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Questionnaire de BECK (pour l'évaluation du niveau de dépression)

(Pr Aaron Temkin Beck, psychiatre et Professeur émérite l'Université de Pensylvanie)

Prénom : Nom : Date de naissance:.....

Date du test : Traitement en cours

Choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre état au cours de ces 3 dernières semaines.
Si votre total dépasse 20, vous souffrez peut-être de dépression et vous devriez apporter ce questionnaire à un médecin pour discuter de vos symptômes et de leur effet sur votre vie.

0- Je ne me sens pas triste.

1- Je me sens triste.

2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.

3- Je suis si triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter.

0- Je ne me sens pas particulièrement découragé(e) en pensant à l'avenir.

1- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir.

2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.

3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.

0- Je n'ai pas l'impression d'être une(e) raté(e).

1- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens.

2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.

3- Je suis un(e) raté(e).

0- Je tire autant de satisfaction de ma vie qu'autrefois.

1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.

2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.

3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1- Je me sens coupable une grande partie du temps.

2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.

3- Je me sens constamment coupable.

0- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).

1- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).

2- Je m'attends à être puni(e).

3- Je sens parfaitement que je suis puni(e).

0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.

1- Je suis déçu(e) de moi-même.

2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.

3- Je me hais.

0- Je ne crois pas être pire que les autres.

1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.

2- Je me blâme constamment de mes défauts.

3- Je suis à blâmer pour tout ce qui arrive de déplaisant.

0- Je ne pense jamais à me tuer.

1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais.

2- J'aimerais me tuer.

3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.

0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.

1- Je pleure plus qu'autrefois.

2- Je pleure constamment.

3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.

- 0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.
- 1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.
- 2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.
- 3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

- 0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.
- 1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.
- 2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.
- 3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

- 0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.
- 1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.
- 2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.
- 3- Je suis incapable de prendre des décisions.

- 0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.
- 1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).
- 2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).
- 3- Je crois que je suis laid(e).

- 0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.
- 1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.
- 2- Je dois me forcer vraiment très énergiquement pour faire quoi que ce soit.
- 3- Je suis absolument incapable de travailler.

- 0- Je dors aussi bien que d'habitude.
- 1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.
- 2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.
- 3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

- 0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.
- 2- Un rien me fatigue.
- 3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

- 0- Mon appétit n'a pas changé.
- 1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.
- 2- Mon appétit a beaucoup diminué.
- 3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

- 0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.
- 1- J'ai maigri de plus de cinq livres (2.2 kg).
- 2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).
- 3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

- 0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.
- 1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou des vertiges.
- 2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.
- 3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

- 0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma sexualité.
- 1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.
- 2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.
- 3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

Votre Total: (sur 63)

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) 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 ces 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) 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.

16) 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.

17) 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.

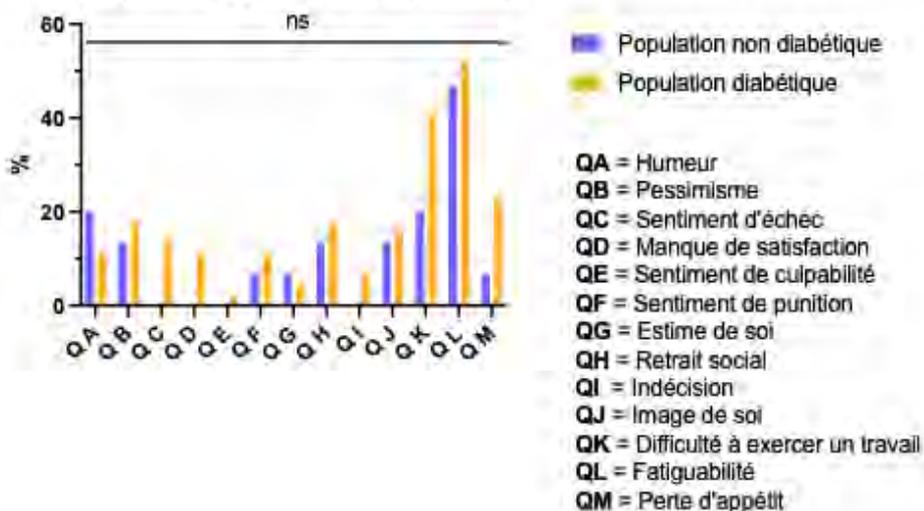
Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Références :

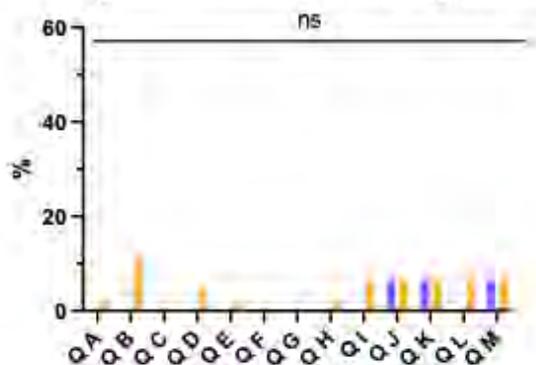
Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillon-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

I. Ancien Graphique 2

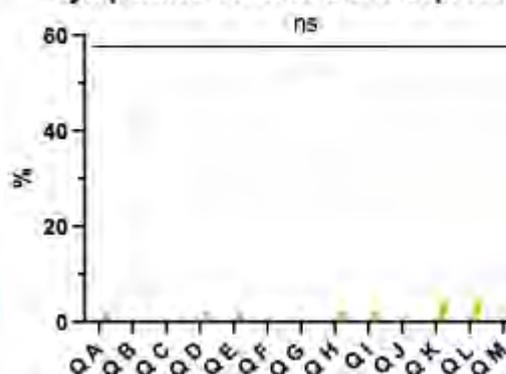
Graph 2A - Pourcentage des populations controle et diabétique présentant des symptômes légers d'une dépression



Graph 2B - Pourcentage des populations controle et diabétique présentant des symptômes modérés d'une dépression

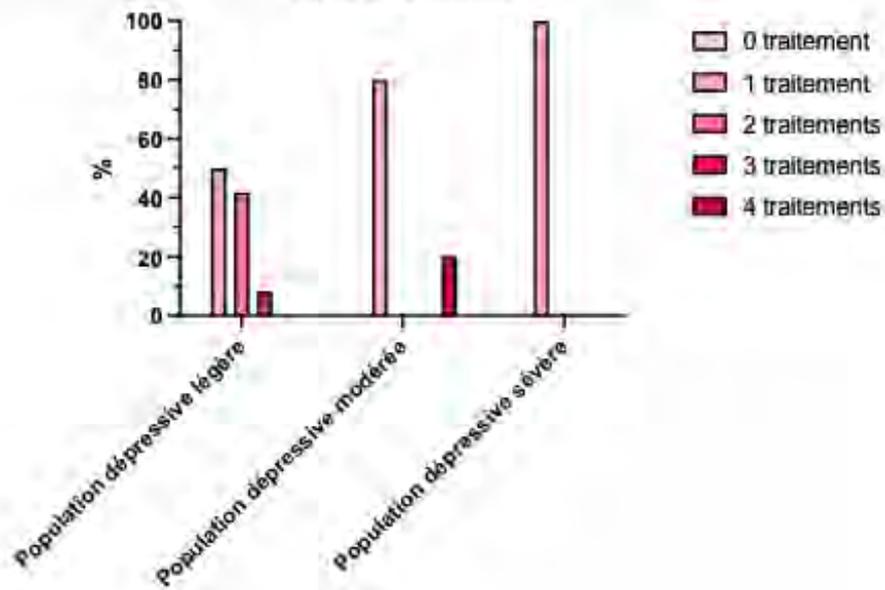


Graph 2C - Pourcentage des populations controle et diabétique présentant des symptômes sévères d'une dépression



II. Graphique 3B

Influence du nombre de traitements antidiabétiques sur les différents degrés de sévérité de la dépression



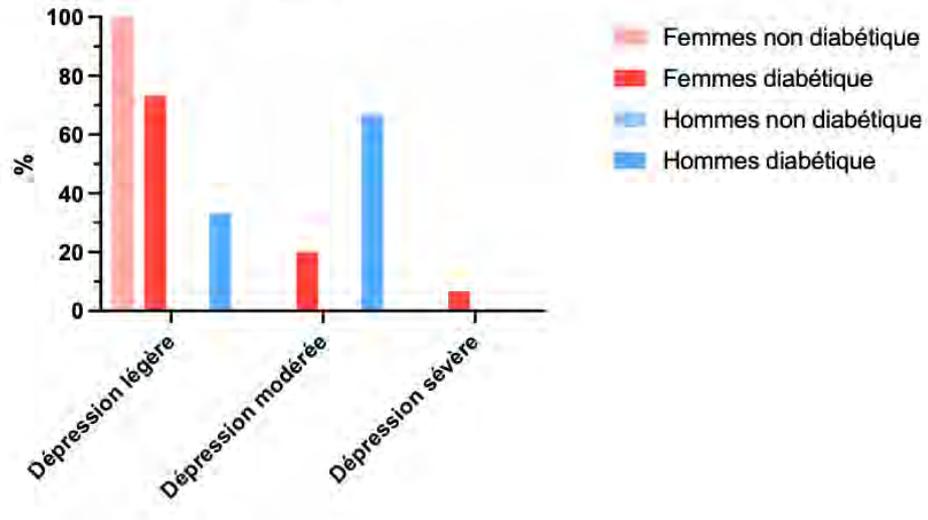
| | | |
|----|---|---------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 3B DEP L |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 1.544, 4 |
| 6 | P value | 0.8188 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant (P < 0.05)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 5 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |

| Contingency | | A |
|-------------|---|---------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 3B DEP M |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 5.127, 4 |
| 6 | P value | 0.2745 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant ($P < 0.05$)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 5 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |

| Contingency | | A |
|-------------|---|---------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 3B DEP S |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 1.118, 4 |
| 6 | P value | 0.8914 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant ($P < 0.05$)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 5 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |

III. Graphique 5B

Influence du diabète de type 2 et du genre sur les différents degrés de sévérité de la dépression



| Contingency | | A |
|-------------|---|------------------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 5B DEP L VS DEP M |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 2.927, 2 |
| 6 | P value | 0.2314 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant (P < 0.05)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 3 |

| Table format Contingency | | Outcome A | Outcome B | C |
|--------------------------|-------|-------------------|--------------------|---|
| | | Dépressifs légers | Dépressifs modérés | |
| 1 | F WT | 1 | 0 | |
| 2 | F DT2 | 11 | 3 | |
| 3 | H DT2 | 1 | 2 | |
| 4 | Title | | | |

| Table format Contingency | | Outcome A | Outcome B | C |
|--------------------------|-------|-------------------|--------------------|---|
| | | Dépressifs légers | Dépressifs modérés | |
| 1 | F WT | 1 | 0 | |
| 2 | F DT2 | 11 | 3 | |
| 3 | H DT2 | 1 | 2 | |
| 4 | Title | | | |

| Contingency | | A |
|-------------|---|------------------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 5B DEP L VS DEP S |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 0.1795, 2 |
| 6 | P value | 0.9142 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant (P < 0.05)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 3 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |

| Contingency | | A | B |
|-------------|---|------------------------------|-------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 5B DEP M VS DEP S | |
| 2 | | | |
| 3 | P value and statistical significance | | |
| 4 | Test | Fisher's exact test | |
| 5 | P value | >0.9999 | |
| 6 | P value summary | ns | |
| 7 | One- or two-sided | Two-sided | |
| 8 | Statistically significant (P < 0.05)? | No | |
| 9 | | | |
| 10 | Effect size | Value | 95% CI |
| 11 | Attributable risk (P1 - P2) | 0.2500 | -0.5864 to 0.7828 |
| 12 | NNT (reciprocal of attrib. risk) | 4.000 | |
| 13 | | | |

IV. Graphique 6b

Influence de l'ancienneté du diabète de type 2 sur les différents degrés de sévérité de la dépression



| Table format: Contingency | | Outcome A | Outcome B |
|------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|
| | | Depression légère | Depression modérée |
| 1 | 0-4 ans | 3 | 3 |
| 2 | 5-9 ans | 1 | 0 |
| 3 | 10-14 ans | 4 | 1 |
| 4 | 15-19 ans | 3 | 1 |
| 5 | >19 ans | 1 | 0 |

| Contingency | | A |
|-------------|---|------------------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 6B DEP L VS DEP M |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 2.309, 4 |
| 6 | P value | 0.6791 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant (P < 0.05)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 5 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |
| 15 | | |

| Table format: Contingency | | Outcome A | Outcome B |
|-------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| | | Depression légère | Depression sévère |
| 1 | 0-4 ans | 3 | 0 |
| 2 | 5-9 ans | 1 | 1 |
| 3 | 10-14 ans | 4 | 0 |
| 4 | 15-19 ans | 3 | 0 |
| 5 | >19 ans | 1 | 0 |
| 6 | Title | | |

| Contingency | | A |
|--------------------|---|------------------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 6B DEP L VS DEP S |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 5.958, 4 |
| 6 | P value | 0.2023 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant ($P < 0.05$)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 5 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |
| 15 | | |

| Table format: Contingency | | Outcome A | Outcome B |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|-------------------|
| | | Depression modérée | Depression sévère |
| 1 | 0-4 ans | 3 | 0 |
| 2 | 5-9 ans | 0 | 1 |
| 3 | 10-14 ans | 1 | 0 |
| 4 | 15-19 ans | 1 | 0 |

| Contingency | | A |
|--------------------|---|------------------------------|
| 1 | Table Analyzed | STAT GRAPH 6B DEP M VS DEP S |
| 2 | | |
| 3 | P value and statistical significance | |
| 4 | Test | Chi-square |
| 5 | Chi-square, df | 6.000, 3 |
| 6 | P value | 0.1116 |
| 7 | P value summary | ns |
| 8 | One- or two-sided | NA |
| 9 | Statistically significant ($P < 0.05$)? | No |
| 10 | | |
| 11 | Data analyzed | |
| 12 | Number of rows | 4 |
| 13 | Number of columns | 2 |
| 14 | | |
| 15 | | |

“INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES ON THE PREVALENCE OF DEPRESSIVE DISORDERS: PILOT STUDY IN PHARMACY”

Keywords

Metabolic disorders - Type 2 diabetes - Depressive behavior - Depression - Investigation -
Epidemiological study - Patient management - Prevention - Support - Community pharmacist

ABSTRACT:

Areas for improvement should be considered to optimize the recognition of comorbidity between type 2 diabetes and depressive syndrome. In fact, it remains little known to the medical profession and is only just beginning to be the subject of scientific articles. Current studies make it possible to gradually confirm this link at the biological level and to reinforce the existence of such comorbidity. In addition, the management of depression remains poor in diabetic people because they are often underdiagnosed because the symptoms are poorly evaluated. This is where the pharmacist can play an important role through monthly visits to the patient to see changes in their behavior or through the upcoming implementation of pharmaceutical interviews to further strengthen the patient relationship trust between the patient and the pharmacist.

« INFLUENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 SUR LA PRÉVALENCE DES TROUBLES DÉPRESSIFS : ÉTUDE PILOTE EN OFFICINE »

RESUME en français :

Des axes d'amélioration sont à envisager pour optimiser la reconnaissance d'une comorbidité entre le diabète de type 2 et le syndrome dépressif. En effet, celle-ci reste encore méconnue du corps médical et commence tout juste à faire l'objet d'articles scientifiques. Les études actuelles permettent de confirmer petit à petit ce lien au niveau biologique et de renforcer l'existence d'une telle comorbidité. De plus, la prise en charge de la dépression reste mauvaise chez la personne diabétique car souvent elle est sous-diagnostiquée car les symptômes sont mal évalués. Une étude de la population d'une officine a été réalisée afin de mettre en évidence cette comorbidité. Celle-ci reste à poursuivre et n'est que la prémisse. C'est ici que le pharmacien peut jouer un rôle important par la mise en place prochainement d'entretiens pharmaceutiques permettant de renforcer encore plus la relation de confiance.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Troubles métaboliques - Diabète de type 2 - Corrélation - Dépression majeure - Enquête - Etude épidémiologique - Prise en charge des patients - Prévention - Accompagnement - Pharmacien d'officine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Monsieur GUIARD Bruno