



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

147012

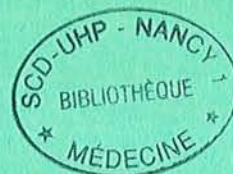
DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N° 130



THESE

pour obtenir le grade de

Docteur En Médecine

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Marc OUNNOUGHENE

le 25 octobre 2000

LA DEPRESSION RESISTANTE

QUELS TRAITEMENTS POUR QUELLE RESISTANCE ?

Examineurs de la thèse :

M. le professeur KAHN
Mme le professeur VIDAILHET
M. le professeur SIBERTIN-BLANC
Mlle le docteur GERARD – Docteur en Médecine

Président

Juges

}
}
}





THESE

pour obtenir le grade de

Docteur En Médecine

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Marc OUNNOUGHENE

le 25 octobre 2000

LA DEPRESSION RESISTANTE

QUELS TRAITEMENTS POUR QUELLE RESISTANCE ?

Examineurs de la thèse :

M. le professeur KAHN

Mme le professeur VIDAILHET

M. le professeur SIBERTIN-BLANC

Mlle le docteur GERARD – Docteur en Médecine

}
}
}

Président

Juges

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLÉ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur J.P. KAHN
Professeur de Psychiatrie d'adultes

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer le sujet de cette thèse et d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons eu l'occasion, en travaillant dans votre service, d'acquérir une pratique clinique empreinte de votre exigence scientifique et de vos préoccupations éthiques. Nous espérons que cette thèse rendra hommage à la qualité de votre enseignement, toujours animé du désir d'innover.

Nous vous remercions du soutien que vous nous avez apporté tout au long de ce travail.

Nous vous témoignons enfin notre sincère et profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le professeur C.VIDHAILET
Professeur de Pédopsychiatrie

Nous vous remercions très sincèrement de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Nous vous remercions également pour la richesse de votre enseignement. Par votre disponibilité, nous avons pu apprécier l'exemplarité de votre présence auprès des jeunes patients.

Nous avons été sensibles à votre sympathie et à votre humour.

Nous vous assurons de notre admiration et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le professeur D. SIBERTIN-BLANC
Professeur de Pédopsychiatrie

Nous vous remercions très sincèrement de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Nous rendons hommage à la sincérité du partage de votre connaissance. Nous avons appris à votre contact à faire un usage rigoureux d'une réflexion conceptuelle au service de la souffrance des patients.

Nous avons apprécié votre liberté de pensée et vos qualités humaines.

Nous vous assurons de notre admiration et de notre profond respect.

A notre Juge,

Mademoiselle le Docteur L.GERARD

Nous vous sommes reconnaissants de bien vouloir juger ce travail.

Nous souhaitons souligner à cette occasion toute notre considération pour la valeur et la générosité de votre réflexion, ainsi que pour votre professionnalisme exemplaire.

Nous vous assurons de toute notre amicale sympathie.

A Maud, mon épouse,
J'ai le bonheur de partager ta vie.

A Mademoiselle ma fille, Clotilde,
Tu es le sel de ma vie.

A ma mère,
Tu m'as soutenu depuis toujours dans mes engagements.
Par ta présence et ton affection, tu m'as transmis ton courage.

A la mémoire de mon père,
Je pense souvent à lui.

A Valérie, Margot et Arnaud,
Vous êtes une famille formidable.

A Marion et Stéphane,

A Monique et Lucien,
Mes beaux-parents.

A toute ma famille,

A David,
Mon ami de trente ans.
A notre conversation qui ne finit pas de s'écrire.

A tous mes amis,

A tous ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.....

A G. Brassens,

Je dédie cette thèse.

Je dédie cette thèse à Monsieur D.
Qui avait souvent « la joie d'être triste ».

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci, sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuel et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger, si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif au gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux, les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé, si j'y manque ».

Table des matières



REMERCIEMENTS.....	8
SERMENT	15
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	20
ABRÉVIATIONS.....	21
INTRODUCTION.....	22
LES LIMITES DU CONCEPT:	25
A. PROBLÈMES THÉORIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES:	26
1. <i>L'ÉVOLUTION HISTORIQUE:</i>	26
2. <i>HOMOGÉNÉITÉ OU HÉTÉROGÉNÉITÉ, LES BIAIS DE SÉLECTION:</i>	27
3. <i>LA QUESTION DES DÉFINITIONS ADMISES :</i>	28
4. <i>EVOLUTION SPONTANÉE OU EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE ?</i>	29
5. <i>LES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES :</i>	30
a) Dans la dépression:.....	30
b) Dans la dépression résistante :	30
B. ASPCTS EVOLUTIFS DES DÉPRESSIONS :	32
1. <i>HISTOIRE NATURELLE DES TROUBLES DÉPRESSIFS :</i>	32
2. <i>L'INFLUENCE DES TRAITEMENTS SUR LE COURS DE LA MALADIE :</i>	33
3. <i>L'ÉPISODE DÉPRESSIF: LA GUÉRISON, LA RÉMISSION, LA RECHUTE, LA</i> <i>RÉCURRENCE :</i>	34
4. <i>LES SYMPTÔMES RÉSIDUELS :</i>	36
5. <i>LA CHRONICISATION :</i>	37
6. <i>LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT COMME ASPECT ÉVOLUTIF DES DÉPRESSIONS :..</i>	<i>39</i>
C. LES DEPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT PARMI LES TROUBLES DÉPRESSIFS:	41
1. <i>DES TROUBLES DE L'HUMEUR AUX MALADIES DÉPRESSIVES:</i>	41
2. <i>LES LIMITES DE LA DÉPRESSION:</i>	42
a) Les limites externes :	42
b) Les concepts internes :	43
3. <i>LES DIMENSIONS DE LA DÉPRESSION :</i>	44
a) Les dimensions objectives de la dépression :	44
b) Le vécu dépressif	47
4. <i>LES CATÉGORIES DE TROUBLES DÉPRESSIFS:</i>	48
a) Les dépressions primaires et secondaires:	48
b) Les troubles bipolaires et unipolaires :	49
c) Les dépressions psychogènes et endogénicité	50
d) Les dépressions névrotiques et psychotiques:.....	51
5. <i>LES NOSOGRAPHIES DES TROUBLES DÉPRESSIFS:</i>	51
6. <i>LES DÉPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT PARMI LES TROUBLES</i> <i>DÉPRESSIFS:</i>	<i>53</i>
D. LES DEFINITIONS DES DEPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT:	54
1. <i>LES DONNÉES STATISTIQUES :</i>	54
2. <i>LES DÉPRESSIONS "PSEUDO RÉSISTANTES" :</i>	56
a) Les traitements adéquats :	56
b) Les problèmes de compliance :	57
3. <i>LA DÉFINITION GÉNÉRALE DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE AU TRAITEMENT :</i>	58
4. <i>LA RÉSISTANCE TOTALE ET PARTIELLE :</i>	60
5. <i>LES DEGRES DE RESISTANCE:</i>	61

II. ASPECTS CLINIQUES ET FACTEURS LIÉS À LA RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS:

63

A. LES PRESENTATIONS CLINIQUES DE LA RESISTANTE AU TRAITEMENT :.....	64
1. SYMPTOMATOLOGIE ET DÉPRESSION RÉSISTANTE :	64
2. LES PARTICULARITÉS LIÉES AU TERRAIN :	65
a) Les particularités liées au patient :	65
b) Les particularités liées à l'environnement :	66
B. LA DÉPRESSION RÉSISTANTE ET LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES :	67
1. LA DÉPRESSION RÉSISTANTE ET COMORBIDITÉ PSYCHIATRIQUE :	67
a) Généralités :	67
b) Dépression résistante et dépendance aux substances :	68
c) Dépression résistante et troubles anxieux :	70
d) Dépression résistante et troubles des conduites alimentaires :	71
e) Dépression résistante et traumatisme psychique :	71
f) Double dépression et dépression résistante :	72
g) Dépression résistante et troubles de la personnalité :	73
2. DÉPRESSION RÉSISTANTE ET PATHOLOGIES SOMATIQUES :	75
C. LES FACTEURS DE RÉSISTANCE :	77
1. FACTEURS PHARMACOLOGIQUES	77
a) La bio disponibilité :	77
b) La pharmacodynamique :	78
2. FACTEURS BIOLOGIQUES :	79
a) Facteurs biochimiques :	79
b) Dépression résistante et facteurs endocriniens :	83
c) Facteurs électrophysiologiques et chronobiologiques :	86
d) Inflammation et dépression résistante :	87
e) Dépression résistante et dysfonctionnement cérébral :	88
f) Hypothèse virale :	89
3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :	90
4. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES :	92

III. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

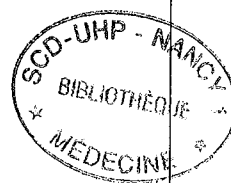
94

A. LA NOTION DE PROGRESSION THÉRAPEUTIQUE DE LES TRAITEMENTS DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE :	95
1. LES MOYENS PHARMACOLOGIQUES :	96
a) Les antidépresseurs :	96
b) Les molécules adjuvantes des traitements antidépresseurs :	102
c) Les traitements à propriété antidépressive :	115
d) Les thérapeutiques associées :	117
2. LES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES :	119
a) L' électroconvulsivothérapie :	119
b) La stimulation magnétique transcrânienne :	121
c) Traitements par action sur les rythmes biologiques :	122
d) La psychochirurgie :	123
B. LES THÉRAPEUTIQUES RELATIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES :	125
1. LA RELATION MÉDECIN-MALADE ET CONTEXTE DE DÉPRESSION RÉSISTANTE :	125
2. LES PSYCHOTHÉRAPIES :	127
a) Les thérapies cognitivo-comportementalistes :	128
b) L'approche psychodynamique :	130
c) L'approche phénoménologique :	131
d) L'approche environnementale :	133

IV. LES ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE : ... 134

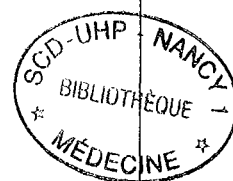
A. LES OBJECTIFS DE LA RÉÉVALUATION CLINIQUE :	135
1. <i>PRECISER L'IDENTITE DES DÉPRESSIONS RÉSISTANTES :</i>	135
a) Les données rétrospectives :	135
b) Les différenciations possibles en fonction des éléments cliniques et biologiques :	137
c) Les mécanismes de résistance :	138
2. <i>ETABLIR L'ÉVOLUTIVITÉ ET LA GRAVITE DE LA RÉSISTANCE :</i>	140
a) Evolutivité et degré de résistance :	140
b) Les éléments cliniques de gravité :	141
c) Les indicateurs cliniques de la résistance et les objectifs thérapeutiques :	142
3. <i>FIXER LE CADRE THÉRAPEUTIQUE :</i>	143
a) Les conditions d'hospitalisation :	143
b) La place de l'entourage :	143
c) La prise en charge relationnelle :	144
B. LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES :	145
1. <i>ELARGIR LA NOTION DE TRAITEMENT ADÉQUAT :</i>	145
a) Notion de traitement préférentiel :	145
b) La prise en compte pharmacologique de la comorbidité :	146
c) Agir sur les facteurs organiques de résistance :	148
2. <i>CHOISIR UNE ALTERNATIVE MÉDICAMENTEUSE APRÈS RÉÉVALUATION CLINIQUE :</i>	149
a) Choisir un antidépresseur :	149
b) Quelle augmentation choisir ? :	151
c) Augmentation ou substitution ? :	154
d) La place de l'E.C.T. :	155
e) La place de la psychothérapie :	156
3. <i>LES LOGIQUES DÉCISIONNELLES DU TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE :</i>	157
a) Quand prendre les décisions thérapeutiques ? :	157
b) Les limites de la progression thérapeutique :	158
c) Les algorithmes décisionnels :	159
CONCLUSION.....	162
BIBLIOGRAPHIE :	165

Table des illustrations



ÉVOLUTIONS POSSIBLES DE L'ÉPISODE DÉPRESSIF (D'APRÈS CASSANO 1979).....	33
LES DIAGNOSTICS POSSIBLES DE L'ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR.....	52
ÉVOLUTION STATISTIQUE DES DÉPRESSIONS RÉSISTANTES DANS LE TEMPS	55
DÉFINITIONS DES TRAITEMENTS ADEQUATS.....	57
DEFINITIONS DES DEPRESSIONS RESISTANTES AUX TRAITEMENTS.....	59
ÉVOLUTION DU CONCEPT DE DEGRÉS DE RÉSISTANCE.....	62
COMORBIDITÉ ET DÉPRESSION RÉSISTANTE (SHARMA 1999).....	68
AFFECTIONS SOMATIQUES FRÉQUEMMENT ASSOCIÉES AUX TROUBLES DÉPRESSIFS (D'APRÈS SHAW, 1988)	76
MÉDICAMENTS ET SUBSTANCES À POTENTIEL DÉPRESSOGÈNE (D'APRÈS SHAW, 1988).....	76
ETUDES CERVEAUX, MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE	89
ETUDES VALIDEES SUR L'AUGMENTATION PAR LE LITHIUM.....	103
UTILITE DES NEUROLEPTIQUES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE	118
INDICATIONS FORMELLES DE L'E.C.T. DANS LA DÉPRESSION (D'APRÈS FINK 1993).....	120
SEPT CRITÈRES D' INDICATION POUR LA PSYCHOCHIRURGIE (D'APRÈS BOUCKOMS 1991).....	124
SPÉCIFICITÉ DES PSYCHOTHÉRAPIES DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE (D'APRÈS THASE 1997)	128
ETUDES CLINIQUES RETROSPECTIVES DE DEPRESSIFS RESISTANTS.....	136
LES FACTEURS CLINIQUES DE RÉSISTANCE LIÉS À DES VARIABLES DU PATIENT.....	137
CHANCE HYPOTHÉTIQUE DE RÉPONSES CUMULÉES DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE (D'APRÈS THASE 1997)	140
CHOIX D'UN ANTIDÉPRESSEUR APRÈS ÉCHEC AVEC UN ISRS (D'APRÈS NELSON 1997).....	150
LISTE DES STRATÉGIES D'AUGMENTATION (D'APRÈS NELSON 1998).....	151
QUESTIONS CONCERNANT LES STRATÉGIES D'AUGMENTATION (D'APRÈS SUSSMAN EN 1998)..	151
ALGORITHME DE SÉLECTION DES STRATÉGIES D'AUGMENTATION (D'APRÈS NELSON 1997)	154
OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES AU NIVEAU I DE RÉSISTANCE (D'APRÈS THASE ET HOWLAND 1998)	161

Abréviations



CGI : Clinical Global Impression

CIM : Classification Internationale des Maladies

5-HT : Sérotonine. Une lettre en indice, par exemple 5-HT₁, indique un sous-type de récepteur

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DSM IV : Manuel Diagnostic et Statistique 4^{ème} édition

ECT : Electroconvulsivothérapie

GH : Growth Hormone

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine-Oxydase

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

ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

NIMH: National Institute of Mental Health

RDC : Research Diagnostic Criteria

SADS : Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TOC : Troubles Obsessionnelles Compulsifs

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyrotropin Stimulating Hormone

Introduction

Les bases cliniques de la psychiatrie du XX^{ème} siècle reposent sur la dichotomie kraepelinienne opposant la schizophrénie, dont l'évolution est irréversible, aux maladies maniaco-dépressives pouvant réintégrer une normalité. Depuis cette distinction fondamentale, la classification des dépressions n'a cessé d'évoluer en intégrant des notions étiopathogéniques très diverses. Aujourd'hui, la multiplication de ces découpages nosographiques et des classifications, a contribué à faire prévaloir un modèle descriptif et athéorique.

L'approche thérapeutique des dépressions est marquée par des découvertes importantes qui séparent la période dite « pré-thérapeutique » de l'ère thérapeutique. L'invention par Cerletti de la sismothérapie en 1941 suivie de la découverte par Kuhn en 1953 du premier antidépresseur tricyclique ont confirmé qu'il existe des moyens d'intervenir sur l'évolution des troubles dépressifs.

L'apparition de traitements efficaces n'a fait que renforcer la réputation flatteuse des dépressions (contrairement aux psychoses) d'être des maladies curables. Cette vision a culminé dans les années 80, conduisant à une conception circulaire de la dépression définie par un ensemble de troubles répondant aux traitements médicamenteux. L'évolution chronique, la rémission partielle, la récurrence ou encore la résistance au traitement ont empêché de valider cette vision réductrice de la dépression en laissant ouvert le débat théorique, clinique et thérapeutique.

Les dépressions résistantes au traitement se sont distinguées comme une nouvelle catégorie issue des progrès thérapeutiques. Elles ont été théorisées lors du congrès international de Bâle en 1973. Pichot puis Angst s'accordèrent pour en donner une définition globale, comme étant « l'ensemble des dépressions dont l'évolution spontanée n'est pas influencée par les mesures thérapeutiques ». Trop générale pour être opérationnelle, cette définition précède les nombreuses autres définitions données depuis.

Les dépressions résistantes au traitement ne sont en aucun cas une nouvelle entité nosologique. Elles délimitent un espace de réflexion alimenté par l'échec thérapeutique. L'intérêt qu'elles suscitent est principalement dû à leur proportion importante (30 % des dépressions traitées) et à leur prise en charge longue, qui en font un problème important de santé publique. Le risque évolutif vers la chronicisation augmenté d'un risque suicidaire accru,

nécessite une prise en charge particulière. L'intérêt théorique retrouvé dans l'abondante littérature scientifique consacrée à ce sujet, butte sur de nombreuses difficultés méthodologiques en particulier l'absence de définition commune.

De nombreux traitements pharmacologiques sont disponibles mais peu sont validés. Parmi les moyens non pharmacologiques, l'électroconvulsivothérapie reste la méthode de référence. Des nouvelles techniques comme la stimulation magnétique transcrânienne sont actuellement testées. La prise en charge uniquement symptomatique étant insuffisante, les approches relationnelles, institutionnelles ou psychothérapiques sont de plus en plus étudiées mais leur place reste à définir.

Devant l'absence de consensus sur la prise en charge de la dépression résistante, certains auteurs ont proposé des algorithmes décisionnels pour guider les choix thérapeutiques. La prise en compte des formes cliniques des dépressions résistantes reste toutefois insuffisante. La gamme thérapeutique proposée n'offre pas non plus de critères précis d'application et les multiples combinaisons possibles rendent leur choix difficile. Préciser la nature clinique des dépressions résistantes et les possibilités thérapeutiques spécifiques, doit permettre de gérer au mieux leur prise en charge et de répondre en partie à la question «quels traitements pour quelle résistance ? ».

I. Les limites du concept:

A. PROBLÈMES THÉORIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES:

1. L'ÉVOLUTION HISTORIQUE:

L'avènement des traitements biologiques de la dépression (ECT et antidépresseurs) a renforcé leur statut de maladie curable. Cette idée a été largement modulée par la constatation clinique d'échecs thérapeutiques dans 20 à 30 % des cas. Ce pourcentage avancé dans de nombreuses publications est confirmé par une méta analyse qui retrouve, tous résultats confondus, un taux de réponses partielles et de non-réponses de 34 % [80].

A partir de ce constat, déjà observé dans les années 60, le terme de dépression résistante au traitement a émergé progressivement. Dans le numéro de mai 1974 de la revue scientifique «Pharmakopsychiatrie und Neuropsychopharmakologie» on retrouve les communications du symposium de Bâle 1973 qui est consacré au concept de «Treatment resistant depression», conçue comme l'échec aux thérapeutiques biologiques. A cette époque, Pichot [205] et Overall [198] ont formulé les bases de la problématique méthodologique. Dans le même temps, Freyhan [94] et Heimann [111] tentaient de donner des définitions opérationnelles tant de la dépression résistante que du traitement adéquat. Ces références, souvent citées dans les publications ultérieures, restent d'une remarquable actualité. Il existe deux autres contributions majeures, dans la littérature scientifique internationale éditées sous la direction de Amsterdam : « Refractory depression » paru en 1991 et « Treatment-resistant depression » paru en 1996 dans la collection « Clinic Psychiatric of North America ». Dans la littérature française, on compte plusieurs tables rondes parues en 1986, 1988 puis 1991 rassemblés dans des numéros hors série de la revue l'Encéphale.

Le grand nombre de publications sur ce sujet, témoigne d'une importante activité de recherche dans ce domaine. Beaucoup de ces articles sont en réalité des synthèses de travaux fondamentaux, et la plupart des parutions consacrées à la dépression proposent un chapitre plus particulier sur la dépression résistante. On peut recenser près de 14 définitions différentes de la dépression résistante parmi les plus courantes. Les schémas thérapeutiques proposés ne répondent pas à un ordre précis, souvent laissés à l'appréciation du lecteur. Les articles de fond traitent d'aspects particuliers de la problématique des dépressions résistantes, difficilement être transposable dans la pratique courante [94].

Des travaux récents ont permis de dégager les principaux problèmes méthodologiques des dépressions résistantes. D'une part, la dépression résistante au traitement est étroitement liée aux difficultés diagnostiques dont la conséquence est un traitement inadéquat. D'autre part, il existe deux perspectives différentes dans l'abord des dépressions résistantes. L'une clinique, qui est dominée par la nécessité d'adopter des critères diagnostics pratiques et un ordre dans les propositions thérapeutiques. L'autre scientifique, qui a pour objectif la validation des concepts et la mise en place d'outils standardisés pour la réalisation des études. En d'autre terme, il s'agit de s'accorder sur un langage commun autour de la dépression résistante [252]. Les problèmes méthodologiques rencontrés sont donc de différents ordres. Ils tiennent soit à des partis pris théoriques ou bien à des difficultés concrètes de recueil et d'exploitation des données cliniques. En voici les principaux axes.

2. HOMOGÉNÉITÉ OU HÉTÉROGÉNÉITÉ, LES BIAIS DE SÉLECTION:

Pichot en 1974 constatait déjà qu'une meilleure définition de l'épisode, de l'intervalle et du cycle ainsi que de la récurrence permettait de mieux cerner l'évolution naturelle des maladies. Il soulignait déjà l'importance d'établir des sous-groupes, ou sous-types de dépression [205].

Créer des groupes hétérogènes de patients représente une méthode intéressante permettant de différencier des paramètres distinctifs. Cette approche produit hélas une situation statistiquement inextricable. Dyck en 1994 expose les difficultés posées par les études intégrant des groupes hétérogènes de patients. Il constate que les diagnostics associés aux dépressions résistantes sont rarement pris en compte pour définir ces groupes. Ici se pose la question de la comorbidité et des signes associés à la dépression (signes psychotiques, anxiété, troubles de la personnalité). La présence de ces facteurs réalise des conditions favorables à la résistance au traitement, mais n'ont pas de rapports de cause établie avec le processus dépressif. Les études ne prennent généralement pas en compte ces aspects cliniques, en considérant toutes les dépressions comme équivalentes [77].

Pour cette raison, la réalisation de groupes homogènes de patients est une approche plus raisonnable. Schématiquement, trois procédures existent pour former ces groupes. Tout d'abord l'utilisation des conceptions cliniques étiologiques, qui a l'avantage d'être une méthode simple, mais risquant d'empêcher l'émergence de forme clinique nouvelle. L'utilisation de critères purement symptomatiques a l'avantage de l'objectivité et de la reproductibilité, mais le risque de confondre des formes de dépression résistante radicalement différentes. Enfin, l'approche biochimique qui est apparue prometteuse pour distinguer certaines catégories de résistance, mais qui n'est pas encore aujourd'hui validée [205;208].

3. LA QUESTION DES DEFINITIONS ADMISES :

Au-delà de la difficulté d'établir une définition commune de la dépression résistante, existe un vrai problème pour les psychiatres cliniciens ayant à prendre en charge les dépressions résistantes, avec les données disponibles sur cette question [187]. Les données cliniques non validées sont fragilisées par des questions méthodologiques telles que les biais de sélection, les biais d'enregistrement, l'attribution possible des effets au placebo, au traitement ou encore à l'évolution spontanée de la maladie, ainsi que la prise en compte de fluctuations symptomatiques liés à d'autres facteurs que ceux du traitement. La difficulté d'établir une définition consensuelle de la dépression résistante ne tient pas simplement dans la variation des critères objectifs de résistance. Le nombre de séquences thérapeutiques, ou bien les doses d'antidépresseurs proposés ou encore le nombre de séances d'électroconvulsivothérapie occasionnent une importante disparité. A cela s'ajoutent les nuances que l'on peut apporter autour des conceptions cliniques de dépression résistante. Par exemple, la notion de résistance relative correspond dans la littérature française à la pseudo résistance, alors que la résistance absolue correspond à la résistance au traitement adéquat [183]. Fawcett et Kravitz proposent quant à eux sept degrés dans la dépression résistante qui tiennent compte du nombre et de la nature des traitements administrés [84]. Schatzberg propose trois niveaux (basique, secondaire et tertiaire) permettant de différencier différents types de dépression résistante [232]. Enfin, il peut être question de la résistance globale de la maladie dépressive ou bien celle de l'épisode dépressif [205;12]. A la fin de cette partie, sera exposée l'émergence d'un consensus actuel autour de la notion de degrés de résistance.

4. EVOLUTION SPONTANÉE OU EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE ?

L'étude des documents disponibles de l'aire pré-thérapeutique conduit à penser que la plupart des dépressions se résolvent en moins d'un an dans 90 % des cas [40]. L'évolution spontanée de la dépression irait vers la restitution de l'état antérieur en 6 à 8 mois. Le critère de durée retenue pour parler de dépression chronique est actuellement la persistance d'un trouble dépressif supérieur à deux ans. Dans l'intervalle et concernant la survenue d'un épisode dépressif, Dyck repris par Fava en 1996 s'interroge sur la possibilité d'une confusion entre l'efficacité d'un traitement visant la dépression résistante et une évolution spontanée vers la résolution d'un épisode [80].

Beaucoup de difficultés méthodologiques existent dans le recueil des données de l'histoire de la maladie et du traitement. Les patients ont souvent beaucoup de mal à préciser le début de l'épisode et les différentes séquences thérapeutiques reçues (leur durée, leur nombre, leur dose et leur observance) [188].

Post et coll. en 1988 proposent pour résoudre ces difficultés méthodologiques une manière rationnelle de recueillir les données cliniques dans les troubles affectifs. Les données longitudinales et la durée des épisodes sont insuffisants à rendre compte précisément d'un trouble de l'humeur. La nécessité de mettre en parallèle la nature et le nombre des traitements reçus ainsi que des événements de vie sont nécessaires pour appréhender l'existence de profil clinique particulier. Post distingue cinq objectifs :

- établir précisément le modèle de l'épisode,
- éclaircir la relation entre les événements environnementaux, endocriniens, saisonniers, psychosocial et de stress,
- mieux séparer la réponse au traitement de l'évolution naturelle de la dépression,
- comprendre davantage l'évolution longitudinale de la maladie,
- proposer une meilleure association de la psychothérapie et de la pharmacologie au regard de l'évolution de la maladie.

5. LES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES :

a) Dans la dépression:

Peut-on aujourd'hui encore définir la maladie dépressive comme une étape pathologique transitoire réversible sous traitement ? Existe-t-il une résistance partielle à l'origine de la chronicité de certains états dépressifs, résistance en rapport avec les limites actuelles des thérapies antidépressives disponibles ? Dans ce domaine l'évolution des idées fait maintenant considérer longitudinalement la dépression. Caillard en 1996 propose de pousser l'évaluation diagnostique au-delà du syndrome cible. Dans l'épisode dépressif majeur, les traitements biologiques ont pour but de réduire la symptomatologie physique. Selon lui, on ne peut se dispenser d'une approche globale d'accompagnement ayant pour but d'assurer la prise du traitement mais également de prévenir les troubles de l'adaptation inhérentes au syndrome dépressif [49]. Les traitements médicamenteux ne terminent pas une phase dépressive. Le processus atténué par les traitements poursuit sa course [48]. Ceci va dans le sens des données colligées par Klermann en 1978 qui constate que l'arrêt d'un traitement efficace provoque une réapparition symptomatique (dans le sens d'une rechute) dans 50 à 60 % des cas [49]. Les notions de traitement prophylactique et de traitement d'entretien sont maintenant admises. L'effet préventif et curatif des psychothérapies a été également établi dans la dépression [90]. Ces différents points de vue interrogent sur la nature même d'un traitement adéquat. En effet, le traitement biologique seul, même s'il est efficace, risque de ne pas permettre au patient de profiter de cette amélioration et de précipiter une rechute. Pour Berman en 1997, l'existence des dépressions résistantes est un challenge dans l'utilisation des systèmes de diagnostic. Avant même de parler de résistance, la question posée, est de savoir quel patient répondra à quel traitement. Initialement, le traitement de la dépression est typiquement choisi sur des bases de sécurité et sur un consensus thérapeutique, souvent découplé de la clinique [34].

b) Dans la dépression résistante :

Overall propose de définir opérationnellement la dépression résistante comme l'échec d'un traitement adéquat sur un épisode dépressif correctement classifié, dont la réponse attendue ne s'est pas produite. Il plaide déjà, pour davantage de spécificité dans les sous-types de dépression, en tenant compte de considérations étiologiques, de la sévérité, du degré

d'incapacité et du profil clinique de la dépression [197]. Une part non négligeable de résistance provient de la non reconnaissance de certains sous-types de dépressions qui correspondent à des traitements adéquats particuliers [252]. La notion de traitement adéquat ne peut être découplée de considérations cliniques. Actuellement, les classifications proposées ne tiennent pas compte des hypothèses étiopathogéniques. Même si la dernière évolution du DSM IV prend en compte la sévérité ainsi que l'existence de signes associés de type psychotique, cette classification ne permet pas de former des groupes homogènes de dépression résistante en fonction de leur origine. Par ailleurs, la comorbidité (autres diagnostics de l'axe I, axe II et axe III) n'est habituellement pas pris en compte dans les essais thérapeutiques [253].

Le domaine des dépressions résistantes au traitement renvoie aux questions les plus élémentaires concernant la dépression et sur ce que vise son traitement. Dyck s'interroge sur les critères permettant d'ordonner différentes séquences thérapeutiques et constate que cette question est souvent ignorée dans les différentes publications. Il critique Kennedy et Joffe qui citent certaines possibilités thérapeutiques (l'augmentation, la substitution, la potentialisation) mais ne précisent cependant ni l'ordre ni les indications particulières en fonctions des situations [141]. L'importance de traiter les dépressions résistantes selon des critères systématiques doit éviter la confusion thérapeutique, qui conduirait à abandonner le patient à sa résistance. Il convient à l'inverse d'éviter la surenchère thérapeutique qui conduirait à un excès de traitement [77;184].

B. ASPCTS EVOLUTIFS DES DÉPRESSIONS :

1. HISTOIRE NATURELLE DES TROUBLES DEPRESSIFS :

L'âge moyen de survenue de la maladie est de 51 ans pour les hommes et de 47,5 ans pour les femmes. Il y aurait une distribution bimodale selon deux pics de fréquence : le plus important entre 50 et 60 ans, le second moins important entre 20 et 30 ans. Il y aurait la possibilité d'un début plus précoce dans les familles à risque de dépression. Le nombre moyen d'épisodes est estimé à 4 ou 6. Sur une période de 20 ans, il est estimé que 15 % des patients ont un seul épisode, 22 % deux épisodes et 49 % moins de quatre épisodes. Certains facteurs comme le sexe, l'âge de début précoce et l'existence d'épisode antérieur prédisposeraient à la récurrence. La notion de cycle correspond à l'intervalle de temps séparant le début d'un épisode avec le début de l'épisode suivant. La durée du premier cycle est d'environ 65 mois [25]. La durée des cycles tend à décroître avec la répétition des épisodes. Le poids des événements de vie sur la survenue d'un épisode dépressif a été bien établi [199].

Selon les données cliniques de l'ère pré-thérapeutique, l'accès dépressif durait de 6 à 8 mois dans 90 % des cas. Un tiers de l'évolution des accès était inférieur à 6 mois et certains épisodes de résolution rapide en 8 à 14 jours. L'installation d'un état dépressif s'établit par degré et sa résolution est fluctuante avec une disparition progressivement. Il y aurait une proportion de 50 % des sujets qui présenteraient, dans l'année qui précède leur premier épisode dépressif majeur, une phase prodromique associant des symptômes dépressifs isolés et des troubles dysthymiques. La durée des accès semble liée à l'âge. Il ne semble pas y avoir de différence liée au sexe dans la durée d'une phase dépressive. La sévérité des symptômes est également liée à la longueur du syndrome dépressif. La répétition des phases allonge la durée des épisodes. La durée de l'intervalle libre prédit un second épisode plus long. La forme de la maladie, la sévérité des symptômes, ainsi que la sémiologie de l'accès (signes psychotiques associés) sont corrélés avec une durée plus longue. Le niveau intellectuel, l'existence de pathologie associée, n'auraient pas d'influence sur la durée [25].

Seuls 20 % déprimés feront l'expérience d'un épisode dépressif unique. Dans le cas contraire, deux types d'évolution sont alors possibles, soit la chronicisation, soit la tendance à la récurrence. L'hypothèse de l'influence de facteurs de personnalité sous-jacente est probable.

Deux arguments sont en faveur de cette hypothèse : l'efficacité des psychothérapies dans la prévention des rechutes et des récives ; l'association statistique plus fréquente de la chronicisation et de la récive en cas de trouble de la personnalité [40]. D'autres hypothèses doivent être avancées. La plus originale est celle proposée par Post qui met en avant l'idée que la dépression créerait les propres conditions de sa récive, résumée dans la phrase de Post « la dépression fait le lit de la dépression » [211].

EVOLUTIONS POSSIBLES DE L'EPISODE DEPRESSIF (D'APRES CASSANO 1979) • rémission complète, • élaboration d'une idéologie dépressive, • troubles de la personnalité, • compromission de l'intégration sociale (déclin social), • fluctuation continue de l'humeur, • cycles prolongés de dysphorie, • réactivité dépressive exagérée, • permanence de symptômes faibles ou modérés, • évolution chronique.

2. L'INFLUENCE DES TRAITEMENTS SUR LE COURS DE LA MALADIE :

Les conceptions concernant le traitement de la dépression ont évolué. Il s'agit désormais davantage de stratégies thérapeutiques que de traitements médicamenteux uniques. Les temps du traitement se divisent en, traitement de l'accès (2 mois), traitement d'entretien lors de la phase de rechute (4 et 6 mois), et traitement prophylactique des récives éventuelles (au-delà de six mois). Leur influence sur les dépressions doit distinguer l'effet des thérapeutiques sur l'épisode dépressif, de l'effet sur le cours de la maladie [50].

L'efficacité des traitements sur l'évolution des maladies dépressives a surtout été étudiée par des mesures objectives de diminution symptomatique. L'impact réel sur l'évolution naturelle de l'accès est peu abordé. Une des questions principales est de savoir si la rémission médicamenteuse est de même nature que la rémission spontanée. Pour Kieholz en 1970, les traitements biologiques de la dépression ne modifient pas le cours naturel de la maladie. Ceci est renforcé par le constat que l'arrêt du traitement d'entretien précocement conduit à 40 % de rechute après six mois [25]. La notion de guérison pour la dépression est donc plus délicate à concevoir qu'une simple disparition de symptômes [90].

Plusieurs auteurs pensent que les traitements à visée antidépressive ne font que déclencher et maintenir les conditions nécessaires à l'amélioration de l'état thymique. Les thérapeutiques biologiques antidépressives recréent les conditions de l'équilibre perdu par le processus pathologique. Il s'agit d'une action essentiellement indirecte et l'échec de cette action ne comporte pas nécessairement l'absence d'action. Si l'équilibre n'est pas rétabli, ce n'est pas tant par l'absence d'efficacité mais plutôt par l'existence de facteurs psychologiques ou organiques qui empêchent l'organisme de profiter du traitement [260;261].

3. L'EPISODE DEPRESSIF: LA GUERISON, LA REMISSION, LA RECHUTE, LA RECURRENCE :

En 1989 aux Etats Unis, la fondation Mac Arthur a organisé un groupe de travail international afin d'adopter un langage commun pour communiquer sur la dépression. Il a donné des définitions opérationnelles et consensuelles sur l'utilisation des termes de guérison (recovery), rémission (remission), rechute (relapse) et récurrence (recurrence). Il est à noter que l'ensemble des auteurs ont choisi d'appliquer leur définition aux dépressions majeures unipolaires, sans dysthymie ni autre trouble de l'axe I ou II [91 ;133].

Un épisode dépressif se définit comme une période de temps supérieure à **n** jours (précisée par les critères choisis) durant laquelle le patient présente de façon constante, ou quasiment continue, un nombre suffisant de symptômes dont la durée et l'intensité permettent de remplir les critères de la maladie. Les critères diagnostics peuvent être définis par différents systèmes de référence tels que le RDC ou le DSM ou la CIM.

La rémission correspond au moment où l'état du patient s'écarte de la définition stricte de l'épisode. La rémission partielle se définit comme une période de temps au cours de laquelle le patient ne présente plus les critères symptomatiques nécessaires pour retenir le diagnostic de trouble dépressif patent, mais présente toujours certains symptômes de la maladie, d'une intensité suffisante pour qu'il continue à être l'objet d'un traitement assidu. Cette amélioration doit être suffisante pour que l'individu ne remplisse plus les critères de la maladie mais présente toujours des symptômes plus que minimales. La réponse au traitement correspond au moment où commence la rémission partielle. Théoriquement, une réponse, contrairement à une rémission partielle, implique la mise en place d'un traitement et donc présuppose que ce traitement est à

l'origine du changement (cette supposition peut être exacte ou non). La rémission complète est la période pendant laquelle le patient est asymptomatique, ne présentant au maximum que des symptômes minimes. La durée de la rémission complète reste à discuter (plus de x jours mais moins de y jours), et dépend des critères d'évaluation utilisés : 8 semaines (SADS), 4 mois (échelle de Beck) ou 6 mois (échelle de Hamilton). Un traitement n'est pas nécessaire pour obtenir une rémission complète, celle-ci peut être spontanée.

La guérison est une rémission complète qui dure plus de y jours. La guérison peut être spontanée et peut durer pendant une période indéfinie. Le terme s'applique au dernier épisode et non à la maladie elle-même. Prien constate que les critères de guérisons peuvent prendre en compte la disparition des critères diagnostics de dépression, par une note de seuil (en général inférieur à 6 à la HDRS) ou un pourcentage d'amélioration à une échelle de dépression (généralement inférieure à 50 %) [91].

La rechute correspond à la réapparition de symptômes, pendant la période de rémission (partielle ou complète) mais avant la guérison, et ramenant le patient à rassembler les critères diagnostiques définissant l'épisode. La rechute ne doit pas être considérée comme un nouvel épisode mais s'inscrivant comme une évolution particulière d'un même épisode pathologique. Le nombre des rechutes est plus important parmi les patients ayant fait plus de trois accès dépressifs, le délai de rechute a six mois ou un an était respectivement de 15 % et 22 % pour les dépressions primaires et de 35 % et 67 % pour les dépressions secondaires. Le taux de rechute était double dans le groupe des patients n'ayant pas de traitement d'entretien [140].

La récurrence ou récurrence, correspond à l'apparition d'un nouvel épisode. Il faut pour cela que l'épisode précédent ait pu être considéré comme guéri. Théoriquement, cela présuppose que les épisodes entre eux sont considérés comme indépendants. La rechute a aussi été définie comme la réapparition d'une symptomatologie dépressive dans un délai de six mois après la résolution épisode dépressif. L'intérêt de la notion de récurrence, compte tenu des hypothèses sous-tendant le risque de récurrence, doit indiquer le traitement d'entretien. Si les récurrences sont au-delà de trois, un traitement prophylactique est conseillé [50]. La notion de dépression récurrente a été clarifiée par les travaux de Frank et coll. de 1991. Cependant, en 1998 Fredman et Rosenbaum constatent que peu de psychiatres aux États-Unis appliquent les traitements d'entretien et prophylactiques [92 ; 90].

4. LES SYMPTOMES RESIDUELS :

Le taux des rémissions partielles se situe autour de 42 %. Les trois quarts des patients présentent des difficultés de fonctionnement entre leurs épisodes dépressifs. L'étude du NIMH de 1992 retrouve que seulement 48 % des patients remplissent pleinement les critères de guérison. La présence de symptomatologie résiduelle donne un risque plus élevé de rechute et de récurrence. C'est également un facteur de risque de suicide et leur présence complique la poursuite du traitement [63]. La fréquence des patients ayant répondu au traitement mais présentant des symptômes persistant serait comprise entre 12 et 15 % [80]. Les symptômes résiduels posent le problème de leur interprétation. Ils peuvent avoir plusieurs significations :

- rémission partielle,
- effets secondaires des traitements (prise de poids, hypersomnie, ralentissement psychomoteur, asthénie, difficultés de concentration),
- conséquences psychosociales de l'épisode aigu (dépression secondaire),
- séquelles psychologiques ou organiques de l'épisode dépressif.

Au-delà des critères objectifs et symptomatiques de guérison, l'évolution et la réponse au traitement doivent s'envisager sous l'angle psychosocial. Goethe et Fischer observent que la guérison fonctionnelle ou psychosociale survient plus tardivement que la résolution symptomatique. Il existe un taux élevé d'incapacité fonctionnelle chez les déprimés après la résolution de l'épisode [99]. Fawcett en 1997 souligne que la réduction de 50 % du score mesuré aux différentes échelles cliniques n'est pas nécessairement reliée au rétablissement fonctionnel et psychosocial [83].

La question de la guérison psychologique suppose une restitution intégrale du fonctionnement psychique antérieur à l'épisode dépressif. Un certain nombre de troubles de la personnalité ont été constatés chez les patients ayant présenté un trouble dépressif. On retrouve la baisse de l'estime de soi, l'autocritique et la dépendance, la rigidité et l'obsessionnalité, l'introversion et la faible sociabilité. Il y aurait également une moins grande stabilité émotionnelle et une moindre capacité à réagir aux situations de stress. En réalité, ces troubles peuvent être reliés de trois manières différentes à la maladie dépressive : résurgence d'une personnalité et de cognitions prémorbides [25;261] ; une forme atténuée de troubles thymiques ou l'expression sub-syndromique de l'état dépressif [4] ; séquelles psychologiques de l'épisode dépressif [143;249].

5. LA CHRONICISATION :

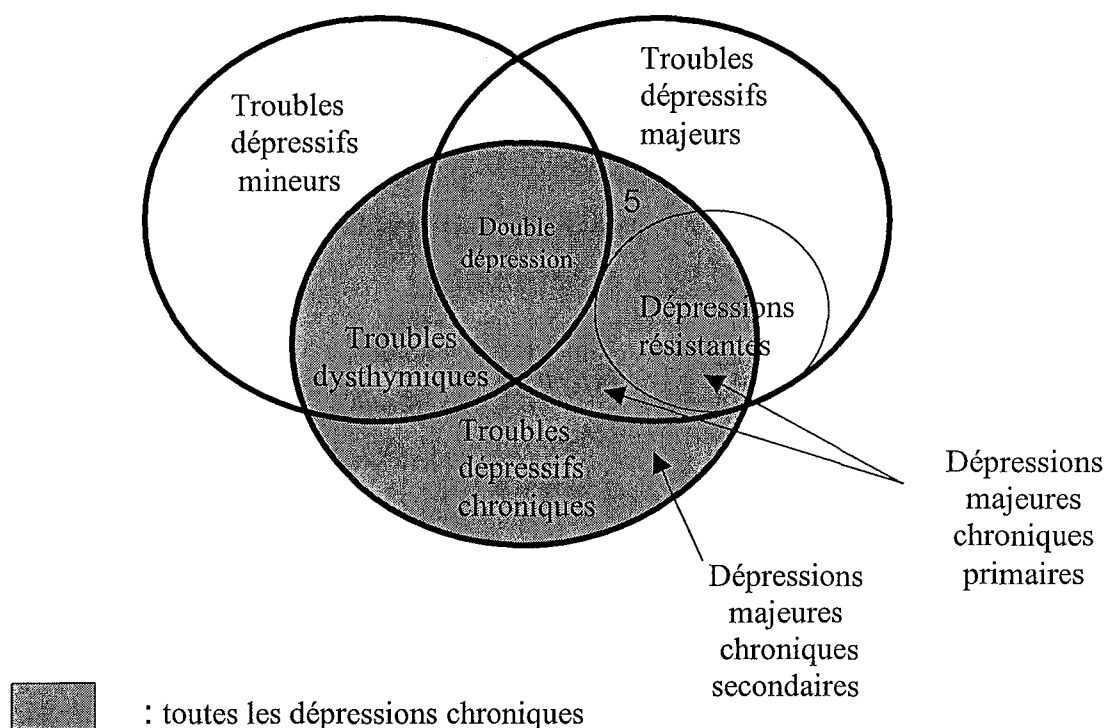
Le diagnostic de chronicité a été basé sur la persistance de la symptomatologie dépressive, vérifiée à plusieurs reprises et sur l'atteinte des fonctions psychosociales et professionnelles. Plusieurs descriptions de l'évolution chronique ont déjà été réalisées. Regis parlait déjà de la mélancolie chronique. Ey en 1954 reprend cette terminologie et constate également que des tableaux de mélancolie se chronicisent. Il a décrit également l'apparition d'une chronicisation qui ne suivait pas un épisode mélancolique en rapport avec des affects dépressifs s'installant sur un terrain névrotique avec « une déviation progressive de l'humeur vers la tristesse ». La dépression devient finalement un style de vie morbide caractérisé par la cristallisation des sentiments, de la pensée et des comportements autour « d'un noyau dépressif irréductible ». De nombreuses hypothèses ont été élaborées sur les processus de chronicisation. Des facteurs somatiques, des facteurs de personnalité, des facteurs environnementaux et des facteurs thérapeutiques ont été envisagés [78].

La chronicisation des états dépressifs est une modalité évolutive à part entière de la maladie. Contrairement aux idées avancées dans les décennies précédentes, dû à l'optimisme de méthodes thérapeutiques efficaces, l'évolution chronique est observée, dans environ 15 à 20 % des cas suite à une dépression majeure [107;52]. L'origine de la chronicité peut provenir d'un mauvais diagnostic conduisant à un traitement inadapté. L'existence d'une personnalité névrotique, l'absence d'une thérapie antidépressive de soutien en sont également les causes. Des facteurs de chronicisation comme l'existence de facteurs organiques et la résistance au traitement antidépresseur sont reconnus. Deux formes de chronicisation ont été observées. Les formes prolongées à début précoce dont l'évolution est lente et insidieuse et leur manifestation est souvent masquée par des troubles comportementaux, des plaintes psychosomatiques et hypochondriaques. Les formes d'apparition plus tardives consécutives à un épisode dépressif non résolu [52;114].

Scott en 1988 définit la dépression chronique comme la persistance de symptômes pendant 2 ans ou plus [240]. Il estime en moyenne la prévalence des dépressions chroniques entre 12 et 15 % selon les données de la littérature. S'appuyant sur les travaux préliminaires de Cassano, et reprenant la conception des troubles dysthymiques apportés par Akiskal, Scott expose dans un schéma récapitulatif l'évolution entre les dépressions chroniques et non

chroniques. L'apparition de la dysthymie dans le DSM III en 1980 est une reconnaissance du concept de chronicité. Cependant, le rapport entre la dysthymie et les troubles de la personnalité se trouvent découplés, alors que la plupart des auteurs supposent un rapport étroit entre dépression névrotique, troubles de la personnalité et dysthymie. Scott intègre dans son schéma, la dimension d'intensité opposant majeur à mineur, aigu à chronique. Les sous-ensembles délimités sont ensuite subdivisés en primaire et secondaire.

RELATIONS ENTRE DEPRESSIONS CHRONIQUES ET NON-CHRONIQUES (D'APRES SCOTT 1988)



1. Troubles dépressifs mineurs: une maladie dépressive qui n'a pas tous critères DSM ou RDC pour la dépression majeure. Dure plus de 2 semaines et moins de 2 ans.
2. Troubles dépressifs majeurs: Trouble dépressif primaire qui remplit les critères DSM ou RDC.
3. Dépressions résistantes (non-chronique): épisode dépressif majeur qui a échoué à des traitements standards (durées et doses adéquates), mais en rémission spontanée.
4. Dépressions résistantes(chroniques): comme en 3, mais qui persiste plus de deux ans.
5. Dépressions majeures chroniques primaires: évolution chronique due à un traitement inadéquat ou inefficace. Non résolution d'un épisode dépressif majeur. Généralement à début tardif, il s'agit plus volontiers de dépressions unipolaires.
6. Double dépression: un épisode dépressif majeur surajouté à un trouble dysthymique.
7. Troubles dysthymiques: maladie dépressive mineur chronique aussi appelée « dépression caractérologique ». Les débuts sont précoces et la prédominance féminine.
8. Dépressions majeures chroniques secondaires: dépression majeure durant depuis plus de 2 ans et secondaire à un trouble physique ou psychiatrique non-affectif.

6. LA RESISTANCE AU TRAITEMENT COMME ASPECT EVOLUTIF DES DEPRESSIONS :

L'étude de l'évolution spontanée de la dépression suggère qu'il existe une part constante de patient vouée à une évolution chronique, pouvant expliquer la résistance au traitement [52]. Ce point de vue d'une résistance avec chronicisation d'un côté et d'une évolution vers la guérison de l'autre, tendrait à faire penser qu'il existe une proportion irréductible de résistance. Or, sur les 30% de non-répondeur au traitement initialement, 1 sur 5 évolueront vers la dépression chronique. En 1997 Thase et Rush ont montré que l'application d'un traitement spécifique est méthodique permettait de réduire à 5% cette proportion [263].

La résistance au traitement ne représente pas une entité nosographique. Elle s'inscrit dans l'évolution des épisodes dépressifs pouvant évoluer vers la chronicisation, la rémission ou la fluctuation (récurrence, rechute). L'intervalle de deux ans, représente le laps de temps dans lequel différents degrés de résistance vont pouvoir apparaître. La résistance au traitement lorsqu'elle peut être documentée, appartient à l'histoire de la maladie du patient, et doit être analysée d'un point de vue évolutif. Elle représente un indicateur d'une forme difficile de dépression. Le nombre d'épisodes antérieurs, leur durée, l'existence de bonnes ou mauvaises réponses thérapeutiques, vont constituer des points de repère aidant à la compréhension de la résistance. Le point de vue évolutif sur les troubles dépressifs associé au concept de troubles de l'humeur, conduit à une analyse synchronique et diachronique de l'expression symptomatologique. Un trouble de l'humeur ne peut être conçu que relativement au terrain, à l'environnement et aux événements. C'est dans cet ensemble multimodal que va survenir une résistance au traitement.

Il existe dans la conceptualisation de Scott un rapport étroit entre les dépressions résistantes et la chronicisation. Il situe sur son schéma les dépressions résistantes au traitement entre les troubles dépressifs majeurs et les dépressions chroniques primaires. Selon cette représentation, trois modalités évolutives peuvent être envisagées. Tout d'abord, une part des dépressions chroniques primaires ne reçoit aucun traitement ou des traitements tout à fait inappropriés. Il est difficile d'estimer leur proportion, mais cela indique la possibilité d'une évolution chronique à un épisode dépressif en l'absence de traitement. La seconde modalité peut être l'évolution vers la chronicisation après différents degrés d'échecs à des traitements

adéquats. Il s'agit donc de dépressions chroniques primaires majeures ayant un passé de dépression résistante au traitement supérieur à deux ans. La troisième modalité du schéma représente la part d'échec thérapeutique initiale, ayant par la suite évoluée vers la guérison grâce à l'efficacité des thérapeutiques mises en œuvre. Les dépressions chroniques primaires majeures représentent environ 30 % des dépressions chroniques. Cette catégorie contient une part des dépressions résistantes au traitement où facteurs de chronicisation et de résistance se recourent [240].

Dans la trajectoire d'un patient ayant reçu plusieurs séquences thérapeutiques, beaucoup d'événements sont susceptibles d'intervenir. Actuellement, la prise en charge des dépressions résistantes au traitement se focalise sur une évaluation symptomatique, quantitative et s'intéresse peu au déterminisme environnemental [121]. En 1996, Angst et col. notent que sur 25 ans d'évolution, 70 % des patients ayant présenté une dépression majeure n'étaient pas guéris de leur maladie. Ces données sont congruentes avec l'hypothèse de Post qui suppose une sensibilisation comportementale du cerveau créant les conditions de la récurrence. Les chances de guérison au travers du temps peuvent se réduire, influencées par la durée de la maladie, et conduire éventuellement à un état de dépression chronique, réfractaire au traitement [18].

C. LES DEPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT PARMIL LES TROUBLES DEPRESSIFS:

Au-delà de l'aspect évolutif des dépressions, les nombreux travaux se sont employés à définir les mécanismes déterminant les troubles de l'humeur. Une des questions importantes concernant les dépressions résistantes au traitement concerne leur identité. Pour y répondre, il est nécessaire d'aborder les conceptions étiopathogéniques et nosographiques des dépressions.

1. DES TROUBLES DE L'HUMEUR AUX MALADIES DÉPRESSIVES:

Depuis les dernières décennies le terme de dépression s'est banalisé, recouvrant dans l'esprit du grand public toute sorte de malaise. Il s'agit d'un signifiant acceptable par le sujet alors que la folie reste tabou [8]. Cette évolution des mentalités a certainement contribué à modifier l'expression clinique de la dépression. La recherche d'une typologie des dépressions a produit de nombreuses classifications. Le terme de dépression apparaît en 1856 et sera repris dans le célèbre manuel du clinicien français Regis en 1887. Le terme de dysthymie apparaît en 1881 dans les écrits de Kahlbaum. La terminologie a conservé de la tradition grecque antique le terme de mélancolie. Différents courants de la psychiatrie en proposeront des approches sensiblement différentes. Freud, Abraham puis Klein l'ont éclairé de concepts psychanalytiques. En psychiatrie clinique elle sera longtemps rattachée aux troubles bipolaires conformément à l'esprit de Kraepelin. Les auteurs de langue allemande ont poursuivi dans cette voie avec la notion de personnalité dépressive (Kretschmer, Schneider). Le courant de la psychiatrie phénoménologique, s'est davantage intéressé au vécu dépressif. En 1946, Delay conçoit la dépression comme un aspect particulier des troubles de l'humeur. L'humeur est « cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur ». Par la suite, les dépressions seront rangées dans des classifications tenant compte de divers paramètres : endogénicité, psychogénicité ; unipolaire, bipolaire ; chronique et aigu ; majeur et mineur ; primaire ou secondaire. Depuis les années 50, de nombreux remaniements dans les différentes classifications sont intervenus. Suite au mouvement d'unification ouvert par la conception kraepelinienne a succédé un mouvement de classification des troubles affectifs par sous-type [41]. Le caractère réducteur mais opérationnel de la première approche, contraste avec la tendance actuelle à multiplier les catégories, dont le maniement pratique est plus complexe.

2. LES LIMITES DE LA DÉPRESSION:

a) Les limites externes :

Dans la clinique psychiatrique, les troubles de l'humeur font bord avec d'autres entités nosographiques ayant des traits communs avec les troubles dépressifs [42]. La normalité psychique (démoralisation, deuil normal, aptitude à la réaction dépressive) en est une première limite. Dans cette perspective, le normal et le pathologique sont séparés par des critères d'intensité symptomatique, de durée, de fixité, de handicap. La question du seuil est ici essentielle. Elle s'exprime dans les différents systèmes de diagnostic (RDC, DSM, CIM) ou encore dans les échelles diagnostiques (HDRS ; MADRS ; SADS). La durée minimum requise varie de 15 jours à un mois et le nombre de symptômes est variable selon les références.

Les troubles schizo-affectifs décrits en 1933 par Kasinin sont complexes à analyser. N'étant pas reconnus par certains auteurs (Feighner 1970) ils représentent pour d'autres une catégorie nosographique à part entière. L'évolution favorable sous traitement (efficacité prophylactique du lithium) notée par certains auteurs, n'est pas retrouvée dans la plupart des études. Rangés initialement du côté des schizophrénies, l'avènement de cette nouveauté thérapeutique tend désormais à les considérer comme une pathologie de l'humeur. Le concept français développé par Ey en 1978 de « dépression atypique », précise qu'une forme de dépression peut être un état symptomatique d'une psychose et « peut ouvrir la scène ou jalonner l'évolution d'une schizophrénie ». L'existence de signes combinés tels que les barrages ou les stéréotypies, les troubles idéiques ou la tendance au repli autistique doivent orienter vers ce diagnostic [78].

Démence et dépression sont les deux entités nosographiques classiquement évoquées dès qu'il y a une atteinte cognitive du sujet âgé. Folstein et Mac Hugh en 1978 ont décrit « le syndrome démentiel de la dépression » connu depuis longtemps par les cliniciens. Cependant les difficultés diagnostiques sont fréquentes. La démence débute souvent en prenant le masque de dépression. Mais la dépression a souvent une allure démentielle. Certaines pseudo démences dépressives évolueront vers la véritable démence. Dans un certain nombre de cas, les deux entités peuvent coexister cliniquement, une dépression associée à un syndrome démentiel.

La question des dépressions organiques, c'est-à-dire des dépressions compliquant certaines pathologies, et leur classification en dépression secondaire, est en réalité complexe. On reconnaît classiquement quatre grands ordres d'étiologies : les atteintes du système nerveux central (maladie de Parkinson, SEP, AVC) ; les origines toxiques (réserpine, corticoïdes, hallucinogènes) ; les endocrinopathies (dysthyroïdies, hypo/hypercorticisme) ; et les maladies chroniques (cancers ; maladies rhumatologiques). La difficulté consiste ici à déterminer s'il s'agit d'un tableau dépressif lié au processus morbide, ou bien d'une réaction dépressive liée à l'état de maladie somatique. Une partition aussi nette est souvent difficile à établir. Le lien pouvant exister entre la survenue d'un syndrome dépressif et une maladie organique sous-jacente fait appel à des considérations tant psychopathologiques que biologiques. L'exemple de la maladie de Parkinson l'illustre bien. Les hypothèses biologiques de la dépression ont incriminé la dopamine. L'hypoactivité des voies dopaminergiques due à la raréfaction de certains neurones peut expliquer à elle seule la dépression. D'autre part, la maladie peut conduire à une séquence psychopathologique amenant à la constitution d'un syndrome dépressif chez le sujet atteint.

b) Les concepts internes :

Après l'exploration des limites externes de la dépression et au-delà de la description sémiologique, certains auteurs ont essayé de rechercher le mécanisme pathogénique fondamental de la dépression.

Pour Freud et Abraham (1915) c'est la perte d'objet et le deuil impossible qui occasionnent la dépression, supposant une organisation prémorbide prédisposant à la dépression [93].

L'observation par Delay (1942) de l'efficacité des électrochocs sur l'humeur lui a fait supposer une origine biologique diencéphalique de la régulation de l'humeur. Par ailleurs, il considérait la douleur morale (hyper thymie douloureuse) comme la traduction du trouble thymique fondamental, symptôme essentiel dont tous les autres allaient découler dans la dépression [41].

Pour Haynal (1977) « l'espoir, investissement conscient de l'image de soi et de la potentialité future, est l'opposé de la dépression ». Cette conception fait référence à d'autres modèles qui sont basées sur l'attachement et la séparation (Spitz 1941 ; Bowlby 1961). Elle conduira au modèle du désespoir (hoplessness ; helplessness) et la résignation ou impuissance apprise [41].

Pour Widlöcher (1983), le ralentissement dépressif représente le marqueur fondamental de l'affection dépressive. Tout le reste des symptômes sont secondaires au ralentissement [279].

Reprenant les théoriques de Meyer, le concept de réaction dépressive a fait s'intéresser à ce que les Anglo-saxons nomment "Life event". Paykel en 1994 étudie la concordance entre événements de vie et survenue d'un syndrome dépressif [199].

Quant à Post, il a formulé l'hypothèse que la sensibilisation par des stress successifs sur les structures limbiques du système nerveux central, abaissent d'une part leur seuil de sensibilité, et les rendent d'autre part plus susceptibles de provoquer un épisode dépressif [211].

L'absence de définition consensuelle a fait émerger des descriptions purement symptomatiques qui ont été proposées afin d'objectiver le syndrome dépressif. Le modèle descriptif et athéorique des classifications diagnostiques actuelles en est la forme la plus évoluée.

3. LES DIMENSIONS DE LA DÉPRESSION :

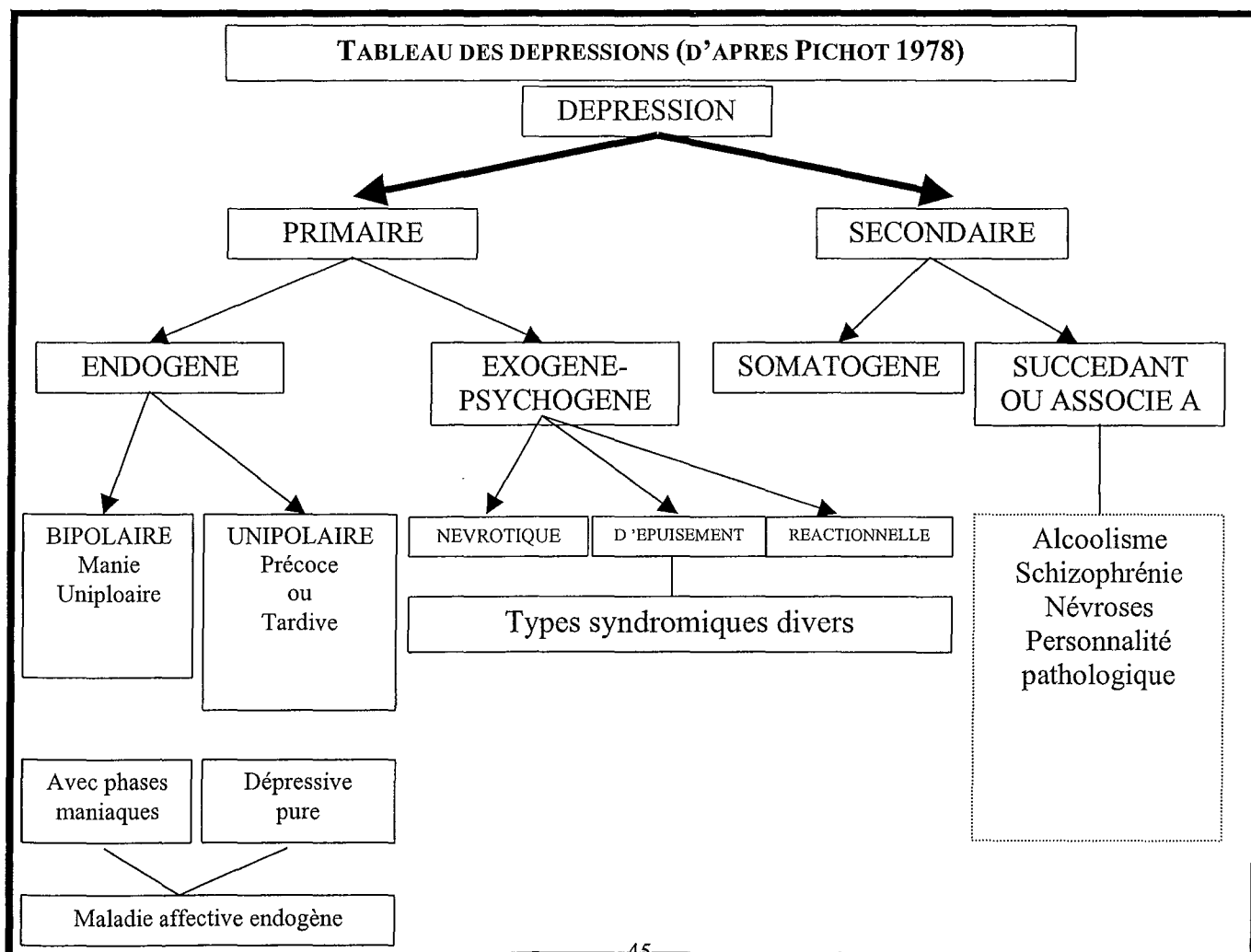
a) Les dimensions objectives de la dépression :

Les troubles dépressifs se définissent symptomatologiquement et syndromiquement sous deux aspects. L'aspect qualitatif qui comprend une définition des troubles (sémiologie) et leur association ordonnée répondant à une réalité clinique (syndrome). Il faut y ajouter une dimension quantitative avec les notions de durée, de sévérité et d'intensité.

Sur le plan qualitatif, la clinique française classique distingue cinq catégories de symptômes nécessaires pour évoquer le syndrome dépressif :

- l'humeur dépressive ;
- l'inhibition psychomotrice ;
- la réaction anxieuse et les troubles du caractère ;
- les symptômes physiques ;
- le désir de suicide.

Il s'y ajoute des formes cliniques particulières en fonction des symptômes associés : forme anxieuse, délirante (congruente ou non congruente), apragmatique. Il existe des formes pauci-symptomatiques et des formes de dépression masquée [78]. La clinique distingue aussi les formes selon l'âge et selon l'évolution. Dans cette perspective va émerger un modèle classificatoire tenant compte des hypothèses étiopathogéniques et des formes cliniques. L'aboutissement de cette synthèse sera donné sous forme de tableau publié en 1978 par Pichot.



Angst propose quant à lui, une façon originale de distinguer les dépressions. Son travail depuis trois décennies sur la dépression, l'a conduit à proposer d'analyser la dépression selon des critères dimensionnels afin de pouvoir former des sous-groupes [9;17]:

- la polarité de l'humeur (avec M pour manie et D pour dépression),
- la périodicité ou la récurrence,
- la sévérité qu'il conçoit devant tenir compte du risque suicidaire, de la qualité de vie, de l'importance et du nombre d'hospitalisations,
- l'intensité syndromique de l'épisode qu'il distingue par les minuscules pour une intensité modérée et la majuscule pour une intensité sévère,
- le tempérament affectif prémorbide,
- l'histoire familiale
- la présence de stressseurs.

Le point de vue du DSM a été traversé par une évolution conceptuelle. Au cours des éditions successives, les référentiels théoriques se sont progressivement estompés (disparition de la dépression névrotique entre DSM II et DSM III) pour intégrer des ensembles nosographiques, se distinguant par une sommation de critères symptomatiques et des critères de durée. Ainsi dans le DSM IV paru en 1992, les troubles dépressifs sont rangés dans le chapitre des troubles de l'humeur, à côté des troubles bipolaires et des troubles de l'humeur caractérisés par une étiologie. Il contient l'épisode dépressif majeur, le trouble dépressif majeur, le trouble dysthymique, et les troubles dépressifs non spécifiques.

Dans le DSM IV, les épisodes thymiques dont l'épisode dépressif majeur, peuvent se moduler en fonction de l'intensité, léger, moyen, sévère, avec caractère psychotique ou sans caractéristique psychotique. Les caractéristiques catatoniques, mélancoliques, atypiques peuvent s'y rattacher. Les critères d'inclusion nécessitent un certain temps d'évolution (au moins 15 jours pour l'épisode dépressif majeur), et au moins cinq critères diagnostics sur une liste en comptant neuf. Il existe des critères d'exclusion : absence de symptômes répondant à l'épisode mixte ; l'existence d'une altération de fonction psychosociale, l'absence de cause organique ; l'absence d'une explication plus valable que la dépression (deuil).

La sévérité se fonde sur l'intensité des symptômes, le nombre des symptômes correspondant aux critères (intensité syndromique), le degré de capacité fonctionnelle, et de souffrance. L'épisode dépressif léger compte 5 ou 6 symptômes dépressifs. La capacité fonctionnelle est dite normale mais au prix d'efforts importants. Dans le syndrome sévère, tous les symptômes sont présents, l'incapacité est totale. La sévérité moyenne constitue un état

intermédiaire. L'expression "épisode dépressif majeur" contient une ambiguïté sémantique. La traduction de "major" en anglais, "majeur" en français, n'est pas tout à fait correspondante. En français, le fait d'évoquer un problème majeur en indique la gravité. Dans l'esprit du DSM et des auteurs américains, le mot majeur signifie davantage que l'épisode dépressif est caractérisé ou typique [64].

b) Le vécu dépressif

Selon Tatossian le vécu dépressif fait partie des dimensions subjectives de la dépression. Son étude « apporte ce qu'aucune sémiologie ne peut apporter : le mode d'être global du déprimé, ce qui en fait une forme unitaire de l'être humain n'est pas seulement un conglomérat de symptômes ». Le courant de la psychiatrie phénoménologique a particulièrement étudié cette question. Le vécu a une valeur pragmatique qui doit nécessairement être prise en compte et guider les choix thérapeutiques les plus adéquats. Minkowski, dans les années 20, signale chez le mélancolique la stagnation du temps vécu. Le vécu de l'espace étant chez le déprimé vide, plat, sans relief, sans perspective. L'altération de la relation à autrui est due à l'effondrement de tout médium de communication, la disparition totale du phénomène de l'avenir et donc de l'espérance qu'on peut placer dans le recours à autrui. Le désir de mort renvoie à la négation de tout espoir dans la réalité du monde qui l'entoure [260].

Le vécu corporel du dépressif est celui de l'unité somato-psychique. L'homme euthymique peut faire abstraction de son organisme. Ce n'est pas le cas pour le déprimé qui vit son organisme comme un réel fardeau traversé de symptômes. Il existe une continuité psychique et somatique avec un sentiment global de faiblesse appelé également "dépression vitale". Il existe tout autant un état d'impotence corporelle que psychique.

Le point de vue du vécu dépressif est particulièrement intéressant à prendre en compte lorsque plusieurs échecs de thérapeutique médicamenteuse se sont succédés. Le constat fondamental dans le vécu du déprimé est celui de l'impuissance. Il y a un risque de renforcement du vécu d'impuissance ou en tout cas une participation de l'échec du traitement dans le renforcement de l'idée d'une impuissance dépressive. Ceci souligne l'interaction entre l'évolution de la dépression et l'efficacité des thérapeutiques mise en œuvre. Cependant la prise en compte de la demande du sujet souffrant de dépression intervient peu dans les discussions et les débats autour de la dépression en générale et de la dépression résistante en particulier.

4. LES CATÉGORIES DE TROUBLES DÉPRESSIFS:

Dans les distinctions catégorielles des dépressions, un certain nombre de qualificatifs séparent les ensembles cliniques. Ainsi, on oppose classiquement les dépressions primaires et secondaires, bipolaires et unipolaires, psychogènes et endogènes, névrotiques et psychotiques.

a) Les dépressions primaires et secondaires:

Les résultats de l'étude de Grove en 1987, portant sur 569 cas de dépression unipolaire, montrent que la distinction primaire/secondaire se justifie davantage d'un point de vue théorique et clinique que d'un point de vue thérapeutique et pronostic. Concernant la réponse au traitement dans cette étude, les deux groupes n'ont pas montré de différence non plus [102]. En 1987, Black et coll. dans une étude similaire sur une cohorte de 1087 patients, retrouvent des résultats opposés. Les dépressions primaires répondent mieux au traitement (ECT et antidépresseurs) que les dépressions secondaires. Globalement, le devenir des dépressions secondaires est moins bon que celui des dépressions primaires en raison d'une plus fréquente incidence de traitement inadéquat. [37].

Les notions de primaire et de secondaire ont été développées par Woodruff en 1967. Il différencie la dépression primaire comme survenant en l'absence d'un trouble mental autre que des antécédents de dépression ou de manie. Le caractère secondaire renvoyant à l'existence de tout autre pathologie psychiatrique actuelle ou passée. Robins en 1972 inclura dans les dépressions secondaires celles dont l'origine somatique est avérée [102]. Akiskal en 1979 propose de définir les dépressions primaires comme celles n'ayant aucun diagnostic surajouté de trouble non-affectif [3]. Le principe étiopathogénique de la dépression n'étant encore pas complètement élucidé, cette distinction entre primaire et secondaire se comprend davantage dans la distinction entre des formes de dépressions « pures », et celles liées à des affections psychiatriques ou somatiques. L'avantage est de pouvoir travailler sur des présupposés étiologiques permettant de guider une orientation thérapeutique. Depuis l'arrivée du DSM, cette modalité de partage catégoriel des troubles dépressifs apparaît moins dans la littérature. La définition de l'épisode dépressif majeur excluant les formes de dépressions induites, c'est davantage la notion de comorbidité qui est prise en compte. Cependant, beaucoup de praticiens continuent à exercer avec le schéma conceptuel proposé en 1978 par Pichot, basé sur la distinction primaire, secondaire [64].

b) Les troubles bipolaires et unipolaires :

Le terme unipolaire proposé en 1957 par Leonhardt fait encore l'objet de nombreux débats. Il caractérise les dépressions dont l'évolution ne coexiste pas avec l'existence d'accès maniaque ou hypomaniaque. Le débat n'a pas encore déterminé la question cruciale de l'appartenance ou non des dépressions unipolaires au spectre des maladies bipolaires. En effet, les dépressions unipolaires récurrentes sont-elles des formes particulières de maladies maniaco-dépressives ? Existe-t-il des formes de dépressions unipolaires récurrentes qui n'appartiendraient pas au spectre des maladies maniaco-dépressives (unipolaire primaire), mais dans d'autres cas de figure, en fonction des formes cliniques, pourraient y être intégrées (unipolaire-bipolaire). Sous le terme de dépression unipolaire, il faut souvent entendre dépression non bipolaire récurrente. Angst et Perris plaident tous deux pour établir une distinction entre unipolaire récurrent et maladie bipolaire. Il s'agit de deux ensembles différents sur des arguments cliniques, génétiques et thérapeutiques [202].

Un certain nombre d'éléments cliniques et évolutifs différencient dépression unipolaire primaire et bipolaire. Les dépressions unipolaires primaires évoluent davantage vers la chronicité, concerne plus le sexe masculin, le début est plus précoce et l'existence d'épisodes antérieurs favorisaient la récurrence [282;280]. Le nombre d'épisodes serait plus important chez les unipolaires, et la durée des épisodes plus longue [41]. L'efficacité du traitement prophylactique les distingue. Les thymorégulateurs sont moins efficaces chez les unipolaires que l'imipramine et la psychothérapie combinées [90].

Plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur une confusion possible des entités cliniques [41]. L'épisode dépressif majeur est souvent considéré comme un équivalent de dépression unipolaire. Dans la clinique classique française, l'épisode mélancolique dans sa forme franche, est symptomatique de la psychose maniaco-dépressive. Dans la classification schématique proposée par Pichot, le terme unipolaire est d'emblée rangé dans la catégorie des troubles de l'humeur endogènes. En faveur de cet argument, l'évolution de 10 à 15 % des dépressions unipolaires récurrentes ira vers la bipolarisation. Cependant une part de ces dépressions n'évolue pas vers des formes de maladie maniaco-dépressive et reste dans le spectre de la dépression unipolaire, avec une incidence 5 fois supérieure à celle des troubles bipolaires. L'autre problème, se situe dans le manque de spécificité du diagnostic de dépression lorsqu'il

est posé avec les critères de l'épisode dépressif majeur. L'ancienne clinique rangeait ou faisait suspecter fortement tout épisode mélancolique d'appartenir au spectre des maladies bipolaires. L'épisode dépressif majeur même s'il retient les critères d'endogénicité ne renvoie pas explicitement au spectre bipolaire. Selon les critères diagnostiques, il faut la présence dans les antécédents d'un accès maniaque ou hypomaniaque pour changer de catégorie. Cela conduit à une sous-évaluation et un sous-diagnostic des troubles bipolaires par rapport aux troubles unipolaires, retrouvés parmi les dépressifs résistants [41].

c) Les dépressions psychogènes et endogénicité

Une catégorisation possible des troubles dépressifs utilise la distinction psychogène et endogène. Les dépressions psychogènes rentrent dans un cadre hétérogène, rassemblant les dépressions névrotiques, les dépressions réactionnelles, les dépressions d'épuisement. Leur distinction s'est fait par une succession d'apports théorico-cliniques qui les définissent davantage comme un ensemble de dépression non endogène. Inversement, l'endogénicité est un groupe plus homogène. L'absence de facteur déclenchant en est le critère le plus distinctif. D'autres caractéristiques sont habituellement liées à l'endogénicité :

- l'intensité symptomatique de l'humeur dépressive plus important
- le ralentissement
- la symptomatologie neurovégétative
- idéation suicidaire plus marquée le matin
- recrudescence matinale des troubles

On peut constater que cette description clinique, extraite des manuels classiques, rejoint en fait la catégorie du DSM IV d'épisode dépressif majeur avec caractéristiques mélancoliques. Depuis les travaux de Kraepelin, les signes d'endogénicité distinguent la dépression mélancolique rattachée étiologiquement à la psychose maniaco-dépressive. Si l'on se place du point de vue critériologique du DSM, la distinction ne pourra se faire, que sur des critères évolutifs. L'apparition d'épisodes maniaque ou hypomaniaque tranche le diagnostic. En 1974, Klein avait proposé le caractère « endogénomorphe » pour les dépressions n'appartenant pas aux maladies bipolaires mais présentant des signes d'endogénicité [41;143]. Le concept d'endogénicité est d'après Bourgeois assez peu spécifique pour différencier les unipolaires simples des unipolaires-bipolaires.

d) Les dépressions névrotiques et psychotiques:

Les dépressions névrotiques sont classiquement opposées aux dépressions psychotiques. Les premières n'occasionnent pas d'altération de la personnalité ou de la perception de la réalité. La dépression est vécue comme une entrave à sa liberté d'action. Dans la dépression psychotique, c'est toute la personnalité qui est altérée. La dépression névrotique est également dite exogène. Après sa disparition du DSM II, Winokur en 1985 plaidera en faveur de la validité des dépressions névrotico-réactionnelles. Il souligne que sous des aspects habituellement plus modérés que la dépression endogène, ce type de dépression peut réaliser des tableaux sévères. Là encore, l'épisode dépressif majeur recouvre l'ensemble de ces entités cliniques qui sont sous-tendues par des conceptions théorico-cliniques [281].

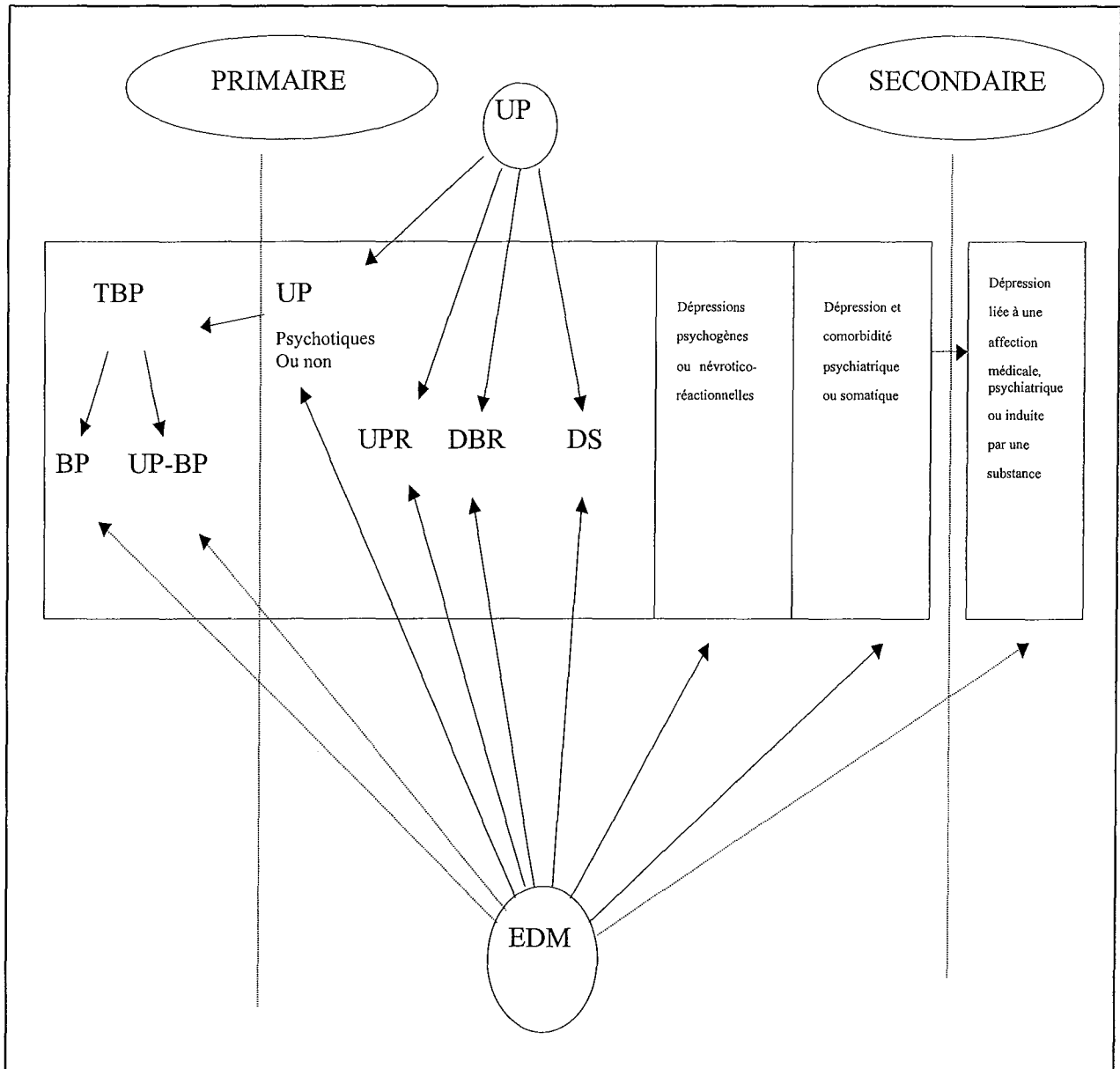
En 1981, Charney isole un groupe de dépressions unipolaires psychotiques avec des caractéristiques délirantes ou hallucinatoires. Hétérogène cliniquement, ce type de dépression a pour principale caractéristique de ne pas répondre à un traitement antidépresseur ou antipsychotique prescrit seul. En revanche l'association des deux types de chimiothérapie obtient un taux de réussite thérapeutique sensiblement supérieure [55]. En 1992 Schatzberg avait plaidé pour une reconnaissance ans le DSM IV de la dépression majeur unipolaire psychotique [233].

5. LES NOSOGRAPHIES DES TROUBLES DÉPRESSIFS:

Les entités nosographiques dans la dépression représentent les formes cliniques repérables. Elle possèdent des caractéristiques liées au patient (sexe, âge de début) et aux critères symptomatiques (durée, intensité, longueur des épisodes, intensité syndromique, récurrence). Actuellement on tend à distinguer des sous-types de dépressions sur les arguments statistiques cliniques et génétiques.

Le parti pris athéorique du diagnostic critériologique, fait en sorte de pouvoir intégrer toutes les formes de dépression. Le DSM IV retient 7 catégories de troubles dépressifs dont l'épisode dépressif majeur. Il peut englober l'expression d'ensemble et de sous-type cliniques très variés, en raison des nombreux critères qu'il offre. Cette classification permet d'intégrer les divisions catégorielles sans que ces distinctions soient formellement citées [8].

LES DIAGNOSTICS POSSIBLES DE L'ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR



UP : unipolaire ; EDM : épisode dépressif majeur ; DBR : dépression brève récurrente ; DS : dépression saisonnière ; TBP : troubles bipolaires.

6. LES DÉPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT PARMI LES TROUBLES DÉPRESSIFS:

Suite à la revue des différentes limites dimensionnelles, catégorielles et des formes nosographiques des états dépressifs, la question de la place des dépressions résistantes au traitement est relativement bien établie. Dans la grande majorité des études ou des essais thérapeutiques exposés dans la littérature, le traitement de la dépression est celui de l'épisode dépressif majeur. En 1996 Fava précise que le groupe des dépressions résistantes au traitement doit se limiter aux troubles dépressifs majeurs unipolaires [80]. La prise en charge et la reconnaissance d'un traitement chimiothérapique pour les dysthymies n'a pas encore fait émerger la catégorie des dysthymies résistantes au traitement. La notion de résistante au traitement sous-entend la notion de chimiorésistance ou de dépression résistante à un traitement biologique (antidépresseur et ECT). Ce type de traitement est appliqué lorsque la dépression apparaît soudainement, en rupture avec le cours antérieur de l'existence du patient, son intensité étant modérée à sévère.

Le concept d'épisode dépressif majeur permet de rassembler sous cette dénomination des syndromes dépressifs d'origines diverses. L'avantage en terme d'homogénéité est certain, mais largement contrebalancé par le manque de distinction et les confusions apportées en particulier dans les perspectives thérapeutiques. L'épisode dépressif majeur revient souvent à concevoir implicitement « épisode dépressif unipolaire primaire non endogène ». Souvent, le point de vue considéré est uniquement synchronique et ne tient pas compte de la place de l'épisode dans la vie du sujet. L'épisode dépressif majeur possède actuellement des conduites thérapeutiques clairement édictées et doit recevoir un traitement biologique et un traitement psychothérapique [90]. Le mode de classification des dépressions (DSM ; CIM) doit maintenant tenir compte de la cotation multi-axiale. La superposition d'une comorbidité psychiatrique ou somatique avec la dépression a supplanté les caractéristiques primaires et secondaires. Dans la pratique, il est souvent difficile d'en tenir compte, ce qui explique que le diagnostic de troubles de l'humeur isolé soit surévalué [105]. Souery 1999 reprend et développe ce point de vue, en considérant la dichotomie primaire et secondaire permet d'identifier utilement des sous types de dépression. Il reconnaît l'intérêt du concept de comorbidité qui, pour sa part, permet d'envisager un abord thérapeutique plus global [252].

D. LES DEFINITIONS DES DEPRESSIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT:

1. LES DONNÉES STATISTIQUES :

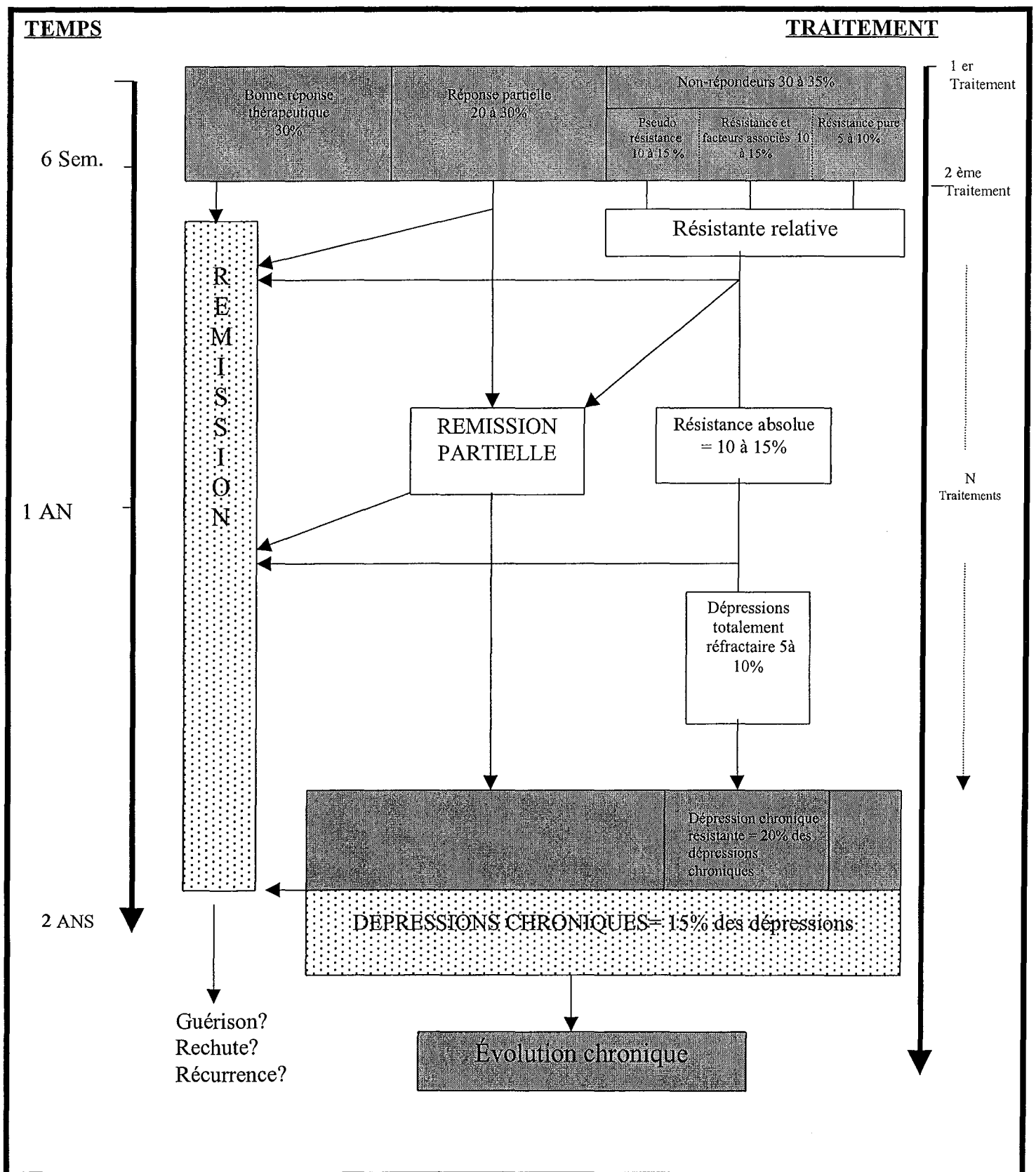
20 à 30 % d'échecs succèdent à un premier traitement antidépresseur et le taux moyen de non répondeurs se situe autour de 30 % des cas. [107]. Cette proportion se réduirait à 15 % lorsqu'un traitement adéquat est effectivement pris par le patient. Pour les 15 % restant, l'évolution se fera la dépression chronique si aucune mesure thérapeutique n'est prise [48]. Environ 5 à 10 % évolueront favorablement dans une période de 24 mois avec une prise en charge spécifique. A l'issue de cette période, entre 5 et 10 % n'auront pas répondu. Cette part irréductible des dépressifs résistants au traitement représente 20 % des dépressions chroniques.

L'étude de Mac Ewan et Remick de 1982, sur une cohorte de 60 patients hospitalisés avec le diagnostic de dépression résistante, retrouvent des résultats très proches de l'ensemble des autres données. Elle montre que l'application simple mais rationnelle des thérapies permet de réduire sensiblement le nombre de résistance. Il apparaît que les 10 % de résistance totale à tout traitement n'ont pas bénéficié des progressions thérapeutiques disponibles actuellement [160] :

- 30 % de patients, ayant eu un traitement inefficace, guéris une fois traités correctement
- 12 % qui n'avaient pas pris leur traitement ont évolué une fois l'observance rétablie
- 25 % ont répondu à un traitement par IMAO ou ECT
- 23 % ont guéri après la prescription successive de 2 antidépresseurs suivis d'ECT
- 10 % présentèrent une résistance totale à tout traitement.

Parmi les 15 à 20% des résistances authentiques, environ un quart sont totalement et purement résistantes à toute thérapeutique antidépressive sans qu'aucun facteur d'ordre psychologique, biologique ou environnemental ne soit retrouvé. Dans 15 % des patients résistants au traitement le seraient, en raison de facteurs associés à la dépression, plus ou moins accessibles à une prise en charge spécifique. Thase et Rush en 1997 retrouvent le même taux de 5% de dépressions totalement résistantes après une progression thérapeutique de 5 niveaux [262].

EVOLUTION STATISTIQUE DES DEPRESSIONS RESISTANTES DANS LE TEMPS



2. LES DÉPRESSIONS “PSEUDO RÉSISTANTES” :

a) Les traitements adéquats :

A la fin des années 80, de nombreux travaux, français en particulier, se sont consacrés aux facteurs pharmacologiques de résistance. Deux grands ensembles de causes ont émergé : les causes liées au traitement inadéquat, et celles liées à la non observance du traitement. Ces dépressions ne pouvaient donc être considérées comme résistantes au traitement, puisque le traitement médicamenteux ne pouvait atteindre son objectif. Une grande part des dépressions résistantes ne le sont en fait qu'apparemment, et environ 15 % des dépressions évoluaient favorablement en rectifiant les paramètres liés au traitement, et les paramètres de la compliance. Cette part des dépressions résistantes a été appelée « pseudo résistances » ou plus volontiers « fausses résistances ».

C'est suite aux travaux de Quitkin de 1984 et 1985, que le traitement dit adéquat se définit par une durée minimum correspondant au délai d'action et une dose définie pour assurer un taux sérique de produit efficace [221;222]. En 1985, il propose 300 mg d'imipramine par jour ou 90 mg de phenelzine (ou équivalent). Ses arguments, pour donner une dose importante de médicament, partent de la constatation clinico-biologique d'une extrême variabilité des taux sériques d'antidépresseurs selon les patients. Les concentrations sanguines peuvent varier d'un facteur 1 à 30 pour une même dose administrée. Cette constatation est reprise dans de nombreux travaux qui constatent qu'une grande part des échecs thérapeutiques sont dues à un sous dosage en antidépresseurs [104;99;140].

La question de la durée du traitement rejoint celle du délai d'efficacité des antidépresseurs. Quitkin et coll. en 1984 constatent que 40 % des patients ne répondant pas après 4 semaines de traitement, répondent après 6 semaines. Ce délai est sensiblement plus long pour les personnes âgées. Comme le rapporte Georgotas, le nombre de réponders augmente sensiblement entre 7 et 9 semaines de traitement. Plusieurs auteurs ont retrouvé que 25 % des patients répondent seulement après 5 semaines, alors que 75 % répondent en 7 semaines [48;239]. Tous précisent que ces durées s'allongent avec la vieillesse. La durée moyenne de 6 semaines proposée par la plupart des auteurs, se trouve à mi-chemin entre 4 semaines et 8 semaines de traitement. La question de la durée et du délai d'action rejoint le problème de la compliance. Le vécu de la dépression et les attentes des traitements mis en œuvre, rendent

souvent difficile le maintien pendant 6 semaines ou plus, d'un traitement qui ne montre pas son efficacité. Malgré un consensus assez large sur la définition d'un traitement adéquat, la majorité des patients reçoivent des quantités de traitement inférieures aux normes théoriques [183].

Par ailleurs, la méconnaissance du diagnostic des sous-types de dépression conduit à un traitement non optimal. Depuis la dernière décennie, l'intérêt des chercheurs porte sur les facteurs de résistance mais également sur l'adéquation du traitement aux troubles dépressifs. Ainsi, la notion de traitement adéquat ne se fait plus simplement en fonction de la dose et de la durée, mais également sur l'adéquation avec le diagnostic [239].

DEFINITIONS DES TRAITEMENTS ADEQUATS		
Auteurs Années	Doses	Durée
LEHMANN 1974	Imipramine 150 mg/j ou équivalent	4 à 6 semaines
QUITKIN 1985	Imipramine 300 mg/j Phenelzine 90 mg/j ou équivalent	6 semaines
SCHATZBERG 1986	2/3 de la dose maximale	3 semaines
GEOTHE 1989	Imipramine 200 mg / j	4 semaines
GUSCOTT ET GROF 1991	Imipramine 300 mg/j ou équivalent	6 semaines
KELLER 1992	Traitement adéquat à un certain type de dépression	

b) Les problèmes de compliance :

En matière de dépression seulement la moitié des patients adhèreraient au schéma thérapeutique proposé en psychiatrie. Pour 25 % d'entre eux, il y a des problèmes de compliance déterminés par la qualité de la relation médecin-malade. Dans 15 % des cas, la mauvaise observance est liée à des troubles de la personnalité. Enfin, 5 % des patients n'acceptent aucune thérapeutique sans qu'aucun facteur ne soit retrouvé. Environ 25 % des cas, sur la totalité des dépressions, poseront le problème de l'observance du traitement qui remettra en cause l'efficacité.

Certains déterminismes sont communs à tous les processus d'observance ou de non-observance. Il s'agit de raisons liées au patient, à sa représentation de la maladie et des médicaments, à sa capacité de se convaincre du bien-fondé d'être traité. L'existence d'effets

secondaires gênants peut également compromettre l'observance. Pour la dépression, la honte d'être traité comme malade mental, ou encore la peur de prendre un médicament sont déterminants dans l'adhérence thérapeutique. A cela s'ajoute le déficit cognitif lié à la dépression, où l'affaiblissement temporaire et la sidération des fonctions psychiques peuvent engendrer une non-observance. En effet, la maladie dépressive en elle-même peut expliquer le plus grand taux de non observances thérapeutiques liées au dysfonctionnement cognitif de la dépression, où une production excessive d'interprétation pessimiste rend l'adhérence aléatoire (« le déprimé se maltraite en traitant mal l'information »). L'observance décroît avec la durée de la maladie et la lassitude due aux échecs thérapeutiques. La récurrence est également un motif de diminution de l'observance thérapeutique [106].

La question de l'observance du traitement est un point déterminant pour la compréhension de l'échec au traitement. Observance et compliance sont des conceptions statiques dont la définition est trop simpliste pour rendre compte des processus impliqués dans la relation médecin-malade. Le terme d'adhérence contient implicitement la participation tant du médecin que du malade dans le processus d'observance. A un degré supplémentaire, observance, compliance et adhérence découlent du travail de l'alliance thérapeutique [82].

3. LA DEFINITION GENERALE DE LA DEPRESSION RESISTANTE AU TRAITEMENT :

Pichot a défini en 1974 de façon très large « la dépression résistante au traitement comme l'ensemble des dépressions dont l'évolution spontanée n'est pas influencée par les mesures thérapeutiques ». Cette vision rejoint un autre point de vue de cet auteur, qui considère la résistance comme étant autant celle de l'épisode actuel que de la maladie dépressive [205]. La plupart des auteurs après lui se sont attachés à donner des critères plus précis en tenant compte du type de dépression, du nombre de tentatives thérapeutiques, de la durée, de la dose et de la nature des traitements essayés. Ainsi, dans les années 80, on dénombre plusieurs définitions opérationnelles qui ne s'accordent pas toujours.

DEFINITIONS DES DEPRESSIONS RESISTANTES AUX TRAITEMENTS				
Auteurs Années	Nombre	Durée	Nature-Dose	Critères de l'échec
PICHOT 1974	Quel que soit le nombre de mesures	Toute mesure	Toute mesure	Pas de modification du cours de la maladie
LEHMANN 1974	Quel que soit le nombre de mesures	8 à 12 semaines	Tout traitement adéquat	Echec
PAYKEL 1979	2	-	2 antidépresseurs dont 1 IMAO et/ ou ECT	Echec
CASSANO 1983	Plusieurs	2 ans	Plusieurs antidépresseurs + ECT obligatoirement	Echec
AKISKAL 1985	2	4 semaines	équivalent à 150 mg/j d'imipramine	Echec
QUITKIN 1985	1	6 semaines	équivalent à 300 mg/j d'imipramine	Echec
KIEHOLZ 1986	2	3 semaines	Chimiothérapie + ECT	Echec
SCHATZBERG 1986	Quel que soit le nombre de mesures	Durée adéquate	Traitement adéquat	Réponse pauvre
SHAW 1988	2	4 semaines	2 antidépresseurs de classe différente à dose suffisante	Constat d'échec si observance et surveillance garanties
FINK 1989	-	Temps d'hospitalisation nécessaire	Chimiothérapie +ECT	Non-réponse
NIERENBERG 1990	1	Traitement adéquat	Traitement adéquat	Réponse pauvre
AMSTERDAM HORNIG-ROHAN 1996	1	4 à 6 semaines	Traitement adéquat au diagnostic Taux plasmatiques contrôlés	Réponse pauvre
FAVA 1996	1	6 Semaines	Tout traitement ayant prouvé son efficacité contre le placebo	Obtention de l'euthymie Baisse de 50% au score des échelles.
SOUERY 1999	2	12 à 16 semaines et augmentation de la durée avec le nombre d'échec	Toute stratégie adéquate	Non-réponse

La plupart des auteurs définissent les dépressions résistantes au traitement par des critères pouvant varier d'une définition à l'autre : combinaison et nombre de traitements pharmacologiques différents ; doses adéquates ; période suffisante ; définition de la réponse [48]. Le débat sur la définition de la dépression résistante a longtemps porté sur le seuil à partir duquel il doit être question de résistance. En 1996, Fava considère qu'un échec à un traitement de six semaines par une molécule ayant fait la preuve de son efficacité par rapport au placebo dans une étude en double-aveugle, et qui ne donne pas de diminution de 50 % à l'échelle d'Hamilton, constitue une entrée dans la dépression résistante [80]. Certains auteurs retiennent la nécessité de l'ECT dans la progression thérapeutique pour définir les dépressions résistantes au traitement [51;87].

Le découpage par degré de résistance s'est esquissé progressivement au cours des dernières années. Les notions de dépressions résistantes relatives, absolues ou encore partielles ou totales, ont précédé la tendance actuelle à établir des gradations. Cette vision s'est imposée, à cause de la diversité des situations cliniques et de la nécessité de prendre en compte les antécédents thérapeutiques de chaque patient. Cette évolution n'est possible que depuis l'établissement d'un consensus autour du seuil de la dépression résistante, défini comme l'échec thérapeutique à deux traitements antidépresseurs adéquats successifs [81 ;121].

4. LA RÉSISTANCE TOTALE ET PARTIELLE :

Deux ordres de critères permettent d'évaluer l'évolution d'un état dépressif : les critères de fonctionnement social et les critères symptomatiques [205]. Ce sont les critères symptomatiques qui ont actuellement, de par leur objectivité, rassemblés un large consensus autour de certaines données. L'efficacité peut se déterminer en fonction d'un seuil, c'est-à-dire d'un niveau symptomatique en deçà duquel il est estimé qu'il y a une réponse thérapeutique. Il est admis que des scores inférieurs à 6 à la CGI ou à 9 à la HAM-B ou bien encore inférieurs à 15 à la MADRS, ne permettaient pas d'établir l'efficacité du traitement. L'autre façon d'estimer l'efficacité se fait par la mesure de la diminution en pourcentage du score symptomatique. La réponse au traitement est affirmée lorsqu'une baisse d'au moins 50 % est observable. La non-réponse est définie par une baisse inférieure à 25 % du score aux échelles d'évaluation. La réponse partielle se définit par un abaissement insuffisant compris entre 25 et 50 % [80].

La quantification objective de l'efficacité des traitements par les échelles d'évaluation est réductrice. L'existence de symptômes résiduels peut conduire le patient à une perte d'efficacité significative et à le rendre relationnellement peu agréable. La qualité du fonctionnement social et la possibilité de reprise d'une pleine efficacité professionnelle sont insuffisamment prises en compte [42]. De l'avis de Deniker en 1986, la symptomatologie dépressive, en dépit de la multiplicité des troubles possibles, revêt une unicité profonde. Il en conclut qu'en l'absence d'une guérison pratiquement totale, rien n'a été réellement obtenu et l'on est en présence d'une dépression résistante. Il adopte un point de vue large sur la résistance considérant que la dépression résiduelle est presque aussi grave et parfois plus résistante que la résistance vraie. Pour lui, c'est la plainte du patient intense, ou minimale qui détermine la résistance [70].

Si l'on se place du point de vue de la réponse au traitement, 50 à 60 % des patients dépressifs auraient une réponse pauvre c'est-à-dire une réponse seulement partielle à la thérapie [184]. Bourin en 1994, s'interroge sur l'existence d'une résistance partielle à l'origine de la chronicité de certains états dépressifs, qui serait inhérente aux limites actuelles de l'efficacité des antidépresseurs disponibles [43].

5. LES DEGRÉS DE RÉSISTANCE:

La notion de degré de résistance a rapidement été perçue comme un repérage temporel de l'évolution de la dépression, mais également comme un indice d'évolutivité [252]. En 1974, Heimann distinguait la résistance relative correspondant au patient ayant échoué avec un traitement antidépresseur mais ayant bien évolué grâce à un autre traitement suivant. La résistance absolue est définie par cet auteur comme l'absence de réponse à toute thérapeutique [111]. Cette catégorisation initiale a été conservée et fait référence dans de nombreuses publications. Pour Fawcett et Kravitz en 1985, il existe sept degrés de résistance au traitement selon les thérapeutiques adoptées et leur succession [84]. Schatzberg propose une classification plus simple de la résistance en degré qui se répartit en trois niveaux : minimal ; secondaire ; tertiaire [232].

Depuis 1995, Thase et Rush ont proposé de distinguer 5 degrés de résistance correspondant à 5 niveaux de stratégies thérapeutiques. Ils considèrent que le degré de résistance est lié à tout ce qui a été mis en œuvre pour traiter la dépression. Ils emploient le

terme de non-répondeur pour englober la catégorie de patients authentiquement résistants au traitement. Cette conception suppose de documenter précisément les différentes thérapeutiques déjà reçues, mais également de tenir compte de l'ensemble du tableau clinique ainsi que du terrain [262]. Cette proche semble former un certain consensus, puisqu'un nombre significatif d'études récentes l'utilise explicitement.

Souery en 1999, a repris ces 5 niveaux de résistance, qu'il a situé dans l'histoire des traitements. Il propose de donner des durées indicatives de traitement pour chaque degré et introduit la limite de 12 mois pour entrer dans ce qu'il nomme la « dépression résistante chronique ». Ce dernier point est novateur par rapport à la limite classique de deux ans (qui fait entrer dans les cas de dépression chronique) et souligne ainsi l'évolutivité dans le temps. Par ailleurs, Souery met en garde les utilisateurs du terme réfractaire, souvent employé à la place de résistant, mais qui suggère le degré ultime de dépression résistante. Il s'agit d'un terme hérité de la tradition clinique mais qui ne fait l'objet d'aucune définition établie [252].

EVOLUTION DU CONCEPT DE DEGRES DE RESISTANCE			
Heimann 1974	Schatzberg 1985	Thase 1997	Souery 1999
Résistance relative	Résistance primaire	Niveau 1 de résistance = échec à une thérapeutique adéquate d'une classe majeure	Non-répondeur = échec à un traitement adéquat de 6 à 8 semaines
Résistance absolue	Résistance secondaire	Niveau 2 de résistance = échec à une épreuve thérapeutique avec un produit différent	Dépression résistante au traitement = échec à un second traitement adéquat
-	Résistance tertiaire	Niveau 3 de résistance = échec à un traitement adéquat avec antidépresseurs tricycliques	▪ Dépression résistante au traitement I : 12 à 16 semaines ▪ Dépression résistante au traitement II : 18 à 24 semaines ▪ Dépression résistante au traitement III : 24 à 32 semaines ▪ Dépression résistante au traitement IV : 30 à 40 semaines
-	-	Niveau 4 de résistance = échec à un traitement adéquat avec antidépresseurs IMAO	Dépression résistante au traitement V : 36 sem. à 1 an
-	-	Niveau 5 de résistance = échec à un traitement par série d'ECT bilatérale	Dépression résistante chronique = Résistance à des épreuves thérapeutiques adéquates dont stratégies d'augmentation. Durée au moins un an.

II. Aspects cliniques et facteurs liés à la résistante aux traitements :

A. LES PRESENTATIONS CLINIQUES DE LA RESISTANTE AU TRAITEMENT :

1. SYMPTOMATOLOGIE ET DEPRESSION RESISTANTE :

Plusieurs caractéristiques symptomatiques peuvent être liées à la résistance, comme par exemple la nature fluctuante des symptômes et de leur intensité. L'apparition très rapide de la symptomatologie, une symptomatologie labile, et l'intensité moyenne favoriseraient l'évolution vers la chronicité. La durée prolongée de l'épisode ainsi que les nombreux antécédents d'épisode dépressif augmente le risque de résistance. Une évolution longue de l'épisode avant l'instauration d'un traitement est souvent associée à la résistance.

La sévérité de la dépression a une relation curvilinéaire avec la réponse au traitement. Les formes dites moyennes (c'est-à-dire peu de symptômes de faible intensité) et les formes sévères répondent moins au traitement que les formes modérées. Les dépressions moyennes ont une tendance à être moins facilement reconnues, ce qui induit des retards de traitement. Leur faible intensité fait qu'elles reçoivent des traitements mineurs, insuffisants ou non indiqués. Ceci conduit à une perturbation dans la dynamique de guérison et l'échec du premier traitement alimente les échecs ultérieurs [152;224].

Un certain nombre de signes s'associent significativement plus souvent à la résistance : l'anxiété, la tendance à la compulsion, l'hypochondrie, certaines idées délirantes mal systématisées, l'irritation et l'hostilité, l'existence de perturbations végétatives et de troubles du sommeil. Nelsen, dans une étude de 1995, portant sur 49 cas de dépression résistante comparée à une population témoin, observe que les différences symptomatiques entre les deux groupes sont cliniquement peu évidentes, mais que le groupe des dépressions résistantes présente plus de tentatives de suicide, plus de tableau mélancolique [177].

Les troubles anxieux sont présents chez la majorité des patients dépressifs, et en particuliers les attaques de panique, qui rendent le pronostic à long terme de la dépression plus mauvais [224;59]. L'étude des caractéristiques phénoménologiques des non répondeurs aux tricycliques retrouve plus d'épisodes antérieurs et un score d'anxiété plus important [226].

L'éthylisme chronique et les troubles anxieux névrotiques, forment une association importante avec la résistance au traitement [179].

Les symptômes psychotiques dans la dépression (délire ou hallucination) sont associés à une réponse pauvre en mono thérapie. Ils répondent généralement bien à un traitement anti-psychotique ajouté au traitement antidépresseur [56;254]. La difficulté clinique réside dans ce que les auteurs nomment « les dépressions avec coloration psychotique ». Elles se caractérisent par la fixation de thèmes dépressifs exagérés, de croyances inadéquates concernant la culpabilité, la maladie, la mort, le nihilisme, les thèmes de punition ou les symptômes physiques [179]. La dépression associée à des signes psychotiques (de caractère primaire ou secondaire) est souvent de prise en charge difficile (problème de compliance, adhésion thérapeutique difficile, retard de diagnostic, retard de prise en charge) [234].

2. LES PARTICULARITES LIEES AU TERRAIN :

a) Les particularités liées au patient :

Les caractéristiques de la dépression résistante recoupent largement celles de la dépression chronique : un âge supérieur à 50 ans (proportionnel au taux de résistance), une charge héréditaire importante, des comportements névrotiques, maladie organique associée en particulier maladie cérébrale, coloration schizophrénique de la personnalité, carences intellectuelles [152]. En 1988, Scott distingue plus précisément des facteurs communs dans la dépression primaire chronique et de la dépression résistante : sexe féminin ; maladie unipolaire ; personnalité névrotique prémorbide ; dysfonctionnement thyroïdien ; hérédité familiale de maladie dépressive [240].

Il existerait une relation curviligne entre l'âge et la résistance aux thérapeutiques. L'âge inférieur à 30 ans pour les femmes, et l'âge supérieur à 60 ans pour l'ensemble des patients rassembleraient plus de cas de dépressions résistantes [267]. La dépression d'involution serait volontiers résistante par l'accumulation des facteurs cliniques précités comme l'âge, le début tardif, et la fréquente association des thèmes hypochondriaques propices à entretenir la dépression. Walcher dans une étude sur la dépression résistante tardive portant sur 64 patients, observe plusieurs faits. Le taux de femmes était de 60 %, et les trois quarts des patients

présentaient des symptômes d'anxiété, d'agitation et d'hypochondrie. 50 % présentaient une comorbidité somatique. 60 % avaient des symptômes psychotiques et 22 % avaient un tableau de mélancolie allant jusqu'à la mélancolie stuporeuse. Sur 64, seuls 9 cas se sont montrés totalement résistants aux différentes méthodes. En définitive, sur ces 9 cas, 4 avaient une atteinte cérébrale due à une atteinte organique généralisée et 4 avaient une évolution démentielle. L'obtention d'une garantie de la prise du traitement et l'adjonction de traitement symptomatique associé, ont été la première étape pour obtenir ces résultats. Pour l'auteur, l'approche psychologique des patients âgés est aussi importante que l'approche chimiothérapique. Les conditions particulières de la vieillesse (perte des capacités, bouleversement de l'environnement) nécessitent une écoute et un accompagnement particulier tant dans le début de la phase dépressive que dans les suites, afin d'éviter les rechutes [275].

Une charge héréditaire de dépression est plus fréquemment retrouvée dans l'histoire familiale des dépressifs résistants [177]. Winokur en 1974, isole le groupe des maladies du spectre dépressif caractérisées par des antécédents familiaux d'alcoolisme et de personnalité antisociale. Le début est précoce avant 40 ans avec une prédominance féminine. Pour lui, ce type de dépression évoluerait plus volontiers vers la chronicisation et donc répondrait moins bien au traitement que les dépressions pures. Ces dernières atteignent davantage les hommes, sont à début tardif, répondent bien au traitement, mais auraient tendance à la récurrence [282].

b) Les particularités liées à l'environnement :

Certains facteurs environnementaux et socio-économiques constituent des éléments associés à la non-réponse et à la chronicisation. L'existence de « contingences existentielles » irréversibles (handicap, perte définitive, perte d'identité, perte de statut) sont des conditions dépressogènes propres à entretenir la dépression [107]. La perte de statut et d'identité, l'existence d'une infirmité ou un handicap, la solitude sont propices à perpétuer un état de dépression [152]. L'apparition des événements de vie négatifs et un support social défaillant entretiennent la dépression. L'existence de conflit familial sévère et les expériences de perte multiples sont corrélés significativement avec la chronicité dans la dépression primaire [138]. Le statut marital montre que la vie conjugale est protectrice vis à vis de la dépression mais que si une dépression survient, il est significativement associé avec sa pérennisation.

B. LA DEPRESSION RESISTANTE ET LES PATHOLOGIES ASSOCIEES :

1. LA DEPRESSION RESISTANTE ET COMORBIDITE PSYCHIATRIQUE :

a) Généralités :

Le concept de comorbidité vient de la médecine interne. Il a été défini en 1970 par Feinstein comme étant « l'existence ou la survenue d'une autre entité morbide au cours de l'évaluation clinique d'un patient présentant la maladie indexe étudiée ». Autrement dit, il s'agit de toute condition pathologique autre que la maladie étant traitée ou en voie d'investigation. Il s'applique remarquablement bien à toutes les entités morbides organiques clairement délimitées sur le plan étiopathogénique et physiopathologique.

Les limites diagnostiques étant moins nettes en psychiatrie, ce concept est-il vraiment transposable dans cette discipline ? Généralement en psychiatrie, le diagnostic est unique, basé sur des descriptions clinico-évolutives et hiérarchisées en fonction du degré de gravité. Depuis l'arrivée du DSM III en 1980 et la cotation multi-axiale, la présence de plusieurs affections peut être concomitante ou se succéder. Par exemple, le diagnostic de dépression névrotique est actuellement considéré, par la cotation multi-axiale, comme un épisode dépressif majeur + troubles paniques avec agoraphobie + personnalité dépendante. La notion de comorbidité doit être réservée aux affections psychiatriques, lorsqu'elles sont parfaitement définies [154]. La présence d'une comorbidité, de l'axe I, II ou III, est significativement associée avec des réponses pauvres au traitement antidépresseur et à un taux de guérison inférieur à celui des dépressions simples [138;80].

Sharma en 1999, compare dans une étude portant sur 49 patients, les différences existant entre les dépressions résistantes unipolaires et les dépressions résistantes bipolaires en terme de comorbidité [248]. Il constate un taux plus important de diagnostics associés provenant de l'axe I, parmi les dépressions unipolaires résistantes. Le taux de comorbidité observé est de 75,5 % pour l'épisode en cours et 93,9 % sur la vie durant. Il s'agit d'un taux plus important que dans les dépressions simples (60 % environ). Les dépressions résistantes unipolaires, présentent

davantage de troubles anxieux qui sont plus intenses. Les troubles bipolaires sont plus souvent liés à la consommation d'alcool et de substances. La répartition en pourcentage se fait de la façon suivante :

COMORBIDITE ET DEPRESSION RESISTANTE (SHARMA 1999)		
COMORBIDITE	EPISODE EN COURS	VIE DURANT
Troubles paniques avec agoraphobie	33 %	42 %
Troubles paniques sans agoraphobie	4 %	4 %
Agoraphobie	17 %	25 %
Phobie sociale	46 %	46 %
Phobie simple	8 %	13 %
Trouble obsessionnel compulsif	21 %	29 %
Anxiété généralisée	25 %	25 %
Troubles anxieux non spécifiques	8 %	8 %
Troubles de l'humeur dysthymie	4 %	8 %
Cyclothymie	0 %	0 %
Troubles somatoformes, somatisation	8 %	8 %
Douleurs fonctionnelles	4 %	4 %
Alcool	4 %	13 %
Boulimie	4 %	4 %
Anorexie névrotique	0 %	8 %
Troubles psychotiques	4 %	4 %

b) Dépression résistante et dépendance aux substances :

(1) L'alcoolisme :

D'un point de vue épidémiologique, 40 à 60 % des sujets alcoolico-dépendants présentent une dépression durant leur vie. Les antécédents de tentative de suicide, les antécédents familiaux de dépression et les antécédents familiaux de tentative de suicide, sont significativement plus élevés dans le groupe des alcooliques déprimés [229].

L'alcoolisme est très souvent associé à la résistance, mais peut rester méconnu. Les difficultés liées à la prise en charge sont nombreuses. Les patients alcooliques tolèrent mal certains traitements, en particulier les IMAO et les tricycliques en raison de leurs effets secondaires. La compliance au traitement est plus difficile, l'investissement d'un espace psychothérapique l'est tout autant, et le traitement par E.C.T. est le plus souvent refusé par le patient. Il existe également des traits psychopathologiques chez l'alcoolique, avec une tendance à l'autodestruction alimenté le vécu dépressif.

Il existe deux rapports entre l'alcoolisme et la dépression : dépression primaire compliquée d'alcoolisme, ou dépression secondaire à l'alcoolisme. Dans les deux cas, le traitement le plus efficace de la dépression est le sevrage alcoolique. 95 % des dépressions secondaires s'améliorent sous l'effet du sevrage seul. En cas de persistance de l'intoxication alcoolique, la prescription de chimiothérapie antidépressive est déconseillée. L'existence d'une tonalité triste de l'humeur chez l'alcoolique est fréquente et doit, en cas de poursuite des conduites d'alcoolisation, faire préférer une prise en charge de l'alcoolisme. En cas de dépression secondaire, le sevrage doit être d'environ un mois. Dans le cas de la dépression primaire, la prescription d'antidépresseurs est plus précoce [153]. Les formes très sévères avec caractéristiques mélancoliques ou risque suicidaire indiquent un traitement antidépresseur d'emblée.

(2) La toxicomanie :

La question du rapport de cause ou de conséquence de la toxicomanie et de la dépression est essentielle. La dépression est le trouble psychiatrique le plus souvent associé à la toxicomanie. Les patients polytoxicomanes présenteraient plus volontiers des dépressions que ceux dépendant à un seul produit. Là encore, le traitement de la dépression chez les toxicomanes ne s'envisagera que dans une période d'abstinence grâce à un sevrage ou un traitement de substitution. Les traitements antidépresseurs sont difficiles à mettre en œuvre chez le toxicomane, en raison d'une mauvaise compliance et d'une confusion souvent faite sur l'effet du produit. Les arrêts sont fréquents. Généralement, la poursuite d'une intoxication non avouée masque les effets du traitement. Si les traitements antidépresseurs font preuve de leur efficacité, c'est qu'il s'agit d'un épisode dépressif majeur intercurrent, car généralement, les chimiothérapies sont peu efficaces sur les troubles dépressifs liés à l'intoxication [151]. Tous les antidépresseurs peuvent être prescrits chez le toxicomane à l'exception des IMAO qui sont contre-indiqués. Une étude récente montre que les patients dépressifs toxicomanes sont susceptibles de répondre à un traitement antidépresseur bien conduit, si le diagnostic de dépression est bien posé [195].

Le travail psychologique avec le toxicomane repose sur la qualité de la relation médecin-patient. Les psychothérapies structurées sont difficiles à mettre en œuvre chez les

toxicomanes en raison de faibles capacités de verbalisation en particulier lors de moments dépressifs ou dans la période de sevrage. Les attitudes d'opposition sont fréquentes lorsque le cadre psychothérapique est trop rigide. Les centres spécialisés sont souvent les lieux les plus adéquats pour mettre en place les soins et l'accueil des toxicomanes [151;194].

(3) Abus de substance et traitement antidépresseur :

L'utilisation de substances à visée sédatrice (alcool, médicament, drogue) est particulièrement associée avec la non guérison des épisodes dépressifs primaires et produit une grande proportion de réponses partielles [2]. La consommation d'alcool, même modérée, peut rendre inefficaces les traitements médicamenteux [80]. Pour Fava, cette comorbidité est, à ce titre, une contre-indication relative au traitement par antidépresseur.

Il faut aussi considérer que l'abus ancien ou persistant de substances psycho-actives modifie radicalement le rapport d'une personne avec la prescription d'un traitement médicamenteux, en particulier antidépresseur. Ceci a pour conséquence, même en cas d'abstinence prolongée, de maintenir les conditions d'une certaine résistance au traitement en raison d'un rapport dévié au produit.

c) Dépression résistante et troubles anxieux :

Il y a un risque important de confusion possible entre l'anxiété liée à la dépression et la comorbidité de la dépression avec un trouble anxieux. L'étude de cette comorbidité rapporte que 50 % des déprimés présentent un trouble anxieux et que 25 % des troubles anxieux présentaient une comorbidité dépressive [46;57].

La comorbidité se manifeste souvent par une majoration symptomatique, avec une augmentation des troubles du sommeil, des signes somatiques d'anxiété et des tableaux de troubles paniques ou d'anxiété généralisée. L'existence d'une phobie sociale ou de troubles obsessionnels doit faire envisager une prise en charge spécifique. La présence de troubles anxieux augmente considérablement le risque de dépression, et lorsque la dépression survient, la pathologie est plus sévère et l'évolution chronique plus fréquente. A noter également que le risque suicidaire est plus élevé, multiplié par deux dans cette comorbidité [57].

**d) Dépression résistante et troubles des conduites
alimentaires :**

Différentes études retrouvent des taux de 52 à 83 % de dépression associée à la boulimie durant la vie [150]. Il s'agit le plus souvent d'épisodes dépressifs majeurs fréquemment de caractère saisonnier, avec une charge héréditaire de dépression plus importante. Les ISRS sont efficaces sur l'intensité de la dépression et à forte dose diminue l'impulsivité boulimique et les vomissements. Cependant cette action est limitée dans le temps et doit être accompagnée d'un renforcement psychothérapique. La question du début des troubles n'est pas tranchée. Certains auteurs notent que les troubles des conduites alimentaires à type de boulimie débutent souvent par une dépression, d'autres pensent que ces deux troubles n'ont pas de rapport. Quoiqu'il en soit, l'association de ces deux troubles a un pronostic souvent défavorable. L'évolution se fait vers la chronicité dans plus un tiers des cas. Un taux de conduites suicidaires et addictives y est important.

Concernant l'anorexie mentale, l'association avec la dépression montrerait des chiffres assez élevés variant entre 50 et 98 %. La proportion entre épisode dépressif majeur et dysthymie est respectivement de 60 % et 40 %. Il n'y a pas de forte hérédité de dépression dans les familles d'anorexiques. La mise en place d'un traitement antidépresseur ne peut se faire qu'en hospitalisation dans le cadre du contrat de soins lié au contrat de poids [150].

e) Dépression résistante et traumatisme psychique :

Lehmann reprenant la description faite par Nederland en 1968, décrit le syndrome du survivant. Il y retrouve l'association d'une tension psychique, d'une irritabilité, d'une appréhension constante, de signes somatiques avec des troubles du sommeil, d'une diminution majeure des centres d'intérêt et d'une anhédonie. L'existence d'un traumatisme psychique, produisant un tel tableau clinique, constituerait une condition à la résistance au traitement [152].

Le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) est le plus caractéristique des syndromes lié avec un traumatisme psychique. Dépression et PTSD sont deux pathologies très différentes mais dont l'association est fréquente [66]. Leur comorbidité varie entre 20 et 61 %. Pourtant,

PTSD et dépression s'opposent cliniquement. On peut observer l'hypervigilance et l'hyperréactivité d'un côté, et le ralentissement et le manque de sensibilité à l'environnement de l'autre. Selon les hypothèses biologiques, on remarque une opposition symétrique, entre une tendance à l'hyperactivité de l'axe corticotrope chez le dépressif (test de frénation à la dexamétasone négatif) et au contraire son hypoactivité dans le PTSD. En revanche, un élément essentiel les unit, c'est le rapport de causalité par rapport aux événements de vie traumatiques, qui semblent constitués deux formes différentes de réaction face au traumatisme psychique [268]. L'expérience clinique montre que les patients atteints de PTSD se plaignent souvent d'humeur triste. Certaines études ont montré qu'ils avaient un score à l'échelle d'Hamilton comparable à celui d'une dépression moyenne d'intensité légère. Certains éléments sémiologiques comme l'intensité sévère ou l'existence d'un sentiment de culpabilité important permettent de faire la distinction clinique entre les éléments dépressifs liés au PTSD et le trouble dépressif majeur.

f) Double dépression et dépression résistante :

La double dépression correspond à la survenue d'un épisode dépressif majeur sur une dépression chronique sous-jacente. Il s'agit d'un phénomène fréquent concernant environ un quart des épisodes dépressifs majeurs. Les difficultés cliniques liées à l'établissement du diagnostic expliquent les abondantes variations en fonction des études, allant de 15 et 35 %. Le taux de guérison à 12 mois est plus important dans le groupe des doubles dépressions que dans les dépressions simples (88 % contre 69 %). Cependant, le taux de rechute dans les 12 mois était significativement plus important parmi les doubles dépressions. Malgré leur importance et la validation du concept, le phénomène de double dépression reste encore largement sous estimé. Une fois l'épisode aigu traité, il peut y avoir une confusion entre des symptômes résiduels et une dépression chronique sous jacente, démasquée par la résolution de l'épisode aigu. Compte tenu de l'importance du taux de double dépressions, ce phénomène est à prendre en compte dans l'abord diagnostique des dépressions résistantes. [139;140].

g) Dépression résistante et troubles de la personnalité :

(1) Généralités :

Thase en 1996, prend clairement partie pour la reconnaissance précoce et la prise en compte intégrale d'une comorbidité, dans le traitement de la dépression, en particulier lorsqu'il s'agit de troubles de la personnalité [265]. Beaucoup d'études ont montré une augmentation de la proportion des troubles de la personnalité pendant un épisode dépressif par rapport à la population générale. Un taux entre 30 et 70 % est retrouvé. Cependant, la relation entre dépression et troubles de la personnalité n'est pas claire. Schématiquement, trois types de rapports sont possibles :

- la prédisposition : avec une plus grande vulnérabilité à la dépression,
- la complication : développement ou l'exagération d'un trait de personnalité par la dépression (favorisant l'évolution chronique et la résistance),
- la co-agrégation : expression simultanée de deux troubles sans rapport direct.

Parmi les patients présentant une dépression majeure associée à un trouble de l'axe II, l'évolution montre une fréquence plus élevée [37]:

- d'histoire familiale d'alcoolisme et de personnalité antisociale
- de non suppression au test à la dexaméthasone
- de réponse pauvre à un traitement adéquat
- de taux de réponse inférieur en hospitalisation aux dépressifs simples
- d'idées suicidaires et de tentatives de suicide est plus important
- de durée des épisodes est plus longue
- de supérieur nombre d'hospitalisations antérieures

D'une façon générale, le trouble de la personnalité va créer des difficultés dans la relation médecin-patient empêchant l'alliance thérapeutique et entraînant la non-compliance au traitement. Par ailleurs, une plus grande part de ces patients accumulent des stress psychosociaux, représentant un facteur important de résistance [264]. L'épisode dépressif majeur, présentant un trouble de la personnalité, a un devenir moins bon dans le fonctionnement social, et les symptômes résiduels sont plus importants [249]. Les troubles de la personnalité modifient l'expression clinique. Les patients avec épisode dépressif majeur et trouble de la personnalité reçoivent généralement un traitement moins intensif que les épisodes dépressifs isolés. La présence de troubles de la personnalité dans la dépression multiplie par deux le risque de ne pas recevoir de traitement adéquat. De plus, les patients recevant un

traitement adéquat répondent moins bien avec un trouble de la personnalité [37]. On retrouve parmi les traits de personnalité prédisposant à la résistance, la labilité émotionnelle, l'hypersensibilité, une tendance à la passivité, une réactivité à l'environnement et une dépendance interpersonnelle. Ces traits rejoignent ceux décrits par Beck comme le pessimisme, la sensibilité, la tendance à la généralisation et à l'autocritique. D'autre part, l'impulsivité, le niveau d'activité, la soumission et l'obsessionnalité ne semblent pas liés à la persistance de la dépression [116].

(2) Le rapport avec les clusters :

Parmi les troubles de la personnalité, certains prédisposent davantage à des réponses pauvres. Les personnalités du cluster A et C, des troubles de la personnalité du DSM IV, sont plus fréquemment associées à la résistance que les personnalités du cluster B (histrionique, narcissique et borderline et antisocial) [80]. Les troubles de la personnalité du cluster C, caractérisés essentiellement par des troubles anxieux, laissent penser qu'un haut niveau de névroses est associé avec une réponse pauvre à long terme. La prédominance du sexe féminin dans les dépressions résistantes se retrouve également plus souvent dans le cluster C (personnalité anxieuse) alors que les hommes font plus volontiers partie du cluster A.

(3) Les aspects spécifiques :

Concernant les traits de personnalité, certaines notions ont été confirmées. Les dépressions unipolaires sans caractéristique mélancolique sont plus fréquemment associées avec des traits histrioniques, hostiles et borderline, alors que les dépressions unipolaires avec caractéristique mélancolique sont plus souvent associées avec des traits obsessionnels [54]. Les patients avec une dépression non mélancolique non endogène sont significativement associés à un type de personnalité dépendance [44].

Les patients présentant une dépression majeure avec un trouble de la personnalité de type borderline font partie des plus difficiles à traiter. La réponse aux antidépresseurs est médiocre, en raison de facteurs de résistance psychologiques essentiellement dus à la non compliance au traitement. D'autre part, le profil du trouble de la personnalité recoupe les syndromes de l'épisode dépressif tels que la sensation de vide, de solitude, d'angoisse, la tendance aux

effondrements narcissiques conduisant à des passages à l'acte suicidaires, l'hypersensibilité aux situations de perte et de séparation [60].

La possibilité d'intégrer la personnalité dépressive parmi les troubles de la personnalité du DSM IV a été envisagée. Elle devrait être proposée pour le futur DSM V [113]. Il s'agit de la présence d'un complexe de pensée et de comportement dépressif infiltrant progressivement la personnalité au début de l'âge adulte, et s'extériorisant dans des contextes variés répondant à des critères précis. Les traits sont présents en permanence et n'apparaissent pas pendant un épisode dépressif majeur. Les troubles ne sont pas bien définis par les critères du trouble dysthymique. Leur comorbidité avec les troubles de l'humeur est de 45 %, et 83 % des personnes ayant une personnalité dépressive ont des antécédents d'épisode dépressif majeur. Comme pour la double dépression, en cas de comorbidité avec un épisode dépressif majeur, la résolution par le traitement de l'accès aigu peut laisser émerger des traits de personnalité dépressive qui peuvent laisser penser à l'inefficacité des traitements antidépresseurs. La question de la plainte dépressive et du vécu reste essentielle pour distinguer ces deux états. Le caractère égo-dystonique ou égo-syntonique paraît être un bon critère pour établir le diagnostic.

Quel que soit le rapport qu'entretient le trouble de la personnalité avec la dépression, une intervention précoce, notamment basée sur les principes de la thérapie cognitivo-comportementaliste et le développement des habilités sociales, permet en partie de réduire le poids de ce facteur. Ces stratégies seront envisagées dans la partie thérapeutique.

2. DEPRESSION RESISTANTE ET PATHOLOGIES SOMATIQUES :

Parmi les pathologies les plus souvent en cause dans la non-réponse au traitement, on retrouve l'alcoolisme chronique, les affections du système nerveux central et certaines endocrinopathies dont l'hypothyroïdie est la plus fréquente. Parmi les affections neurologiques, il faut rechercher en particulier les dégénérescences centrales, la maladie de Parkinson, une maladie tumorale, une atteinte vasculaire. Parmi les affections endocriniennes, c'est l'hypothyroïdie qui est retrouvée dans 10 à 15 % des déprimés hospitalisés, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie sont plus rarement trouvés [5;107;140].

Les traitements de certaines affections peuvent être à l'origine de dépressions résistantes au traitement. Ils peuvent être connus pour leurs effets depressogènes, ou posséder une action antagoniste sur les antidépresseurs. On cite classiquement la réserpine, certains antihypertenseurs comme l'alphaméthyl dopa, la clonidine, et les anticalciques comme la nifedipine et le diltiazem [107].

Un certain nombre de pathologies fonctionnelles peuvent être associées à la dépression et à la dépression résistant au traitement. Il s'agit d'entités nosographiques bien définies telles que les fibromyalgies, le syndrome de fatigue chronique, la migraine, le syndrome du colon irritable, les douleurs faciales atypiques et le syndrome dysphorique prémenstruel. Ces troubles sont souvent liés à la dépression et il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence. Cependant, elles sont fréquemment associées avec des dépressions résistantes au traitement et peuvent être méconnues. Pour cette raison, elles ne bénéficieraient pas toujours d'un traitement précoce et adéquat [148].

AFFECTIONS SOMATIQUES FREQUEMMENT ASSOCIEES AUX TROUBLES DEPRESSIFS (D'APRES SHAW, 1988)	
Système nerveux central	Maladie de Parkinson, démences, accidents vasculaires cérébraux, sclérose en plaques, tumeurs, traumatismes, épilepsie
Endocrinopathies	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, Cushing, Addison, hypoglycémie
Troubles métaboliques	Porphyries, hyper ou hypokaliémie, carences en acide folique ou en vitamine B ₁₂
Troubles cardiorespiratoires	Affections cardiaques en général, broncho-pneumopathies obstructives
Autres	Maladies infectieuses, tumeurs malignes

MEDICAMENTS ET SUBSTANCES A POTENTIEL DEPRESSOGENE (D'APRES SHAW, 1988)	
Agents antimitotiques	Cimétidine
Agents immunosuppresseurs	Corticostéroïdes
Alcool	Digoxine
Amantadine	Fenfluramine
Antihypertenseurs (clonidine, guanéthidine, méthyl dopa, pindolol, propranolol, réserpine)	Indométacine
Chloroquine	Phénytoïne
	Théophylline

C. LES FACTEURS DE RESISTANCE :

La question des facteurs de résistance contient en elle-même plusieurs présupposés qu'il convient d'exposer. Un facteur détermine une condition particulière, ayant une cohérence propre, et qui influence le cours d'un phénomène. Les facteurs de résistance au traitement représentent l'ensemble des processus qui empêchent l'évolution positive de la dépression. En l'absence de processus étiopathogénique clairement établis sur la dépression, le point de vue des facteurs de résistance doit rester phénoménologique et constater la coïncidence, entre l'état de résistance et certaines constations cliniques. Leur étude permet de distinguer les facteurs liés au traitement et ceux liés à la maladie, en considérant leur lien explicatif supposé.

Les termes de marqueur ou d'indicateur, sont employés à défaut de pouvoir parler de processus qui posséderaient une explication logique. Les études statistiques ont pu établir que certaines variations, phénomènes ou manifestations, étaient corrélés avec la résistance au traitement. Cependant, ces processus sont extrêmement disparates et ne correspondent à aucun modèle connu. Donc, l'utilisation des termes marqueur ou d'indicateur souligne la coïncidence de plusieurs phénomènes avec celui de la résistance, sans valeur explicative contrairement aux facteurs.

1. FACTEURS PHARMACOLOGIQUES

a) La bio disponibilité :

Une des questions essentielles de la chimiorésistance est d'établir une relation entre les niveaux plasmatiques et les effets cliniques. Asberg en 1971 a mis en évidence l'existence d'intervalles thérapeutiques, avec des taux en dessous ou au-delà desquels, les traitements sont inefficaces. De nombreux travaux ont contribué à établir ces « zones thérapeutiques » dont le reflet est la concentration plasmatique [272]. De nombreux auteurs soulignent, après les travaux de Quitkin, que la concentration de l'antidépresseur est très variable (de 1 à 30 d'un sujet à l'autre). Ceci pourrait être en partie responsable de la variabilité des effets thérapeutiques.

De nombreux facteurs pharmacologiques interviennent dans la bio disponibilité des antidépresseurs. Le sors du médicament modifie la quantité de principe actif disponible au

niveau des sites responsables de l'effet pharmacodynamique. Un certain nombre de conditions peuvent modifier cette bio disponibilité et engendrer une résistance au traitement. Des facteurs biologiques individuels ont été mis en avant par Vandel en 1986. Le facteur d'absorption est plutôt anecdotique, mais par exemple l'acidification du tube digestif (acide ascorbique) peut diminuer l'absorption. Les modalités de fixation sur les protéines plasmatiques sont plus déterminantes. Certaines études ont montré que chez le patient cancéreux, l'existence d'une concentration plus élevée d'alpha 1 glycoprotéine acide. Cette protéine se lie aux antidépresseurs tricycliques et empêche leur disponibilité au niveau du tissu cérébral. Le même phénomène peut s'observer au décours d'états inflammatoires. Les facteurs de bio transformation du médicament sont liés aux caractéristiques génétiques de l'individu mais également à l'environnement (prise médicamenteuse, absorption de certains aliments) et aux conditions pathologiques possible (alcoolisme). Le rôle du tabac a été mis en évidence. Certains agents hydrocarbures polycycliques de la fumée du tabac induiraient une bio transformation par induction enzymatique. Après 30 jours de traitement le taux plasmatique d'imipramine est en moyenne de 200 ng/l chez les fumeurs et de 400 ng/l chez les non-fumeurs. L'âge physiologique du sujet peut être également en cause, en raison du ralentissement des métabolismes et notamment de l'élimination [221;272].

L'interaction médicamenteuse joue un rôle important. Elle peut favoriser ou inhiber le catabolisme, et donc influencer sur les taux plasmatiques. Barbituriques, antiépileptiques et oestro-progestatifs sont des inducteurs enzymatiques qui peuvent favoriser le catabolisme d'un antidépresseur. Il faut également citer les anti-hypertenseurs, les anorexigènes, les amphétamines, les corticoïdes. L'antidépresseur lui-même peut être à l'origine de stimulations enzymatiques responsables de résistance. Certaines molécules peuvent être antagonistes de l'effet antidépresseur comme les bêta bloquants et les benzodiazépines qui agissent sur la plupart des antidépresseurs. Il s'agit d'une action directe de ces molécules sur l'activité des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques [220].

b) La pharmacodynamique :

Au-delà des effets classiques des antidépresseurs (effet agoniste, stimulation de la libération, inhibition de la recapture, inhibition de la dégradation), il existe un certain nombre d'autres effets, dits « secondaires », en rapport avec l'administration prolongée de substances

antidépresseurs [220]. Leur présence indique la réalité de l'activité de l'antidépresseur et l'on peut observer :

- Une diminution des récepteurs bêta adrénergiques, α_2 adrénergiques et des récepteurs 5 HT₂.
- Une augmentation de l'indice biologique d'activité des récepteurs 5HT_{1A}, des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs α_1 adrénergiques.

L'inefficacité de certains antidépresseurs pourrait être en rapport, non pas avec les effets primaires classiques, présents dans la plupart des cas, mais avec l'absence des effets dits secondaires. Un traitement insuffisant, plusieurs épisodes non traités ainsi qu'un long délai d'initiation du traitement pourraient induire un état de moindre sensibilité aux traitements antidépresseurs par le biais de conditions biochimiques entrevue plus haut [241;104].

En 1991, Sulser a exposé plusieurs aspects pharmaco-biochimiques de la dépression résistante. L'administration d'antidépresseurs ou la réalisation d'E.C.T. causent d'après lui une désensibilisation à deux niveaux, sur des récepteurs bêta adrénergiques et sur les récepteurs 5-HT₂. Il existerait dans l'administration au long cours d'antidépresseurs une régulation basse du nombre de ces récepteurs. L'avantage établi par l'hypofonctionnement des récepteurs bêta adrénergiques centraux induits par les antidépresseurs permet une augmentation de la résistance au stress émotionnel. Cet aspect protecteur s'avère être un handicap pour l'effet thérapeutique proprement dit des antidépresseurs et serait une explication possible à la résistance au traitement pharmacologique. Pour les récepteurs 5-HT₂, la réduction de leur nombre, diminue l'efficacité de l'augmentation de la quantité de sérotonine dans la fente synaptique.

2. FACTEURS BIOLOGIQUES :

a) Facteurs biochimiques :

(1) L'étude par les dosages biochimiques :

En 1974, Van Praag a jeté les bases pharmacologiques et biochimiques de la compréhension de la dépression résistante au traitement. Son point de vue reste d'une grande actualité, mais au cours des 25 dernières années, aucun progrès décisif n'a permis de trancher les questions posées. Il suppose qu'il existe un déficit mono-aminergique central dans la

dépression (diminution des métabolites urinaires, sanguins et du liquide céphalorachidien). Il constate ensuite qu'il existe, des dépressions avec, et des dépressions sans déficit monoaminergique central. Il a soutenu, à partir de ces constatations, l'existence d'une typologie biochimique des dépressions qui, bien qu'elle ait été beaucoup étudiée, n'a pas permis de distinguer réellement des catégories distinctes. Son idée reste pourtant séduisante puisqu'elle propose une prescription rationnelle d'agents antidépresseurs en fonction d'une typologie biochimique correspondant à un déficit particulier [273].

Dans cette perspective l'étude quantitative dans le sang et le LCR des monoamines, de leurs précurseurs et de leurs principaux métabolites a été largement utilisée. Pour l'axe noradrénergique, le précurseur est la tyrosine, les principaux métabolites sont le MHPG (mono hydroxiphénylglycol), le DHPG (di hydroxiphénylglycol) et le VMA (acide vanyl mandélique). Pour l'axe sérotoninergique, le précurseur est le tryptophane, le principal métabolite est le 5-HIAA (acide 5 hydroxylindolacétique). Pour la dopamine, le précurseur est la tyrosine, le métabolite est l'acide homo-vanylique (HVA).

L'étude du 5-HIAA dans le LCR a donné les résultats suivants : un taux bas témoignerait d'un déficit sérotoninergique et serait un facteur de résistance aux antidépresseurs préférentiellement noradrénergiques, voire à tous les antidépresseurs. Inversement, un taux élevé, annoncerait une mauvaise réponse aux antidépresseurs sérotoninergiques. Il convient toutefois de rester réservé sur la valeur prédictive de ces taux. La portée de ces travaux est largement relativisée, par les variations physiologiques de la valeur de la 5-HIAA dans le LCR en fonction de nombreux paramètres physiologiques (l'âge, le sexe, l'exercice physique qui ont tendance à augmenter les valeurs).

Pour l'axe noradrénergique, l'excrétion urinaire du MHPG sur 24 heures reflète le métabolisme de la noradrénaline centrale. Certaines études avaient établi qu'un taux bas de MHPG était significativement associé à la dépression. D'autre part, un taux bas de MHPG pendant une dépression serait plutôt en faveur d'un trouble bipolaire, un taux normal ou élevé en faveur d'un autre type de dépression. Une valeur initialement élevée prédirait plus volontiers une résistance aux antidépresseurs noradrénergiques. Une valeur basse prédirait une résistance aux antidépresseurs sérotoninergiques. Là encore, les variations naturelles et physiologiques de

l'excrétion urinaire du MHPG sont liées à l'âge, au sexe, à l'activité musculaire, au stress, à l'anxiété ou au régime alimentaire, et rendent l'exploitation de ces résultats difficiles [30].

La dopamine et ses métabolites ont été moins étudiés dans la dépression, que la sérotonine et que la noradrénaline. Il y aurait chez le déprimé une distribution bimodale, avec un taux bas lorsqu'il existe une inhibition marquée et un taux normal ou élevé en cas d'agitation anxieuse. Les variations du taux d'HVA sont encore assez mal connues et assez peu représentatives des facteurs de résistance éventuels. Même si un taux bas indiquerait un déficit de dopaminergique, sa correction ne conduirait pas à éliminer l'inhibition [234;203].

L'étude de l'activité enzymatique régulant le métabolisme des mono-amines a conduit à s'intéresser particulièrement aux mono-amines-oxydases (MAO) qui participent au catabolisme des catécholamines. Elles sont retrouvées dans presque la totalité des organes, ainsi que dans le sang. Une baisse est décrite dans diverses pathologies, dont les dépressions. Son déficit est davantage marqué dans les formes bipolaires que les formes unipolaires et son taux peut être affecté dans les dépressions névrotiques ou psychopathiques. Une faible activité des mono-amine-oxydases représente davantage un reflet du risque de morbidité, que de l'état dépressif lui-même [203;273].

L'autre activité enzymatique reflétant le catabolisme des catécholamines se fait par le dosage de la COMT (catéchol o méthyl transférase). Son activité est mesurée au niveau des hématies et reflète la dégradation extra neuronale. Deux groupes de déprimés sont retrouvés : les formes inhibées, à COMT basse, qui auraient une bonne réponse à l'imipramine ; les groupes de déprimés agités, à COMT élevée, répondant bien à l'amitriptyline. Certains auteurs ont suggéré que cette activité enzymatique élevée pouvait contrarier l'effet des antidépresseurs et suggéraient en cas de dosage positif, d'augmentation la posologie des traitements. Cependant, les dernières études concernant cette enzyme sont très divergeants. D'autre part, les activités sont disparates entre l'homme et la femme [234].

(2) Le concept des sous-types et autres hypothèses :

L'augmentation de la concentration des amines dans la fente synaptique ou la stimulation directe des systèmes aminergiques semblent se traduire cliniquement par une amélioration de la

pathologie dépressive [169]. Fort de ce constat, plusieurs théories vont successivement se développer. Bunney et Schildkraut en 1965 vont avancer l'hypothèse noradrénergique impliquant un dysfonctionnement de ces systèmes, Coppen et Van Praag vont avancer l'hypothèse sérotoninergique. Ces découvertes vont amener à discriminer deux types de dépression, conception avancée par Maas en 1975 qui décrivait les dépressions de type A principalement dues au déficit noradrénergique et les dépressions de type B avec déficit sérotoninergique [235;273]. Certains auteurs ont tenté d'établir des corrélations entre les dérèglements biologiques et les données cliniques. Le ralentissement correspondrait davantage à un déficit noradrénergique ou dopaminergique. L'existence d'une certaine impulsivité traduirait un déficit sérotoninergique [62;234].

L'approche biochimique a été exploitée dans l'abord de la chimiorésistance. Avec l'idée que des désordres monoaminergiques distincts peuvent caractériser des sous-groupes de dépression, l'utilisation d'un antidépresseur choisi arbitrairement peut ne pas correspondre à l'anomalie biochimique en cause et provoquer la résistance thérapeutique [205]. Cette vision suppose l'existence de liens exclusifs entre biochimie et étiopathogénie des dépressions, qui n'est pas établi pour le moment.

(3) Marqueurs clinico-biologiques :

Malgré leur manque de spécificité, certains indicateurs biochimiques de résistance aux antidépresseurs peuvent orienter le choix des traitements. Le dosage du MHPG urinaire, en raison de la simplicité de sa réalisation, peut aider à choisir un antidépresseur (niveau bas moindre sensibilité au sérotoninergique, niveau haut moindre sensibilité au noradrénergique) [235]. Certaines activités enzymatiques comme la mono-amine-oxydase dans le sang apparaît simple à effectuer et permet après deux semaines de traitement par IMAO, d'établir la résistance à ce traitement si son inhibition est inférieure à 80 %. La COMT accessible dans le sang, serait liée lorsqu'elle est élevée, à une mauvaise réponse aux antidépresseurs noradrénergiques [203].

La dépression majeure s'accompagne de la modification de plusieurs acides aminés excitateurs comme le glutamate, l'aspartate et également des modifications des taux sanguins d'autres acides aminés comme la sérine, la glycine et la taurine. Les données actuelles n'ont pas

montré de différence dans les taux sanguins entre dépression résistante et dépression non résistante. Cependant, à la phase initiale du traitement, il existe un rapport entre la non-réponse au traitement après cinq semaines et un taux sérique bas d'aspartate, d'arginine, de sérine et thréonine et de taurine. Ces dernières données sont congruentes avec l'idée que l'aspartate et l'un de ses métabolites le N-méthyl D-aspartate joue un rôle important dans la physiopathologie et l'efficacité des antidépresseurs [167].

b) Dépression résistante et facteurs endocriniens :

(1) Dépression résistante et hormones sexuelles :

Certains arguments cliniques sont en faveur de l'implication des hormones sexuelles dans la dépression. L'existence d'une période dépressive immédiatement après la naissance d'un enfant (baby blues) a été attribuée à une diminution brutale des œstrogènes. L'existence d'affects dépressifs, dans le syndrome prémenstruel comme dans la ménopause, semble également lié à un déficit relatif en œstrogènes. Les œstrogènes auraient un effet sur les systèmes aminergiques (sérotoninergique, cholinergique et dopaminergique, gabaergique et adrénergique, et sur les systèmes opioïdes). Ils possèdent une action sur les mono-amine-oxydases impliquées dans le catabolisme de la sérotonine. Il existe une corrélation entre un taux bas d'œstrogènes et une activité mono-amine-oxydase élevée. Par ailleurs ils stimulent la production centrale de norépinéphrine et diminuent le nombre de récepteurs bêta adrénergiques (cet effet est comparable à celui de l'administration au long cours d'antidépresseurs). Sur ces bases théoriques, plusieurs études ont été menées où un traitement par œstrogènes fut proposé comme adjuvant aux antidépresseurs. L'intérêt de la recherche d'une carence oestrogénique, est particulièrement justifiée chez la femme d'âge mûre, dans la dépression résistante.

(2) Dépression résistante et thyroïde :

En moyenne, entre 20 et 50 % des patients résistants présentent une hypothyroïdie sub-clinique, alors que seulement 8 à 17 % des patients dépressifs simples présentent ce trouble [122 ; 112]. Compte tenu de ces résultats statistiques, l'hypothyroïdie sub-clinique et certaines dépression résistantes semblent liées. L'action de l'hormone thyroïdienne se ferait sur les récepteurs bêta adrénergiques impliqués pour une partie dans le dysfonctionnement du système

noradrénergique. Le taux de ces bêta récepteurs augmente et diminue parallèlement aux taux d'hormones thyroïdiennes. D'autre part, il est classiquement montré que les bêta bloquants (antagoniste bêta adrénergique) diminuent sensiblement les effets de l'hyperthyroïdie.

Pour beaucoup de patients dépressifs, il existe une hypothyroïdie sub-clinique ou un contexte de thyroïdite auto-immune. Malgré une apparente euthyroïdie biologique, il y a souvent une altération de la fonction thyroïdienne avec un niveau élevé de T4, une diminution de la réponse de la stimulation de la TSH par la TRH, et la perte d'élévation nocturne de la TSH. Ces modifications disparaissent avec l'amélioration de la dépression. Les modifications de l'axe corticotrope seraient liées à une stimulation par les glucocorticoïdes de la TRH qui induiraient la même séquence pathologique que l'axe corticotrope. C'est-à-dire une régulation basse du nombre de récepteurs à la TRH insensible aux taux d'hormones thyroïdiennes amenant une sécrétion augmentée de TRH. L'existence de l'augmentation relative de la T4 serait comparable à celle du cortisol. Il existerait un découplage fonctionnel entre les structures antérieures du cerveau en particulier l'hippocampe, et l'hypothalamus. Un autre mécanisme expliquant la baisse relative de la T3, serait une action des glucocorticoïdes diminuant l'activité de la déiodinase cérébrale de type II, empêchant la transformation de la T4 en T3 [124;125]. Les résultats entre ces constatations clinico-biologiques et la réponse au traitement sont actuellement disparates. Afin de préciser le statut thyroïdien, la pratique du test de stimulation à la TRH a donc été proposé dans le bilan thyroïdien des patients présentant une dépression résistante.

(3) Dépression résistante et axe corticotrope :

L'axe corticotrope réagit aux facteurs de stress qui augmentent la sécrétion du CRH (corticotropin-releasing hormone). La sécrétion de corticostéroïdes induite, entraîne une série de modifications neurochimiques dans le système nerveux central, qui dans un certain nombre de cas, dépasse l'action de feed-back initial. L'exposition prolongée aux corticostéroïdes induit de profondes modifications dans la biologie cellulaire neuronale, qui ont des implications dans la compréhension du maintien et du devenir de la dépression. Il a été mis en évidence notamment, une perte cellulaire au niveau hippocampique, une régulation basse des neurones monoaminergiques par les glucocorticoïdes, ainsi qu'une désensibilisation des cellules hypothalamiques au rétrocontrôle négatif expliquant les tests de freination négatifs à la

dexaméthasone. L'administration expérimentale de corticoïdes augmente la dégradation du tryptophane. La production de sérotonine intracérébrale est directement liée à la concentration plasmatique en tryptophane libre. Ces deux constatations conduisent à penser que l'existence d'un hypercortisolisme relatif peut induire une déplétion en sérotonine intracérébrale [255]. Les pistes de recherche actuelles, sur l'influence de l'axe corticotrope dans la dépression, vont dans quatre directions : préciser l'origine supra thalamique dans les anomalies du réseau de contrôle de la sécrétion de la CRH ; préciser l'existence d'une action spécifique de l'hypersécrétion du cortisol dans les phénomènes de la dépression ; comprendre son influence sur la synthèse et sur la neurotransmission des amines biogènes ; établir les intrications des anomalies de l'axe corticotrope avec les autres systèmes hormonaux, et l'immuno-modulation [117].

L'utilisation du test de freination à la dexaméthasone a suscité beaucoup d'espoir. La possibilité de distinguer certains groupes de dépression aurait permis d'appliquer des traitements spécifiques. Or, il y a une hétérogénéité importante entre les groupes de dépressions présentant ou non un test de freination négatif. En 1987, l'American Psychiatric Association a demandé un rapport sur la valeur prédictive du test de suppression à la dexaméthasone de la réponse au traitement sous tricycliques. Les nombreuses études réalisées sur ce sujet sont extrêmement divergentes. La conclusion de ce rapport est que ce test ne peut être considéré comme un prédicteur valable de l'amélioration. C'est également la conclusion d'une méta analyse faite par Ribeiro en 1993 sur 144 études qui retrouve l'absence de prédiction valable de ce marqueur [226].

(4) Dépression résistante et facteurs métaboliques :

Le diabète et la perte de poids ont été étudiés parmi les situations biologiques provoquant la résistance au traitement. Concernant le diabète, la prévalence de la dépression chez le sujet diabétique est plus importante que dans la population générale. Expérimentalement, une situation de diabète chez l'animal provoque une diminution de nombre de récepteurs bêta adrénergiques centraux. Ces conditions peuvent expliquer une diminution de l'efficacité des thérapeutiques. La perte de poids conduit expérimentalement à une diminution de l'action des antidépresseurs, dont le mécanisme reste obscur [220] .

c) Facteurs électrophysiologiques et chronobiologiques :

Il existe dans les troubles de l'humeur, des anomalies du sommeil et des rythmes biologiques. Leur synchronisation sur 24 heures, implique largement le rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, son lien avec les axes neuro-endocrines et la régulation des neurotransmetteurs. Dans les troubles de l'humeur, lorsqu'il existe une perturbation du sommeil, des troubles de l'appétit et des conduites sexuelles, avec des fluctuations circadiennes de l'énergie vitale, le caractère endogène de la dépression est établi. L'une des hypothèses physiopathologiques serait la désynchronisation des rythmes biologiques, qui serait déviée de leur rythme normal de 24 heures. Ces hypothèses déjà anciennes ont fait supposer dès 1947 à Georgi, l'existence d'une avance de phase à l'origine de cette désynchronisation dans la dépression. L'observation d'un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal serait liée également à ce phénomène. En 1979, Wehr montrait que l'avancement du coucher de 6 heures avait un effet antidépresseur [170]. Le raccourcissement de latence d'apparition du sommeil paradoxal est le seul facteur suffisamment sensible et spécifique pour être considéré comme un marqueur satisfaisant des syndromes dépressifs endogènes. La pratique d'un enregistrement polygraphique du sommeil dès le 2^e jour après l'initiation d'un traitement par tricycliques permet de prédire l'efficacité de ce traitement, si les latences d'apparition et l'intensité du sommeil paradoxal sont normalisées [223].

Inversement, certaines maladies du sommeil (le syndrome des apnées du sommeil, les myoclonies nocturnes) ou troubles du sommeil peuvent induire un tableau dépressif secondaire. Il est donc important d'examiner ces éventuels troubles du sommeil, mais également de réunir les conditions d'hygiène de vie (arrêt des excitants café, thé, cigarette, alcool) propices à retrouver un sommeil de qualité [126].

En 1989, Mouret et coll. ont établi une concordance thérapeutique et électrophysiologique, parmi les dépressifs résistants répondant à des traitements dopaminergiques. Ce type de dépression appelée « dépression dopamino-dépendante », a la caractéristique d'avoir des signes polygraphiques retrouvés chez les patients parkinsoniens (blépharospasme en début de sommeil paradoxal, résurgence du rythme alpha au cours du même épisode). Il existe certains signes cliniques marqués par le désintérêt, l'asthénie affective, la douleur morale, le sentiment de culpabilité. Le sentiment de persécution et d'agression psychologique ou affectif,

l'état de tension psychique et la nécessité de réaliser des tâches à date précise les caractérisent. L'inextinguibilité du réflexe naso-palpébral est systématiquement retrouvé. L'épreuve thérapeutique par l'administration d'un agent dopaminergique a permis une disparition spectaculaire des signes de dépression. Rétrospectivement les patients répondeurs avaient un profil polysomnographique significativement différent des patients témoins. L'hypothèse que ce type de patients soit simplement une forme de maladie de Parkinson au stade pré-moteur a été envisagée et ne peut être complètement écartée. L'implication de la dopamine dans les troubles du sommeil et dans la dépression et l'absence d'anomalie motrice chez les patients fait supposer une atteinte des neurones mésolimbiques ou mésocorticaux plutôt que nigro-striataux. L'explication biochimique de l'action d'un agoniste dopaminergique, serait une action directe sur des récepteurs dopaminergiques hypersensibles en raison d'un hypofonctionnement pré synaptique des neurones dopaminergiques concernés [173].

d) Inflammation et dépression résistante :

Plusieurs atteintes immunitaires et inflammatoires ont pu être observés dans la dépression. Tout d'abord, une diminution nette de l'immunité à médiation cellulaire mise en évidence par des tests cutanés à réponse différée, et la diminution in vitro de la prolifération des lymphocytes. Il existe une augmentation importante des lymphocytes de type CD4 et une augmentation du ratio CD4/CD8 avec une augmentation des récepteurs à l'interleukine 2. On observe aussi une diminution du taux de protéines plasmatiques une augmentation de la concentration de certaines protéines comme l'interleukine 1 bêta et l'interleukine 6.

Certaines études récentes ont recherché des marqueurs spécifiques de l'inflammation dans la dépression résistante. Conformément aux études antérieures, une diminution de la concentration en albumine, en alpha et bêta globuline a été retrouvée. L'impact du traitement ne modifie pas ces altérations. Ces modifications des protéines sanguines sont des marqueurs de la dépression et ne permettent pas de distinguer de spécificité pour la dépression résistante [271]. Un taux de zinc significativement plus bas a été retrouvé dans la dépression. Il existe une corrélation négative entre le taux en zinc dans le sérum et le taux de CD4/CD8, le taux de protéines totales. Le zinc étant un marqueur de la qualité de la réponse immunitaire et inflammatoire, il pourrait exister une relation entre la résistance au traitement et une altération de l'inflammation dans la dépression [166].

Les données récentes sur l'inflammation dans la dépression de la dépression résistante, ne peuvent pas établir le caractère prédictif des marqueurs retrouvés dans l'évolution de la dépression. Les hypothèses qui sous-tendent les modifications de l'inflammation, sont limitées à la dépression simple et encore mal connues.

e) Dépression résistante et dysfonctionnement cérébral :

L'exploration de la morphologie cérébrale, et son étude en imagerie fonctionnelle n'ont pas retrouvé d'élément déterminant pour la compréhension des dépressions résistantes. La rareté des études et l'intérêt récent pour cette approche, ont cependant apporté des éléments de compréhension intéressants. L'association entre une atteinte sous-corticale et l'apparition d'une dépression est bien établie [250]. Cependant, l'imagerie a montré des atteintes plus étendues dans les formes résistantes au traitement. Il y a une prédominance gauche des anomalies avec une localisation préférentiellement préfrontale, pariétale et temporale. Ces résultats sont concordants avec l'idée que les atteintes de l'hémisphère gauche et notamment les accidents vasculaires gauches pouvaient provoquer des dépressions et que les atteintes cérébrales sont cause de résistance [173].

L'hypothèse qu'une maladie dépressive prolongée induit une atrophie du lobe temporal et de l'hippocampe a été formulée par Amsterdam en 1983. L'hypercortisolémie relative provoquerait la mort neuronale et réduirait la taille de ces structures. Cette induirait perte à son tour une dysrégulation de l'axe corticotrope [12]. Une atteinte morphologique et fonctionnelle de la région amygdalienne et hippocampique dans les dépressions résistantes a été retrouvée dans plusieurs études [120]. L'existence d'une perte cellulaire et d'une perturbation du métabolisme de la sérotonine représente des conditions propices à la résistance [255]. Il est actuellement difficile de dire si ces modifications sont liées à la maladie, aux traitements ou à des anomalies neuro-développementales qui prédisposeraient certains patients à la résistance et à la chronicité [246]. L'existence d'une dépression résistante doit donc faire envisager un bilan morphologique approfondi en particulier chez la personne âgée.

ETUDES CERVEBRALES, MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE		
Etude	Méthodes	Résultats
STANDISH-BARRY 1991	Dépression résistante chez le sujet âgé. Etude en tomодensitométrie.	Elargissement ventriculaire corrélé avec un taux important de 5-HIAA dans le LCR et un taux bas de tryptophane plasmatique libre.
MORINOBU 1991	Tomodensitographie par émission de positrons.	Perturbations vasculaires dans le système nerveux central et troubles métaboliques. Flux abaissé dans la partie supérieure du lobe frontal et pariétal gauches.
SHAH 1998	IRM, étude de la substance grise de patients résistants depuis deux ans	Réduction de la densité de la substance grise dans le cortex temporal gauche. Atteinte bilatérale de l'hippocampe.
HORNIG-ROHAN 1998	Etude du flux sanguin cérébral en HMPAO-SPECT chez des patients résistants.	Augmentation de l'activité dans la région de l'hippocampe et de l'amygdales.
AMSTERDAM 1992	Etude du flux sanguin cérébral en HMPAO-SPECT chez des patients résistants.	hyper perfusion relative de la région fronto-orbitaire et de l'hippocampe.
MAYBER 1994	Etude du flux sanguin par l'iode marquée.	Réduction relative du flux sanguin dans les régions frontales antérieures, temporales, le gyrus cingulaire, la région caudée et le cervelet.

f) Hypothèse virale :

Un certain nombre de dépressions résistantes au traitement pourrait être associé à des infections encéphaliques latentes. Leur expression clinique débiterait par une dépression dont le traitement pharmacologique n'aurait pas d'effet. Les affections psychiatriques classiquement décrites dans les affections post-virales nécessitent des altérations organiques cérébrales. Ce n'est pas le cas de la dépression qui peut constituer une séquelle post-virale sans lésion cérébrale. L'exemple de l'herpès simplex virus montre chez des patients infectés une augmentation du métabolisme dopaminergique et sérotoninergique. L'existence de perturbations cliniques en accord avec ces données biochimiques comme la présence de signes de dépression psychotique ou d'agressivité a fait rechercher des récurrences herpétiques chez ces patients. Le titre des anticorps de l'herpès simplex virus chez des patients dépressifs a été trouvé significativement supérieur que chez le sujet témoin. Une poussée infectieuse peut être le starter aux conditions biochimiques nécessaires à la rechute et au maintien de la dépression.

Une recherche systématique des anticorps anti HSV dans la dépression a été préconisée, sachant qu'une récurrence d'infection à HSV peut précipiter la dépression et entraîner sa chronicisation [51].

3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Parmi les facteurs associés à une durée de la dépression supérieure à deux ans, les plus fréquemment retrouvés sont : une histoire familiale de troubles affectifs, multiples épisodes de perte en particulier le décès d'un membre de la famille, conflits conjugaux, l'existence d'une incapacité pour raisons médicales et l'utilisation de sédatifs (alcool, médicament, drogue) le niveau socio-économique faible [5;139].

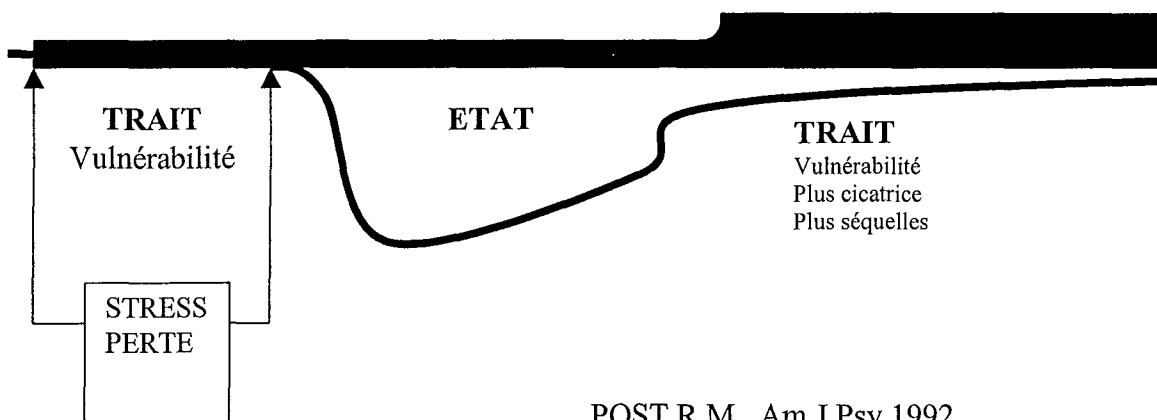
Le début de la dépression est significativement associé avec des événements de vie récents. Les plus largement retrouvés sont des expériences de perte. Elles sont de différentes natures : séparation interpersonnelle, décès, perte de l'estime de soi, et toute autre type de perte. La caractéristique menaçante ou indésirable de l'événement a été particulièrement retrouvée dans les différentes études. Leur impact est similaire dans les dépressions endogènes et non endogènes. Les événements de la vie qui précèdent l'accès, ne sont ni prédictifs de la réponse au traitement ni de l'évolution à long terme de l'épisode dépressif. Par contre, les événements stressants et les difficultés durables pendant l'accès représentent les principaux facteurs de pérennisation et de chronicisation des troubles dépressifs. Il est à noter que la survenue d'événements positifs dits « neutralisants » ou « à type de nouveau départ » comme la réduction durable d'un niveau de difficulté, favorisent la rémission des dépressions peu intenses [108]. La carence de support social dans ce contexte est un facteur de pérennisation de la dépression [199]. Le retrait social et la dépendance interpersonnelle sont des facteurs environnementaux qui ont tendance à entretenir la dépression. Du point de vue socio-comportemental, ces deux états doivent être l'objet d'un travail spécifique, pour augmenter les chances de guérison et empêcher la fixation dans la dépression [115].

Parmi les hypothèses considérant l'influence de l'environnement sur troubles dépressifs, Post a proposé le modèle de la sensibilisation au stress. Il suppose une articulation entre les événements stressants, l'impact de l'épisode dépressif lui-même et la réponse biochimique de l'organisme. Par l'intermédiaire de l'oncogène C-FOS, la transcription et l'expression des

neurotransmetteurs, des récepteurs et des neurones se modifient et altère ainsi la réponse aux facteurs environnementaux (voir schéma). Ce concept suppose qu'un substrat biochimique et anatomique, sous tendant les troubles affectifs, soit susceptible d'expliquer la récurrence, mais également valable pour envisager la qualité de la réponse au traitement. Post souligne l'importance d'un traitement précoce d'un trouble de l'humeur afin d'éviter ce qu'il nomme «la transformation maligne», c'est à dire, dépression à cycle rapide, épisode spontané, résistance au traitement. Post intègre dans son modèle les modifications hormonales induites par le stress, augmentation du CRH et hypercortisolisme, augmentation de la TRH, diminution de la réponse de la TSH et la TRH, diminution relative de la T3 et augmentation de la GH. Ces modifications biologiques avec la perte cellulaire ainsi que l'architecture altérée, ajoutées aux troubles hormonaux, expliquent la modification de la réponse pharmacologique. La sensibilisation au stress va évoluer vers des traits de vulnérabilité qui vont avoir tendance au fil des épisodes à s'accroître. Selon cette hypothèse, différentes interventions psychosociales et psychothérapiques doivent être prise en compte. Les thérapies psychodynamiques sont appropriées dans les formes débutantes lorsque le stress est mineur et les épisodes peu nombreux. Plus tard, en cas d'évolution vers l'émergence d'épisodes spontanés, l'utilisation de thérapie cognitive « interpersonnelle et comportementale » paraît plus appropriée [211].

STRESS PSYCHOSOCIAL ET NEUROBIOLOGIE

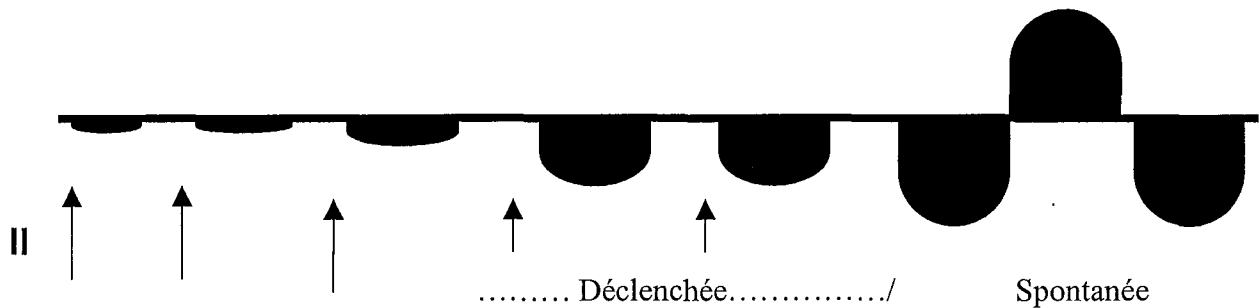
PROGRESSION DU PHENOMENE ÉTAT-TRAIT AU COURS DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DÉPRESSIVE



POST R.M. Am J Psy 1992

STRESS PSYCHOSOCIAL ET NEUROBIOLOGIE

2 MODALITES DE SENSIBILITE DANS LA MALADIE DEPRESSIVE



I Sensibilisation liée aux facteurs de stress
(facteurs déclanchant)
(vulnérabilité , fréquence)

II Sensibilisation liée à l'épisode
(conséquence)

(importance, rapidité du déclenchement, profil symptomatique, complexité)

POST R.M. Am J Psy 1992 September

4. FACTEURS PSYCHOLOGIQUES :

A la suite des travaux de Freud et d'Abraham, certains traits de personnalité prédisposant à la dépression ont été retrouvés. Tout d'abord, les traits obsessionnels, puis l'implication du caractère oral seront repérés dans la dépression. Une part importante de troubles obsessionnels est associée à un mauvais pronostic à long terme dans la dépression. L'évolution de ses patients vers un trouble schizophrénique ou schizo-affectif, ont fait penser que l'obsessionnalité était un mécanisme de défense contre la psychose, peu accessible au traitement [93]. La présence de troubles obsessionnels est particulièrement associée avec un mauvais fonctionnement psychosocial, un repli pouvant expliquer le maintien des affects dépressifs.

Chodoff a insisté quant à lui, sur le caractère de dépendance lié à l'oralité, souvent présent dans la dépression. Il le retrouve tant dans les rapports interpersonnels, que sur les modalités de régression du patient dépressif. Le caractère oral prédispose dans la dépression à une dépendance narcissique aux autres personnes, qui doivent fournir et maintenir chez le sujet malade l'estime de lui-même. Le fonctionnement général est donc réduit, la tolérance aux

frustrations est basse. L'emploi de certains comportements est destiné à maintenir la relation de dépendance désespérée et ambivalente au travers de la soumission, mais également de la manipulation par une tyrannie de la demande. Le risque pour le patient de perdre ses objets menacés, sans pouvoir réaménager des possibilités d'existence psychique différentes, forme les conditions de la persistance de la dépression [58]. Le système de croyance spécifique à la pensée dépressive, empêche celui-ci d'accepter certains modes de fonctionnement qui seraient indispensables à son rétablissement. La culpabilité représente un des verrous les plus importants empêchant les patients dépressifs de s'autoriser au bien-être.

Dans la perspective psychodynamique de l'économie du symptôme, il existe des facteurs propres à perpétuer la dépression. Les bénéfices primaires et secondaires sont deux processus psychopathologiques déterminant dans la poursuite de l'évolution chronique de la dépression. Une position régressive érotisée, une satisfaction inconsciente dans l'exagération de la tendance à la passivité et une conquête par le biais d'immobilité et de l'incapacité, confèrent une position de toute puissance qui confine à la mégalomanie. Il existe un surinvestissement des bénéfices de la maladie, des interactions entre les événements dépressifs et la problématique névrotique, un surinvestissement masochiste de la douleur dépressive [132].

Dans une étude portant sur 18 années de suivi, Duggan confirme un certain nombre de données concernant le devenir des dépressifs avec troubles de la personnalité. Il retrouve la réponse pauvre aux antidépresseurs et un pronostic moins bon à long terme. L'existence de troubles névrotiques considérés comme des troubles de la personnalité prédit la mauvaise évolution. L'un des points importants de cette étude est la confirmation de ces données cliniques dans une étude à long terme. [76].

L'influence d'un trouble de la personnalité est selon Akiskal déterminante sur la compliance. Les patients avec un score névrotique important ont une tendance à l'instabilité. Leur potentiel d'échec au traitement est davantage lié à l'absence de traitement qu'à une influence directe du trouble de la personnalité sur le trouble de l'humeur. Les troubles de la personnalité ont aussi un rôle étiologique dans la survenue de la dépression en terme de vulnérabilité individuelle. Lorsque le syndrome dépressif est constitué, les relations interpersonnelles sont modifiées de telle façon à ce que l'évolution chronique soit favorisée. Par exemple, l'existence d'importants conflits avec le conjoint retarderaient la guérison de la dépression [5;199].

III. Les moyens thérapeutiques :

A. LA NOTION DE PROGRESSION THERAPEUTIQUE DE LES TRAITEMENTS DANS LA DEPRESSION RESISTANTE :

L'élimination des pseudo résistances ou la mise en évidence de conditions pathologiques particulières à l'inefficacité des traitements, est une première étape indispensable qui permet de réduire de 10 et 15 % le nombre de résistances. Cependant, 15 % environ ne répondent pas à un traitement adéquat bien conduit et doivent nécessiter l'application de moyens thérapeutiques adaptés. Les possibilités sont nombreuses et leurs indications restent souvent à préciser. Certaines d'entre elles ont bénéficié d'études et semblent avoir une place établie dans la progression thérapeutique. D'autres sont plus anecdotiques, bien qu'elles soient efficaces et fondées. Enfin, quelques-unes restent purement empiriques. Parmi les traitements biologiques, les thérapeutiques pharmacologiques permettent de multiples combinaisons dont la place et le degré de pertinence sont discutés par de nombreux auteurs. Dans les moyens biologiques non pharmacologiques, l'électroconvulsivothérapie tient le premier rang. Sa place reste encore variable dans les progressions thérapeutiques, malgré son efficacité connue et des indications définies. Schématiquement, quatre grandes options thérapeutiques permettent de moduler les différentes possibilités :

- La substitution (ou switch) : remplacement du traitement initial par un autre traitement antidépresseur.
- L'augmentation de dose.
- L'association ou combinaison : coupler deux thérapeutiques à effets antidépresseurs.
- L'augmentation : adjonction à un traitement réputé antidépresseur d'une molécule qui va potentialiser l'effet du traitement antidépresseur et produire son efficacité attendue.

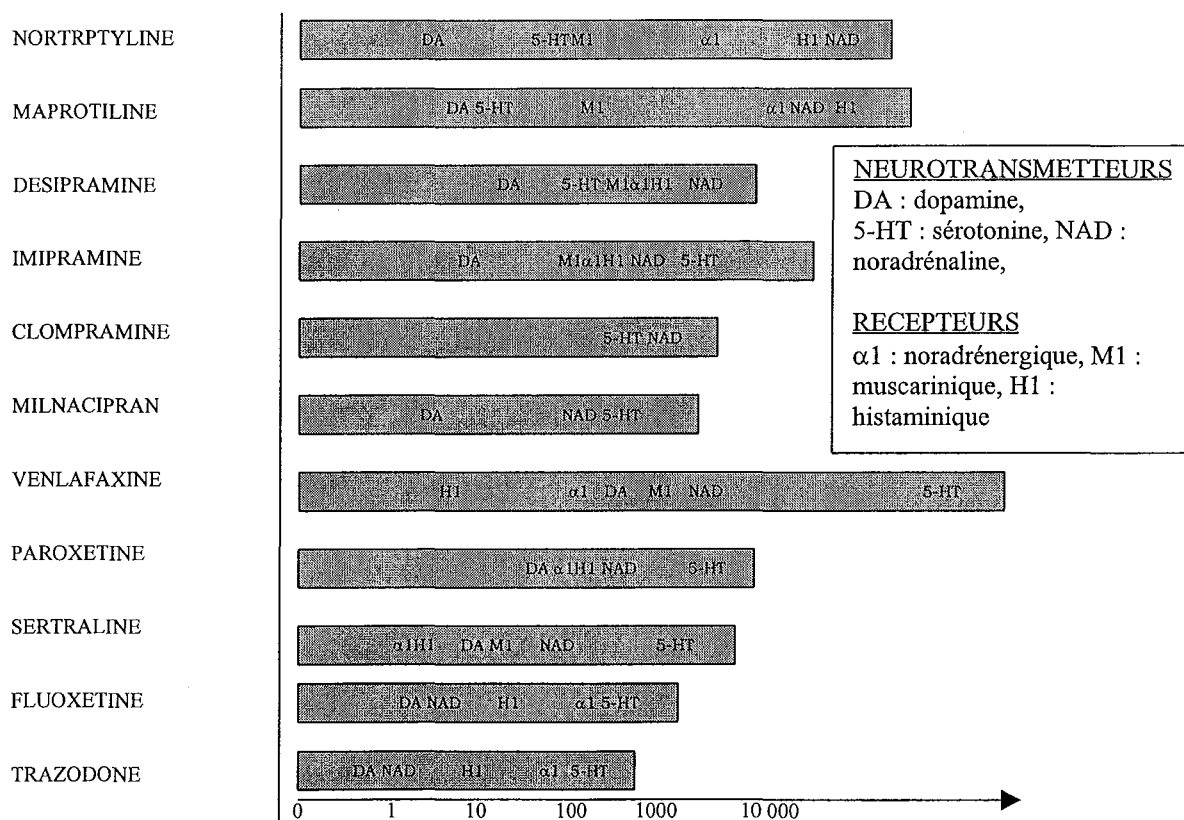
L'apport bénéfique des psychothérapies n'est reconnu que depuis la dernière décennie. Pourtant, le cadre des prises en charge constitue un élément déterminant dans le vécu du patient et dans son évolution. Certains courants (psychodynamiques, phénoménologiques, environnementaux) se sont intéressés au cas des dépressions dites « difficiles » ou « persistantes » et envisagent une analyse particulière de ces phénomènes. La prise en compte des facteurs de personnalité, dont l'importance de la comorbidité a été entrevue, nécessite une prise en charge psychologique dont l'articulation avec les traitements biologiques reste à établir.

1. LES MOYENS PHARMACOLOGIQUES :

a) Les antidépresseurs :

Actuellement, les conceptions concernant l'étiopathogénie biochimique des troubles dépressifs considèrent qu'il s'agit davantage d'un déséquilibre et d'une perte d'homéostasie entre les systèmes de neurotransmetteurs qui précipite un trouble dépressif. Le fonctionnement des antidépresseurs est pluri factoriel. Bien qu'il soit décrit dans une catégorie, chaque antidépresseur possède un potentiel plus ou moins important d'inhibition de la mono-aminoxydase, un spectre d'affinité pour les différents récepteurs et peut également induire la libération des mono-amines [169]. Les stratégies de substitution, d'augmentation de dose ou de combinaison sont réalisables avec diverses molécules. Dans les paragraphes suivants, les produits présentant de telles facultés seront passés en revue. Ils présentent le plus souvent un profil biochimique particulier mais ont surtout été retenus pour leur efficacité. Des nouvelles molécules efficaces doivent faire reconsidérer les stratégies antérieures.

MOLECULES ANTIDEPRESSIVES : POTENTIALITES D'INHIBITION DE LA CAPTURE DES MONOAMINES ET AFFINITES POUR LES RECEPTEURS (D'APRES MARTIN 1998).



(1) La substitution :

Après un échec par un premier traitement antidépresseur, il est recommandé d'utiliser une molécule d'une autre classe thérapeutique. Les antidépresseurs tricycliques étaient systématiquement prescrits en première intention avant l'apparition des antidépresseurs sérotoninergiques et en raison d'une relative désuétude des traitements par IMAO [215]. Jusqu'à cette période, en cas d'échec d'un premier traitement par tricycliques, plusieurs alternatives étaient possibles. Soit la substitution avec un IMAO ou soit avec un autre tricyclique de profil pharmacologique différent. En cas de nouvel échec, l'association IMAO-tricycliques était préconisée [14]. Ces données thérapeutiques étaient classiques avant l'arrivée des tricycliques de seconde génération (amoxapine, maprotyline) et d'autres molécules (ISRS, IRSNA).

Les IMAO de 1^{ère} génération découverts en 1959 par West et Daly se sont rapidement montrés efficaces dans la dépression atypique mais moins efficaces que l'imipramine et l'E.C.T. dans les dépressions majeures mélancoliques. C'est pour cette raison qu'ils ont souvent été utilisés en deuxième intention. Les caractéristiques des molécules classiques (tranylcypromine, phénelzine, isocarboxazide) sont l'irréversibilité de l'action sur l'enzyme et la non sélectivité, conférant des effets indésirables gênants (hypotension orthostatique, anxiété, troubles du sommeil et risque d'interaction avec la tyramine et les autres drogues). L'arrivée des IMAO-A sélectifs, comme le moclobemide et la brofaromine, a rendu leur utilisation plus sûre. Ils gardent une indication privilégiée en première intention dans les dépressions atypiques et en deuxième intention pour tous les types de dépression résistante [191;192]. En 1993, Nolen compare la tranylcypromine (IMAO de 1^{ère} génération) à la brofaromine (inhibiteur sélectif de la mono-aminoxydase A) dans des patients résistants aux antidépresseurs tricycliques. Statistiquement, il n'y a pas de différence significative, mais le nombre d'effets secondaires était moins important parmi le groupe recevant l'IMAO sélectif. Les IMAO ont une efficacité comparable quel que soit le sous-type clinique de dépression psychotique ou non, mélancolique ou non [192].

Parmi les ISRS, la fluoxétine offre le plus de recul dans son utilisation parmi les différentes stratégies thérapeutiques de la dépression résistante. Après un échec par antidépresseur tricyclique, certains ISRS ont fait la preuve de leur efficacité. En 1990, Beasley a administré de la fluoxétine à des patients résistants ou intolérants aux tricycliques. Les

résultats indiquent un taux de réponse de 62 % [28]. En 1987, Tyrer a montré l'efficacité de la paroxétine dans la dépression résistante [270]. Dans les cas d'échec thérapeutique après plusieurs traitements, la fluoxétine a montré son efficacité dans la dépression résistante et doit être considérée comme une alternative sérieuse dans la progression thérapeutique [15]. Partant de son spectre d'action, le bupropion apparaît comme une bonne alternative après un échec par fluoxétine. Cette molécule essentiellement catécholaminergique agit sur l'hyperphagie et l'hypersomnie dans la dépression. Par son action sur la stimulation sur la recapture de la sérotonine et sur la stimulation post-synaptique. Elle a été proposée comme traitement préférentiel de la maladie de Parkinson ainsi que dans certains déficits de l'attention, chez les utilisateurs de cocaïne et dans les dépressions avec syndrome de fatigue chronique [100].

La trazodone comme alternative à l'échec à un traitement antidépresseur bien conduit (tricyclique ou IMAO ou E.C.T) a été étudié en 1981 par Cole [61]. En deux semaines elle a pu produire une réponse positive avec 63 % de réduction de 50 % à l'HAM-B. Le traitement était généralement bien toléré, sans exacerbation de signe psychotique ni de virage maniaque. Les propriétés pharmacologiques de la trazodone se différencient très nettement des tricycliques. Ayant comme eux des propriétés analgésiques centrales, des effets sur le système sérotoninergique, avec une diminution relative de densité des bêta récepteurs post-synaptiques, la trazodone n'a cependant aucune affinité et aucun effet sur les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques. L'activité adrénolytique par mécanisme alpha bloquant lui confère des propriétés tranquillisantes et relaxantes sans effets anticholinergiques. De par ses propriétés, cette molécule est particulièrement indiquée chez le sujet âgé, chez le schizophrène présentant un trouble de l'humeur et dans les syndromes dépressifs concomitants avec les pathologies organiques contre-indiquant l'emploi des tricycliques (glaucome, hypertrophie prostatique, troubles cardiaques, tremblements, alcoolisme) [19].

Un traitement par venlafaxine a été appliqué à des dépressifs résistants à l'E.C.T., à deux traitements antidépresseurs différents et une stratégie d'augmentation [185]. Environ 1/3 a répondu au traitement et parmi eux, la moitié a maintenu cette amélioration. Par son efficacité réelle mais modeste, cette molécule a montré son intérêt dans les cas de résistance absolue. Récemment, une autre étude a montré la supériorité de la venlafaxine sur la paroxétine parmi des dépressifs résistants primaires non chroniques. Dans l'ensemble 50 % des patients sous venlafaxine ont répondu positivement et seulement 33 % des patients sont répondeurs sous paroxétine en 6 à 8 semaines [209].

(2) L'augmentation de dose :

Il existe trois modalités de rapport dose-efficacité pour les antidépresseurs. Le rapport peut être linéaire, avec une augmentation de l'efficacité avec la dose. Il peut s'agir d'un rapport d'efficacité horizontal où, quelle que soit la dose, l'efficacité est la même. Ou encore d'un rapport d'efficacité curviligne, optimale pour une dose donnée intermédiaire et une efficacité moins importante pour des doses inférieures ou supérieures à cette dose optimale.

L'intérêt de l'augmentation des doses dépend des différentes classes d'antidépresseurs. Pour les antidépresseurs tricycliques, les doses efficaces ont été déterminées par les dosages plasmatiques. Lorsque le traitement est bien toléré, en raison des grandes variations de taux plasmatique indépendamment des doses administrées, l'augmentation des tricycliques peut s'avérer utile en cas d'inefficacité initiale. L'intérêt d'augmenter les doses lorsque les taux plasmatiques sont atteints risquerait simplement de conduire à des effets secondaires plus importants sans obtenir d'effet antidépresseur supplémentaire. L'augmentation de dose pour les tricycliques doit rester prudente en particulier chez le sujet âgé en raison du risque de toxicité cardiaque et ne doit être envisagée que lorsque les dosages plasmatiques peuvent être réalisés [121]. Pour les agents hétérocycliques comme la trazodone, l'augmentation de la dose à environ 800 mg/jour a permis d'obtenir près de 2/3 de réponses favorables chez les patients résistants [61].

Actuellement, peu d'études sont disponibles sur l'effet de l'augmentation de la dose pour les IMAO de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération. L'administration de doses plus importantes d'emblée chez des dépressifs résistants a montré davantage d'effets indésirables (confusion, prise de poids importante, syncope) que d'effet sur l'humeur. L'efficacité semble tout de même augmentée mais le recul de cette méthode est insuffisant.

Concernant les ISRS, l'étude sur la fluoxétine ne montre pas de différence entre 20 mg et 60 mg de fluoxétine après 8 semaines de traitement. La cinétique curviligne des ISRS réduit l'intérêt d'une stratégie par augmentation de la dose [239]. La venlafaxine a montré une relation dose-efficacité linéaire et sa bonne tolérance à des doses pouvant aller jusqu'à 300 à 450 mg/jour. Cet aspect pharmacologique renforce son intérêt dans la dépression résistante [185].

(3) La combinaison et l'association d'antidépresseurs :

(a) La combinaison tricyclique et IMOA :

Cette méthode a particulièrement retenu l'attention lorsque les nombreuses alternatives thérapeutiques actuelles n'existaient pas encore. Elle a été bien étudiée, mais souvent évitée par crainte des effets indésirables. L'association tricycliques-IMAO a montré une efficacité proche de l'E.C.T. dans la dépression résistante. La combinaison des deux types d'antidépresseurs a davantage d'intérêt sur des dépressions non endogènes, névrotiques, avec une dimension anxieuse. D'autre part, en cas d'association, il convient de mettre en route le traitement par tricycliques avant le traitement par IMAO, puis d'augmenter la dose progressivement dans chaque cas. Le risque d'effets latéraux dans cette association n'est pas négligeable (prise de poids, hypotension orthostatique, insomnie, surconsommation d'hydrate de carbone) [215]. Des cas d'hyperthermie et de crise hypertensive ont été décrites dans cette association, généralement liés à une mauvaise conduite du traitement [85].

La moclobémide a été testée en association avec un antidépresseur tricyclique (trimipramine) ou tétracyclique (maprotyline) [283]. 300 mg de moclobémide ont été ajoutés au dernier traitement en cours. Les résultats obtenus ont montré une rémission dans 54 % des cas. Cette association ne donne pas plus d'effets secondaires que les traitements initiaux. L'absence d'effets anxiolytiques et la possible recrudescence d'anxiété nécessitent l'adjonction d'un traitement sédatif par benzodiazépine ou neuroleptique afin de prévenir le risque suicidaire. Une étude sur trois ans, de patients résistants ayant bénéficié d'une combinaison d'IMAO et de tricycliques (amitryptiline + isocarboxazide) a confirmé l'efficacité de l'association et établi son intérêt en traitement d'entretien avec 50 % de patient euthymique à 2 ans.

(b) L'augmentation par les ISRS :

En se basant sur les effets pharmacodynamiques de la fluoxétine, on a supposé qu'elle pouvait agir comme l'augmentation par lithium, de par ses effets ISRS [227]. L'effet connu des tricycliques, comme augmentant la sensibilité post-synaptique à la sérotonine, donne des arguments supplémentaires pour imaginer que l'administration d'un inhibiteur spécifique de la recapture aura un effet rapide sur un premier traitement tricyclique. L'association des ISRS et

des tricycliques doit rester prudent, en raison de sérieuses complications comme la confusion ou les convulsions. Ce type de stratégie nécessite de pouvoir contrôler les taux plasmatiques de tricycliques et de réaliser une surveillance cardiaque [238]. A noter que des réactions d'intoxication sévère et quelquefois fatales contre-indiquent l'association des ISRS avec le L-tryptophane ou les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.

Une combinaison de nortriptyline et un ISRS (fluoxétine, sertraline) a montré un effet bénéfique en trois semaines parmi des résistances absolues. Cette combinaison de rassembler les différentes conditions qui ont été reconnues dans l'efficacité du traitement de la dépression : action sur la réception noradrénergique et sérotoninergique mais également hypostimulation des récepteurs bêta adrénergiques, influence sur le blocage des alpha 2 adrénergiques [244]. Maes en 1996 dans une étude en double aveugle versus placebo a trouvé des résultats positifs en ajoutant à la trazodone de la fluoxétine chez les patients dépressifs. L'auteur pense qu'il s'agit davantage d'une synergie pharmacologique que d'effets spécifiques d'augmentation thérapeutique [165].

(c) Autres :

Le délai d'hyposensibilité (downregulation) des récepteurs bêta adrénergiques étant favorisé par l'administration de substances alpha 2 bloquantes, l'effet de certaines substances a été étudié sur l'action des imipramines [144]. La yohimbine possède ce type d'activité ainsi qu'un autre antidépresseur, la miansérine. La mauvaise tolérance de la yohimbine a fait préférer l'association de deux antidépresseurs (imipramine et miansérine) pour augmenter l'efficacité du tricyclique et profiter de la combinaison des effets antidépresseurs. L'association de la miansérine à des patients dépressifs résistants n'ayant pas répondu à la fluoxétine a montré un effet rapide et significatif [164]. En 1995, Zajeca a soumis 25 patients ayant échoué à un traitement bien conduit par fluoxétine à l'association avec un traitement tricyclique (amoxapine, doxépine). Cette association pourrait être intéressante chez les patients ne répondant pas en monothérapie à un premier traitement antidépresseur bien conduit [284].

Parmi les possibilités de combinaison, il a été proposé au cours des années 70 une association appelée "Cocktail de Newcastle" qui associe le lithium, le L-tryptophane avec un tricyclique ou un IMAO.

**b) Les molécules adjuvantes des traitements
antidépresseurs :**

(1) L'augmentation par le lithium :

(a) Principe d'action :

Au début des années 80, de Montigny a été le premier à décrire l'hypothèse d'une amélioration possible de l'efficacité d'un traitement tricyclique par l'addition de carbonate de lithium. Se basant sur l'expérimentation animale et quelques observations isolées, il a montré que cette méthode permettait d'obtenir une amélioration en cas de non-réponse ou de réponse partielle, et de vérifier certaines hypothèses sur l'action des antidépresseurs. L'administration au long cours d'antidépresseurs tricycliques chez l'animal provoque une sensibilisation post-synaptique des neurones à la sérotonine. Il semble que cet effet soit propre à tous les tricycliques et à l'E.C.T. Un délai minimum de trois semaines de traitement est nécessaire à l'apparition de cette sensibilisation. Partant de ce constat, l'auteur a fait l'hypothèse que les patients n'ayant pas répondu au traitement étaient quand même sensibilisés aux récepteurs post-synaptiques à la sérotonine. L'action sur la stimulation sérotoninergique devait permettre d'obtenir un effet antidépresseur. Les propriétés du lithium à stimuler la sécrétion de la sérotonine étant bien connues, l'adjonction de cette molécule devait être testée. Parmi les caractéristiques, de Montigny note l'effet rapide de l'augmentation en 48 heures, après 3 semaines de traitement par tricycliques sans effet [67].

Peu après, Heninger a confirmé ces résultats dans une étude en double aveugle versus placebo. Il retrouvait effectivement une amélioration rapide en 24 à 48 heures en précisant que l'effet s'installait progressivement et pleinement 5 à 8 jours plus tard. A partir de ces constatations, plusieurs questions se sont posées : Quelle était la dose de lithium nécessaire pour obtenir les meilleurs résultats dans cette indication ? Y avait-il des effets secondaires et ces traitements pouvaient-ils être appliqués à toutes les personnes ? Après l'établissement de l'efficacité de l'augmentation des tricycliques par lithium, est-ce que cette stratégie pouvait s'appliquer aux autres classes d'antidépresseurs (IMAO, hétérocycliques, ISRS). Est-ce que cette stratégie a des indications particulières, et est-elle supérieure à d'autres types d'augmentation (triiodothyronine) ?

ETUDES VALIDEES SUR L'AUGMENTATION PAR LE LITHIUM				
Etudes	Nature	N	Résultats	Particularités
PRICE 1985	Lithium+IMAO		Efficace	lithium + agents hétérocycliques
DELGADO 1988	Lithium + ISRS		Efficace	
PRICE 1986			25 % de réponses partielles, 31 % de réponses totales, 39 % de non-réponses	Efficace dans la dépression unipolaire mélancolique
NIERENBERG 1990		75	70 % de devenirs satisfaisants.	Une réponse rapide prédit une issue positive.
FAVA 1994	Lithium+fluoxétine	51	Efficace	Plus efficace que l'association fluoxétine+ désipramine
DINAN 1993	Lithium+ sertraline		Efficace	
CAMPRUBI 1995	Lithium + paroxétine		Efficacité	
KATONA 1991	Lithium en cas d'échec avec la fluoxétine et la lofépramine	double aveugle	Efficace dans les deux cas	Bonne tolérance des deux types d'augmentation
ALVAREZ 1997	Après équivalent 150 mg/jour d'imipramine pendant 6 sem	105	57 ont répondu positivement	Pas de différence en fonction de la personnalité
?	Lithium +ECT		?	

(b) La conduite du traitement, dose efficace et délai d'action :

Une quantité minimale de lithium est nécessaire pour provoquer l'effet de l'augmentation d'un traitement tricyclique. Une dose inférieure à 250 mg de lithium est inadaptée pour espérer produire l'effet d'augmentation. Les patients ayant échoués à une dose insuffisante se sont révélés répondeurs après avoir reçu une dose de 750 mg/jour qui est la dose optimale. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre un niveau sérique compris entre 0,4 et 0,5 mEq/l et un taux entre 0,8 et 1 mEq/l. En deçà de 0,4, les effets étaient moins bons [68].

La rapidité de l'effet de l'augmentation par lithium aurait été surestimée lors des premières études effectuées par De Montigny puis Heninger. Il s'agirait d'un effet d'échantillons, puisque l'effet rapide existe, retrouvé par Price en 1986 mais dans seulement 3,6 % des cas. Il est plus tardif dans la plupart des situations. Le taux de réponse dans la première semaine est environ de 20 %. La rapidité de l'effet en 48 heures ne semble pas retrouvée dans toutes les études et certains effets tardifs ne peuvent se voir qu'après une semaine ou davantage [217]. L'application de l'augmentation par lithium sur un traitement inadéquat peut expliquer un certain nombre d'échecs. Statistiquement, le traitement par augmentation avec le lithium est efficace et les ratios dans l'analyse régressive montrent des taux allant de 56 à 95 % [23].

(c) Tolérance :

Les effets indésirables sont généralement peu fréquents et essentiellement présents chez les patients âgés. Ils sont surtout liés à la toxicité du lithium (œdème, ataxie et confusion, malaise, nausée, fasciculation musculaire). Les effets indésirables sont plus souvent observés dans l'augmentation des ISRS par lithium. Les effets secondaires observés sont essentiellement gastro-intestinaux à type de nausée, vomissement et diarrhée pour la moitié des patients. Il n'y a pas eu d'effet psychique dû à un syndrome sérotoninergique au sens de Sternbach (insomnie, myoclonies, hyper réflexivité, dysphorie et tremblements) [257]. L'association lithium et ISRS doit être particulièrement surveillée et un taux compris entre 0,4 et 0,8 pour la lithiémie est particulièrement indiqué [110].

(2) L'augmentation par hormonothérapie :

(a) Les hormones thyroïdiennes :

Parti sur des bases empiriques, l'utilisation de cette association avait été testée en 1969 par Prange, qui avait obtenu des résultats intéressants confirmés par quelques études sur un petit nombre de patients. L'hypothèse pharmacologique la plus sérieuse est la diminution des récepteurs bêta adrénergiques induite par la présence de T3. Une autre hypothèse testée par Schwarcz en 1984, serait que seuls les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne pourraient répondre à l'augmentation par T3. Il n'y a pas d'argument clinique ou biologique permettant de repérer chez les patients répondant à l'augmentation par T3, des

anomalies même infra cliniques ou discrètes du fonctionnement de l'axe thyroïdienne. Il s'agirait plutôt d'un effet purement pharmacologique, qui s'accorderait avec l'hypothèse de Whybrow d'une meilleure réponse des bêta récepteurs à la noradrénaline induite par la T3 [278].

Pour les patients présentant un trouble avéré de la fonction thyroïdienne, la supplémentation hormonale est intéressante pour différente raison. La concentration plasmatique de T3 influence directement son passage dans le cerveau. La T4 dépend directement de la T3 pour son propre passage de la barrière hémato-encéphalique. Un des effets de l'adjonction de T3, serait l'augmentation du taux plasmatique, qui augmenterait ainsi le taux de T3 et traiterait l'hypothyroïdisme relatif du cerveau. T3 et T4 ont une efficacité identique chez les patients ayant un hypothyroïdisme sub-clinique établi.

En cas d'euthyroïdisme et de dépression résistante, seule la T3 a des résultats significativement supérieurs avec une dose de 25 et 50 µg/jour [129]. La durée nécessaire d'augmentation pour obtenir et surtout maintenir les résultats positifs se situerait entre une durée minimum de deux semaines et quatre semaines entières. [130; 131]. Le taux de réponse se situerait entre 25 % et 60 % [131;125]. Dans l'hypothyroïdisme franc, il faut préférentiellement traiter les patients avec de la T4. Dans l'hypothyroïdisme sub-clinique ou dans les thyroïdites auto-immunes, le traitement par T3 (25 µg/jour) associé aux antidépresseurs tricycliques paraît être, au vu de la littérature, la meilleure possibilité [124]. L'augmentation par T3 a surtout été testée avec les antidépresseurs tricycliques. Son usage avec des IMAO et des ISRS s'est révélé également positif [131].

La première étude en double aveugle versus placebo de l'utilisation de la triiodothyronine en complément d'un traitement par antidépresseur tricyclique, en cas d'échec, a été proposée en 1982 par Goodwin. Dans cette première étude, 75 % des patients se sont mis en rémission, 1 à 3 jours après l'augmentation. La dose de T3 prescrite n'a pas montré de différence entre le groupe recevant 25 µg/jour et le groupe recevant 50 µg/jour. Il n'y a pas eu de modification du taux plasmatique des antidépresseurs. Il a été constaté également que la fonction thyroïdienne restait normale mais qu'il existait chez un groupe significatif de patients un allongement sub-normal du réflexe achilléen [101].

En 1996, une méta analyse de toutes les études réalisées en double aveugle versus placebo confirme que l'augmentation par triiodothyronine est effectivement une méthode capable de traiter la dépression résistante. L'avènement de nouvelles molécules à spectre différent et plus large que les tricycliques réduit certainement l'intérêt de l'augmentation par hormones thyroïdiennes. Jusqu'en 1996, huit études en double aveugle ont été effectuées, et deux n'ont pas montré d'efficacité supérieure entre placebo et l'adjonction de T3. La gravité de l'épisode semble donner une moins bonne réponse, comme dans les dépressions mélancoliques et psychotiques [36]. Le dysfonctionnement thyroïdien lié à la dépression résistante ne semble pas avoir de rapport avec l'action pharmacologique de l'augmentation par T3. L'efficacité mais surtout la très bonne tolérance de cette méthode a été démontrée au travers de cette méta analyse. Actuellement, des études aussi complètes devraient être réalisées avec d'autres antidépresseurs (ISRS en particulier) [21].

(b) L'action sur l'axe corticotrope :

Il existe des similitudes entre la dépression majeure et les symptômes psychiatriques de l'hypercorticisme, qui sont souvent résistants aux psychotropes [97]. La normalisation de l'axe corticotrope chez des patients dépressifs en rémission est souvent observable en 8 semaines. Partant du constat que l'hyper activation de l'axe corticotrope est largement observée dans la dépression, agir sur sa régulation représente une cible privilégiée dans le traitement de la dépression. L'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes dans la dépression permettrait d'accélérer cette normalisation. Partant du principe que les mono-amines sont perturbées dans la dépression, ces modifications produisent des dysrégulations de l'axe corticotrope, elles-mêmes à l'origine d'une altération de la neurotransmission. Une normalisation du fonctionnement de l'axe permettrait de rompre ce cercle vicieux.

Murphy en 1991 a réussi à mettre en rémission des patients dépressifs résistants grâce à une baisse du taux de corticoïdes. Dans deux études actuellement disponibles, des moyens médicaux ont été utilisés avec des substances comme l'aminoglutéthimide à 250 jusqu'à 1000 mg/jour, le kétoconazole 400 à 1200 mg/jour, et la métyrapone à 250 jusqu'à 1000 mg/jour [97;175]. Les doses utilisées sont comparables à celles administrées dans la maladie de Cushing. Le principe d'action de ces médicaments a en commun de diminuer la synthèse des corticostéroïdes. La métyrapone inhibe la 11 bêta-hydroxylase alors que l'aminoglutéthimide

bloque la synthèse des stéroïdes en empêchant le cholestérol de se transformer et bloque aussi par ce mécanisme la synthèse des œstrogènes. Le kétoconazole a une action similaire mais épargne la synthèse des œstrogènes. L'amélioration clinique a porté non seulement sur les scores de dépression mais également sur des symptômes tels que l'insomnie, l'anxiété, les idées de persécution et les troubles obsessionnels compulsifs. Les résultats observés ont été significativement supérieurs à ceux obtenus avec l'augmentation par le lithium ou l'E.C.T., avec 76 % de mis en rémission. Les délais d'action de ces drogues n'ont pas été précisés.

L'augmentation par dexaméthasone a été essayée chez des patients dépressifs résistants (échec après 6 semaines de traitement bien conduit par sertraline ou fluoxétine) [74]. A des doses de 3 mg par jour, 50 % des patients ont été mis en rémission en 5 à 21 jours. L'action antidépressive de la dexaméthasone a été constatée chez des patients lors de la survenue d'épisodes maniaques pendant l'administration de ce stéroïde. L'explication peut être due à une action directe sur les neurones monoaminergiques centraux. Tant les neurones noradrénergiques que sérotoninergiques ont des récepteurs glucocorticoïdes qui peuvent moduler la réponse physiologique. L'autre hypothèse est la normalisation du fonctionnement de l'axe corticotrope par un retro contrôle négatif diminuant la sécrétion d'ACTH et de cortisol. Là encore, des études ultérieures restent nécessaires.

(c) Les hormones sexuelles :

La carence en testostérone provoque une baisse de libido, une dysphorie, une irritabilité, et une fatigue qui sont des signes fréquents de la dépression. Il existe un nombre important de cas rapportés, d'amélioration de syndrome dépressif par la compensation d'un hypogonadisme. Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer cette action. L'hypogonadisme est lui-même à l'origine de la dépression et donc la substitution serait le traitement de fond. Les effets anaboliques et androgéniques de la testostérone auraient la possibilité d'améliorer certains symptômes. La testostérone pourrait avoir un effet sur la transmission mono-aminergique du système nerveux central et en particulier stimuler la transmission 5-HT. Parmi des patients dépressifs résistants ayant un taux de testostérone normal bas à 200-350 ng/dl (normal 300-999 ng/dl), un traitement d'appoint par 400 mg de testostérone 2 fois par semaine pendant 6 ou 8 semaines a permis d'obtenir une amélioration rapide en moins de 2 semaines. Dans cette méthode, beaucoup de points restent à préciser, tant dans la dose adéquate de testostérone, le

maintien ou non de cette thérapie, que dans l'absence de connaissance d'effets secondaires à long terme (cancer de la prostate). Il s'agit donc d'une piste intéressante et il semble que la recherche d'un hypogonadisme soit nécessaire lorsqu'une résistance au traitement apparaît [243].

Plusieurs cas isolés dans la littérature suggèrent que la prescription d'une contraception orale chez certaines femmes dépressives sous traitement médicamenteux antidépresseur avait permis une amélioration. Une dose moyenne entre 25 et 50 µg d'éthinylestradiol permet d'obtenir cet effet. Klaiber, en 1978, a étudié l'effet de dose importante d'œstrogènes en monothérapie sur des patientes présentant une dépression résistante. Les résultats à l'échelle d'Hamilton ont été significativement améliorés dans un délai de 3 mois alors que le groupe placebo maintenait un niveau de dépression important. L'efficacité d'une telle association reste controversée, compte-tenu du risque d'induction néoplasique. En 1985, Shapira n'a pas montré de différence avec l'adjonction d'œstrogènes à l'imipramine dans un groupe de 11 femmes dépressives résistantes [247].

(3) Les psychostimulants :

Trois molécules sont actuellement disponibles dans cette catégorie : la dextro-amphétamine, la méthylphénidate et la pémoline. La place des psychostimulants en psychiatrie est liée à l'histoire de l'utilisation de ces molécules, largement employées pour augmenter les performances des individus. L'action pharmacodynamique réside dans un relargage de dopamine et de noradrénaline, et d'un blocage de la recapture des catécholamines. L'action inhibitrice de la mono-amine-oxydase est discrète. La méthylphénidate a une structure similaire à celle des amphétamines et une action pharmacologique identique, mais son efficacité est moindre. La pémoline a une structure différente. Elle augmente la transmission catécholaminergique en particulier celle de la dopamine. Les psychostimulants ont également été proposés dans le traitement de la dépression. Les études et les cas rapportés ont montré leur particulière efficacité dans la dépression de la personne âgée ainsi que dans les cas où le syndrome d'asthénie et d'apathie prédomine. La dextro-amphétamine a été utilisée comme test diagnostique pour prédire la réponse et donc indiquer l'usage des antidépresseurs tricycliques. L'action de cette molécule et son efficacité en 24 à 48 heures était prédictive d'une action

positive d'antidépresseurs tricycliques. Les résultats de cette méthode se sont révélés contradictoires [276].

Dans le cas de la dépression résistante, dès 1971, Wharton a rapporté l'efficacité de l'adjonction de méthylphénidate à l'imipramine. L'explication de cet effet est due à une action spécifique de cette molécule qui inhibe le catabolisme de l'imipramine. Elle a d'autre part une action stimulante et synergique sur la neurotransmission. En 1985 Feighner a étudié la combinaison de psychostimulant et d'IMAO ou de tricyclique qui s'est révélée efficace. Il a utilisé indifféremment la dextro-amphétamine et la méthylphénidate qui semble moins performante [276]. Il n'a pas observé d'effet secondaire particulier, bien qu'un risque de crises hypertensives et d'hyperthermie soit décrit. Il y a également un risque non négligeable d'abus de substances [85;238]. L'utilisation des psychostimulants semble aussi utile pour améliorer les dépressions secondaires liées à une maladie somatique comme le cancer. La pémoline, administrée à la dose de 17,5 mg 2 fois/jour pendant une à deux semaines, s'est montrée efficace dans un groupe de patients âgés présentant des contre-indications, une intolérance ou une non-réponse à un traitement tricyclique. Le nombre d'effets secondaires a été faible et la pémoline ne présente pas de potentiel de dépendance [104].

(4) Le tryptophane :

La synthèse de la sérotonine dépend de la concentration cérébrale en tryptophane et de l'activité de la tryptophane hydroxylase. Cette concentration est probablement liée au taux sanguin de tryptophane libre. Des travaux ont retrouvé une distribution bimodale des patients dont certains auraient un taux normal de tryptophane dans le liquide céphalo-rachidien et d'autres un taux abaissé. Les patients avec taux bas pourraient répondre davantage à l'adjonction de tryptophane. Le tryptophane serait capable en particulier de réduire une certaine frange des symptômes résiduels comme l'asthénie et l'apathie [159].

Dans les années 80, l'hypothèse sérotoninergique des dépressions a été largement mise en avant et soutenue par la découverte des ISRS. Sur la base de cette hypothèse, du L-tryptophane et du L-5 hydroxy-tryptophane ont été donnés à des patients dépressifs et ont montré une efficacité relative. En 1988, Nolen a proposé de donner cette molécule, partant du principe qu'une non efficacité d'un ISRS peut être due à une carence en précurseur. Après 4 semaines de

traitement, aucun patient n'avait répondu dans le groupe des patients traités par précurseur de la sérotonine. Ces résultats obtenus sont discordants avec les études précédentes. Il semble que les précurseurs de la sérotonine ne soient pas une bonne alternative à l'échec à des traitements antidépresseurs. Cependant, un traitement adjuvant pour stimuler l'efficacité des ISRS et des IMAO pourrait être intéressant mais doit être davantage exploré. Depuis l'avènement de nombreux autres antidépresseurs, l'intérêt de l'adjonction du L-tryptophane s'est relativisé [193].

(5) Les agents dopaminergiques :

Le système dopaminergique a été moins étudié que le système noradrénergique et sérotoninergique dans la dépression. Les études menées sur cette monoamine concernent essentiellement la psychose. Les molécules comme le bupropion et les IMAO ont une action sur le système dopaminergique. L'association des IMAO avec les tricycliques produit des effets dopaminergiques importants. L'adjonction des psychostimulants amphétaminique stimule la sécrétion de dopamine. L'E.C.T augmente le métabolisme de la dopamine comme le montre l'augmentation de l'HVA dans le LCR après les séances et les modifications importantes de la transmission méso-limbique en imagerie [123]. Dans la dépression, il y a globalement une diminution du *turn over* de la dopamine (diminution de la concentration de HVA dans le LCR). En revanche, il n'y a pas de dysfonctionnement dopaminergique majeur puisque les taux de prolactine et de GH ne sont pas modifiés.

Certains arguments sont en faveur d'une interaction biochimique entre les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques. Plusieurs hypothèses ont été émises, comme la neuromodulation des récepteurs α_2 adrénergiques modifiant le tonus cellulaire dopaminergique. Cette hypothèse va dans le sens de l'inhibition des neurones dopaminergiques par l'administration prolongée de tricycliques. Par conséquent, l'échec à un traitement par tricycliques (stimulant noradrénergique) peut être relancé par l'administration d'une substance dopaminergique. L'interaction entre sérotonine et dopamine est moins bien connue. Il a surtout été démontré qu'une action sur le système sérotoninergique modifiait le métabolisme de la dopamine (modification des taux de HVA dans le LCR) par modification de la bio disponibilité du précurseur, le L-tryptophane.

Dans la dépression résistante, la bromocriptine et le pergolide ont été testés et leur efficacité a été démontrée. L'augmentation par agent dopaminergique, doit débuter à faible dose et jusqu'à la dose recommandée dans la maladie de Parkinson. Pour la pergolide, le début à 0,05 mg/jour jusqu'à 5 mg maximum par palier de 0,15 mg en quelques jours. Pour la bromocriptine, la dose de départ conseillée est de 1,25 mg pour aboutir, par palier de 1,25 mg à une dose comprise entre 20 et 30 mg/jour en deux semaines. Pour l'amantadine, la dose de départ conseillée est de 25 mg, à augmenter jusqu'à 200 mg. Concernant la durée du traitement, un maintien de 3 à 6 semaines est nécessaire pour apprécier l'efficacité. Il n'y a pas de données actuelles indiquant si le traitement doit être poursuivi. Aucun effet secondaire attendu avec les substances dopaminergiques tels que les nausées, vomissements, hypotension orthostatique, confusion, délire, hallucination, dyskinésies, ne s'est produit. L'augmentation par des molécules faiblement dopa agonistes comme le piribédil a été envisagé mais reste à établir par des études statistiques [197].

(6) Pindolol :

L'étude des modifications pré-synaptiques et post-synaptiques par l'administration au long cours d'antidépresseurs, a permis d'établir qu'il y avait une activation pré-synaptique des auto-récepteurs 5-HT_{A1} [53]. L'augmentation de leur densité produit une diminution de la libération de la sérotonine par un rétrocontrôle négatif. En 1992, Hjorth a proposé d'appliquer un antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{A1} de manière à diminuer cet effet limitant de l'action des antidépresseurs par eux-mêmes. Artigas en 1995 a été le premier à proposer le pindolol en raison de son activité spécifique d'antagonisme des récepteurs 5-HT_{1A}. De surcroît, il possède une action antagoniste des récepteurs bêta adrénergiques post-synaptiques nécessaires à l'action des antidépresseurs. L'adjonction de 2,5 mg de pindolol par jour a montré une augmentation rapide et efficace chez les patients traités depuis six semaines, sans résultat par paroxétine ou phénelzine ou fluvoxamine ou imipramine [22].

En 1995, Blier a étudié l'augmentation avec 7,5 mg/jour de pindolol en s'intéressant particulièrement à la tolérance de ce médicament. Sur une cohorte de 19 patients unipolaires dépressifs résistants sous divers antidépresseurs (paroxétine, sertraline, fluoxétine, moclobémide) le pindolol s'est montré particulièrement efficace. Seulement 2 patients sont sortis de l'étude en raison d'une augmentation de l'irritabilité après 2 à 3 jours de traitement.

L'efficacité était apparue rapidement en moins d'une semaine pour 10 patients et au total, 14 patients ont été rétablis grâce à cette association. Dans cette étude, les patients sous paroxétine et fluoxétine ont particulièrement bien répondu à l'adjonction de pindolol. En revanche, les patients sous sertraline n'ont pratiquement pas montré d'effet supplémentaire après l'augmentation. Concernant les IMAO, les résultats semblent confirmer l'existence d'une potentialisation mais plus modeste que pour les ISRS [38]. En 1996, Maes a montré l'efficacité de l'adjonction de 7,5 g/jour de pindolol à un traitement sans efficacité après six semaines à 100 mg/jour de trazodone. Cette molécule hétérocyclique a une faible capacité de blocage de la recapture mais augmente les récepteurs 5-HT_{A1}. Cette stratégie d'augmentation paraît particulièrement adéquate en cas d'échec par la trazodone [164].

En 1999, Perez a réalisé une étude, en double aveugle contre placebo, sur l'intérêt de l'augmentation par pindolol chez les patients résistants aux ISRS. Il s'agit d'une étude réalisée sur 80 patients ambulatoires n'ayant pas répondu après un traitement de six semaines par chlomipramine, fluoxétine, fluvoxamine ou paroxétine. L'adjonction de 7,5 mg/jour de pindolol a montré que dans certains cas, le pindolol pouvait accélérer l'action des antidépresseurs mais que dans cette étude les scores aux échelles d'évaluation de la dépression n'avaient pas significativement changé par rapport au placebo après 10 jours. Les auteurs attribuent l'échec de cette étude à démontrer l'efficacité de la pindolol dans une non-réponse à un traitement par ISRS bien conduit, par le fait que l'administration du pindolol n'a pas été évaluée sur une période suffisamment longue, et que d'autre part, pour que cette molécule joue pleinement son rôle, il faut une administration de sérotoninergique sur une plus longue période. La très bonne tolérance de cette association et le peu d'impact cardiaque de l'administration de ce bêta bloquant ont été démontrés [201]. En 1999, Maes étudie l'action de la pindolol (7,5 mg/jour) sur des patients résistants à un traitement par fluoxétine. Une réponse de 70 % en moins de 10 jours a été observée. Le résultat étant significativement plus important qu'avec le placebo. Dans cette étude, Maes ne retrouve pas le caractère rapide et initial de l'amélioration mais plutôt une amélioration après quelques jours [164].

(7) Résérpine :

La résérpine est une molécule connue depuis les années 50, et avait été initialement proposée pour améliorer l'état des patients psychotiques. L'arrivée des phénothiazines a

amoindri son intérêt. Par ailleurs, l'hypothèse d'action de cette molécule et son potentiel dépressogène ont rendu son maniement difficile. Elle a cependant été proposée dans le traitement de la dépression endogène avec certains résultats. Elle a ensuite été utilisée avec plus de succès comme sédatif et n'a pas montré de réelle efficacité comme molécule antidépressive au long cours. C'est en 1959 que Poldinger a supposé l'action de la réserpine associée aux antidépresseurs tricycliques en cas de non-réponse pour ces derniers. L'action de la réserpine est due à l'augmentation de la libération des neurotransmetteurs au niveau terminal de la fibre nerveuse en particulier de la sérotonine. A cela s'ajoute une action spécifique par augmentation de l'activité enzymatique de la synthèse de la sérotonine par stimulation de la tryptophane hydroxylase. Cette stimulation se produit pendant une période limitée.

Actuellement, environ 8 études ont été menées sur cette stratégie. Les résultats initiaux trouvés par Poldinger et les études menées dans les années 70 semblaient amener une nette amélioration par l'administration de doses importantes de réserpine (entre 7 et 10 mg/jour) avec un effet rapide en moins d'une semaine. Une seule étude en double aveugle a été menée par Hopkinson en 1969 et a montré une réponse positive. La découverte dans les années 80 de la stratégie d'augmentation par lithium, dont le mécanisme est comparable a relancé son intérêt. Les études disponibles de Price en 1987 et Amsterdam en 1987 n'ont pas retrouvé les résultats positifs des études précédentes. Mais ils ne sont pas complètement négatifs puisque certains patients ont eu la réponse rapide et bénéfique. L'une des principales explication de ces différences réside dans le choix des critères de dépression résistante. Il s'agit de patients ayant reçu plusieurs traitements dont l'E.C.T., alors que dans les premières études, les patients recevaient la réserpine après trois semaines de traitement par tricycliques inefficace. L'intérêt de cette molécule est moindre pour des patients dépressifs résistants après plusieurs traitements bien conduits, mais plutôt destinée à des degrés de résistance relative [13;217].

(8) Divers :

Certaines molécules ont été testées sur des bases physiopathologiques théoriques. Toutes présentent un intérêt dans le traitement de la dépression. Cependant, leur efficacité dans la dépression résistante n'est pas suffisamment importante pour avoir retenu l'attention. Dans d'autres cas, il s'agit de méthodes trop récentes pour pouvoir être appliquées sans davantage d'investigations.

L'augmentation des ISRS par la buspirone a été étudiée. 25 patients ayant échoué à un premier traitement bien conduit par fluoxétine ou fluvoxamine, ont reçu de la buspirone pendant 3 semaines. 17 d'entre eux ont montré une réponse complète. Une efficacité intéressante de cette molécule existe. La buspirone appartient à la famille des azaspirodecanedione et à une propriété agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Cette action pourrait stimuler les voies sérotoninergiques [128].

Partant de l'observation qu'un excès relatif de thyroxine provoque une diminution à la réponse d'un traitement antidépresseur, la méthimazole a été testée dans la dépression résistante. L'administration de 15 à 20 mg par jour de cette molécule permet de réduire la fonction thyroïdienne (diminution de la fonction thyroïdienne par action intra-glandulaire). Une diminution approximative de 15 % du taux de T4 libre avec le méthimazole rendrait les patients répondeurs aux tricycliques [131].

Parmi les hypothèses nouvelles, la S-adénosyl-méthionine, agent endogène susceptible d'échanger des radicaux méthyl, stimule la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique. Elle s'est montrée efficace dans la dépression et pourrait jouer un rôle comme agent d'augmentation avec les tricycliques. Les études réalisées sur les dépressifs résistants n'ont pas montré d'efficacité significativement supérieure [121]. L'adjonction d'inositol, second messenger intracellulaire est impliqué dans la réponse cellulaire et dans la production d'un autre messenger, comme précurseur de la phosphatidylinositol. L'adjonction de 6 g/jour d'inositol a prouvé une efficacité modeste dans la dépression. Certaines perspectives intéressantes dans la dépression résistante pourraient en découler [157].

L'utilisation de certaines herbes de la médecine orientale a été proposée pour le traitement des dépressions résistantes. Elles ont été testées en double aveugle parmi des patients présentant des états anxiodépressifs prolongés malgré des traitements conventionnels admis. Bien que le mécanisme de ces substances ne soit pas connu, certaines ont une efficacité. L'étude menée n'a pas montré de réelle efficacité statistique mais les dosages biologiques effectués après l'administration de ces herbes montrent des modifications sur le métabolisme des amines biogènes [231].

La mélatonine, hormone épiphysaire, est modifiée lors d'un épisode dépressif. Il existe une désynchronisation des rythmes circadiens de la mélatonine et une abolition relative de la sécrétion de cette hormone [244]. Dalton en 2000 a testé une augmentation d'antidépresseur par l'adjonction de mélatonine. Il s'agissait de patients ayant échoué à deux traitements antidépresseurs bien conduits pendant 8 semaines. Ils ont tous reçu 5 mg par jour de mélatonine à libération lente pendant 2 semaines puis 10 mg pendant les 2 semaines suivantes. Le traitement a été donné en même temps que la poursuite du dernier traitement antidépresseur ayant échoué. Cette étude conclut que l'adjonction et l'augmentation par mélatonine ne montre pas d'efficacité sur la symptomatologie dépressive, mais a une réelle portée sur les troubles du sommeil avec une nette diminution de l'insomnie au cours des deux premières semaines de traitement [65].

c) Les traitements à propriété antidépressive :

(1) Les anticonvulsivants :

La régulation de l'humeur fait appel à plusieurs sous-systèmes de régulation du système nerveux central. L'action des antidépresseurs se fait essentiellement sur la modulation de la transmission mono-aminergique. Concernant les anticonvulsivants, leur action antidépressive a été démontrée mais leur action neurophysiologique a pour rôle essentiellement de stabiliser la conduction ionique transmembranaire du sodium, du potassium et du calcium. Leur effet sur le second messager est également possible, avec une action démontrée sur les cyclases, les mécanismes liés à l'inositol, l'antagonisme des récepteurs calciques et la fonction de la protéine G. L'autorégulation des neurones apparaît également comme une fonction essentielle à maintenir, dont l'un des facteurs les plus importants est l'ion calcium. Les modifications de la conduction et du *turn over* du calcium par le lithium ont été démontrés. Il semble qu'un anticonvulsivant comme la carbamazépine soit également antagoniste calcique. Enfin, les anticonvulsivants ont d'abord tiré leur efficacité de l'hypothèse et de leur action sur les récepteurs gaba.

L'intérêt de la combinaison des anticonvulsivants et des antidépresseurs est justifiée d'un point de vue théorique, par l'addition de deux types de mécanismes susceptibles de réguler l'humeur. Les effets antidépresseurs d'une molécule comme la carbamazépine ont été démontrés. Les agents anticonvulsivants ont davantage été testés dans les troubles bipolaires que dans la

dépression résistante unipolaire. Cependant, Post pense qu'il peut y avoir une utilité également chez les patients unipolaires tant dans la période aiguë que dans la stabilisation des patients [214]. La combinaison des IMAO à la carbamazépine chez des patients dépressifs résistants a montré une efficacité rapide et bien tolérée dans la moitié des cas [142]. Il semblerait que le lithium ait la possibilité d'augmenter l'effet de la carbamazépine, comme pour les autres antidépresseurs [147]. L'aspect pharmacocinétique de ces associations est également intéressant puisque les modifications du métabolisme hépatique ont dans les cas d'association avec la carbamazépine en particulier, et le valproate de sodium dans une moindre mesure, l'effet d'augmenter la concentration plasmatique de pratiquement tous les antidépresseurs [72].

(2) Les inhibiteurs calciques :

Les inhibiteurs calciques ont montré leur rôle dans les troubles de l'humeur et particulièrement dans les troubles bipolaires en phase maniaque et hypomaniaque. Le mécanisme d'action serait dû à son effet stabilisateur de membrane. Certains auteurs ont postulé que les pathologies dysthymiques pouvaient avoir comme origine des troubles de la migration calcique. De nombreuses molécules ont été testées dans la dépression comme le vérapamil, la nifédipine. Les études indiquent que dans la dépression, les inhibiteurs calciques seuls ne permettent pas de maintenir les patients en rémission [244]. Leur action antidépressive est pourtant objectivée.

Dans la dépression résistante, une seule étude a testé le vérapamil suite à un échec aux tricycliques. Adlersberg en 1994, sur un échantillon de 7 patients unipolaires ayant échoué avec un traitement tricyclique, ne retrouve pas d'amélioration significative après un traitement de 4 semaines par 160 à 320 mg par jour de vérapamil [1].

(3) Divers :

L'interruption de toute thérapie peut dans certains cas permettre au patient d'obtenir une amélioration de leur dépression. Se basant sur 15 cas, 8 rémissions complètes ont été observées après l'arrêt de tout antidépresseur à l'issue d'un échec de six semaines. Sur ce nombre, 2 se sont nettement améliorées, 1 s'est très nettement aggravé et 4 n'ont montré aucune modification [35]. Cette observation pose évidemment le problème méthodologique de savoir si l'abstinence

thérapeutique peut modifier l'évolution de la dépression, et s'il est éthique de ne donner aucun traitement lorsque des thérapeutiques disponibles ont prouvé leur efficacité.

Un inhibiteur de l'enzyme de conversion comme le captopril a démontré son efficacité dans le traitement de la dépression majeure unipolaire. Ses propriétés sur les troubles de l'humeur ont été empiriquement récoltées dans des études menées sur l'hypertension. Ce médicament semble avoir des propriétés antidépressives intéressantes dont l'explication serait l'inhibition de certaines protéases cérébrales qui modifieraient le métabolisme des peptides et de neurotransmetteurs. Une étude ambulatoire a montré l'efficacité positive du captopril parmi des patients ayant échoué à plusieurs traitements antidépresseurs bien conduits [274].

d) Les thérapeutiques associées :

Le traitement de la dépression nécessite souvent une coprescription à cause de signes associés importants (insomnie et anxiété), ou d'effets indésirables gênants (tremblements, constipation). D'autres coprescriptions peuvent s'avérer nécessaire pour le traitement de la comorbidité lorsque les symptômes ne sont pas liés directement à la maladie.

(1) Les neuroleptiques :

Une dépression délirante ne peut pas être considérée comme résistante tant qu'elle n'a pas bénéficié d'un traitement par une combinaison d'antidépresseurs et de neuroleptiques. L'échec doit conduire directement en seconde intention à l'électroconvulsivothérapie. Cette association doit être rapidement mise en place en raison du risque suicidaire particulier lié à la dépression délirante [188]. Près de 50 % des dépressions délirantes sont résistantes en monothérapie par antidépresseurs. L'association neuroleptique-antidépresseur a prouvé son efficacité dans ce cas. La sismothérapie reste le traitement le plus efficace et en cas d'inefficacité de l'association, le traitement de seconde intention. Il a été suggéré que l'adjonction de lithium majorait l'efficacité de l'association de neuroleptiques avec les antidépresseurs en cas de dépression délirante [216]. Le nombre des dépressions psychotiques varie entre 16 et 54 % selon les études et la définition donnée.

L'efficacité de l'adjonction des neuroleptiques tient à l'antagonisme vis à vis des récepteurs dopaminergiques D₂ mais également sur les récepteurs 5-HT₂. La clozapine et la rispéridone qui possèdent un antagonisme 5-HT₂ post-synaptique ont été testées dans cette indication et ont montré leur efficacité. L'utilité de la clozapine s'est révélée intéressante dans les dépressions psychotiques mais également dans les troubles schizo-affectifs, les phases maniaques et les patients bipolaires. Les résultats sont encore disparates et aucune étude d'envergure n'a été menée sur la clozapine qui devra certainement trouver sa place dans les différentes pathologies, notamment neurologiques (maladie de Parkinson, chorée de Huntington et démence à corps de Lewy). La rispéridone possède un antagonisme D₂ et 5-HT₂ qui doit théoriquement convenir au traitement de la dépression psychotique. Il existe moins d'effets secondaires, une plus grande efficacité dans la combinaison rispéridone-antidépresseur, qui apparaît plus souple d'utilisation que la clozapine [228].

UTILITE DES NEUROLEPTIQUES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE				
Etudes	Nature	N	Résultats	Particularités
DAVIDSON 1977	unipolaires traités correctement par imipramine	35	65 % de réponse chez non délirants 21 % chez délirants	
NELSON 1978	Imipramine +perphénazine		réponse rapide	dépressions délirantes ne répondant pas ou peu avec l'antidépresseur seul
SPIKER 1985	association amitriptyline perfénazine	18	78 % d'efficacité	dépressifs résistants avec signes psychotiques
KAIYA 1990	sulpiride +antidépresseurs	28	sulpiride à faible dose plus efficace que l'association.	
ROTHSCHILD 1996	clozapine ou rispéridone + antidépresseurs		efficace	Diverses indications

(2) Les anxiolytiques :

L'association d'antidépresseurs et d'anxiolytiques est extrêmement fréquente. Il n'y aurait pas d'action pharmacologique spécifique des benzodiazépines avec les antidépresseurs. L'adjonction de ces molécules permet de traiter davantage la comorbidité anxieuse que de provoquer une stimulation du traitement. Il faut cependant faire une exception pour la buspirone qui semble effectivement capable de s'intégrer dans une stratégie d'augmentation [128]. Depuis l'arrivée de certains ISRS particulièrement actifs sur l'anxiété, le traitement par antidépresseurs en monothérapie dans les formes anxiodépressives serait à privilégier. En cas de trouble panique ou de TOC, associé à la dépression, les ISRS semblent les plus indiqués. L'alprazolam à forte posologie a montré son efficacité dans les troubles paniques et l'agoraphobie associée ou non à la dépression. Lors des troubles obsessionnels compulsifs, l'amélioration par les ISRS est indépendante de l'effet anti-obsessionnel et de l'effet antidépresseur. Il y a un risque à considérer que chaque symptôme relève d'un médicament. Il convient davantage de privilégier, lorsque cela est possible, la monothérapie [6].

2. LES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES :

a) L' électroconvulsivothérapie :

(1) Principes :

Malgré les nombreux travaux consacrés à ce sujet, le mécanisme intime de l'E.C.T. reste encore inconnu. A partir du modèle animal, on peut observer les mêmes modifications après électrochocs que ceux induits par l'administration d'agonistes dopaminergiques. Il existe aussi une augmentation des récepteurs 5-HT_{2A} dans le LCR chez l'homme. Pour la noradrénaline, une libération de norépinéphrine et une augmentation de l'activité tyrosine hydroxylase se produit. Il y a également une augmentation de la réactivité des récepteurs bêta adrénergiques et du nombre des récepteurs alpha 2 adrénergiques. D'autre part, l'activité électrique des neurones est modifiée, avec une augmentation du seuil de convulsions indiquant un effet anticonvulsivant de l'E.C.T. Il y aurait une action de l'E.C.T. liée à l'activité gaba et acétylcholine. L'E.C.T. aurait une influence sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et modifierait l'équilibre à ce niveau [219].

(2) Les indications :

INDICATIONS FORMELLES DE L'E.C.T. DANS LA DEPRESSION (D'APRES FINK 1993)	
• réponse rapide nécessaire (sévérité exceptionnelle, idéations, projets ou actes suicidaires) • assurance de la prise du traitement • intolérance au traitement médicamenteux • bonne réponse connue lors d'épisodes préalables • mélancolie délirante ou les autres formes cliniques de mélancolie • l'aggravation clinique sous traitement médicamenteux • les dépressions gravidiques • les pseudo démences dépressives • les dépressions organiques neurologiques (Pick, Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob, sclérose latérale amyotrophique, démence HIV)	

Pour Fink, l'E.C.T. est essentielle avant de pouvoir poser le diagnostic de la dépression résistante. Elle est rarement considérée comme un traitement de 2 ou 3^{ème} intention mais reste le traitement de dernier ressort. L'efficacité supérieure de l'E.C.T. par rapport aux tricycliques est connue depuis le milieu des années 60. Les études comparatives faites à l'époque rapportent des taux de réponse compris entre 70 et 80 % en première intention contre des résultats de 40 à 60 % pour l'imipramine. La pratique de l'E.C.T. est encore influencée par la mauvaise image qui lui est attachée. Sa réalisation depuis les années 60 sous anesthésie générale a limité le nombre d'accident. Le principal obstacle, selon Fink, reste le manque de praticiens formés à cette méthode. Sa disponibilité insuffisante et son accessibilité difficile lui fait souvent préférer les méthodes médicamenteuses [87;171].

(3) Efficacité et tolérance :

Le taux d'efficacité globale de l'E.C.T. devant un accès dépressif est de 80-90 % [152]. 60 % des dépressifs résistants sont répondeurs [171]. La résistance médicamenteuse antérieure dûment établie est prédictive de la mauvaise réponse et le taux de rechute plus important [219]. Certains facteurs de résistance à l'E.C.T. ont été repérés : des idées de référence, de dépersonnalisation, une tendance à l'impulsion, une durée de la maladie supérieure à un an, un âge inférieur à 25 ans, supérieur à 35 ans, l'existence de conflits conjugaux anciens [159;152]. L'association des tricycliques et de l'E.C.T est très peu documentée. La supériorité de l'association E.C.T. avec un antidépresseur reste à démontrer. Il s'agit aussi d'éviter certaines associations classiquement considérées comme susceptibles de réduire l'efficacité et

d'augmenter leur toxicité avec l'E.C.T. Il s'agit de l'association avec la réserpine et avec les IMAO. Dans l'association E.C.T.-lithium, une toxicité a été rapportée. Les benzodiazépines et le tryptophane diminueraient la durée de la crise [207].

En 1996, Shapira s'est intéressé aux caractéristiques physiologiques du seuil de convulsion dans la résistance au traitement par E.C.T.. L'idée que la non efficacité ou la non-réponse à l'E.C.T. pouvait venir des conditions de son application, l'a amené à rechercher les caractéristiques du seuil de convulsions en début et en fin de traitement. La variable de durée de la crise a été examinée. Le seuil de la crise ne prédit pas l'efficacité. L'augmentation de la durée et de l'intensité de la stimulation, par rapport au seuil, n'ont pas montré d'efficacité antidépressive supérieure [247].

b) La stimulation magnétique transcrânienne :

L'application d'un courant magnétique sur le cortex provoque des manifestations sensorielles comme des flashs de lumière et des phosphènes. Sur ce constat, il a été postulé que cette stimulation pourrait produire des effets sur le cortex. L'application d'un courant magnétique pulsé à une fréquence de 1 Hertz en regard du cortex moteur provoque des mouvements involontaires. En revanche, l'application de cette méthode sur un grand nombre de cas n'a pas montré la possibilité de stimuler la mémoire ou de produire des phénomènes psychologiques complexes (intuition ou hallucination). Sur un plan expérimental, l'application d'un champ magnétique sur des neurones permet de produire leur dépolarisation au-delà d'un certain seuil de stimulation. Son application dans les troubles de l'humeur a été imaginée et démontrée dans plusieurs études sur des petits échantillons en particulier comme alternative à l'électroconvulsivothérapie, dont la mise en place et la technique restent plus difficiles [95].

L'expérimentation animale a permis de repérer l'action similaire à l'E.C.T. sur les monoamines en particulier l'action sur les récepteurs bêta adrénergiques. Actuellement, l'hypothèse la plus probable est que la stimulation magnétique transcrânienne simple produit une excitation physiologique alors que la stimulation magnétique transcrânienne rythmée produit des effets d'inhibition. Les effets sont plus complexes puisque sur la région motrice et la région préfrontale, la stimulation magnétique transcrânienne rythmée produit plutôt une activation. Il existe là une augmentation de la perfusion et une hyper activation détectée par l'imagerie fonctionnelle. La question de la sûreté de cette méthode doit d'abord considérer que

l'application de l'électrode est déplaisante et que les stimulations d'intensité forte sont généralement douloureuses. A moyen terme, on recense en moyenne 5 à 20 % de céphalées. La complication immédiate est la provocation d'une crise d'épilepsie pendant la stimulation, ce qui reste un phénomène rare. Chez l'animal très peu de lésions cérébrales ont été recensées et les plus fréquentes étaient des lésions micro-vasculaires [269].

Actuellement, la méthode ainsi que les pratiques autour de la stimulation magnétique transcrânienne restent divergentes. Les zones d'application ne sont pas encore définies (vertex, région dorso-latéro-préfrontale corticale droite ou gauche ?). La fréquence, l'intensité ainsi que le nombre et la durée des séances ne sont pas encore bien définis. Les résultats sont pour l'instant disparates, mais les études disponibles actuellement suggèrent l'efficacité de la thérapie en particulier dans les dépressions résistantes. Il conviendra de préciser quelle est la méthode permettant d'obtenir les meilleurs résultats. George soutient que la stimulation magnétique transcrânienne représentera à l'avenir une alternative intéressante à l'électroconvulsivothérapie. Ceci est justifié par la simplicité de mise en œuvre de la méthode en particulier l'absence d'anesthésie générale. Jusqu'à ce jour aucune séquelle n'a pu être répertoriée. Comparativement à l'ECT qui a mis cinq décennies à trouver ses indications, il faudra un certain temps avant que cette méthode ne soit largement répandue [24;158].

c) Traitements par action sur les rythmes biologiques :

Partant du principe qu'il existe une hyper activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, c'est en particulier la réponse anormale à la stimulation à la TRH qui expliquerait une grande partie des dépressions résistantes. Cette anomalie est retrouvée chez 40 % des dépressifs et chez de nombreux dépressifs résistants. L'autre point de départ de cette méthode est l'étude de l'action de l'électroconvulsivothérapie. Bien que le mécanisme d'action de celle-ci reste incomplètement élucidé, il existe lors de la crise induite par l'électrochoc, une période de silence dans l'électrogénèse corticale. L'utilisation de drogues anesthésiques telle que l'isoflurane peut produire de tels effets. Cette période serait à la base des effets de la plupart des médicaments dits « tranquillisants » et permettrait une sorte de réinitialisation du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire. Dans une étude ouverte, l'efficacité de la narcothérapie par l'isoflurane obtient 80 % de réponse positive. L'étude montre que dans 9 cas, la réponse au test à la TSH est redevenue positive après 25 jours, suite à la série de narcose. Cette augmentation du taux de réponse correspondait significativement avec la baisse

concomitante du score à la HAMD. Il s'agit d'une conception originale qui n'a pas bénéficié de beaucoup d'études dans le cadre de la dépression résistante [135].

Selon Post, l'addition d'une photothérapie devrait être systématiquement envisagée en cas de résistance lorsque les patients présentent des rythmes circadiens très perturbés (réveils précoces, hypersomnie). L'administration d'une lumière de 5 lux en particulier l'après-midi permet souvent d'améliorer les scores aux échelles de la dépression. Dans les dépressions saisonnières, le traitement est basé sur la photothérapie, qui aurait la propriété de stimuler la sécrétion de mélatonine pinéale. Cette désynchronisation des rythmes biologiques est à l'origine de sécrétions anormales d'ACTH, de TSH et de prolactine mais également du cortisol et de la mélatonine dont les conséquences sur la dépression ont été entrevues [212].

La privation de sommeil peut constituer une méthode d'appoint devant l'échec à un traitement antidépresseur. Son application dans les stratégies d'augmentation doit être précoce et les résultats sont intéressants. D'autre part, elle n'empêche pas, en cas d'inefficacité, l'application des méthodes pharmacologiques [171].

d) La psychochirurgie :

Plusieurs interventions neurochirurgicales ont été proposées dans le traitement des troubles de l'humeur. Le traitement des troubles psychiatriques par la psychochirurgie existe depuis longtemps. La leucotomie limbique a été pratiquée dans les années 70 chez des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles anxieux majeurs et des dépressions résistantes. C'est dans le cas de la dépression que l'amélioration symptomatique a été la plus importante. Deux autres opérations ont été proposées, mais semblent moins efficaces. Il s'agit de la tractotomie subcaudale et la capsulotomie. L'avènement de nouvelles méthodes thérapeutiques a largement réduit l'importance de ces pratiques, dont la portée et les implications éthiques restent importantes. Son indication reste réservée aux cas sévères en dehors de toute ressource de la thérapeutique classique. Son utilisation s'adresse aux patients particulièrement handicapés par les troubles psychiatriques ayant fait la preuve de la totale inefficacité de tout autre traitement [45]. Concernant les troubles de l'humeur, plusieurs opérations existent qui ont profité des avancées technologiques de la chirurgie. La cingulotomie stéréotaxique semble particulièrement indiquée dans la dépression mélancolique avec des troubles anxieux importants. Cette intervention consiste en une section des fibres nerveuses

connectant le noyau thalamique et l'hippocampe. Il s'agit d'un carrefour du système limbique, où d'autres structures sont impliquées comme des noyaux amygdaliens, le nucleus accumbens, le septum et les noyaux du raphé. Cette zone intéresse particulièrement les projections des neurones sérotoninergiques. Les méthodes chirurgicales actuelles ne peuvent plus autoriser le geste à main levée et doivent être réalisées par la mise en place in situ, de substance radioactive ou encore par l'utilisation d'azote liquide. A l'avenir, certaines équipes expérimenteront des thérapies chirurgicales non invasives par voie endo-vasculaire [39].

Ballantin rapporte une série de 120 cas opérés par chirurgie stéréotaxique qui ont été étudiés sur 10 ans. L'opération a été proposée dans les troubles anxieux sévères, la dépression intraitable et les troubles douloureux. 19 patients ont retrouvé un fonctionnement normal, 30 patients avaient un fonctionnement normal avec le maintien d'un traitement médicamenteux ou psychothérapique, 28 patients étaient considérés comme améliorés mais avec tendance aux rechutes. 19 patients avaient eu un effet léger et la prise en charge pharmacologique et psychothérapique avait dû être poursuivie. Enfin, 22 patients n'ont eu aucune réponse avec une évolution vers la détérioration psychique. Les effets du traitement se produisent entre 2 et 24 mois après l'opération, et 95 % répondent en 6 mois. Les tests neuropsychologiques pratiqués après l'opération montrent une diminution des capacités de représentation visuelle. Dans la majorité des cas, les performances au test neuro-psychologique sont identiques avant et après l'opération. Il y aurait 40 % de séquelles neuro-affectives minimales. Le suicide constitue la complication la plus importante. Dans sa série de 120 patients, Ballantin a recensé 18 suicides.

**7 CRITERES D'INDICATION POUR LA PSYCHOCHIRURGIE DANS LA DEPRESSION RESISTANTE
(D'APRES BOUCKOMS 1991)**

- le diagnostic psychiatrique doit correspondre à celui d'épisode dépressif majeur,
- l'existence d'un handicap important (coté entre 5 et 7 dans le DSM),
- l'absence d'efficacité de la pharmacothérapie, de l'E.C.T. et des psychothérapies,
- l'obtention du consentement éclairé du patient,
- la réalisation de l'intervention dans un centre de neurochirurgie spécialisé
- l'existence de preuves historiques de la dépression et l'enregistrement de l'histoire familiale,
- l'absence de critères d'exclusion comme les psychoses délirantes, les troubles somatoformes, les troubles de la personnalité, l'abus de substances, l'existence d'une criminalité ou d'une coopération pauvre, l'existence d'un déficit neurologique, le refus du traitement.

B. LES THERAPEUTIQUES RELATIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES :

1. LA RELATION MEDECIN-MALADE ET CONTEXTE DE DEPRESSION RESISTANTE :

Une approche relationnelle spécifique des patients dépressifs résistants est nécessaire quel que soit le degré de résistance. Les échecs successifs au traitement renforcent l'idée d'une incurabilité et alimentent le pessimisme de la dépression. Une des premières approches au-delà de tout postulat théorique, va être d'installer une alliance et une collaboration avec le patient.

L'accueil et la prise en charge d'un patient dépressif résistant nécessitent beaucoup de diplomatie et de conviction, une grande patience ainsi que de la persuasion. Il faut faire admettre la poursuite d'un traitement, convaincre la famille et l'entourage de la nécessité du traitement et lutter contre la pensée dépressive qui, par définition, exacerbe le pessimisme. Ce positionnement particulier du médecin face au patient dépressif est exactement l'antithèse du mode relationnel d'un psychothérapeute. Un épisode dépressif franc traité correctement par des médicaments n'a pas besoin en soi de psychothérapie [71]. Les thérapies initiées lors de l'épisode sont très fréquemment suspendues dès la survenue de la rémission, le patient n'en voyant plus la nécessité. Le fonctionnement mental du déprimé ne lui permet souvent pas d'assumer une telle démarche. Il existe donc un aspect particulier dans la relation médecin-malade dans les cas de dépression. L'un des premiers problèmes va consister à faire admettre la nécessité d'une hospitalisation dans les cas de dépression moyenne à sévère ou lorsqu'il existe des idéations suicidaires. La mobilisation de l'entourage est souvent nécessaire. Ces contacts sont particulièrement précieux pour le recueil de l'information, afin d'aider au mieux le patient dans l'établissement d'un diagnostic précis, dont les éléments ne peuvent être donnés directement par le patient (hormis la clinique de la dépression). Le contact avec le médecin traitant est souvent d'une aide précieuse.

Il convient ensuite d'expliquer au malade et de présenter de façon suffisamment accessible, en quoi va consister la prescription médicamenteuse. Il semble préférable d'annoncer d'emblée la liste des effets secondaires les plus fréquents et les plus gênants, et de préparer le patient à leur éventuelle survenue. Des Lauriers suggère de parler en particulier des

effets indésirables traitables comme l'hypotension, le tremblement, la constipation et la sécheresse buccale et de signaler ceux dont la survenue peut occasionner des désagréments comme le ralentissement de l'accommodation oculaire, la frigidité chez les femmes et l'impuissance chez l'homme. Il est important d'insister sur ce dernier symptôme qui est souvent difficile à évoquer lors d'un moment dépressif mais qui peut sérieusement compromettre l'adhérence au traitement. La prise de poids est également un effet indésirable qu'il convient de préparer et d'anticiper. Presque tous les antidépresseurs peuvent se compliquer d'augmentation pondérale et on constate souvent une stimulation de l'appétit avec souvent un goût marqué pour les aliments sucrés [106].

La relation médecin-malade dans la prise en charge de la dépression consiste d'abord à organiser un cadre acceptable par le patient, pour que les thérapeutiques biologiques indispensables soient mises en place. Schématiquement, quatre types de réaction sont possibles vis à vis du traitement. Il existe des patients conscients, scrupuleux qui exécutent à la lettre la prescription. D'autres malades ont tendance, dès qu'ils vont mieux, à se croire guéris et arrêtent le traitement favorisant ainsi les rechutes rapides et augmentant le risque de résistance. Se rapprochent de ce type de comportement les patients qui, par crainte ou par préjugé, préfèrent de leur propre initiative prendre la moitié des doses prescrites. Une autre catégorie de patients reste attachée de façon anxieuse à leur traitement et retarde toujours la diminution et l'arrêt par crainte de la rechute. Enfin, il existe des patients phobiques à l'égard de toute thérapeutique [71].

Il y a un risque d'attribuer trop rapidement au trouble de la personnalité la frustration produite par la non-réponse au traitement, qui aurait tendance à faire percevoir le sujet dépressif comme une personnalité pathologique. Thase demande aux thérapeutes de ne pas abandonner la poursuite des traitements et de ne pas être envahis par ce désespoir du patient après plusieurs échecs thérapeutiques. Ce sentiment de désespoir chez le patient l'empêche d'investir tant les thérapies médicamenteuses que la relation médecin-malade. Il préconise pour cela de bien distinguer la symptomatologie dépressive, des troubles de la personnalité [262].

Dans le but de préciser la nature du vécu dépressif, Parizot en 1994, s'appuyant sur des notions développées par Balint, propose d'étudier la plainte dépressive. Au-delà des catégories nosographiques séparant dysthymie, personnalité dépressive et épisode dépressif majeur, la

plainte dépressive existe dans ces différents cas, avec des modulations qu'il convient de repérer. Tant dans la personnalité dépressive que dans la dysthymie, la plainte dépressive a, selon cet auteur, une dimension d'appel. Elle s'inscrit dans une tentative inadaptée mais réelle de dialogue avec l'autre. Ce n'est pas le cas dans la dépression majeure où l'effondrement du Moi existant dans la mélancolie ne peut contenir de plaintes dépressives. Il existe un continuum entre plainte dépressive et dépression. Elles sont minimales voire inexistantes dans la dépression sévère et moyenne, mais peuvent se faire entendre dans la dépression légère. Le rapport au matériel (espace, objet) est, comme le décrivait Freud, celui de la perte. La plainte dépressive est un discours centré sur la perte, le manque. Ce constat peut se transposer dans le rapport au temps qui est celui d'un temps arrêté, suspendu, hors du déroulement de la vie. Minkowski inspiré par Bergson parle d'un « malade du temps ». Sutter constate une perte de l'anticipation. C'est ce que Ricoeur retrouvera dans le discours du dépressif avec la perte de la narration. Il y a une perte de la capacité à relier le passé au futur, dans une forte adhésion au présent [199]. Il existe souvent à la sortie d'un état ou d'un épisode dépressif constitué, l'émergence d'une plainte dépressive, comme la possibilité de pouvoir à nouveau communiquer, mais de façon inadaptée. Cette interpellation, organisée autour de la plainte dépressive, qui a une valeur défensive. Elles peuvent s'adresser à quelqu'un, et sont un moyen de restaurer un lien à l'objet défaillant.

2. LES PSYCHOTHERAPIES :

Parmi les psychothérapies dans la dépression, certaines sont susceptibles d'être testées dans des études cliniques randomisées. Il s'agit des psychothérapies cognitives (Beck 1979), comportementales (Hersen en 1984), et interpersonnelles (Klerman 1984). Dans la dépression, ces thérapies ont prouvé une certaine validité, par leur action focale directe sur le stress, les aspects de la vie sociale, la pensée, les sentiments et la dépression elle-même. La plupart de ces psychothérapies cherchent à aider le patient en faisant en sorte que les symptômes dépressifs aient un minimum d'impact sur l'existence. Contrairement aux approches psychodynamiques, elles ne sont pas basées sur un face à face où le patient doit par la libre association, livrer certains aspects inconscients de sa pensée génératrice de la dépression. Ce sont des méthodes psycho-éducatives où le thérapeute livre, par l'observation et le travail avec le patient, certains aspects clefs de son fonctionnement pathologique. Il existe chez le patient dépressif une rigidité dans les croyances influençant sa pensée, ses réactions émotionnelles et son comportement. Il existe une inflation de ce type d'attitude engendrant une particulière

vulnérabilité. On peut constater un désinvestissement des activités habituelles qui, à la longue, vont disparaître par des processus d'extinction. On retrouve des attitudes d'évitement, une tendance à l'auto-accusation et à l'auto-punition et l'existence de bénéfices secondaires, avec l'investissement dans le rôle de malade. Ces thérapies n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure aux méthodes psychodynamiques plus difficilement évaluables [262].

SPECIFICITE DES PSYCHOTHERAPIES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE. (D'APRES THASE 1997)	
• Psychothérapies limitées à la phase aiguë • Individuellement ou en groupe • Modèle théorique cohérent • Elles sont psycho-éducationnelles • Centrées sur les problèmes spécifiques de la dépression • Elles sont basées sur l'établissement de cibles thérapeutiques • Thérapies actives et intenses • Possibilité de travail à domicile • Support manuel peut être utilisé.	

a) Les thérapies cognitivo-comportementalistes :

Les psychothérapies comportementales et cognitives ont bénéficié d'un essor depuis les années 80 aux Etats Unis. L'ensemble de ces méthodes ont pour caractéristique commune de proposer au patient des tâches actives et concrètes permettant de renforcer la réponse positive à des événements agréables. L'analyse fonctionnelle développe l'aptitude du patient à construire des stratégies contraires au système de pensée dépressive. Les travaux de Beck en 1963 ont développé l'idée qu'il existe un rôle prépondérant des contenus et des processus de pensée dans la psychopathologie des troubles affectifs. L'activation de certaines structures cognitives idiosyncrasiques (schèmes) vont dominer les processus de pensée et amener à des distorsions cognitives. Les techniques élaborées à partir de cette théorie visent à l'identification et à la correction de ces distorsions. Ce concept renverse les idées admises sur la dépression qui considère le trouble de l'humeur primaire, comme étant à l'origine des perturbations de la pensée. Ce point de vue a été nuancé par Beck qui reconnaît à la dépression des causes multifactorielles [29]. La thérapie cognitive est directive, structurée et de courte durée. Elle se focalise sur des problèmes actuels et vise le syndrome dépressif lui-même. Elle se divise en trois étapes :

- 1^{ère} étape : utilisation de techniques comportementales. Il s'agit d'augmenter l'activité du patient et de tester à travers des expériences la validité des jugements qu'il porte sur lui-même par différentes techniques : l'auto-évaluation ; l'assignation de tâches graduées ; la programmation d'activités ; la programmation d'activités plaisantes.
- Dans la deuxième étape, on utilise des techniques cognitives pour l'identification et l'évaluation critique des pensées automatiques. Il s'agit de repérer les thèmes dépressifs à contenu négatif et certaines erreurs systématiques des processus de pensée (inférence arbitraire, abstraction sélective, surgénéralisation, exagération).
- La troisième étape se focalise sur les structures cognitives idiosyncrasiques appelées schèmes ou "postulat silencieux" qui sont à la base de la cognition négative. Les schèmes fournissent des critères de sélection pour réguler la tension et guider des processus de traitement de l'information.

Une revue des différentes études, ayant testé l'efficacité des thérapies cognitivo-comportementalistes dans la dépression résistante, a été réalisée par Fava en 1997. Il note que jusqu'à présent, peu de travaux ont été consacrés à ce sujet, au travers d'études structurées. Il recense sept études dont les méthodes sont apparentées (thérapie cognitive ou psycho-éducative). Les résultats montrent globalement une amélioration des patients. Dans les cas de résistance, l'application des thérapies cognitivo-comportementalistes nécessite des aménagements. Les séances sont raccourcies mais plus fréquentes.

Cette méthode vise les symptômes de dépression et d'anxiété. Le traitement de l'anxiété participe largement à l'efficacité de la thérapeutique, puisqu'il s'agit souvent d'un symptôme clef, à l'origine de l'entretien du phénomène dépressif. Un fonctionnement cognitif résiduel est souvent apparenté à une forme de rémission partielle. L'application de ces stratégies cognitives peut contribuer à les diminuer. L'abandon d'un traitement médicamenteux, la persistance d'attitudes dysfonctionnelles, ou encore la notion de rechutes fréquentes, sont des facteurs de résistance et de chronicisation qui peuvent bénéficier des thérapies cognitives. Compte tenu des bons résultats obtenus dans les différentes études, Fava s'interroge sur la place des thérapeutiques cognitivo-comportementalistes dans la prise en charge des dépressions résistantes au traitement et sur l'éventuelle nécessité de l'application de telles thérapies avant de pouvoir parler de façon absolue de dépression résistante [79].

b) L'approche psychodynamique :

L'application de la psychothérapie dans la dépression ne répond pas à des schémas systématiques et coordonnées. Il faut principalement savoir si, indépendamment de la prescription de médicaments, un patient donné à un moment de son évolution, est accessible ou non à une intervention psychothérapique sur un mode défini. L'approche psychodynamique, qui consiste à faire prendre conscience au patient de certains mécanismes qui entretiennent le système dépressif, ne peut avoir à la phase aiguë de la maladie, que des buts limités. Vouloir entreprendre une telle psychothérapie avec des buts plus étendus se heurterait à des difficultés concrètes et comporte certains risques. La pratique de telles méthodes ne peut se concevoir dans les conditions de la cure classique, en tout cas pas d'emblée. Les entretiens préliminaires afin d'établir la structure de la personnalité (névrotique, limite, psychotique) sont rarement réalisables lors de l'épisode dépressif. En revanche, l'utilisation de la psychothérapie d'inspiration psychanalytique avec une attitude particulièrement active du thérapeute pourra être envisagée dans les dépressions avec traits névrotiques et sera basée sur le concept de l'interprétation des associations et du transfert. La psychothérapie d'inspiration analytique doit tenter de repérer :

- le lien entre le système dépressif et les événements récents ou passés,
- la recherche des bénéfices secondaires tirés de l'état dépressif (c'est un objectif délicat car le patient peut le percevoir comme une contestation de l'authenticité de sa dépression),
- le caractère de la jouissance sado-masochiste organisée (le patient perçoit souvent mal le conflit intra-psychique dans lequel il est pris et il peut être utile de lui renvoyer cet aspect de sa psychopathologie),
- l'aspect mégalomane de la position dépressive (le symptôme confère une toute puissance au patient qu'il est parfois bien difficile d'atteindre),
- l'identification à des personnes réelles ou fantasmatiques.

Le premier objectif de ce type de thérapie est d'aider le patient en état de dépression à se dégager du système de pensée dans lequel il se trouve enfermé. Le second objectif de tout travail psychothérapique est d'aider le patient à se dégager de sa vulnérabilité dépressive. Pour Widlöcher, trois types de traits s'apparentent à cette vulnérabilité : la dépendance affective, la surestimation narcissique de l'idéal de soi, le jeu sado-masochiste. Il existe en effet dans la dépression un sentiment d'abandon et une quête affective souvent liés à des carences affectives ou à des pertes. La surestimation narcissique provient d'une blessure de l'amour-propre et d'une sur dévalorisation au moindre échec. La composante sado-masochiste est liée à la défense de

l'identité du soi et se manifeste par des tendances auto et hétéro agressives. Il s'agit de traits liés à la dépression et non d'une organisation psychique. L'entreprise d'une psychothérapie d'inspiration psychanalytique, dans ce contexte, se fait aussi sur les traits de vulnérabilité induits par la dépression, qui dépendent seulement partiellement de la personnalité sous-jacente. Une fois l'humeur modifiée, la demande et l'investissement dans la psychothérapie se modifient. La survenue d'un accès dépressif au cours d'une psychothérapie est un cas de figure possible. Le thérapeute est souvent trop impliqué dans l'analyse des processus psychiques pour pleinement prendre la mesure de la dépression. Le traitement médicamenteux de la dépression ne doit en aucun cas s'opposer à la démarche psychothérapique et les traitements doivent poursuivre leurs objectifs en parallèle [279].

c) L'approche phénoménologique :

Basée sur les principes de la philosophie phénoménologique de Husserl, cette approche s'intéresse à la phénoménologie des choses, c'est-à-dire à la façon dont elle se présente sans a priori théorique. A partir de ce mode d'observation clinique, l'importance du philosophe Heidegger a fondé le deuxième grand support théorique de la psychiatrie phénoménologique qui s'intéresse au rapport de l'être au monde. Ayant intégré en partie les modalités psychothérapiques issues de la psychanalyse, la psychiatrie phénoménologique va se doter de méthodes psychothérapeutiques particulières appelées Dasein Analyse [25].

Le cortège théorique concernant la mélancolie dans l'approche phénoménologique est assez développé mais ne tient pas compte des autres formes de dépression. L'avantage de ces concepts permet d'envisager une articulation entre intervention psychothérapique ou un aménagement de la relation médecin-malade et la mise en place des thérapies biologiques qui, dans ce cadre, ne sont aucunement contradictoires. La connaissance du vécu et de l'identité de ces patients permet d'aménager, dans un premier temps, une relation médecin-malade qui évoluera au fil de la réponse thérapeutique, que celle-ci soit bonne ou mauvaise.

L'attachement à l'ordre est le fondement même du vécu et de l'être mélancolique. L'attachement à l'espace se manifestant par la fixité. Sur le plan temporel, c'est la répétition de l'identique qui donne une situation d'immuabilité. Sur le plan corporel, il s'agit d'un rapport immédiat, direct et d'une confusion entre le vécu corporel et le vécu des émotions. Sur le plan

du Moi, il s'agit d'une dynamique de la faute. Dans les rapports à autrui, il y a une continuité immédiate et une perte totale de distance avec l'autre, une incapacité à la solitude. Sur le plan de l'identité, il y a ce que Kraus appelle la sur identification au rôle. Elle se manifeste par une confusion entre l'identité du sujet et l'identité du rôle (identité professionnelle par exemple). Il s'agit de comportements hypernomiques, c'est-à-dire d'une hyper adhésion aux règles établies, témoignant dans cette période, d'une faiblesse du « je ». Azorin considère que toutes ces manifestations qui indiquent le rapport du mélancolique au monde, sont susceptibles de recevoir un traitement particulier et permettent au thérapeute de se positionner en face d'un patient, en lui permettant de poursuivre la communication et d'instaurer un mode relationnel.

Les antidépresseurs ou la sismothérapie ont pour effet de créer des conditions nécessaires sinon suffisantes pour la récupération d'un équilibre compromis par la dépression. Dans cette conception, les effets pharmacologiques et la réponse clinique sont dissociés. L'équilibre ne sera retrouvé, non du seul fait de l'action biologique, mais parce que les facteurs psychologiques, relationnels et environnementaux n'empêcheront plus l'organisme d'en tirer profit. Le rôle prépondérant de l'entourage familial doit être mesuré avec attention. Ces effets peuvent être pathogènes comme bienfaisants et doivent être contrôlés par le thérapeute. L'échec des traitements médicamenteux n'est pas nécessairement synonyme de l'absence de leur action. Il faudrait davantage considérer que le sujet profite d'un rétablissement corporel. Si la dépression peut être conçue comme une rupture d'équilibre jusqu'alors maintenu par l'organisme, on peut penser que les antidépresseurs établissent ou rétablissent les conditions nécessaires, sinon suffisantes, à la récupération de cet équilibre. L'action d'une prise en charge relationnelle doit s'associer à la chimiothérapie pour desserrer l'étau qui maintient le sujet dans l'état de dépression. Contrairement aux thérapies cognitives qui se basent sur des préceptes psycho-éducatifs, l'approche phénoménologique refuse de mettre le patient dans des conditions d'injonction de réussite qui risqueraient d'aggraver le tableau mélancolique et d'entretenir l'échec. Il souligne le danger de la psychologisation des états dépressifs qui peuvent dans certains cas amener le patient à s'enfermer dans son mode de fonctionnement [25;260;261].

d) l'approche environnementale :

La possibilité de psychothérapie de groupe ou d'une approche familiale, seraient bénéfiques, lorsque les déterminants psychosociaux et les bénéfices secondaires sont particulièrement nets dans la maladie [71]. Ce mode d'approche par psychothérapie de groupe et psychothérapie familiale a l'avantage de mobiliser l'entourage et d'assurer en cas de nouvelle dépression, le soutien et le relais nécessaire à la mise en place du traitement. Actuellement la prise en charge du patient dépressif sous estime le rôle favorable autant que défavorable de l'environnement social et familial qui mériterait davantage un travail spécifique.

Thase, en 1996, suggère que la thérapie de couple doit être systématiquement envisagée. La présence et les rapports du patient dépressif avec le conjoint doivent être minutieusement examinés. Dans un premier temps, la collaboration avec le conjoint peut aider à préciser des deuils en cours ou des pertes de statut que le patient ne peut élaborer spontanément. A un autre niveau, l'existence de conflit conjugal chronique alimente le pessimisme et rend la dépression résistante. Dans ces conditions, une thérapie de couple peut être une chance d'alléger les conditions de la résistance au traitement et d'engager le patient vers la guérison [265].

IV. Les orientations thérapeutiques dans la dépression résistante :

A. LES OBJECTIFS DE LA REEVALUATION CLINIQUE :

Les études rétrospectives de patients dépressifs résistants au traitement sont peu nombreuses, mais ont permis de mettre en évidence plusieurs notions essentielles. Leurs résultats montrent qu'il existe des données cliniques incontournables de par leur importance, comme par exemple l'existence d'un trouble bipolaire méconnu dans la dépression résistante. D'autres données sont moins fréquentes mais significativement associées à la résistance. L'étude clinique a mis en évidence que la résistance au traitement pouvait être reliée à certaines particularités de la maladie, du traitement, du patient ou encore de l'environnement. Tous ces éléments constituent l'identité de la dépression résistante et doivent être recherchés et précisés.

L'analyse rétrospective montre également l'importance essentielle de prendre en compte l'évolutivité de la dépression lorsqu'elle ne répond pas au traitement. La décroissance au cours du temps du nombre de résistants et l'impact de la durée de la maladie, lorsqu'elle persiste, nécessitent d'intégrer le facteur temporel. Le nombre, la durée, ainsi que la qualité des traitements déjà entrepris déterminent la profondeur de la résistance qui représente alors un des aspects de sa gravité.

1. PRECISER L'IDENTITE DES DEPRESSIONS RESISTANTES :

a) Les données rétrospectives :

Depuis la reconnaissance des pseudo résistances, liées à un traitement inadéquat, plusieurs faits cliniques ont émergé. En se basant sur les deux études statistiques disponibles et sur diverses publications, une proportion importante des non réponders est en réalité liée à la nature bipolaire du trouble de l'humeur. Parmi les autres diagnostics, l'existence d'un trouble psychotique (primaire ou secondaire à la dépression) représente une part importante de patients. Ces deux catégories de troubles ont l'avantage de pouvoir répondre à des thérapeutiques spécifiques. On peut donc espérer réduire sensiblement le nombre des dépressifs résistants en repérant ces deux situations cliniques. La différence observable entre les études disponibles sur le taux important de troubles bipolaires peut s'expliquer en partie par l'usage, presque exclusif en première intention, des antidépresseurs tricycliques avant l'apparition des ISRS. Ainsi

l'échec à un traitement tricyclique doit particulièrement faire rechercher une dépression psychotique, une dépression bipolaire non diagnostiquée ou une dépression atypique [266].

ETUDES CLINIQUES RETROSPECTIVES DE DEPRESSIFS RESISTANTS		
Éléments Cliniques	MAC EWAN et REMICK 1988	NELSEN et DUNNER 1995
Troubles unipolaires	42 %	61 %
Troubles bipolaires	45 %	18 %
Autres diagnostics	11 %	11%
Données spécifiques	60 % de rémission complète 18 % de rémission partielle 8 % de résistance absolue (dont : 4 troubles de la personnalité, 1 abus de substances, 1 non compliance active, 2 problèmes médicaux majeurs)	37 % de traitement inadéquat 20 % d'arrêt par effets secondaires 5 = nombre moyen de traitements essayés

Parmi les autres données cliniques établies, les troubles anxieux sont souvent présents dans les situations de résistance. Il s'agit de troubles anxieux caractérisés (troubles paniques ; phobies ; troubles obsessionnels compulsifs ; anxiété généralisée). Ces troubles sont le plus souvent primaire à la dépression et leur prise en charge spécifique améliore le trouble thymique. Le reste des situations cliniques liées à la résistance au traitement ne sont pas suffisamment homogènes et nombreuses pour permettre d'en dégager des groupes distincts. L'établissement du diagnostic doit tenir compte de la comorbidité de l'axe I et II non reconnue, tout comme les maladies médicales non diagnostiquées. A noter également la proportion proche de 50 % de troubles de la personnalité parmi les dépressifs résistants absolus [160]. Il existe dans bon nombre de cas, une comorbidité « secrète » qui contribue largement à la résistance. L'exemple de certains troubles obsessionnels compulsifs où d'idées proches du délire que le patient ne peut pas exprimer peuvent prendre le masque de la dépression. Là encore, l'importance du recueil des données est fondamental. Le fait de poser clairement la question d'idées délirantes ou de troubles particuliers ne peut qu'aider le patient à les révéler si cela est envisagé par son thérapeute [204].

Tant d'un point de vue nosographique de la dépression, que de celui des signes associés, un des risques importants, est celui de la méconnaissance d'un diagnostic. Une maladie médicale, une toxicomanie et un alcoolisme sont particulièrement difficile à mettre en évidence, et doivent toujours être recherchés avec soin.

b) Les différenciations possibles en fonction des éléments cliniques et biologiques :

Bien que les marqueurs biologiques aient suscité beaucoup d'espoir, ils n'ont pas pour l'instant conduit à des applications pratiques dans le traitement des patients, mais restent intéressants d'un point de vue théorique, pour une meilleure connaissance des modes d'action des antidépresseurs. Leur réalisation souvent difficile et leur spécificité relative rendent leur contribution minime dans les décisions thérapeutiques. Les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire, sont à ce jour, les indicateurs les plus fiables et les plus simples à mettre en œuvre [15]. Les indicateurs électrophysiologiques comme le raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal sont suffisamment sensibles et spécifiques pour être considérés comme un marqueur assez satisfaisant des syndromes dépressifs endogènes. La pratique d'un enregistrement polygraphique du sommeil à partir du 2^e jour après le début du traitement par tricycliques permet de prédire l'efficacité clinique future du traitement si la latence d'apparition et l'intensité du sommeil paradoxal sont normalisés.

En revanche, les indicateurs cliniques ont une utilité pratique certaine, puisqu'ils permettent de tenir compte de certaines formes cliniques et de certaines formes symptomatiques, permettant un ajustement thérapeutique. Ceci a l'avantage d'éviter au maximum le maintien d'un traitement inefficace, à l'origine de résistance. C'est également un moyen d'approche plus fin qui permet, dans les situations de dépression persistante, de rechercher plus précisément les marqueurs de la résistance et d'en tenir compte afin d'orienter les investigations [223].

LES FACTEURS CLINIQUES DE RESISTANCE LIES A DES VARIABLES DU PATIENT [139;48;241;242]
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• âge > 50 ans,• le sexe féminin,• la dépression unipolaire,• l'existence de signes psychotiques,• une personnalité prémorbide névrotique,• un passé de dysfonctionnement thyroïdien,• une disposition familiale à un trouble affectif,• de multiples pertes et événements socioculturels. |
|--|

La possibilité d'établir une prédictibilité possible des états de résistance au traitement a été étudiée. Certains signes sont plus particulièrement associés à la résistance au traitement. En 1994, Nelson, dans une analyse par régression multiple, retient 4 éléments cliniques: l'existence

d'un trouble de la personnalité, les échecs antérieurs, l'existence de signes proches de la psychose et l'âge inférieur à 35 ans. Il existe une corrélation positive entre l'association de ces 4 signes avec un taux de réponse inférieur à 25 %. S'il n'existe qu'un seul signe, la réponse au traitement est alors proche de 91 % [179]. En réalité il s'agit, davantage de facteurs prédisposants que de facteurs prédictifs de la dépression résistante au traitement [48]. L'absence de tous facteurs ou indicateurs de résistance est possible et doit faire évoquer le caractère endogène et bipolaire du trouble.

La prise en compte de l'âge du patient supérieur à 50 ans doit faire penser à certaines pathologies somatiques : les formes précoces de démence type Alzheimer, la maladie de Parkinson en particulier dans sa forme débutante et toutes les atteintes vasculaires du système nerveux central. Au delà du bilan clinique et biologique visant à éliminer une pathologie somatique, les investigations poussées des grands axes endocriniens représentent une étape importante. Les dosages biologiques de routine doivent être faits pour les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes. Les tests dynamiques de stimulation à la TRH et à la CRH doivent être également réalisés. Pour les femmes présentant une dépression résistante, un bilan hormonal complet doit être réalisé quel que soit leur âge. La carence oestrogénique, si elle est mise en évidence peut bénéficier d'un traitement simple et faire évoluer favorablement une situation de résistance.

L'existence d'un trouble de la personnalité de type névrotique est significativement plus présent dans le groupe des dépressions chroniques. Ces constatations sont en faveur d'un traitement précoce et associé de la dépression et du trouble de la personnalité [277;115]. Pour évaluer un trouble de la personnalité associé, l'approche la plus réaliste consiste à recueillir des données parmi l'entourage du patient (ses parents, des enfants adultes ou le conjoint). Cette méthode a l'avantage de réduire les distorsions dues à la dépression mais peut être une source potentielle de biais. Elle permet de repérer des éléments du contexte psychosocial susceptibles d'entretenir l'épisode dépressif, dont le patient ne peut parler en raison de ses affects. La mobilisation de l'entourage doit rester prudente et acceptable pour le patient. [265].

c) Les mécanismes de résistance :

Le concept de résistance par inadéquation a évolué au cours des dernières années. Après les mises au point nécessaires sur les doses et les durées adéquates, la prise en compte du profil

clinique est entrée dans la définition. La notion de traitement préférentiel pour la dépression et pour la dépression résistante s'est affirmée. Des conduites de plus en plus précises apparaissent. La prise en compte des signes associés mais également le traitement de la comorbidité font désormais partie du traitement adéquat. De plus, depuis la validation des techniques psychothérapiques, plusieurs auteurs se sont interrogés sur la nécessité de l'application de ces traitements pour pouvoir parler de résistance [266].

La résistance par obstacle n'est pas un terme classiquement employé pour décrire les mécanismes de résistance. Pourtant, tout au long des étapes thérapeutiques, un certain nombre de facteurs, d'événements ou de conditions vont faire obstacle à l'efficacité des thérapeutiques. Sur le plan pharmacologique, plusieurs ordres de problèmes ou d'événements peuvent survenir et empêcher un médicament antidépresseur d'atteindre son but (défaut d'absorption, induction enzymatique, fixation protéique, etc.). L'interaction médicamenteuse, la présence d'une maladie somatique ou une situation psychosociale particulière, peuvent empêcher le médicament de produire son effet, en maintenant les conditions de la dépression. La dépression en elle-même peut produire des conditions physiopathologiques comme l'hypercorticisme relatif qui est un obstacle à l'action des antidépresseurs. Un traitement peut ne pas produire son effet parce qu'il n'a pas atteint sa cible ou parce que son effet a été tellement atténué qu'il passe inaperçu. La résistance au traitement pharmacologique se distingue des patients résistants au processus thérapeutique. Ceci est particulièrement le cas lorsqu'il existe un trouble de la personnalité. Une interaction complexe personne-environnement va produire une résistance, dans le sens psychodynamique du terme, c'est-à-dire comme un mécanisme de défense contre le processus thérapeutique. Il s'agit ici de l'incapacité à pouvoir simplement accepter une relation thérapeutique. Dans ce cas, la dépression se trouve être une morbidité difficilement accessible au traitement en raison d'une personnalité y faisant obstacle.

La résistance induite se caractérise par une moindre sensibilité aux effets des antidépresseurs. Certaines données cliniques sont en faveur de cela. Une durée longue avant l'instauration du traitement, mais également le nombre de traitements appliqués sont des contextes de moindre réponse. Le modèle de la sensibilisation acquise développé par Post, permet de comprendre la baisse de l'efficacité des traitements par modification des conditions neurophysiologiques. Les traces neuroanatomiques décelables en imagerie cérébrale montrent des pertes neuronales présentes dans la dépression prolongée parmi les structures impliquées

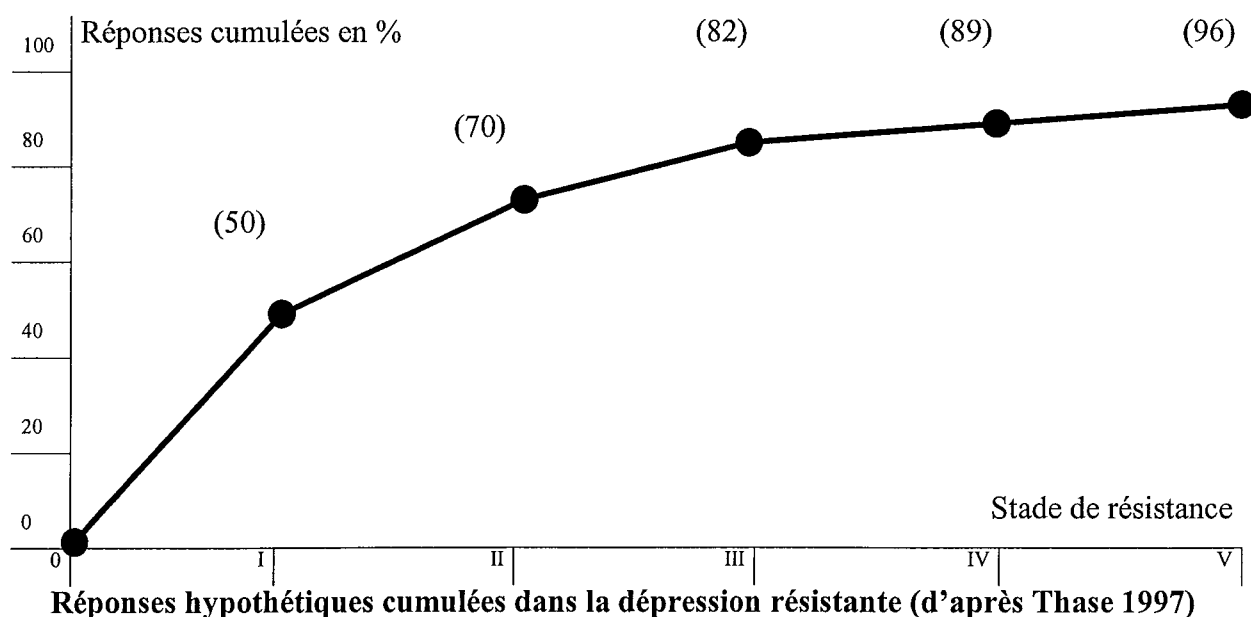
dans la régulation de l'humeur. Ces modifications peuvent expliquer l'efficacité moins importante des traitements sur des structures altérées. Sur le plan pharmacologique, les médicaments eux-mêmes ont des propriétés antagonistes. Ils peuvent induire une résistance en limitant par eux-mêmes leur propre action.

L'existence de la résistance intrinsèque, c'est à dire d'une forme de dépression qui n'aurait pour le moment aucun traitement adéquat en raison de caractéristiques très spécifiques, a été posée par plusieurs auteurs [12;263]. Il n'y a actuellement aucun argument pour différencier ce type de dépression.

2. ETABLIR L'EVOLUTIVITE ET LA GRAVITE DE LA RESISTANCE:

a) Evolutivité et degré de résistance :

La classification proposée par Thase en 1995 compte 5 degrés de résistance. Son utilisation a retenu l'intérêt de plusieurs auteurs qui en ont fait usage dans leurs études cliniques. Elle a l'avantage de la clarté et permet d'inclure des patients qui n'ont pas nécessairement suivi la progression de cette gradation. En 1997, Thase a montré que statistiquement, chaque épreuve thérapeutique augmente la chance de rémission d'environ 50 %. La proportion de réponses soustraite en fonction des niveaux de traitement, montre un taux restant de 5 % de dépressifs résistants après le 5^{ème} degré. Il constate également que les patients présentant un épisode dépressif majeur et évoluant vers la chronicité n'ont, pour la plupart, pas bénéficié de stratégies adaptées sur les dépressions résistantes.



Avec le temps, le nombre et l'intensité des symptômes sont moins importants. En cas de non-réponse ou de réponse pauvre, l'évolution des troubles ne conserve pas le caractère aigu du début de l'épisode [159]. La symptomatologie tend à s'atténuer avec le temps. Le syndrome dépressif constitué fait place à un ensemble syndromique associant anxiété, irritabilité, asthénie, symptômes pseudo névrotiques fortement évocateurs d'un remaniement de la personnalité [234].

Au cours de l'évolution d'une dépression, il existe des variations temporelles de la symptomatologie. Au premier niveau de résistance (résistance relative), la symptomatologie a tendance à varier. Les idées suicidaires ne sont pas continuellement présentes et disparaissent au fur et à mesure. En revanche, l'anxiété se maintient souvent à un niveau important. Il existe à ce niveau de fréquentes variations dans l'intensité de la dépression. Il peut y avoir un caractère trompeur de la symptomatologie qui n'est pas uniforme. Concernant la dépression résistante « absolue », l'évolution se poursuit comme pour les dépressions résistantes relatives, mais c'est au niveau du discours que le changement le plus important est observable. Heimann observe un passage d'un caractère "émotionnel vital" à un mode plus verbal et relationnel dans l'évolution de ces dépressions. Ce changement qualitatif est important et retrouvé par d'autres auteurs. Il marque une différence dans les rapports interindividuels, et la mise en place de traits relativement constants faits de rigidité et de monotonie [111]. Cette évolution, si elle se produit, représente un moment propice pour mettre en place une psychothérapie spécifique.

b) Les éléments cliniques de gravité :

Les éléments cliniques de gravité des dépressions résistantes sont ceux de la dépression en général. Le premier indice de gravité est la présence d'idées suicidaires. Elles nécessitent une prise en charge adaptée avec tous les moyens de surveillance adéquats. L'intensité de la dépression, de par le nombre ou la profondeur des symptômes et l'absence totale de communication avec le patient, limitent les possibilités thérapeutiques et risquent d'enfermer le patient dans son syndrome dépressif. La présence de signes psychotiques et de signes de déréalisation doit être prise en compte au titre de la gravité. Le risque de passage à l'acte suicidaire est dans ce cas plus important.

L'absence totale de réponse thérapeutique et la durée longue de la maladie sont également des signes de gravité. Dans ce cas de figure, le patient risque de subir les conséquences de sa maladie et de se fixer dans un mode d'être dépressif peu propice à entreprendre une action thérapeutique.

c) Les indicateurs cliniques de la résistance et les objectifs thérapeutiques :

Les patients n'ont pas tous le même statut clinique, ni une histoire similaire concernant les traitements déjà reçus. La prise en charge d'un patient déjà traité par plusieurs molécules différentes, n'est pas identique à une dépression résistante relative, après un seul échec thérapeutique [183]. Est-ce que selon ce profil, les thérapeutiques appliquées doivent être plus ou moins intenses et modulées en fonction des facteurs de bon ou de mauvais pronostic ?

Pour la dépression résistante la durée et les conséquences de la maladie en elle-même, sont étroitement liés à la résistance et au passage à la chronicité. Un traitement pharmacologique précoce et intensif est souvent conseillé. Le remaniement cognitif et les réajustements des interactions sociales et familiales, liés à la répétition et à la prolongation des épisodes dépressifs, constituent une source importante d'auto-entretien de ces états pathologiques. L'intérêt des psychothérapies doit intégralement faire partie du traitement pour éviter cette évolution. Les thérapies cognitives et certaines thérapies familiales peuvent lutter contre la formation d'un cercle vicieux entretenant la pathologie [107].

La prise en charge des patients dépressifs résistants se fait souvent au terme de plusieurs étapes thérapeutiques. Il s'agit, la plupart du temps, de donner un nouveau départ à la prise en charge. Comme le souligne Bourgeois, il convient d'éviter l'écueil du nihilisme thérapeutique en se retranchant derrière des arguments tels que la dépression serait "le choix du patient" [41;265]. En 1990, Amsterdam préconise, à l'instar de certaines pratiques d'oncologie, de tenir compte des éléments prédictifs de la sévérité du cancer pour appliquer des thérapeutiques agressives. La sévérité, la nature clinique, le contexte psychosocial, et la comorbidité doivent donc rentrer en ligne de compte pour moduler l'application des différentes stratégies thérapeutiques. La plupart des auteurs s'accordent à dire que les guides et les algorithmes permettant de faire des choix ne sont qu'indicatifs et doivent tenir compte avant tout de l'état clinique du patient. La réponse thérapeutique doit être rationnelle et suivre autant que possible

les données connues des traitements afin d'éviter le risque de passage à l'acte thérapeutique (augmentation massive des doses, application de thérapie de choc en première intention) ou bien d'entériner un abandon thérapeutique implicite [12]. Pour les dépressions d'intensité moyenne, sans signes de gravité, avec une résistance relative, l'application d'une progression thérapeutique graduée est possible et souhaitable, et doit rester acceptable pour le patient.

3. FIXER LE CADRE THERAPEUTIQUE :

a) Les conditions d'hospitalisation :

En 1997, Thase note que les patients pris en charge en cas de dépression résistante sont le plus souvent des patients hospitalisés qui sont pris en charge par un psychiatre au terme de soins primaires et secondaires ayant échoués [264]. Allain note que le recours au psychiatre se fait dans les situations suivantes : incertitude du diagnostic de dépression ; dépression sévère avec signes de délire et risque de suicide ; trouble bipolaire ; comorbidité avec l'alcoolisme et trouble de la personnalité ; absence de franche réponse thérapeutique ; effets indésirables. En effet, comme Thase l'a montré, les patients traités pour une dépression résistante qui malheureusement évolue vers la dépression chronique, ne reflète pas tous les épisodes dépressifs majeurs qui, dans une large proportion, restent peu ou pas du tout traités.

L'importance de la sévérité de la dépression, de l'existence d'une comorbidité et de la durée de l'épisode (chronicisation), sont les trois paramètres essentiels avec lesquels la compliance thérapeutique va diminuer. La nécessité d'augmenter au maximum les doses, de réaliser des combinaisons ou des augmentations thérapeutiques, ainsi que le manque d'efficacité des traitements précédents sont autant de facteurs compromettant fortement l'adhérence au traitement. Il s'agit pour le thérapeute de garantir la prise des traitements et l'adhérence, ce qui nécessite souvent des stratégies adaptées qui tiennent compte de l'état clinique du patient, en particulier de sa comorbidité [253]. L'hospitalisation représente une étape importante, qui peut contribuer à induire le changement et augmenter les garanties que le traitement est pris.

b) La place de l'entourage :

Pour Kraus, le bénéfice de l'hospitalisation seule peut permettre à ces patients de les décharger des obligations qui pèsent sur eux et briser le cercle relationnel entretenant le phénomène dépressif. Cette nouvelle identité soulage la culpabilité du patient pour peu qu'il ne

se sente pas jugé dans son nouvel environnement [25]. La nécessité d'une intervention sociale et la possibilité d'un travail familial apparaît dans un second temps nécessaire en raison de toutes les conséquences sociales de la maladie [241].

c) La prise en charge relationnelle :

Les possibilités d'alliance thérapeutique varient considérablement d'une situation de dépression simple, à celle d'un contexte de résistance thérapeutique. Un support de soins rapprochés et le maintien de l'espoir sont deux paramètres indispensables pour poursuivre un traitement qui jusque-là n'a pas porté de résultat positif. Quel que soit le patient et le contexte, il convient d'intervenir de façon adaptée sur cinq facteurs : les caractéristiques du patient ; le cadre thérapeutique ; les caractéristiques du médicament ; la nature du trouble de l'humeur ; l'expérience du praticien. La tâche du psychiatre est alourdie par la nécessité de redonner espoir au patient dans les mesures thérapeutiques, mais également d'intégrer à la prise en charge des approches tant psychothérapiques que chimiothérapiques [82].

Une connaissance des effets thérapeutiques des psychothérapies et des chimiothérapies, est nécessaire. Il existe des effets spécifiques des antidépresseurs sur l'humeur, sur le tempo de l'activité idéique, sur la motricité, sur le langage ainsi que sur le rythme de sommeil. Inversement, la psychothérapie, lorsque la dimension transférentielle s'est installée, permet souvent de redonner une dynamique psychique et affective inhibée par la dépression [279]. La prise en charge des distorsions cognitives est sans doute le point le plus important de la relation médecin-malade dans la dépression résistante. La présence du médecin lorsqu'aucune thérapie n'a donné de résultat est très importante. La prise en charge de ce type de traitement implique un investissement particulièrement éprouvant du thérapeute qui doit non seulement supporter l'échec de ses traitements mais également poursuivre et relancer le processus thérapeutique [264]. Plusieurs attitudes ont été préconisées face au patient dépressif résistant :

- conserver une attitude optimiste, ne pas entrer dans les idées de désespoir du patient,
- établir un profil psychosocial (difficultés conjugales, relations professionnelles),
- se donner des buts raisonnables en particulier en début de thérapie,
- modifier certains aspects du mode de vie (prescription de quelques exercices physiques matinaux, hygiène de sommeil),
- large stimulation de l'adhérence au traitement (l'intervention d'un psychothérapeute non médical peut contribuer à travailler cet aspect),
- favoriser et augmenter les situations de réussite.

B. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES :

1. ELARGIR LA NOTION DE TRAITEMENT ADEQUAT :

a) Notion de traitement préférentiel :

Dans un certain nombre de cas de résistance, en particulier relative, certains antidépresseurs « préférentiels » pour la situation clinique peuvent se montrer efficaces. Le cas des dépressions saisonnières, répondant mal aux traitements pharmacologiques, réagissent favorablement à la photothérapie. L'existence d'une hypersomnie et d'une tendance à la surconsommation d'hydrates de carbone prédiraient une réponse positive à la photothérapie. Les dépressions marquées par l'impulsivité avec difficulté à différer les actes, l'existence de compulsion (kleptomanie, jeux pathologiques, achat pathologique, boulimie) ainsi que les symptômes d'agitation et d'anxiété répondaient globalement mieux aux antidépresseurs sérotoninergiques [223;132]. La notion de dépression atypique est très largement reprise par de nombreux auteurs dans la littérature récente (une hyperphagie, une hyper somnolence, la labilité émotionnelle, l'aggravation vespérale des troubles, une mauvaise tolérance au rejet et parfois associé des troubles paniques). Elle serait plus sensible aux IMAO [183].

Amsterdam et Hornig-Rohan considèrent eux aussi qu'une des principales causes de non-réponse au traitement est la non reconnaissance des sous-types de troubles de l'humeur. Ils mettent particulièrement en avant le grand nombre de dépressifs unipolaires récurrents dont les signes d'endogénicité ne sont pas connus ou passés inaperçus et qui sont en réalité des bipolaires non reconnus [12]. La carbamazépine peut donner des résultats intéressants dans ce cas. Ce traitement pourrait donc convenir à des patients potentiellement bipolaires n'ayant pas encore eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque mais ayant des arguments cliniques pouvant orienter le choix de la carbamazépine en cas de résistance aux antidépresseurs [214]. Lorsqu'un trouble bipolaire est suspecté devant un épisode dépressif majeur, il convient d'éviter les tricycliques, davantage susceptibles de provoquer des virages maniaques, et de leur préférer les IMAO [204].

La dépression délirante répond positivement à l'association neuroleptiques-antidépresseurs. Le taux de réponses est encore supérieure avec l'électroconvulsivothérapie.

Ces aspects thérapeutiques indiqueraient un mécanisme biochimique sous-jacent spécifique. Ceci va dans le sens d'une spécificité des dépressions délirantes dont l'isolement catégoriel avait déjà été proposé pour le DSM IV [172].

Les dépressions brèves récurrentes, défendues par Angst comme sous-type clinique, et proche de la dysphorie hystéroïde de Liebowitz et Klein, répondraient mieux IMAO [17]. Elles sont également sensibles à des petites doses de neuroleptiques et à l'adjonction de lithium.

Ces constatations mettent en évidence l'importance de la reconnaissance des formes cliniques de dépression et de l'application de leur traitement préférentiel. On peut considérer ce point de vue comme une forme de prévention de la dépression résistante [234].

b) La prise en compte pharmacologique de la comorbidité :

Pour Thase en 1996, l'anxiété associée à la dépression, doit être prise en compte et traitée de façon adéquate. La négliger laisserait la porte ouverte à des conduites d'alcoolisation, de consommation de cannabis ou d'hyperphagie et pourrait compromettre l'issue du traitement. Pour lui, une certaine part de l'anxiété peut être traitée par des thérapeutiques de désensibilisation au stress. L'utilité de la relaxation et des modèles de gestion du stress peuvent être des appoints tout à fait intéressants pour combattre l'insomnie et l'anxiété [265]. Les ISRS sont plus indiqués dans la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété associée ainsi que l'alprazolam qui est plus efficace sur l'anxiété. Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'une cothérapie associant une approche pharmacologique et psychothérapie. Elle doit être précoce et privilégier les approches psychodynamiques et cognitivo-comportementales. Le traitement efficace des troubles anxieux améliore la compliance thérapeutique et la relation médecin-malade [268].

La prise en charge des patients dépressifs résistants avec une comorbidité d'abus de substances toxiques se heurte à l'évaluation de l'abus de substances qui est souvent mésestimée. Qu'il s'agisse d'alcool, de médicaments ou de drogues illicites, la connaissance réelle de la comorbidité peut modifier l'évolution de la dépression. Dans tous les cas, une détoxication du patient est nécessaire et pour se faire, seul un maintien au long cours en hospitalisation pour

garantir l'abstinence permet d'avoir la certitude nécessaire à cette prise en charge. Lorsque l'abstinence est obtenue, la persistance du syndrome dépressif malgré le traitement doit conduire à mettre en place d'autres épreuves thérapeutiques comme pour les dépressions résistantes, en dehors de problèmes d'alcool. L'utilisation des antidépresseurs doit évidemment tenir de l'état physique du patient, en particulier de l'insuffisance hépatique relative chez l'alcoolique. L'utilisation des benzodiazépines doit être autant que possible évitée [194].

Certains traitements pharmacologiques sont préférables en fonction des troubles de la personnalité associés à la dépression résistante. Pour les patients présentant un trouble du cluster C, en particulier les jeunes femmes dépressives, il convient d'éviter les traitements avec effets secondaires anti-histaminiques et anti-cholinergiques. Les ISRS sont plus appropriés et en cas d'échec d'un premier sérotoninergique, un IMAO en seconde intention est préférable. L'existence d'une anxiété, souvent présente avec ce type de personnalité, doit faire préférer les traitements anxiolytiques non benzodiazépiniques en raison de la propension de ces patients à développer des dépendances au traitement. La buspirone est plus appropriée.

Parmi les patients du cluster B, l'utilisation précoce des thymo-régulateurs, seuls ou combinés avec les antidépresseurs, en cas de labilité de l'humeur a un intérêt thérapeutique établi. Ils auraient une action stabilisatrice directe sur la personnalité et permettraient de traiter les troubles bipolaires non diagnostiqués. L'utilisation des tricycliques est déconseillée au profit des IMAO en raison de la comorbidité des personnalités borderlines avec les dépressions atypiques [60]. Les patients du cluster B peuvent présenter des difficultés de prise en charge importante. Le problème de non compliance et d'attitude provocatrice inclus dans un comportement global sociopathique, rend le travail thérapeutique difficile. Le rappel à la loi et la fixation de limites claires doit être particulièrement prise en compte chez ces patients. Concernant la comorbidité du cluster A, l'utilisation de neuroleptiques doit être prudente sans être toutefois laissée de côté. Il a été établi que l'utilisation de faibles doses de neuroleptiques amélioreraient significativement les états dépressifs de ces patients. La poursuite de ces traitements en dehors de la phase aiguë est souvent difficile à faire accepter [121].

c) Agir sur les facteurs organiques de résistance :

L'élimination rigoureuse des facteurs de résistance organique doit être réalisée avant d'aborder le traitement proprement dit. Les différents aspects de la dépression résistante ayant une comorbidité somatique nécessitent certaines précautions dans la conduite des traitements.

Dans le cas du diabète, le traitement de première intention est représenté par les ISRS en raison de leur influence minime sur les taux de glycémie. Les IMAO ont des effets nocifs sur la régulation glycémique. Les tricycliques peuvent être prescrits en seconde intention bien qu'ils puissent induire des hyperglycémies et augmenter artificiellement le taux de l'hémoglobine glycosylée. D'autre part, la tendance à la surconsommation d'hydrate de carbone et la prise de poids avec les tricycliques peuvent être gênantes chez un patient diabétique. La prescription des tricycliques peut en revanche s'avérer bénéfique chez des patients présentant des neuropathies diabétiques [89].

Chez les patients présentant des maladies cardio-vasculaires, les ISRS ainsi que le bupropion sont des traitements de première intention dans la mesure où bon nombre d'antidépresseurs présentent des effets cardio-vasculaires. L'E.C.T. a montré son efficacité et sa très bonne tolérance même chez des patients gravement cardiaques. Chez les malades rénaux en particulier avec une diminution de la clairance de la créatinine, la fluoxétine doit être proposée en première intention, les tricycliques sont à manier avec prudence et si possible avec une surveillance de la concentration des taux sériques. L'électroconvulsivothérapie reste une excellente méthode chez des patients difficilement équilibrables par le traitement oral. Chez les patients atteints du SIDA, l'alternative par les psychostimulants a montré des effets intéressants en particulier dans les formes débutantes d'encéphalopathie HIV. Pour les patients atteints de la fonction hépatique, la sertraline représente un médicament de choix en première intention en raison de son élimination exclusivement rénale. En seconde intention, les agents hétérocycliques (maprotiline, amoxapine) peuvent être utiles. Dans le cas d'atteinte respiratoire, les ISRS sont indiqués en association avec la buspironne en cas d'anxiété. Les antidépresseurs tricycliques sont à éviter chez les patients asthmatiques, bronchiteux chroniques. La fluvoxamine a montré une interaction médicamenteuse avec la théophylline.

Dans le cas de maladies neurologiques, les traitements doivent tenir compte de la pathologie sous jacente et si possible posséder des propriétés susceptibles de corriger la

comorbidité neurologique comme avec le bupropion dans la maladie de Parkinson. Il convient d'éviter les médicaments diminuant le seuil critique comme les tricycliques, les IMAO mais également les hétérocycliques. L'utilisation de certains thymo-régulateurs peut s'avérer utile du fait de leur propriété anticonvulsivante. L'E.C.T. doit être évitée en cas de problème neuro-anatomique sous jacent.

Chez les patients présentant une pathologie maligne, les antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques sont préconisés en première intention. Ces molécules sont les mieux documentées dans la dépression avec comorbidité cancéreuse. L'alprazolam a été étudié et a montré son efficacité dans l'anxiété dans ce contexte. L'intérêt des psychostimulants a été mis en évidence en cas d'altération de l'état général et peuvent se montrer efficace en seconde intention. Enfin, l'E.C.T. reste une solution alternative en cas d'atteinte multi-viscérale. Les interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies anticancéreuses doivent être minutieusement envisagées. Par exemple, un médicament comme le tamoxifène dans le cancer du sein est susceptible de réduire sensiblement le niveau sérique des tricycliques.

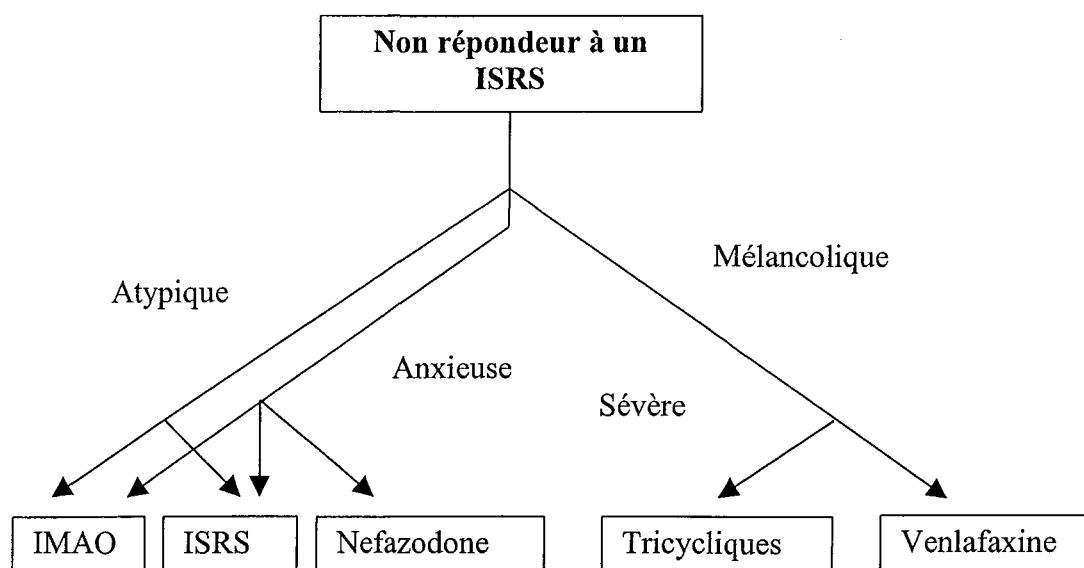
2. CHOISIR UNE ALTERNATIVE MEDICAMENTEUSE APRES REEVALUATION CLINIQUE :

a) Choisir un antidépresseur :

Le premier antidépresseur administré dans une dépression se fait sur des critères symptomatiques et de tolérance du traitement. Les caractéristiques cliniques ou l'établissement d'un diagnostic d'une maladie dépressive ne seront pris en compte qu'en cas de résistance au traitement ou bien d'évolution évidente vers un certain type clinique (bipolarisation ; trouble psychotique ; morbidité médicale) [33]. En 1996, Amsterdam note que l'approche thérapeutique des dépressions résistantes était faite de façon hasardeuse et qu'aucun guide d'orientation thérapeutique précis n'avait été établi. Avant 1988, l'usage des tricycliques étant très répandu, ils étaient considérés comme les traitements antidépresseurs de choix. Jusque là, l'alternative thérapeutique en cas d'échec était fréquemment un autre antidépresseur tricyclique ayant un profil pharmacologique différent du traitement initial ayant échoué. Depuis l'arrivée des ISRS, cette stratégie a été abandonnée [12].

Actuellement, la plupart des patients débute leur traitement par un ISRS. Si celui-ci a échoué, les alternatives sont nombreuses. L'utilisation d'un tricyclique doit être considérée dans les cas de dépression sévère en particulier si le patient n'a aucun problème susceptible d'interférer avec les effets secondaires. Le risque de passage suicidaire doit être considéré en raison du risque létal, en cas d'absorption massive de tricycliques. La désipramine et la nortriptyline sont les deux tricycliques qui ont été les plus étudiés en alternative après l'échec d'un ISRS. La prescription d'un IMAO après échec d'un ISRS est hasardeuse. Le *wash-out* nécessaire après l'arrêt de l'ISRS est de deux semaines pour la sertraline et la paroxétine et de cinq semaines pour la fluoxétine pour éviter l'apparition d'interaction médicamenteuse. L'alternative par le bupropion est à considérer en particulier lors des dépressions atypiques, cependant l'efficacité de ce *switch* n'est pas très bien décrite. La néfazodone peut être particulièrement intéressante pour les dépressions anxieuses. Elle possède également un effet positif sur le sommeil. Cependant, son utilisation après un ISRS comme la fluoxétine et la paroxétine risque d'augmenter par inhibition enzymatique, certains métabolites de la néfazodone pouvant paradoxalement augmenter l'anxiété et l'insomnie. La venlafaxine à haute dose paraît une bonne alternative qui peut éventuellement être modulée par la variation de la dose administrée. Certaines études suggèrent une efficacité supérieure de cette molécule aux ISRS dans la dépression sévère. Elle apparaît comme une bonne alternative. Un autre IRSNA, la mirtazapine qui possède un mécanisme sérotoninergique et noradrénergique a également une action alpha 2 antagoniste qui peut constituer un avantage dans les mécanismes de résistance [181].

CHOIX D'UN ANTIPEPRESSEUR APRES ECHEC AVEC UN ISRS (D'APRES NELSON 1997)



b) Quelle augmentation choisir ? :

(1) Généralités :

Parmi les méthodes exposées, ayant montré leur efficacité dans les stratégies d'augmentation, toutes n'ont pas le même intérêt. Leur sûreté d'emploi, qui dépend en partie du recul disponible de la méthode, mais aussi la facilité de mise en œuvre compte dans l'ordre de préférence de leur choix. Des arguments pharmacologiques rentrent également en ligne de compte. NELSON en 1998 a proposé de les ordonner en fonction de ces critères. Parmi les molécules actuellement utilisables en première intention pour les stratégies d'augmentation, Thase conseille le lithium, les hormones thyroïdiennes, le pindolol, la buspirone et les psychostimulants [262].

LISTE DES STRATEGIES D'AUGMENTATION (D'APRES NELSON 1998)

- lithium
- hormone thyroïdienne
- psychostimulant
- buspirone,
- pindolol
- tryptophane,
- tricyclique et IMAO
- ISRS et tricycliques
- ISRS et bupropion
- ISRS et rispéridone
- ISRS et alpha 2 antagoniste

Au-delà de l'intérêt théorique de chaque méthode, de nombreuses questions sur leur place respective ont été synthétisées par Sussman en 1998.

QUESTIONS CONCERNANT LES STRATEGIES D'AUGMENTATION (D'APRES SUSSMAN EN 1998)

- Est-il préférable de substituer un antidépresseur ou de potentialiser un traitement initial ?
 - Combien de traitements antidépresseurs doivent être essayés avant d'envisager une stratégie d'augmentation ?
 - Une fois débutée, l'augmentation doit être poursuivie pendant combien de temps ?
 - Quelle approche peut être utilisée avec la plus grande chance de succès ?
 - Est-ce que certaines combinaisons ont plus de chance d'être efficaces au début du traitement plutôt qu'à la fin et vice versa ?
- Est-ce que certaines caractéristiques cliniques peuvent prédire la réponse à certains traitements d'augmentation ?

A mi-chemin entre la conception des sous-types biochimiques de dépression et celle de l'homéostasie des neurotransmetteurs évoquée par Martin [169], Charney propose

pragmatiquement d'orienter les stratégies d'augmentation selon les hypothèses biochimiques et l'action préférentielle de certaines chimiothérapies. Dans le système sérotoninergique, l'action des ISRS, des IMAO et de certains autres antidépresseurs comme la miansérine montre une augmentation du taux de sérotonine dans la fente synaptique et des modulations importantes au niveau des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂. Ces facteurs, associés à un effet clinique antidépresseur montrent des possibilités d'augmentation de leur effet par adjonction du lithium, réputé pour augmenter la libération de la sérotonine.

Un autre groupe de patients dépressifs serait plus sensible aux antidépresseurs noradrénergiques en particulier dans le groupe des dépressions bipolaires. L'existence d'une régulation basse des récepteurs bêta adrénergiques n'a pas été complètement élucidée comme le montre l'efficacité paradoxale de la triiodothyronine qui précisément augmente et induit la présence des récepteurs bêta adrénergiques. L'action potentiellement dépressogène des bêta bloqueurs comme le propranolol qui réduit l'action de ces récepteurs rend leur compréhension difficile. Cependant, l'action particulière de la yohimbine, alpha₂ antagoniste en association avec les antidépresseurs serait susceptible d'augmenter l'efficacité des tricycliques. D'un point de vue pratique, il existe des arguments pour associer préférentiellement les molécules ayant un effet potentialisateur adrénergique avec les tricycliques [54].

Le nombre d'études d'augmentation après un échec avec les tricycliques est très nettement supérieur à celle après les ISRS. La stratégie d'augmentation par lithium a été celle qui a été le mieux documentée avec des études en double aveugle versus placebo. Mais il ne semble pas y avoir de différence entre l'augmentation par tricyclique ou ISRS dans les diverses études. [26].

(2) L'augmentation par combinaison d'antidépresseurs :

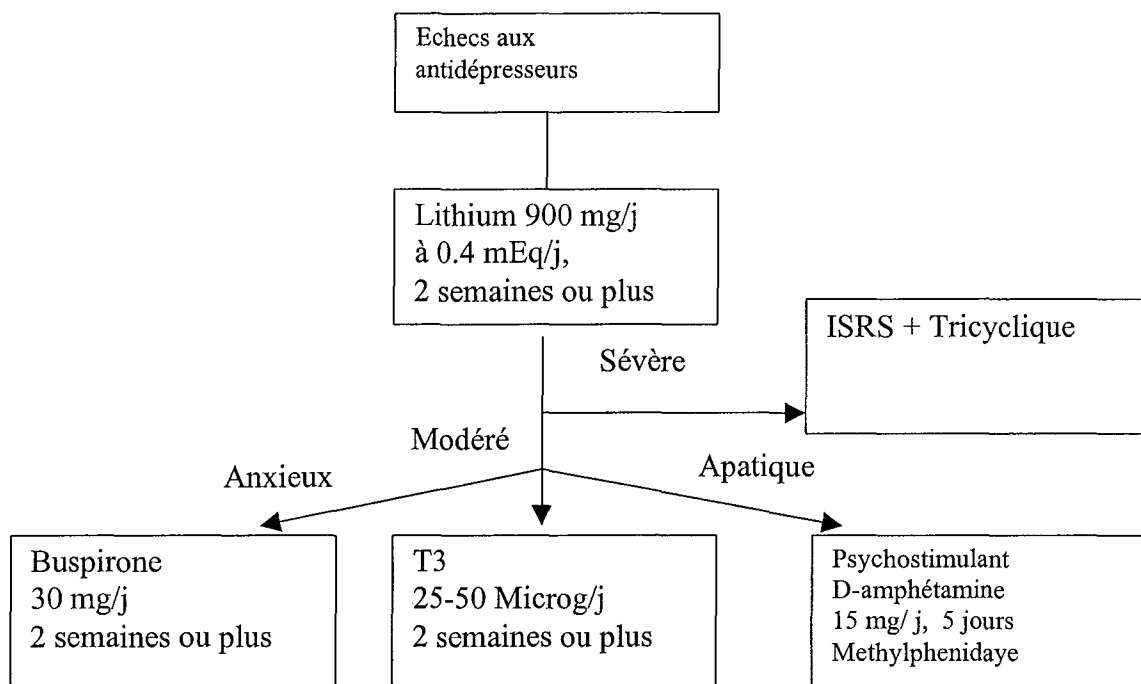
En 1997, Amsterdam rappelle qu'il est classique de proposer après un premier échec par tricycliques la substitution par un ISRS ou un IMAO. D'après lui, il serait plus efficace de proposer d'emblée l'association d'antidépresseurs. Parmi certains patients ayant échoué à un traitement par ISRS ou IMAO, l'association d'un tricyclique d'emblée a montré le nombre important d'effets secondaires ayant nécessité l'arrêt du traitement. L'association de la chlomipramine aux ISRS et aux IMAO doit rester prudente et n'a pas fait de preuve de son efficacité supérieure aux autres stratégies d'augmentation qui sont plus fiables de surcroît [11;259].

(3) Choisir parmi une méthode validée :

En terme de choix thérapeutique, l'augmentation par lithium doit se discuter avec l'augmentation par triiodothyronine et l'E.C.T. L'efficacité comparative entre les deux méthodes d'augmentation les plus expérimentées actuellement est peu documentée. L'augmentation par lithium a permis de traiter correctement des patients n'ayant pas répondu à l'augmentation par T3. Cela ne signifie pourtant pas que l'une des stratégies est plus efficace que l'autre. Dans d'autres études, des patients ne répondant pas à l'augmentation par lithium pouvaient répondre par celle avec la T3. Aucune différence n'a pu être établie entre l'efficacité des deux méthodes dans les quelques études comparatives disponibles [130]. La comparaison de l'efficacité de l'E.C.T. par rapport à l'augmentation par lithium a été testée par Dinan 1989 dans une étude randomisée sur 21 patients résistants aux tricycliques. L'utilisation de l'augmentation par lithium a montré les effets plus rapides mais les deux groupes montraient des résultats identiques après trois semaines. D'autre part, plusieurs études ont montré que l'augmentation par lithium pouvait être efficace en cas d'échec à l'E.C.T. [73].

Nelson considère que l'augmentation par lithium doit être la première à être mise en place compte tenu des nombreuses études et de l'efficacité prouvée de cette méthode. Elle a été testée sur environ tous les antidépresseurs et s'est montrée efficace avec une dose moyenne de 0,4 mEq/l. Deux semaines sont généralement nécessaires pour établir l'efficacité du traitement. De plus, les facteurs tels que le sexe, l'âge, la durée de la maladie, le nombre d'épisodes antérieurs, la sévérité du type de dépression (psychotique ou non psychotique) ne semblent pas avoir d'influence sur l'efficacité de cette stratégie [69]. Nelson propose, en cas d'échec de l'augmentation par lithium, de se baser sur des éléments symptomatiques pour proposer d'autres stratégies d'augmentation (voir schéma). En cas de dépression sévère l'association ISRS-tricycliques apparaît justifiée. Pour les dépressions modérées sans autre trouble, l'augmentation par T3 peut être choisie. Pour les dépressions modérées anxieuses, la buspirone est indiquée et pour les dépressions apathiques, l'augmentation par psychostimulant peut s'avérer utile [178].

ALGORITHME DE SELECTION DES STRATEGIES D'AUGMENTATION (D'APRES NELSON 1997)



c) Augmentation ou substitution ? :

Le choix entre les différentes stratégies est difficile. Considérant que l'efficacité des thérapies successives diminue avec le nombre d'échec, il apparaît crucial de choisir la thérapeutique la plus adaptée pour le patient. Une des questions de fond est de savoir s'il convient davantage de changer d'antidépresseur ou de mettre en place une stratégie d'augmentation.

Plusieurs avantages sont en faveur de la substitution. Tout d'abord, elle permet de garder le traitement le plus simple possible, facilitant ainsi la compliance et permettant d'attribuer plus simplement l'efficacité au traitement. La poursuite du traitement se trouve ainsi facilitée. La substitution est la méthode initiale la plus indiquée. Par rapport à une augmentation il y a un certain nombre d'argument en faveur de la substitution : le moindre risque d'interaction médicamenteuse ; les potentialités différentes des neurotransmetteurs pour le blocage de la recapture ; la limitation possible des effets secondaires par le choix d'une thérapeutique ; la possibilité de différents mécanismes d'action ; le moindre coût ; et une méthodologie

heuristiquement plus pure, puisque l'effet thérapeutique peut être attribué à la molécule prescrite [263].

Inversement, les stratégies d'augmentation permettent d'avoir un effet plus rapide, quelquefois en 48 heures. Il y a également un gain de temps puisque l'adjonction de la nouvelle molécule peut se faire tout de suite, alors que dans la substitution l'arrêt, du traitement précédent nécessite souvent des paliers, et dans certains cas un *wach-out* de plusieurs semaines. Pour les patients ayant une réponse partielle, l'augmentation permet de conserver le bénéfice initial de la molécule. Les stratégies d'augmentation peuvent aussi avoir des effets supplémentaires comme par exemple des effets anxiolytiques dans la buspirone.

Enfin, Nelson préconise en cas d'échec à un ISRS de tenter une stratégie d'augmentation qui, quelle que soit son efficacité, permet de donner une chance supplémentaire au patient d'obtenir une amélioration. Si le patient est amélioré et que le traitement précédent par ISRS était inefficace, la substitution pourra quand même se faire vers une autre molécule. Si le traitement par augmentation n'a pas amélioré le patient, il n'y aura pas eu de perte de chance pour lui. L'augmentation par lithium ou T3 permet de diminuer sensiblement le coût du traitement. En cas de dépression sévère, il faut obtenir une amélioration rapide du patient. La mise en place de telles options permet au clinicien de relancer le processus thérapeutique et de faciliter l'attente et la confiance dans le traitement [178;181].

d) La place de l'E.C.T. :

La méthode et le rang d'application de l'E.C.T. en fonction du degré de résistance restent encore flous. Faut-il par exemple, lors de la prescription de l'E.C.T. poursuivre le traitement médicamenteux qui n'a pas prouvé son efficacité ? L'E.C.T. doit-elle être appliquée précocement, compte tenu du pourcentage de succès diminuant avec le nombre d'échecs antérieurs aux autres méthodes thérapeutiques ?

L'E.C.T. a montré une efficacité bien supérieure dans la dépression psychotique par rapport à l'association tricyclique et neuroleptique. Chez les patients ayant échoué après une hospitalisation et l'administration d'un traitement par tricycliques et antipsychotiques bien conduit pendant cinq semaines, l'E.C.T. doit être particulièrement considéré [70].

Peu d'études ont été consacrées à comparer l'efficacité de l'E.C.T. et des nouveaux antidépresseurs comme les ISRS. En recensant les différentes données, les résultats ont démontré une efficacité supérieure tant dans l'amélioration clinique que dans la rapidité de la réponse avec l'E.C.T. Il existe environ un taux supérieur de 20 % en moyenne dans la réponse à l'E.C.T. plutôt qu'avec une autre stratégie thérapeutique [88]. Les patients ayant répondu à l'électroconvulsivothérapie, après échec aux traitements pharmacologiques ont approximativement 60 % de risque de rechuter dans l'année. Seuls 20 % des patients résistants au traitement pourront être améliorés par l'E.C.T. avec le maintien en rémission [219]. Ces données conduisent à penser qu'il est préférable de potentialiser un antidépresseur inefficace que de miser sur une méthode, certes rapidement efficace mais à court terme. Dans les dépressions résistantes d'intensité sévère, où un effet rapide est nécessaire, une augmentation par lithium peu produire des effets dans des délais comparables à ceux de l'E.C.T.. Elle reste cependant la méthode de choix en première intention dans tous les cas de contre-indication aux chimiothérapies.

e) La place de la psychothérapie :

L'indication d'une psychothérapie doit être confirmée au décours de l'accès et repose sur des critères autres que l'état dépressif lui-même. Les antidépresseurs ne constituent pas en eux-mêmes une gêne à la poursuite ou à l'initiation d'une psychothérapie. Il n'en est pas de même pour d'autres types de médicaments comme les anxiolytiques les neuroleptiques ou l'électroconvulsivothérapie qui modifient l'état attentionnel. L'E.C.T. peut induire des confusions dans lesquelles l'instauration d'un processus psychothérapique apparaît difficile [279].

Bien que la psychothérapie ait démontré son efficacité dans l'épisode dépressif majeur inaugural d'intensité moyenne par rapport à la chimiothérapie, il y a peu d'argument en faveur d'une efficacité de la psychothérapie seule au-delà du stade II de résistance. Cependant, la dépression résistante nécessite un haut degré de soutien psychothérapique, à cause de l'érosion du support psychosocial et risque d'aboutir à une situation de rupture thérapeutique. Le thérapeute doit gérer les frustrations occasionnées par l'échec thérapeutique. D'autant plus que les patients dépressifs sont particulièrement sensibles au désinvestissement du thérapeute qu'il recherche activement comme une preuve de leur incurabilité. Thase et Rush mettent en garde

contre des projections inconscientes sur la personne déprimée, envisagées comme isolées et sado-masochistes ayant pour unique motif de sa maladie les bénéfices qu'il a à manipuler le médecin. La mobilisation de l'entourage familial, la planification de tâches déterminées, l'identification de problèmes psychologiques précis, avec la mise en place de moyens d'actions à court terme, permettent de mettre à la portée du patient dépressif au long cours des moyens simples pour évoluer dans sa maladie. La collaboration avec les psychothérapeutes (en particulier cognitivo-comportementaliste) nécessite des thérapeutes qualifiés et compétents capables de supporter le poids de telles dépressions et d'éviter de rentrer dans un jeu de triangulation ou de clivage pathogène [262].

L'amélioration même partielle, ou insuffisante pour parler de rémission, doit être dans tous les cas un « marche pied » ou un « tremplin » pour la mise en route d'autres traitements. Psychothérapie et traitement psychosocial sont des compléments indispensables pour la réinsertion du sujet en dépression [42]. L'état dépressif ne saurait être confondu avec l'affect dépressif. Au cours de l'évolution des dépressions résistantes, un passage d'un mode relationnel de type endogène vital à un mode relationnel verbal est observé. L'engagement dans un processus psychothérapique peut se faire dès l'instant où le traitement antidépresseur a commencé à faire son effet [279].

3. LES LOGIQUES DECISIONNELLES DU TRAITEMENT DE LA DEPRESSION RESISTANTE :

a) Quand prendre les décisions thérapeutiques ? :

Quand augmenter le dosage ? Quand augmenter le traitement antidépresseur ou quand appliquer une substitution ? Voici autant de questions qui s'imposent lors de la prise en charge des dépressions résistantes.

La prise en compte du délai d'action pose plusieurs problèmes. Le délai moyen est au minimum de six semaines pour apprécier l'efficacité d'un traitement adéquat. Cependant, une inefficacité totale (absence de réponse relative précoce) semble liée à la qualité de la réponse ultérieure. Face à une absence totale de réponse précoce, quelle conduite à tenir adopter ? L'intérêt d'un délai d'action bref permet de réduire le risque suicidaire du patient, sa souffrance et le coût de la maladie. L'importance de l'évaluation à court terme de l'efficacité doit permettre d'établir l'imputabilité au traitement de l'amélioration clinique. Les situations de non-réponse

complète ou de réponse partielle mais faible doivent orienter et moduler ces choix. Sur les arguments de Quitkin, la non-réponse totale après 4 semaines prédit la non-réponse de l'antidépresseur. Il apparaît licite après 4 semaines, si le traitement n'a donné aucun effet, d'essayer la dose maximum. Nierenberg en 1995 retrouve une corrélation positive entre l'absence de réponse à 2 semaines et l'absence de réponse à 8 semaines de traitement. Cela confirme l'hypothèse qu'une absence de réponse précoce prédit fortement l'absence totale de réponse. L'amélioration partielle au bout de deux semaines de traitement est prédictive d'une bonne efficacité thérapeutique [223].

b) Les limites de la progression thérapeutique :

Le rapport bénéfice-risque dans l'escalade thérapeutique face à une dépression résistante doit être bien mesuré. Pour définir et entreprendre la prise en charge d'une dépression résistante, il convient d'adopter des stratégies thérapeutiques. L'utilisation systématique d'algorithmes décisionnels évite la confusion mais risque de produire une situation de « nihilisme thérapeutique » s'ils empêchent l'adaptation au cas particulier de chaque patient [183]. Thase s'interroge sur l'attitude adoptée quand aucun traitement n'a montré une quelconque efficacité. Pour lui, la contribution de l'approche psychothérapique est souveraine dans ce cas. Au-delà de l'espérance d'une réintégration vers un état idéal, l'objectif de ces thérapeutiques doit inclure l'idée d'aider le patient à faire le deuil de la perte d'un état de santé et l'acceptation, d'autre part de la maladie et de ses limitations. Ceci implique un lourd investissement mais paraît tout à fait nécessaire si l'on veut entretenir une dynamique thérapeutique dans ce contexte d'échecs [264].

Quelles place pour les méthodes efficaces mais non validées ? Parmi les stratégies d'augmentation expérimentales, les œstrogènes dont l'intérêt en péri-ménopause et en post-ménopause apparaît établi, reste à prouver dans des études statistiques. La testostérone possède de nombreux effets secondaires mais n'a pas prouvé son efficacité. La dexaméthasone devrait être probablement indiquée chez les patients ayant un test de suppression à la dexaméthasone négatif (idem pour le kétoconazole). Les agents dopaminergiques sont d'utilisation possible, mais leur efficacité reste à valider.

c) Les algorithmes décisionnels :

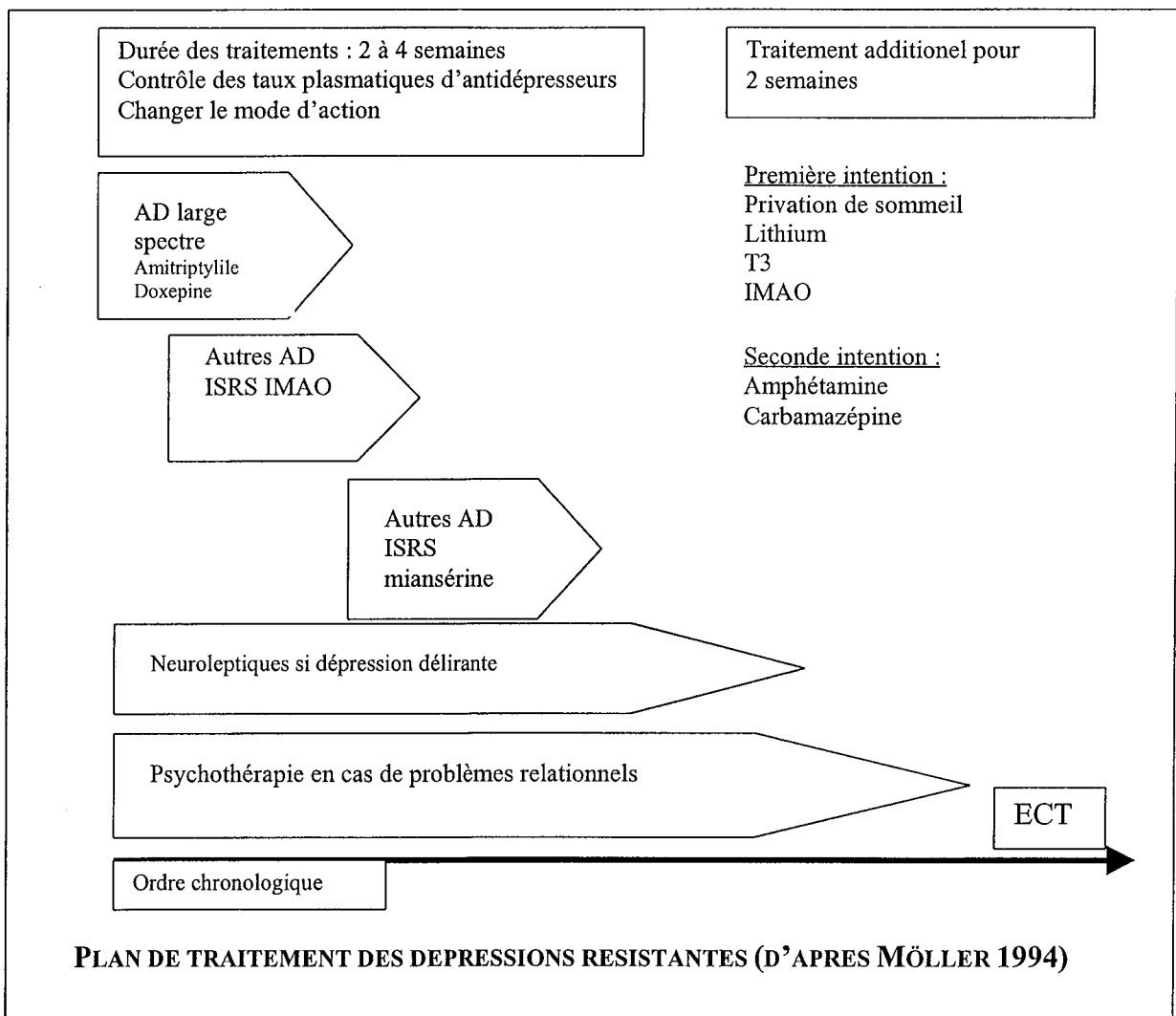
La mise en œuvre des modalités thérapeutiques de la dépression résistante, a été étudiée depuis de nombreuses années et certains auteurs ont proposé de rationaliser leur mise en œuvre dans des algorithmes décisionnels rationnels. Toutefois, certaines précautions théoriques doivent être évoquées d'emblée concernant cette méthode. Soit par leur difficulté de mise en œuvre (E.C.T.) soit par leur potentiel négatif en terme d'effets secondaires ou d'existence de risques théoriques, leur emploi n'est pas anodin. Comme le souligne Nierenberg en 1990, ces pratiques doivent toujours être considérées dans un rapport bénéfice/risque. D'autre part, et c'est sans doute là le point méthodologique le plus délicat de l'application de ces traitements, c'est l'absence de règles d'application tenant compte des diverses caractéristiques cliniques dans la dépression résistante qui est le principal obstacle à la généralisation de ces pratiques.

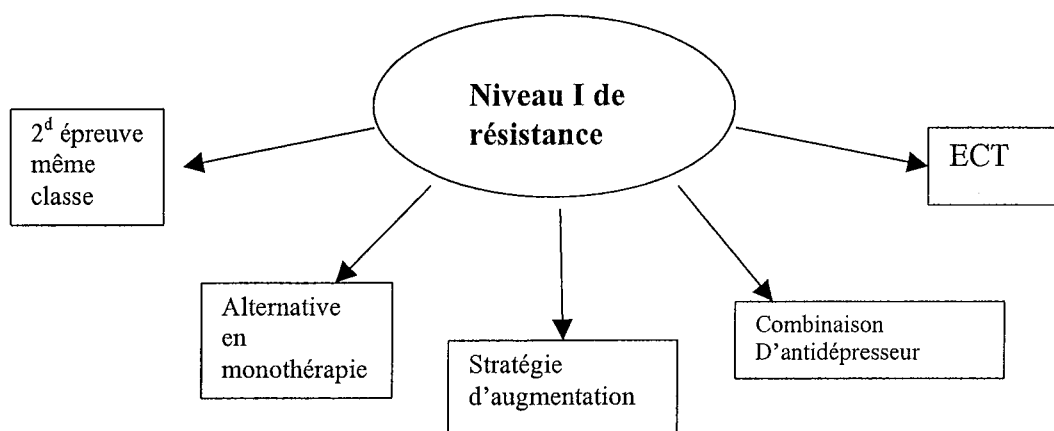
En 1990, Nierenberg et Amsterdam ont tracé les grandes lignes des stratégies thérapeutiques, synthétisées dans des algorithmes décisionnels. A cette époque, les traitements par ISRS étaient déjà disponibles mais les tricycliques étaient largement prescrits en première intention. Un premier échec à un traitement par tricycliques bien conduit ne justifie pas d'essayer un autre tricyclique comme ils le suggéraient à cette époque. Des études ont montré qu'en cas d'inefficacité à un tricyclique, que l'inefficacité aux autres tricycliques est peu probable. Le choix d'un IMAO en substitution peut s'avérer utile mais se butte à plusieurs obstacles. Dans le cas des IMAO de première génération, les prescripteurs craignent toujours les crises hypertensives liées aux erreurs de régime, la faiblesse de son efficacité dans les dépressions endogène, la crainte d'une confusion en raison des indications spécifiques des IMAO, et le peu de familiarité avec l'utilisation de ces traitements chez les cliniciens. Leur vision était rigide avec des représentations linéaires sans modulation possible en fonction de la clinique [184].

Guscott et Grof en 1991, ont eu une démarche différente en proposant une série de questions couvrant les principales étapes logiques du traitement. Elles sont destinées à guider le clinicien dans une démarche rationnelle en face d'une dépression résistante. Cette approche ne propose pas une définition de la dépression résistante et de son traitement, mais considère davantage la dépression résistante au traitement comme un espace de réflexion en plusieurs étapes, dont voici les principaux axes [105].

- Le diagnostic est-il correct ?
- Est-ce que le patient a reçu un traitement adéquat ?
- Quel outil d'évaluation clinique a été utilisé ?
- Comment l'évolution clinique a-t-elle été mesurée ?
- Est-ce qu'il y a coexistence d'un trouble psychiatrique ou médical pouvant interférer avec la réponse au traitement ?
- Enfin, est-ce qu'il y a des facteurs dans la clinique qui peuvent interférer avec le traitement ?

En 1994, Möller examine les différentes possibilités offertes en cas de résistance au traitement antidépresseur. Il propose d'établir une hiérarchie entre les différentes possibilités. Il a représenté son point de vue dans un schéma chronologique permettant d'intégrer à la fois le niveau de résistance et l'ordre des différentes stratégies. Il permet d'intégrer autant les psychothérapies que les pharmacothérapies et laisse large place à l'E.C.T.





**OPTIONS THERAPEUTIQUES POSSIBLES AU NIVEAU I DE RESISTANCE
(D'APRES THASE ET HOWLAND 1998)**

En 1997, Thase propose une vision par étape, où la succession des thérapeutiques est clairement inscrite. L'arrivée au stade III indique selon Thase et Rush la mise en place de stratégie d'augmentation. Dans l'ordre d'intérêt, il préconise : le lithium ; les hormones thyroïdiennes ; le pindolol ; la buspirone ; les antidépresseurs à spectre spécifique ; les neuroleptiques. En cas d'efficacité des stratégies d'augmentation, le traitement par IMAO devra être tenté, celui-ci est particulièrement indiqué du fait de son efficacité, mais également par le taux de bonne réponse obtenue sur les dépressions bipolaires. En cas d'échec de tous ces traitements, le passage au niveau IV de résistance indique de mettre en place l'E.C.T.. L'échec à l'E.C.T. fait entrer dans le niveau V de résistance. Quelques études ont montré que certaines molécules peuvent avoir encore un intérêt comme la venlafaxine et la clomipramine. A partir de ce niveau de résistance, les thérapies anecdotiques comme la déprivation de sommeil, les psychostimulants, la carbamazépine, les nouveaux antipsychotiques (clozapine, rispéridone) peuvent avoir un intérêt. Le cocktail de New Castle "New Castle cocktail" qui combine clomipramine, lithium et L-tryptophane a montré une certaine efficacité [262]. En 1998 Thase et Howland modulent le point de vue d'un algorithme décisionnel linéaire en insistant sur la nécessité d'appliquer un traitement préférentiel en fonction de la situation clinique (voir schéma). Ils notent également que les traitements alternatifs de première et de seconde intention ont évolué depuis qu'ils avaient pu montrer leur efficacité. Ainsi, le pindolol trouve d'après eux entièrement sa place dans les stratégies d'augmentation de première intention [266].

Conclusion

Le concept de dépression résistante au traitement a évolué au cours des vingt-cinq dernières années, en intégrant toutes les données nouvelles du traitement de la dépression. L'éclatement des ensembles nosographiques a permis de dégager de nouvelles formes cliniques, qui ont rendu plus complexe l'application des traitements de base. En posant la question « quels traitements pour quelle résistance ? », un important travail préalable a été nécessaire pour préciser l'identité de la dépression et donc de la dépression résistante. L'analyse des situations de résistance a fait émerger la notion de mécanisme de résistance tels que la résistance par inadéquation, par obstacle, et la résistance induite.

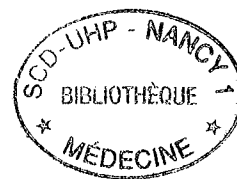
L'évolution récente dans ce domaine s'est particulièrement portée sur la nécessité d'élargir la notion de traitement adéquat. Initialement, ce terme était réservé à la dose et à la durée du traitement. La prise en compte des sous-types de dépression, de la comorbidité, et des facteurs de résistance, entrent désormais dans la définition du traitement adéquat. Cette ouverture concerne également les traitements qui doivent intégralement prendre en compte la comorbidité, mais aussi, intégrer dans les traitements les moyens non-pharmacologiques. L'élargissement du concept de traitement adéquat devrait permettre de réduire sensiblement le nombre des patients dépressifs résistants. Dans ces conditions, les traitements spécifiques de la dépression résistante pourront être réservés aux cas de résistance évoluée.

L'approche relationnelle dans le contexte de la dépression résistante peut s'appliquer selon trois modalités. Tout d'abord, les spécificités de la relation médecin-malade permettent la mise en place et le maintien d'un cadre de soin approprié. Ensuite, l'émergence de psychothérapies applicables spécifiquement aux dépressions résistantes, permet d'apporter des modulations sensibles dans la thérapeutique, jusqu'alors exclusivement médicamenteuse. Enfin, la prise en charge des troubles de la personnalité par la psychothérapie doit permettre d'atténuer ce facteur prépondérant de résistance.

Les nombreux problèmes méthodologiques inhérents à la question de la dépression résistante semblent avoir trouvé une résolution dans l'émergence de références communes, apparaissant de plus en plus dans les études récentes. La classification par niveau de résistance permet un langage commun, propice à une validation plus large des travaux entrepris sur le sujet.

L'avènement de thérapeutiques spécifiques et efficaces a renforcé la cohérence du concept de dépression résistante. La validation de plusieurs stratégies, dont les stratégies d'augmentation, offre des moyens thérapeutiques efficaces, devenus non négligeables pour traiter ces patients.

L'apparition de ces nouvelles données indiquent une approche résolument tournée vers la clinique. Désormais, des modulations thérapeutiques sont possibles, qui tiennent compte de l'évolutivité de la maladie et des éléments de gravité, et qui permettent dans de nombreux cas d'éviter pour ces patients l'évolution chronique de leur dépression.



Bibliographie :

1. ADLERSBERG S, TOREN P, MESTER R, REHAVI M, SKOLNICK P, WEIZMAN A
Verapamil is not an antidepressant in patients resistant to tricyclic antidepressants.
Clin Neuropharmacol 1994 Jun ; 17(3) : 294-297.
2. AKISKAL H. S.
Diagnostic subtypes of chronic-resistant depression.
In FEIGHNER J.P., BOYER W.F. eds., Diagnostic in depression. Perspectives in psychiatry, vol.2. Chichester: Wiley. 1991.
3. AKISKAL H. S., ROSENTHAL R.H. ET AL.
Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic and secondary depressions.
Arch Gen Psychiatry 1979 ; 36 : 635-643.
4. AKISKAL H.S.
Dysthymic Disorder : Psychopathology of Proposed Chronic Depressive Subtypes.
Am J Psy 1983 ; 140 (1) : 11-19.
5. AKISKAL H.S.
Factors Associated with Incomplete Recovery in Primary Depressive Illness.
J Clin Psy 1982, 43 (7) : 266-271.
6. ALLAIN H., SCHÜCK S., CULLERE P.
Cothérapie et comorbidités dans la dépression.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 55-58.
7. ALLILAIRE JF.
Introduction to chronic depression and resistant depression.
Encephale 1993 Jul ; 19 Spec No 2 : 371-374.
8. ALLILAIRE JF.
Les définitions et les classifications des maladies dépressives.
In "Séminaires de psychiatrie biologique" Hôpital Sainte-Anne. 1996, Rhône-Poulenc Rorer Specia, Tome 26 : 5-25.
9. ALLILAIRE JF.
Comment définit-on en 1996 les temps évolutifs de la dépression.
In " Aspects évolutifs des dépressions" Pragamme de recherche et d'information sur les dépression, Th. LEMPERIERE. 1996, Masson Paris, 37-50.
10. ALVAREZ E., PEREZ-SOLA V., PEREZ-BLANCO J., et al.
Predicting outcome in Lithium added to antidepressants in resistant depression.
J Aff. Dis. 1997 ; 42 : 179-186.
11. AMSTERDAM J.D., GARCIA-ESPANA F., ROSENZWEIG M.
Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression.
Dep. & Anx. 1997 ; 5 (2) ; 84-90.
12. AMSTERDAM J.D., HORNIG-ROHAN M.
Treatment algorithms in treatment resistant depression.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996 ; 19 (2) : 371-386.

13. AMSTERDAM JD, BERWISH N.
Treatment of refractory depression with combination reserpine and tricyclic antidepressant therapy.
J Clin Psychopharmacol 1987 Aug ; 7(4) : 238-242.
14. AMSTERDAM JD, BERWISH NJ
High dose tranlycypromine therapy for refractory depression.
Pharmacopsychiatry 1989 Jan ; 22(1) : 21-25.
15. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, POTTER L
Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994 Mar ; 18(2) : 243-261.
16. ANANTH J.
Treatment-resistant dépression.
Psychother. Psychosom. 1998 ; 67 : 61-70.
17. ANGST J., ERNST C.
Current concepts of the classifications of affective disorder.
In International clinical Psycho Pharmacology 1993 ; 8 : 211-215.
18. ANGST J., KUPFER DJ., ROSENBAUM J.F.,
Recovery from depression : risk or reality ?
Acta Psychiatr Scand 1996 ; 93 : 413-419.
19. AGNIOLI A.
Histoire de la trazodone.
L'Encéphale 1986 ; X : 239-243.
20. A.P.A.
Diagnostic and statistic manuel of psychiatry IV. 1992. DSM-IV,
Manuel dignstique et statistique des trroubles mentaux.
Taduction française 1993, Masson Paris.
21. ARONSON R., OFFMAN H.J., JOFFE R.T. et al.
Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory dépression.
Arch. Gen. Psychiatr. 1996 ; 53 (9) : 842-848.
22. ARTIGAS F., PEREZ V., ALVAREZ E.
Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors.
Arch. Gen. Psychiatr. 1994 ; 51 : 248-251.
23. AUSTIN M.P.V., SOUZA F.G.M., GOODWIN G.M.
Lithium augmentation in antidepressant resistant patients. A quantitative analysis.
Br J Psy 1991 ; 159 : 510-514.
24. AVERY DH, CLAYPOOLE K, et al.
Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data.
J Nerv Ment Dis 1999 Feb ; 187(2) : 114-147.

25. AZORIN J.M.,
L'évolution spontanée des dépressions.
L'Encéphale 1995 ; suppl II : 31-34.
26. BAUER M, DOPFMER S.
Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies.
J Clin Psychopharmacol 1999 Oct ; 19(5): 427-434.
27. BAUER M, HELLWEG R, GRAF KJ, BAUMGARTNER A.
Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine.
Neuropsychopharmacology, 1998 Jun ; 18(6) : 444-455.
28. BEASLEY C.M., SAYLER M.E., CUNNINGHAM G.E., WEISS A.M., MASICA A.M.
Fluoxetine in tricyclic refractory major depressive disorder.
J Affective Disord 1990 ; 20 : 193-200.
29. BECK A.T.
Cognition and therapy.
Arch general psychiatry 1985 ; 41 : 1112-1114.
30. BECKMANN GOODWIN
Arch Gen Psychiatry 1975 ; 32 : 17-21.
31. BELL C, WILSON S, NUTT DJ.
Pindolol augmentation of sertraline in resistant depression and its effect on sleep.
J Psychopharmacol 1998 ;12(1) :105-107.
32. BENAZZI F.
Pemoline augmentation for resistant depression.
J Psychiatry Neurosci 1997 Jan ; 22(1) : 71.
33. BERLANGA C, ORTEGA-SOTO HA.
A 3-year follow-up of a group of treatment resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination.
J Affect Disord. 1995 Jun ; 8 ; 34(3) : 187-192.
34. BERMAN R.M., NARASUFFIAN M., CHARNEY D.S.
Treatment refractory depression : Definitions and characteristics.
Dep. Anx. 1997 : 5 ; 154-164.
35. BERNER P, KRYSPIN-EXNER K, POELDINGER W.
Therapy possibilities for therapy-resistant depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 Jul ; 7(4) : 189-93.
36. BIRKENHAGER T.K., VEGT M., NOLEN W.A.
An open study of Triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in inpatients with refractory depression.
Pharmacopsychiatr. 1997 : 30 ; 23-26.
37. BLACK D.W., WINOKUR G., NAZRALLAH A.
Treatment and outcome in secondary depression , A naturalistic study of 1087 patients.
J Clin Psy 1987 : 48 (11) ; 438-441.

38. BLIER P., BERGERON R.
Effectiveness of Pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. J Clin. Psychopharmacol. 1995 ; 15 : 217-222.
39. BOUCKOMS A.J.
The role of stereotactic cingulotomy in the treatment of intractable depression.
In : Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2 : "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 233-242.
40. BOUGEROL T., SCOTTO J.C.
Le déprimé: rémission ou guérison ?
L'Encéphale 1994 ; XX : 231-236.
41. BOURGEOIS M.
Unipolaires et bipolaires: Les deux maladies de l'humeur.
L'encéphale 1992 ; XVIII : 1-4.
42. BOURGEOIS M.L.
Limites de la dépression.
Psychiatr. & Psychobiol. 1988 : 3 ; 53s-62s.
43. BOURIN M., OLLIVIER W., GUITTON B.
Les stratégies thérapeutiques face aux dépressions résistantes.
Psychol. Méd. 1994 ; 26 (13) : 1341-1344.
44. BOYCE P., PARKER G., HICKIE I., WILHELM K., BRODATY H., MITCHELL P.
Personality differences between patients with remitted melancholic and nonmelancholic depression.
Am J Psy 1990 ; 147 (11) : 1476-1483.
45. BRIDGES P.
Psychosurgery for resistant depression: progress and problems.
Int Clin Psychopharmacol 1991 Jul ; 6 Suppl 1 : 73-80 ; discussion 80-81.
46. BROCHIER T., BAYLE F.J.
Dépression et maladie anxieuse.
in : « Les maladies dépressives », Flammarion, 1995, Paris : 165-172.
47. BROWN W.A., JOHNSON M.F., CHEN M-G.
Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo.
Psychiatry Research 1992 ; 41 : 203-214.
48. BURROWS G.D., NORMAN T.R., JUDD F.K.
Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression.
International Clinical Psychopharmacology 1994 ; 9 (Suppl. 2) : 5-10.
49. CAILLARD V.
Les stratégies thérapeutiques à long terme des maladies dépressives.
In Th. LEMPERIERE « Aspects évolutifs de la dépression », 1996, Masson, Paris.
50. CARDOT H., ROUILLON F.
Evolution à long terme des dépressions.
L'Encéphale 1995 ; suppl II : 51-59.

51. CARRANZA-ACEVEDO J.
Virus induced resistant depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 1974 May ; 7(3) : 164-168.
52. CASSANO G.B., MAGGINI C., LONGO E.
Les dépressions chroniques.
L'Encéphale 1979, V : 449-458.
53. CHAPU Y., DE MONTIGNY C., BLIER P.
Pré-synaptique et post-synaptique modification of the sérotonine system by long terme administration of antidépresseur treatments.
Neuro psycho pharmacology 1991 ; 5 : 219-229.
54. CHARNEY D.S., DELGADO P.L., SOUTHWICK S.M., KRYSTAL J.H., PRICE L.H., HENINGER G.R.
Current hypothèses of the mechanism of antidepressant treatments: implications for the treatment of refractory dépression.
In . Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2 : "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 23-40.
55. CHARNEY D.S., NELSON J.C.
Delusional and nondelusional unipolar dépression: Further evidence for distinct subtypes.
Am J Psy 1981 ; 138 : 328-33.
56. CHARNEY D.S., NELSON J.C., QUINLAN D.M.
Personality traits and disorder in dépression.
Am J Psy 1981 ; 138 (12) : 1601-1604.
57. CHASTANG F.
Dépression et troubles anxieux.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 20-25.
58. CHODOFF P.
The Depressive Personatity : A critical review.
Arch Gen Psy 1972, 27 : 666-673.
59. CLAYTON P.J.
The comorbidity factor - Establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and dépression.
J Clin Psy 1990 : 51 ; 35-39.
60. CODRY R.W., GARDNER D.L.
Pharmacotherapy of border-line personality disorder : alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranlycypromine.
Arch gene Psychiatry 1988 ; 45 : 111-119.
61. COLE JO, SCHATZBERG AF, SNIFFIN C, ZOLNER J, COLE JP.
Trazodone in treatment-resistant depression: an open study.
J Clin Psychopharmacol 1981 ; 1(Suppl) : 49-54.
62. COLONNA L., PETIT M.
Sémiologie dépressive et orientation de la dépression.
L'Encéphale 1979 ; 5 : 442-448.

63. CORNWALL P.L., SCOTT J.
Partial remission in depressive disorder.
Acta Psychiatr Scand 1997 ; 95 : 265-271.
64. CUCHE H., RAFFAITIN F.
Dépressions majeurs et mineurs.
In "Séminaires de psychiatrie biologique" Hôpital Sainte-Anne. 1996, Rhône-Poulenc Rorer Specia, Tome 26, 27-54.
65. DALTON EJ, ROTONDI D, LEVITAN RD, KENNEDY SH, BROWN GM
Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression.
J Psychiatry Neurosci 2000 Jan ; 25(1) : 48-52
66. de BEAUREPAIRE R.
Comorbidité dépression et stress post-traumatique : aspects biologiques
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999, 45-51.
67. de MONTIGNY C, COURNOYER G, MORISSETTE R, ET AL.
Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression.
Arch Gen Psychiatry 1983 ; 40 : 1327-1334.
68. de MONTIGNY C, SILVERSTONE P., DEBONNEL G, BLIER P, BAKISH D.
Venlafaxine in resistant major depression: a canadian multicenter, open-label trial.
J Clin Psychopharmacol 1999 Oct ; 19(5) : 401-406.
69. de MONTIGNY C.
Lithium addition in treatment-resistant depression.
Int Clin Psychopharmacol 1994 ; 9 (suppl 2) : 31-35.
70. DENIKER P.,
Dépressions résistantes.
L'Encéphale ; XII : 1878.
71. des LAURIERS A., WIDLÔCHER D.
La relation médecin-malade dans la dépression. Place de la psychothérapie.
In: "La maladie dépressive", CIBA, 1983 : 351-366.
72. DIETRICH DE, EMRICH HM.
The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication.
J Clin Psychiatry 1998 ; 59 Suppl 5 : 51-8 ; discussion 59.
73. DINAN T.G,
Lithium augmentation in sertraline-resistant depression : preliminary dose response study.
Acta psychiatrica scandinavia 1988 : 300-301.
74. DINAN T.G., LAVELLE E., COONEY J. et al.
Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression.
Acta Psychiatr.Scand 1997 ; 95 (1) : 58-61.
75. DINAN TG, MOBAYED M.
Treatment resistance of depression after head injury: a preliminary study of amitriptyline response.
Acta Psychiatr Scand 1992 Apr ; 85(4) : 292-294.

76. DUGGAN C.F., LEE A.S., MURRAY R.M.
Does Personality Predict Long-Term Outcome in Depression ?
Br J Psy 1990 ;157 : 19-24.
77. DYCK M.J.
Treatment-resistant dépression : a critique of current approaches.
Australian and New Zealand J of Psy 1994 ; 28 : 34-41.
78. EY H., BERNARD P., BRISSET Ch.
Manuel de psychiatrie.
6^{ème} édition, 1989 Masson, Paris
79. FAVA GA, SAVRON G, GRANDI S, RAFANELLI C.
Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder.
J Clin Psychiatry 1997 Jun ; 58(6) : 278-82 ; quiz 283-284.
80. FAVA M, DAVIDSON KG
Definition and epidemiology of treatment-resistant depression.
Psychiatr Clin North Am 1996 Jun ; 19(2) : 179-200.
81. FAVA M., ROSENBAUM J.F., et al.
Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major dépression a double blind, controlled study.
Am J Psy 1994 ;151 (9) : 1372-1374.
82. FAWCETT J.
Compliance: definitions and key issues.
J Clin Psychiatry 1995 ; 56 Suppl 1 : 4-8 ; discussion 9-10.
83. FAWCETT J., BARKIN R.L.
Efficacy issues with antidepressants.
J Clin. Psychiatr. 1997 ;58, suppl. 6 : 32-38.
84. FAWCETT J., KRAVITZ H.M.
Treatment refractory depression.
In Schatzberg A.F. ed, Common treatment problems in depression. Washington, D.C.: APA Press, 1985, 2-27.
85. FEIGHNER JP, HERBSTEIN J, DAMLOUJI N .
Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression.
J Clin Psychiatry 1985 ; 46 : 206-209.
86. FEINER NF.
Antiepileptic drug augmentation for treatment-resistant depression.
J Clin Psychiatry 1997 Aug ; 58(8) : 361-363.
87. FINK M.
A total of ECT is essential before a diagnosis of refractory dépression is made.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 , 87-92.
88. FOLKERTS HW, MICHAEL N, TOLLE R, et al.
Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression :a randomized study.
Acta Psychiatr Scand 1997 Nov ; 96(5) : 334-342.

89. FRANCO-BRONSON K.
The management of treatment-resistant depression in the medically ill.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996 ; 19 (2) : 329-350.
90. FRANK E., KUPFER D.J., PEREL J.M.
Three-years outcomes for maintenance therapy in recurrent depression.
Arch Gen Psychiatry. 1990 ; 47 : 1093-1099.
91. FRANK E., PRIEN R.F., JARRET R.B.
Conceptualization and rational for consensus definition of terms in major depressive disorder.
Remission, recovery, relapse and recurrence.
Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 855-859.
92. FREDMAN SJ, ROSENBAUM JF.
Recurrent depression, resistant clinician?
Harv Rev Psychiatry 1998 Jan-Feb ; 5(5) : 281-285.
93. FREUD S.
Métapsychologie. 1915.
Traduction française LAPLANCHE J. PONTALIS J.B. 1986 Coll. Folio, Essais
94. FREYHAN F.A.
Contributions to the definition of therapy-resistance and of the therapy-resistant depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 70-75.
95. GEORGE M.S., LISANBY S.H. et al.
Transcranial magnetic stimulation : applications in neuropsychiatry
Arch Gen Psychiatry 1999 ; 56 : 300-311.
96. GEORGOTAS A, MCCUE RE, COOPER TB, NAGACHANDRAN N, FRIEDHOFF
Factors affecting the delay of antidepressant effect in responders to nortriptyline and
phenelzine.
Psychiatry Res 1989 ; 28 : 1-9.
97. GHADIRIAN AM, ENGELSMANN F, et al
The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to
treatment.
Biol Psychiatry 1995 Mar ; 37(6) : 369-375.
98. GITLIN M.J., WEINER H., FAIRBANKS L., HERSHMAN J.M., FRIEDFELD N.
Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response.
J Affective Disord 1987 ; 13 : 267-272.
99. GOETHE J.W., FISHER E.H.,
Functional impairment in depressive inpatient.
J Affect Disord 1995 ; 33 : 23-29.
100. GOODNICK PJ, SANDOVAL R, BRICKMAN A, KLIMAS NG
Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome.
Biol Psychiatry 1992 Nov ; 32(9) : 834-838.
101. GOODWIN F., PRANGE A., POST R.M., MUSCETTOLA G., LIPTON M.A.
Potentiation of antidepressant effects by triiodothyronine in tricyclic nonresponders.
Am J Psy 1982 ; 139: 34-38.

102. GROVE W.M., ANDREASEN N. C., CLAYTON P.J., WINOKUR G., CORYELL W.
Primary and secondary affective disorders, baseline characteristics of unipolar patients.
J Affective Disord 1987 ; 13 : 249-257.
103. GRUBER AJ, HUDSON JI, POPE HG JR
The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder.
Psychiatr Clin North Am 1996 Jun ; 19(2) : 351-369.
104. GUREVITCH D. et al.
A review of psychostimulants in elderly patients with refractory depression
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 , 167-177.
105. GUSCOTT R., GROF P.
The clinical meaning of refractory depression : A review for the clinician.
Am J Psy 1991 ; 148 : 695-704.
106. HANTOUCHE E., GOISET M., OLIÉ J.P.
Non observance d'un traitement antidépresseur.
Synapse, février 1989 ; 51 : 71-78.
107. HARDY P.
Notion de dépression résistante.
L'Encéphale, 1986 ; 11 : 191 -196.
108. HARDY P., GORWOOD P.
Poids des événements de la vie dans l'évolution des dépressions.
L'Encéphale 1993 ; XIX : 481-489.
109. HARDY-BAYLE M.C., OLIVIER V.,
Quels critères de guérison pour les états dépressifs ?
Doin éditeurs Paris. 1998, 92 p.
110. HAWLEY C.J., ROBERTS A.G., BALDWIN D.S.
Tolerability of combined treatment with lithium and fluoxetine: 14 cases treated under open conditions.
Int Clin Psychopharmacol 1994 ; 9 : 31-33.
111. HEIMANN H.
Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol 1974 May ; 7(3) : 139-144.
112. HICKIE I, BENNETT B, MITCHELL P, WILHELM K, ORLAY W.
Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression.
Aust N Z J Psychiatry 1996 Apr ; 30(2) : 246-252.
113. HIRSCHFELD R.M.A., HOLZER C.E.
Depressive personality disorder , clinical implications.
J Clin Psy 1994 ; 44 (4, suppl) : 10-17.

114. HIRSCHFELD R.M.A., KLIERMAN G.L., CLAYTON P.J., KELLER M.B.
Personality and dépression , Empirical findings.
Arch Gen Psy 1983 ; 40 : 993-998.
115. HIRSCHFELD R.M.A., KLIERMAN G.L., et al.
Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients.
Br J Psy 1986 ; 148 : 648-654.
116. HIRSCHFELD R.M.A., KLIERMAN G.L., CLAYTON P.J., KELLER M.B.,
McDONALD P., LARKIN B.H.
Assessing personality - Effects of the dépressive state on trait measurement.
Am J Psy 1983 ; 140 (6) : 695-699.
117. HOLSBOER F.
Implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical (LHPA)-function for
neurobiology of depression.
Acta Psychiatr Scand Suppl 1988 ; 341: 72-111.
118. HOPKINSON G, KENNY F.
Treatment with reserpine of patients resistant to tricyclic antidepressants.
Psychiatr Clin 1975 ; 8 : 109-114.
119. HORENSTEIN M.
Place des thérapies cognitivo-comportementales dans les dépressions résistantes.
L'Encéphale 1986 ; MI : 231-236.
120. HORNIG M, MOZLEY PD, AMSTERDAM JD. HMPAO
SPECT brain imaging in treatment-resistant depression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997 Oct ; 21(7) : 1097-114.
121. HORNIG-ROHAN M., WOLKOWITZ O.M., AMSTERDAM J.D.
Novel stratégies for treatment-resistant dépression.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996 ; 19 (2) : 387-405.
122. HOWLAND R.H.
Thyroid dysfunction in refractory dépression , implications for pathophysiology and treatment.
J Clin Psy 1993 ; 54 (2) : 47-54.
123. INOUE T, TSUCHIYA K, MIURA J, SAKAKIBARA S, DENDA K, KASAHARA T,
KOYAMA T.
Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression.
Biol Psychiatry 1996 Jul 15 ; 40(2) :151-153.
124. JACKSON IM.
Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression?
Thyroid 1996 Feb ; 6(1) : 63-67.
125. JACKSON IM.
The thyroid axis and depression.
Thyroid 1998 Oct ; 8(10) : 951-956.

126. JAMES S.P., POTTER L., BERWISH N., AMSTERDAM J.D.
Polysomnography in refractory dépression.
In : Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression" ,
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 81-86.
127. JANICAK R. et al.
Responses of psychotic and non psychotic dpression to phenelzine.
Am J Psychiatry 1988 ; 145 : 93-95.
128. JOFFE R.T., SCHULLER D.R.
An open study of Buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory
dépression.
J Clin. Psychiatr. 1993 ; 54 (7) : 269-271.
129. JOFFE R.T., SINGER W.
Thyro'id hormone potentiation of antidepressants.
In Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol. 2 : "Refractory Depression",
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 185-189.
130. JOFFE R.T., SINGER W., LEVITT A.J., et al.
A placebo-controlled comparison of Lithium and Triiodothyronine augmentation of tricyclic
antidepressants in unipolar refractory dépression.
Arch. Gen. Psychiatr. 1993 ; 50 : 387-393.
131. JOFFE RT, SINGER W, LEVITT AJ.
Methimazole in treatment-resistant depression.
Biol Psychiatry 1992 Jun 15; 31(12) : 1235.
132. JOUVENT R., PELLET J.
Les dépression résistantes et leurs traitements
Rev. Prat. 1985 ; 35 : 1647-1653.
133. KAHN J.P.
Prévention des rechute récidives dépressives par les antidépresseurs au cours des dépressions
récurrentes.
Age dépression et antidépresseurs, France-Université-antidépresseur : Groupe d'étude
Médecine-sciences éd. Flammarion 1998, chap. 13 : 133-142.
134. KAIYA H., TAKEDA N.,
Sulpiride in the treatment of delusional depression.
J. Clin. Psychopharmacol 19 ; 10 : 147-190.
135. KARAZMAN R., KOINIG G., et al.
Narcotherapy in resistant dépressive patients.
In Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2 -. "Refractory Depression",
edited by J.D. Amstredam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 223-231.
136. KATONA C.L.E.
Refractory dépression: A review with particular référence to the use of lithium augmentation.
Eur. Neuropsychopharmacol. 1995 ; suppl. : 109-113.

137. KATONA C.L.E., FINCH E.J.L.
Lithium augmentation for refractory dépression in old age.
In: Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2 - "Refractory Depression",
edited by J.D. Amstredam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 177-184.
138. KEITNER R. et al.
12-months outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric and medical
illness.
Am J Psy 1991 ; 148 : 345-350.
139. KELLER M.B., LAVORI P., ENDICOTT J., CORYELL W. KLERMAN G.L.
"Double Depression" - Two-Years Foilow-up.
Am J Psy 1983 ; 140 (6) : 689-694.
140. KELLER M.B., LAVORI P.W., MUELLER T.I.,
Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. A 5-years
follow-up ot 431 subjects.
Arch Gen Psychiatry 1992 ; 149 : 809-816.
141. KENNEDY SH, JOFFE RT.
Pharmacological management of refractory depression.
Can J Psychiatry 1989 Jun ; 34(5) : 451-456.
142. KETTER T.A., POST R.M., PAREKH P.I.
Addition of monoamine oxidase inhibitors to Carbamazepine: Preliminary evidence of safety
and antidepressant efficacy in treatment-resistant dépression.
J Clin. Psychiatr.1995 ; 56 (10) : 471-475.
143. KLEIN M.D.,
Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision.
Arch Gen Psychiatry 1974 ; 31 : 447-454.
144. KLYSNER R.
Rapid down-regulation of cerebral beta adrenoreceptors of combined treatment with
imipramine and mianserine.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression",
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 , 109-115.
145. KONIG F, WOLFERSDORF M, LOBLE M, WOESSNER S, HAUGER B.
Trimipramine and maprotiline plasma levels during combined treatment with moclobemide in
therapy-resistant depression.
Pharmacopsychiatry 1997 Jul ; 30(4) : 125-127.
146. KONIG F, WOLFERSDORF M.
Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat
therapy-resistant depression.
Pharmacopsychiatry 1997 May ; 30(3) : 93-96.
147. KRAMLINGER KG, POST RM .
The addition of lithium to carbamazepine: antidepressant efficacy in treatment-resistant
depression.
Arch Gen Psychiatry 1989 ; 46 : 794-800.

148. KRUGER E, NITZSCHE M, KUHN J, SASSE LP, NITZSCHE G.
Comments on so-called "chronic" and "therapy refractory" depression.
Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz) 1988 Sep ; 40(9) : 523-531.
149. LANÇON C.
Dépression et schizophrénie
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 36-39.
150. LANG F.
Dépression et troubles des conduites alimentaires : aspects cliniques et traitement.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 :39-45.
151. LAQUEILLE X., JALFRE V.
Comorbidité dépressive et toxicomanie.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 30-36.
152. LEHMANN HE.
Therapy-resistant depressions - a clinical classification.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May; 7(3) : 156-63.
153. LEJOYEUX M., MOURAD I.
Dépression et alcoolisme.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 25-30.
154. LEMPERIERE Th.
Editorial.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 4-6.
155. LEONARD B.E.
Biochemical aspects of therapy-resistant depression.
Br J Psy 1988 ; 152 : 453-459.
156. LEONARD B.E.
Pharmacological and biochemical aspects of therapy-resistant depression.
Int Clin Psychopharmacol 1991 Jul ; 6 Suppl 1 : 13-28 ; discussion 28-29.
157. LEVINE J., BARAK Y., GONZALVES M. :
A double-blind controlled trial of inozitol treatment of depression.
Am J. Psy 1995 ; 152 : 792-794.
158. LOO C, MITCHELL P, SACHDEV P et al.
Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression.
Am J Psy 1999 Jun ; 156(6) : 946-948.
159. LOPEZ-IBOR ALINO JJ.
Therapeutic resistant depressions: symptoms, resistance and therapy.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 178-187.
160. MAC EWAN G.W., REMICK R.A.
Treatment Resistant Depression -. A clinical perspective.
Can J Psychiatry 1988 ; 33 : 788-792.

161. MAC GRATH P.J., STEWART J.W., et al.
A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression.
Am J Psy 1993 ; 150 (1) : 118-123.
162. MAES M, BOSMANS E, DE JONGH R, KENIS G, VANDOOOLAEGHE E, NEELS H.
Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression.
Cytokine 1997 Nov ; 9(11) : 853-858.
163. MAES M, DE MEESTER I, et al.
Lower serum dipeptidyl peptidase IV activity in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers.
Psychoneuroendocrinology 1997 Feb ; 22(2) : 65-78.
164. MAES M, LIBBRECHT I, VAN HUNSEL F, CAMPENS D, MELTZER HY.
Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance.
J Clin Psychopharmacol 1999 Apr ; 19(2) : 177-182.
165. MAES M, VANDOOOLAEGHE E, DESNYDER R
Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression.
J Affect Disord 1996 Dec 16 ; 41(3) : 201-210.
166. MAES M, VANDOOOLAEGHE E, et al.
Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness.
Biol Psychiatry 1997 Sep ; 142(5) : 349-358.
167. MAES M., VERKERK R., VANDOOOLAEGHE E. et al.
Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: Modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity.
Acta Psychiatr. Scand. 1998 ; 97 : 302-308.
168. MARKWORT S, CORDES P, ALDENHOFF J.
Transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroshock therapy in treatment resistant depressions. A literature review.
Fortschr Neurol Psychiatr 1997 Dec ; 65(12) : 540-549.
169. MARTIN P.
Spécificité d'une dualité d'action : vers de nouveaux antidépresseurs « plus efficaces » ?
L'Encephale, 1999 ; Sp II : 5-20.
170. MENDLEWICZ J.
Sleep and biological rhythms in affective illness.
In , "Autour de la dépression", 1989, SPECIA, numéro spécial, 287-304.
171. MOLLER H.J.
Non-response to antidepressants risk factors and therapeutic possibilities.
International Clinical Psychopharmacology 1994 ; 9 (Suppl 2) : 17-23.

172. MONTGOMERY S.
Selectivity of antidepressants and resistant depression.
In: Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Volume 2, "Refractory Depression", edited by Amsterdam J.D., Raven Press, Ltd., New York 1991 : 93-104.
173. MORINOBU S et al.
Regional cerebral blood flow in refractory depression.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 65-71.
174. MOURET J., LEMOINE P., MINUIT M.P.
Marqueurs polygraphiques, cliniques et thérapeutiques des dépressions dopamino-dépendantes.
In: "Autour de la dépression", 1989, SPECIA, numéro spécial: 430-437.
175. MURPHY BE, GHADIRIAN AM, DHAR V.
Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid biosynthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy.
Can J Psychiatry 1998 Apr ; 43(3) : 279-286.
176. NELSEN M.R., DUNNER D.L.
Treatment resistance in unipolar depression and other disorders Diagnostic concerns and treatment possibilities.
Psychiatric Clinics of North America 1993 ; 16 (3) : 541-566.
177. NELSEN MR, DUNNER DL.
Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression.
J Psychiatr Res 1995 Jan-Feb ; 29(1) : 43-50.
178. NELSON J.C.
Treatment of refractory depression.
Dep. Anx. 1997 ; 5 :165-174.
179. NELSON J.C., MAZURE C.M., JATLOW P.
Characteristics of Desipramine refractory depression.
J Clin. Psychiatr. 1994 ; 55(1) : 12-19.
180. NELSON JC, MAZURE CM.
Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment.
Am J Psychiatry 1986 ; 143 : 363-366.
181. NELSON JC.
Overcoming treatment resistance in depression.
J Clin Psychiatry 1998 ; 59 (Suppl 16) : 13-9 ; discussion 40-2.
182. NEMEROFF CB.
Augmentation strategies in patients with refractory depression.
Depress Anxiety 1996-97 ; 4(4) :169-181.
183. NIERENBERG A.A.
Methodological problems in treatment resistant depression research.
Psychopharmacol Bull 1990 ; 26 (4) : 461-464.

184. NIEREMBERG A.A., AMSTERDAM J.D.
Treatment-resistant depression : définition and treatment approaches.
J Clin Psy 1990 ; 51 (6 Suppl) : 39-47.
185. NIERENBERG A.A., FEIGHNER J.P., RUDOLPH R., COLE J.O., SULLIVAN J.
Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression.
J Clin Psychopharmacology 1994 ; 14 (6) : 419-423.
186. NIERENBERG A.A., WHITE K.
What next ? A review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression.
Psychopharmacol Bull 1990 ; 26 : 429-460.
187. NIERENBERG A.A., AMSTERDAM J.D.
Treatment-resistant depression: définition and treatment approaches.
J Clin. Psychiatr. 1990 ; 51 (suppl 6) : 39-47.
188. NIERENBERG A.A., KECK P.E., SAMSON J. et al.
Methodological considerations for the study of treatment-resistant depression.
In: J.D. Amsterdam. in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Vol. 2 : Refractory depression. Chapter 1. Raven Press (New York), 1991 : 1- 12.
189. NIERENBERG A.A., MCLEAN N.E., ALPERT J.E., et al.
Early non-response to Fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome.
Am. J Psy 1995 ; 152(10) : 1500-1503.
190. NIERENBERG AA, PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR.
After lithium augmentation: a retrospective follow up of patients with antidepressant refractory depression.
J Affect Disord 1990 ; 18: 167-75.
191. NOLEN W.A., HAFFMANS P.M.J., BOUVY P.F., DUIVENVOORDEN H.J.
Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants.
J Affective Disord 1993 ; 28 : 189-197.
192. NOLEN W.A., HOENCAMP E., BOUVY P.F., HAFFMANS P.M.J.
Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in resistant major depression.
Clin Neuropharmacology 1993 ; 16 (suppl 2) : S69-S76.
193. NOLEN WA, VAN DEPUTTE JJ, DIJKEN WA, KAMP SJ.
L-5HTP in depression resistant to reuptake inhibitors: an open comparative study with tranylcypromine.
Br J Psychiatry 1988 ; 147 : 16-22.
194. NUNES E.V., DELIYANNIDES D., DONOVAN S., et al.
The management of treatment resistance in depressed patients with substance use disorders.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996 ; 19 : 311-327.
195. NUNES N., QITKIN F., DONOVAN D., DELIYANNIDES A. et AL.
Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders : placebo controlled trial.
Arch Gen of psychiatry 1998 ; 55: 153-160.

196. OLIVIER-MARTIN R.
Facteurs psychologiques, observance et résistance aux traitements antidépresseurs.
L'encéphale 1986 ; XII : 197-203.
197. OSMAN T. et al.
Potentiation of dopamine in treatment of refractory depression.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression",
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 41-53.
198. OVERALL JE.
Methodologic issues in the epidemiology of treatment resistant depression. Contribution to
epidemiology.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 129-138.
199. PARIZOT S., PASCAL J.C.
A propos de la plainte dépressive et des perspectives thérapeutiques.
L'Encéphale 1994 ; XX : 181-187.
200. PAYKEL E.S.,
Life vents, social support and depression.
Acta psychiatr scand 1994 ; suppl 377 : 50-58.
201. PEREZ V, SOLER J, PUIGDEMONT D, ALVAREZ E, ARTIGAS F.
A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive
patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. Grup de Recerca en Trastorns Afectius.
Arch Gen Psychiatry 1999 Apr ; 56(4) : 375-379.
202. PERRIS C.,
The distinction between unipolar and bipolar mood disorders. A 25-years perspective.
L'encéphale 1992 ; XVIII : 9-13.
203. PETIT M. DOLLFUS S.
Facteurs biochimiques de résistance aux antidépresseurs.
L'Encéphale 1986 ; XII : 207-15.
204. PHILLIPS K.A., NIEREMBERG A.A.
The assessment and treatment of refractory depression.
J Clin Psy 1994 ; 55 (Suppl 2) : 20-26.
205. PICHOT P.
Therapy resistant depressions. Methodological problems.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 80-84.
206. PILKONIS P.A., FRANCK E.
Personality pathology in recurrent depression - Nature, prevalence, and relationship to
treatment response.
Am J Psy 1988 ; 145 (4) : 435-441.
207. POIRIER M.F., BÈNKELFAT C.
Bonnes et mauvaises associations thérapeutiques dans le traitement des dépressions résistantes.
L'Encéphale 1986 ; MI :225-230.

208. POIRIER MF,
Critères psychobiologiques de guérison.
L'Encéphale 1993 ; XIX : 451-58.
209. POIRIER MF.
The concept of resistant depression and therapeutic strategies, particularly, with venlafaxine.
Encephale 1999 Jun;25 Spec No 2:55-7; discussion 58-61.
210. POLLACK M.H., HAMMERNESS P.
Adjunctive yohimbine for treatment in refractory dépression.
Biol Psy 1993 ; 33 : 220-221.
211. POST R.M.
Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder.
Am J Psy 1992 ;149 (9) : 99-110.
212. POST R.M., LEVERICH G.S., DENICOFF K.D.
Alternative approaches to refractory dépression in bipolar illness.
Dep. Anx. 1997 ; 5 :175-189.
213. POST R.M., ROY-BYRNE P., UHDE T.W.
Graphic représentation of the life course of illness in patients with affective disorder.
Am J Psy 1988 ; 145 (7) : 844-847.
214. POST RM, UHDE TW, ROY-BYRNE PP, JOFFE RT.
Antidepressant effects of carbamazepine.
Am J Psychiatry 1986 ; 143 : 29-34.
215. PANDE C. et al.
Combined MAOI-TCA treatment in refractory depression
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression",
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 115-123.
216. PRICE L.H., CONWELL Y., NELSON J.C.,
Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression.
Am J. Psychiatry 1983 ; 140 : 318-322.
217. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR.
Reserpine augmentation of desipramine in refractory depression: clinical and neurobiological effects.
Psychopharmacology 1987 ; 92 : 431-437.
218. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR.
Variability of response to lithium augmentation in refractory depression.
Am J Psychiatry 1986 ; 143 : 1387-1392.
219. PRUDIC J., SACKEIM H.A., DEVANAND D.P.
Medication résistance and clinical response to electroconvulsive therapy.
Psychiatr. Res.1990 ; 31 : 287-296.
220. PUECH A.
Contributions of pharmacology in the treatment of resistance to antidepressive agents.
L'Encéphale 1993 Jul ; 19 Spec No 2 : 407-412.

221. QUITKIN F.M., RABKIN J.G., ROSS D., McGRATH P.J.
Duration of antidepressant drug treatment.
Arch Gen Psych 1984 ; 41 : 238-45.
222. QUITKIN F.M.,
The importance of dosing in prescribing antidepressants.
Br J Psychiatry 1985 ; 147 : 593-597.
223. RADAT F., MORAND P.
Prédiction de la réponse thérapeutique dans les états dépressifs.
Ann. Méd. Psychol. 1996 ; 154 (2) : 89-102.
224. RAUCOULES D., AZORIN J.M.
Dépressions résistantes.
In « Les maladies dépressives » LOO H., OLIE J.P., POIRIER M.F.
Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 1995 : 239-244.
225. REUS V.
Management of treatment-resistant unipolar and chronically depressed patients.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996 ; 19 (2) : 201-213.
226. RIBEIRO S.C., TANDON R. et al.
The DST as a predictor of outcome in depression : a meta-analysis.
Am J Psychiatry 1993 ; 150 : 1618-1629.
227. ROSENTHAL S. et al.
Fluoxetine enhancement of heterocyclic antidepressant.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression",
edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 87-92.
228. ROTHSCCHILD A.J.
Management of psychotic, treatment resistant depression.
Psychiatr Clin North Am 1996 Jun ; 19(2) : 237-252.
229. ROY A.
Aetiology of secondary depression in male alcoholics.
Br J Psychiatry 1996 ; 169 : 753-757.
230. SAJATOVIC M., DIGIOVANNI S, et al.
Nefazodone therapy in patients with treatment-resistant or treatment-intolerant depression and
high psychiatric comorbidity.
Clin Ther 1999 Apr ; 21(4) : 733-40.
231. SARAI K.
Oriental medicine as therapy for resistant depression: use of some herbal drugs in the far east.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1992 Mar ; 16(2) : 171-180.
232. SCHATZBERG A.F., COLE J.O., ELLIOT G.R.
Recent views on treatment-resistant depression.
In : HALBREICH U., FEINBERG S.S., eds. Psychosocial aspects of nonresponse to
antidepressant drugs. Washington, D.C.: APA Press, 1986 : 95-109.

233. SCHATZBERG A.F., ROTHSCILD A.J.
Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV ?
Am J Psychiatr 1992 ; 149 : 733-745.
234. SCHENK L., ARESU P.J., OTHONIEL J.
Les dépressions résistantes.
Annales de psychiatrie 1993 ; 8 (1) : 54-64.
235. SCHILDKRAUT J.F.
Biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to pharmacotherapy : preliminary findings from studies of norepinephrine metabolism.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 98-105.
236. SCHWARCZ G, HALARIS A, BAXTER L, et al.
Normal thyroid function in desipramine nonresponders converted to responders by the addition of l-triiodothyronine.
Am J Psychiatry 1984 ; 141 : 1614-1616.
237. SCHWEITZER I, TUCKWELL V, JOHNSON G.
A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician.
Aust N Z J Psychiatry 1997 Oct ; 31(5) : 787.
238. SCHWEITZER I, TUCKWELL V.
Risk of adverse events with the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression.
Drug Saf 1998 Dec ; 19(6) : 455-464.
239. SCHWEIZER E, RICKELS K, AMSTERDAM JD, ET AL
What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine?
J Clin Psychiatry 1990 ; 51 : 8-11.
240. SCOTT J.
Chronic depression.
Br. J Psychiatr. 1988 ; 153 : 287-297.
241. SCOTT J., ECCLESTON D.
Prediction, treatment and prognosis of chronic primary major depression.
Int Clin Psychopharmacol 1991 ; 6 (suppl 1) : 41-48.
242. SCOTT J.
Epidemiology, demography and definition.
Int Clin Psychopharmacol 1991 ; 6 (suppl 1) : 1-12.
243. SEIDMAN S.N., RABKIN J.G.
Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression.
J Aff Dis 1998 ; 48 : 157-161.
244. SENON J.L., SECHTER D., RICHARD D.
Thérapeutique psychiatrique.
Science et pratique médicales, eds Hermann, 1995, 1243 p.

245. SETH R., JENNINGS A.L., NINDMAN J., PHILLIPS J., BERGMANN K.
Combinaison treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression.
Br J Psy 1992 ; 161 : 562-565.
246. SHAH PJ, EBMEIER KP, GLABUS MF, GOODWIN GM.
Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study.
Br J Psychiatry 1998 Jun ; 172 : 527-532.
247. SHAPIRA B, LIDSKY D, GORFINE M, LERER B.
Electroconvulsive therapy and resistant depression: clinical implications of seizure threshold.
J Clin Psychiatry 1996 Jan ; 57(1) : 32-38.
248. SHARMA V, MAZMANIAN D, PERSAD E, KUENEMAN K.
A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression.
Can J Psychiatry 1995 Jun ; 40(5) : 270-274.
249. SHEA T.M., PILKONIS P.A., et al.
Personality disorders and treatment outcome in the NI MH treatment of depression collaborative program.
Am J Psy 1990 ; 147 (6) : 711-718.
250. SIMPSON S, BALDWIN RC, JACKSON A, BURNS AS.
Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression.
Psychol Med 1998 Sep ; 28(5) : 1015-26.
251. SIMPSON S, TALBOT PR, SNOWDEN JS, NEARY D.
Subcortical vascular disease in elderly patients with treatment resistant depression.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 Feb ; 62(2) : 196-7.
252. SOUERY D, AMSTERDAM J, DE MONTIGNY C, LECRUBIER Y, MONTGOMERY S, LIPP O, RACAGNI G, ZOHAR J, MENDLEWICZ J.
Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria.
Eur Neuropsychopharmacol 1999 Jan ; 9(1-2) : 83-91.
253. SOUERY D, MENDLEWICZ J.
Compliance and therapeutic issues in resistant depression.
Int Clin Psychopharmacol 1998 Feb ; 13 Suppl 2 : S13-8.
254. SPIKER R. et al.
The pharmacological treatment of delusional depression.
Am J Psychiatry 1985 ; 142 : 430-432.
255. STANDISH-BARRY H.
A model of refractory depression : cerebral ventricular size and CSF transmitters metabolite concentration in refractory depression.
In -. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 : 71-81.
256. STERN SL, MENDELS J.
Drug combinations in the treatment of refractory depression: a review.
J Clin Psychiatry 1981 ; 42 : 368-73.

257. STERNBACH H.
The serotonin syndrome.
Am J Psychiatry 1991;148:705-13.
258. STOUDEMIRE A., HILL C.D., MORRIS R., LEWINSON B.J.
Long-term outcome of treatment-resistant dépression in older adults.
Am J Psy 1 993 ; 150 (50) : 1539-1540.
259. SUSSMAN N.
Antidepressant augmentation : conclusion and recommendation.
J Clin Psychiatry 1998 ; 59 (suppl 5) : 70-73.
260. TATOSSIAN A.
Dépression, vécu dépressif et orientation thérapeutique.
In: "La maladie dépressive", Ciba, 1983 : 277-293.
261. TELLENBACH H.
Mélancolie.
PUF 1979.
262. THASE M.E., RUSH A.J.
When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders.
J Clin. Psychiatr. 1997 ;58 (suppl. 13) : 23-28.
263. THASE M.E., RUSH A.J.
Treatment resistant depression.
In Bloom F.E., Kupfer D.J. eds. Psychopharmacology : The fourth Generation of Progress.
New York: Raven Press 1995 : 1081-1097.
264. THASE ME
Psychotherapy of refractory depressions.
Depress Anxiety 1997;5(4):190-201
265. THASE ME
The role of Axis II comorbidity in the management of patients with treatment-resistant depression.
Psychiatr Clin North Am 1996 Jun ; 19(2) : 287-309.
266. THASE ME, HOWLAND RH, FRIEDMAN ES.
Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview.
J Clin Psychiatry 1998 ; 59 Suppl 5 : 5-12 ; discussion 13-5.
267. THASE ME, KUPFER DJ, FRANK E, JARRETT DB.
Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine (letter).
J Clin Psychiatry 1989 ;50:10.
268. THOMAS G., MORAND P.
Dépression et états de stress post-traumatique (PTSD) : cliniques et prise en charge.
Neuro-psy, numéro spécial sept.1999 : 51-55.

269. TRIGGS WJ, MCCOY KJ, et al.
Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold.
Biol Psychiatry 1999 Jun ; 145(11) : 1440-1446.
270. TYRER P., MARSDEN .C.A., CASEY P.
Clinical efficacy of paroxetine in resistant depression.
J. Psycho pharmacol. 1987 ; 1 : 251-257.
271. VAN HUNSEL F, WAUTERS A et al.
Lower total serum protein, albumin, and beta- and gamma-globulin in major and treatment-resistant depression: effects of antidepressant treatments.
Psychiatry Res 1996 Dec 20 ; 65(3) : 159-69.
272. VANDEL B., VANDEL S.
Facteurs pharmacocinétiques et résistance aux traitements antidépresseurs.
L'Encéphale, 1986 ; XII : 217-222.
273. VAN PRAAG H.M.
Therapy resistant depressions. Biochemical and pharmacological aspects.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May ; 7(3) : 88-97.
274. VUCKOVIC A, COHEN BM, ZUBENKO GS
The use of captopril in treatment-resistant depression: an open trial.
J Clin Psychopharmacol 1991 Dec ; 11(6) : 395-396.
275. WALCHER W.
Influence-possibilities on therapy-resistant late depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 Jul ; 7(4) : 207-10.
276. WARNEKE L.
Psychostimulants in psychiatry.
Can J Psychiatry 1990 Feb ; 35(1) : 3-10.
277. WEISSMAN M.M., PRUSOFF B.A., KLIERMAN G.L.
Personality and the prédiction of long term outcome of dépression.
Am J Psy 1978 ; 135 (7) : 797-800.
278. WHYBROW P.C., PRANGE A.J.
Hypothesis of thyroïde-catécholamine receptor interaction : its relevance to affective illness.
Arch general psychiatry 1981 ; 38 : 106-113.
279. WIDLÖCHER D.
"Les logiques de la dépression"
Fayard, 1983.
280. WINOKUR G., BLACK D.W., NAZRALLAH A.
Depression secondary to other psychiatric disorders and medical illness.
Am J Psy 1988 ; 145 (2) : 233-237.
281. WINOKUR G.
The validity of neurotic –reactive depression.
Arch Gen Psychiatry 1985 ; 42 :1116-1122.

282. WINOKUR G.

Unipolar depression: is it divisible into autonomous subtypes.

Arch Gen Psychiatry 1979 ; 36 : 47-37.

283. WOLFERSTORF F.K.

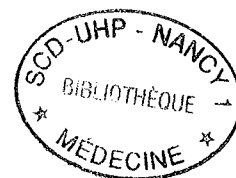
Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat therapy-resistant depression

Pharmacopsychiat. 1997 ; 30 : 93-96.

284. ZAJECKA J.M., JEFFRIESS H., FAWCETT J.

The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression : a retrospective analysis.

J Clin Psy 1995 ; 56 (8) : 1338-1343.



VU

NANCY, le **21 SEPTEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **27 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J.P. KAHN**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **2 OCTOBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Depuis l'apparition de traitements efficaces contre la dépression, il a été observé qu'une certaine proportion de patients ne répondait pas aux traitements. C'est ainsi qu'est apparu le concept de dépression résistante, théorisé en 1973 au Congrès de Bâle consacré à ce sujet. Il s'agit d'un espace de réflexion, tant théorique que pratique, qui n'a cessé de s'enrichir et de se complexifier depuis.

Dans ce travail, l'auteur analyse les problèmes méthodologiques entourant la définition et l'utilisation du concept de dépression résistante au traitement. A travers une revue de la littérature, l'identité des dépressions résistantes est précisée afin de pouvoir les relier aux nombreuses possibilités thérapeutiques actuelles. Dans un premier chapitre, les limites du concept sont envisagées. Une seconde partie est consacrée, aux aspects cliniques particuliers de la dépression résistante et aux facteurs associés à son apparition. Dans une troisième partie, les moyens thérapeutiques, biologiques et non biologiques disponibles à l'heure actuelle face aux dépressions résistantes sont détaillés. Enfin, dans la dernière partie, l'auteur examine, au vu des connaissances actuelles, les logiques décisionnelles et les stratégies thérapeutiques les plus pertinentes dans les dépressions résistantes.

.....

**TITRE EN ANGLAIS : Treatment resistant depression :
whitch treatment for whitch resistancy ?**

.....

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

.....

MOTS CLEFS :

- dépression
- thérapeutique
- résistante
- réfractaire
- méthodologie

.....

**Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54504-VANDOEUVRE LES NANCY Cédex**