

"QUAND LA DÉPRESSION N'EN FINIT PAS... "

stratégies actuelles et perspectives thérapeutiques de la dépression résistante .

DELPHINE GAYETOT (1), JEAN-MARC TRIFFAUX (2), MARC ANSSEAU (3)

RÉSUMÉ : La dépression représente un problème de santé public majeur dans le monde : selon l'OMS, elle est la 5ème cause de morbidité dans la population générale mondiale (en nombre d'années passées en invalidité), la 2ème chez les 15-44 ans, et si l'évolution démographique et épidémiologique actuelle se poursuit, elle pourrait devenir d'ici 2020 la 2ème dans la population générale, après les maladies cardiovasculaires (1). Malgré l'apparition de médicaments antidépresseurs de plus en plus sûrs et efficaces, les médecins se trouvent régulièrement confrontés dans leur pratique clinique à des syndromes dépressifs résistants à ces thérapeutiques modernes. En effet, 30 à 45 % des patients traités pour un épisode dépressif majeur ne montrent qu'une réponse partielle ou une absence de réponse au traitement antidépresseur et la persistance de symptômes résiduels est assez fréquente (2). A côté des stratégies traditionnelles consistant à ajouter du lithium ou des hormones thyroïdiennes au traitement antidépresseur, un certain nombre de nouvelles approches sont actuellement utilisées pour améliorer la prise en charge de la dépression résistante. Elles incluent notamment des stratégies médicamenteuses de switch ou d'association, la psychothérapie et les techniques de stimulation cérébrale. Cet article passe en revue les aspects cliniques et thérapeutiques les plus récents concernant la dépression résistante.

MOTS-CLÉS : *Dépression résistante - Stratégies médicamenteuses - Psychothérapie - Autres traitements non pharmacologiques*

INTRODUCTION

La dépression est une maladie fréquente et sévère, responsable d'une souffrance personnelle et familiale importante. Elle touche en effet un tiers de la population et sa prévalence est en constante augmentation. Elle est deux fois plus fréquente chez les femmes. Malgré un âge moyen d'apparition de 40 ans, elle est présente dans toutes les tranches d'âge, avec une nette augmentation ces dernières années chez les jeunes et les patients gériatriques. Le risque de récurrence est important. La durée moyenne de l'épisode dépressif est de 4 à 8 mois. Le trouble dépressif chronique peut atteindre 10 à 20 % des sujets déprimés (3). La dépression est associée à une morbidité significative et un haut risque de mortalité par suicide.

Heureusement, il s'agit également d'une maladie curable pour laquelle de nombreux trai-

TITLE

SUMMARY : The depression represents a major public health issue; according to OMS, it is the fifth disease in the world, the second for people from 15 to 44 years old and by 2020, it could become the second one in the general population, after cardiovascular diseases (1). In spite of the apparition of more and more safe and efficient antidepressants, physicians are frequently confronted with the problem of resistant depression. Indeed, 30 to 45 % of patients treated for major depressive disorder have only a partial response or no response at all to the antidepressive treatment (2). Residual symptoms are very common. Besides usual strategies such as lithium or thyroid hormones adding, some new approaches are now used to improve the treatment of resistant depression, which are in particular pharmacological strategy such as switching or augmentation, psychotherapy and cerebral stimulation technology. This article reviews the most recent clinical and therapeutic aspects about resistant depression.

Keywords : *Resistant depression - Pharmacological strategies - Psychotherapy - Other non pharmacological treatments*

tements psychologiques et pharmacologiques ont largement fait la preuve de leur efficacité.

Cependant, la dépression reste encore souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée. Paradoxalement, de nombreux patients déprimés ne reçoivent aucun traitement, et au contraire, des patients non-déprimés sont traités par antidépresseurs.

Il est intéressant de noter que seulement 5,4% des patients consultent leur médecin de famille pour un motif psychiatrique, alors que plus de 40% des patients rencontrés en médecine générale remplissent les critères concernant un trouble psychiatrique (4). La discordance entre ces deux taux repose sur de multiples facteurs attribuables au patient ou au médecin.

Tout d'abord, la dépression est considérée comme une maladie "honteuse", associée à un état de paresse, à un manque de volonté, à une faiblesse de caractère entraînant de ce fait une faible proportion de consultation parmi les patients déprimés. Ou encore, le patient ne considère pas sa symptomatologie psychiatrique comme suffisamment gênante pour être mentionnée.

Pour le médecin, différents obstacles au diagnostic peuvent être observés : le temps consacré à l'entretien avec le patient est limité; les symptômes de la dépression peuvent se présenter de façon atypique ou fluctuante; face aux diverses plaintes somatiques rapportées par le patient (troubles du sommeil, fatigue, maux de

(1) Etudiante 4ème doctorat, Faculté de médecine, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège; Médecin Directeur de l'Hôpital de Jour Universitaire La Clé, Liège. (3) Professeur Ordinaire, Chef du Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège.

tête, troubles gastro-intestinaux), la dépression est souvent un diagnostic d'exclusion.

La dépression n'en reste pas moins un diagnostic péjoratif et est remplacé dans la pratique courante par des diagnostics alternatifs comme le surmenage, l'épuisement nerveux, le burn-out, la fatigue chronique... Il s'agit pourtant, après les infections respiratoires et l'hypertension artérielle, du 3ème diagnostic en fréquence posé en médecine générale. Malheureusement, il est également le 4ème diagnostic en fréquence à être posé et non traité; en effet, parmi les patients pris en charge pour syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement médicamenteux (3).

Sur le plan diagnostique, la dépression est définie comme un ensemble de symptômes correspondant à un changement par rapport à l'état psychologique habituel du patient. Les symptômes du DSM-IV TR sont repris dans le tableau I

Par ailleurs, malgré l'indication diagnostique et l'instauration d'un traitement antidépresseur correctement prescrit, certains patients ne montrent qu'une réponse partielle voire une absence de réponse au traitement initial. Ainsi, l'approche pharmacologique de la dépression peut parfois se révéler très complexe, ce qui invite donc à s'intéresser davantage aux causes étiologiques de la dépression résistante et à ses modalités thérapeutiques.

DÉFINITION

La dépression résistante est définie comme l'absence de réponse à 2 essais de traitement antidépresseur consécutifs, de classe différente, prescrits de façon adéquate, c'est-à-dire que le dosage et la durée du traitement sont suffisants pour produire une réponse (au moins 4 à 6 semaines) et que le patient adhère au traitement (5).

Ce terme de dépression résistante au traitement peut également être appliqué si le patient adhérant toujours au traitement ayant entraîné

TABLEAU I : DIAGNOSTIC DSM-IV TR DE L'ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

Diagnostic DSM-IV TR de l'épisode dépressif majeur
Humeur dépressive
Diminution de l'intérêt ou du plaisir
Perte ou gain de poids significatifs
Insomnie ou hypersomnie
Agitation ou ralentissement psychomoteur
Fatigue ou perte d'énergie
Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive
Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer
Pensées de mort, idées suicidaires récurrentes

une rémission présente une rechute ou des épisodes récurrents.

FRÉQUENCE

La dépression résistante est un problème fréquemment rencontré en pratique clinique. En effet, 30 à 45% des patients déprimés traités par antidépresseurs ne répondent pas ou seulement partiellement au traitement (5-8).

Ces patients conservent des symptômes dépressifs résiduels, associés à un mauvais pronostic et à un risque élevé de rechute. Environ 10 à 20% des patients suivis pour épisode dépressif majeur présentent des symptômes dépressifs pendant plus de 2 ans (8).

La dépression résistante est bien sûr associée à une souffrance personnelle et familiale importante et à un coût social et économique important.

EN BELGIQUE ET EN PROVINCE DE LIÈGE

L'étude Oreon, dont l'objectif était d'évaluer les taux de rémission des patients déprimés traités pendant 3 à 12 mois en médecine générale en Belgique, a mis en évidence des taux de rémission faibles: 28,3% selon le clinicien (échelle d'évaluation de Toronto) et 17,1% selon le patient (échelle d'auto-évaluation de Carroll) (9).

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE

La dépression ne doit donc pas être considérée comme résistante au traitement en l'absence d'essais thérapeutiques utilisant la bonne molécule donnée à une dose et pendant une durée suffisantes pour produire une réponse. Avant de poser ce diagnostic, plusieurs éléments susceptibles d'expliquer l'absence de réponse au traitement doivent être recherchés de façon systématique.

Ceux-ci peuvent se classer en 2 groupes (8, 10) :

1. les facteurs entraînant une pseudorésistance
2. les facteurs associés à la résistance au traitement

PSEUDORÉSISTANCE

Environ 60% des patients diagnostiqués résistants au traitement antidépresseur sont en fait traités de façon inadéquate (10). Il s'agit donc dans leur cas d'une pseudorésistance au traitement, qui dépend de divers facteurs attribuables au médecin, au patient ou à l'exactitude du diagnostic (tableau II).

TABLEAU II : FACTEURS ASSOCIÉS À UNE PSEUDORÉSISTANCE AU TRAITEMENT ANTIDÉPRESSEUR

Origine	Facteurs
Médecin	Prescription inadaptée : dosage et/ou durée insuffisant(s)
Patient	Caractéristiques métaboliques => taux sanguins faibles Compliance insuffisante Mauvaise tolérance Faible statut psycho-social
Diagnostic	Sous-type de dépression => traitement propre à chaque type Dépression secondaire à une substance Dépression secondaire à une affection médicale

- Le médecin, en prescrivant un dosage et/ou une durée insuffisant(s) peut entraîner une pseudorésistance.

- Les caractéristiques métaboliques du patient amenant des taux plasmatiques faibles et donc une diminution d'efficacité du médicament, l'intolérance et l'arrêt prématuré du médicament ainsi que la faible compliance du patient sont des éléments pouvant aussi entraîner une pseudorésistance. La mesure du taux plasmatique de l'antidépresseur permet de juger de la compliance du patient ou de dépister les métaboliseurs rapides.

- Le diagnostic de syndrome dépressif peut se révéler être secondaire à l'utilisation d'une substance ou à une affection médicale et présente alors un risque important de passage à chronicité, malgré un traitement antidépresseur adéquat. Il est donc essentiel d'en faire le diagnostic exact afin d'adapter le traitement. De la même façon, il est important de bien distinguer les différents sous-types de dépression car chacun possède son approche thérapeutique propre (par exemple, association d'un antidépresseur et d'un antipsychotique dans la dépression avec caractéristiques psychotiques ou encore d'un stabilisateur de l'humeur dans la dépression bipolaire).

FACTEURS ASSOCIÉS À LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT

Divers facteurs discutés dans la littérature ont montré qu'ils pouvaient augmenter la probabilité de non-réponse au traitement antidépresseur (8, 10). Parmi ces facteurs, le plus important est la présence d'un trouble psychiatrique associé à la dépression. Les autres sont repris dans le tableau III. Il est essentiel de rechercher tous ces facteurs lors de l'évaluation d'un patient diagnostiqué résistant au traitement antidépresseur.

Comorbidités psychiatriques

La présence d'un trouble psychiatrique associé au syndrome dépressif peut augmenter la

TABLEAU III : FACTEURS ASSOCIÉS À LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ANTIDÉPRESSEUR

Comorbidités psychiatriques	Troubles anxieux Troubles liés à l'utilisation d'une substance Troubles de la personnalité Autres : dysmorphophobie troubles alimentaires
Comorbidités médicales	Hypothyroïdie Médicaments : antihypertenseurs glucocorticoïdes Autres : diabète, maladie coronarienne, HIV...
Sexe	Différences de métabolisation
Antécédents familiaux	Antécédents de résistance
Age au début de la dépression	Précoce : risque accru de comorbidités psychiatriques Tardive : risque accru de comorbidités médicales facteurs liés à la sénescence
Sévérité de la maladie	Intensité des symptômes dépressifs
Chronicité de la maladie	Durée > 2 ans ou rémission incomplète entre les épisodes dépressifs

probabilité d'une résistance au traitement antidépresseur. Ces troubles sont généralement non reconnus ou sous-traités. Il est donc important d'évaluer de façon systématique les patients présentant une résistance au traitement à la recherche de ces troubles associés.

Les troubles anxieux

Les patients déprimés présentant en association des symptômes anxieux souffrent plus sévèrement que les autres, présentent un risque suicidaire plus élevé ainsi qu'une altération majorée de leur fonctionnement psychosocial, une augmentation du taux de récurrence et de passage à chronicité. Leur réponse au traitement est plus lente et diminuée, la rémission de leurs symptômes est incomplète et leur susceptibilité aux effets secondaires est augmentée.

L'association d'un trouble anxieux au syndrome dépressif entraîne donc un taux significativement plus faible de guérison par rapport au syndrome dépressif isolé.

Troubles liés à l'utilisation d'une substance

Les antécédents du patient pour ce type de trouble doivent être vérifiés de façon détaillée car l'abus de substance complique davantage l'évaluation d'un patient dit résistant au traitement antidépresseur. En effet, les effets aigus ou chroniques de l'abus de substance peuvent causer ou aggraver la dépression et affecter la compliance du patient au traitement (un usage même modéré d'alcool a montré qu'il pouvait contribuer à une résistance au traitement). En paral-

lèle, la présence d'un trouble affectif augmente la probabilité d'un trouble de consommation d'une substance et peut prédisposer le patient à récidiver.

Les troubles de la personnalité

La prévalence d'un trouble de personnalité chez les patients déprimés est en moyenne de 50% (10). Les personnalités de type borderline, histrionique, dépendante et obsessionnelle-compulsive sont les plus souvent rencontrées.

Les conclusions en ce qui concerne les effets de ces troubles sur le traitement de la dépression sont loin d'être définitives, les études sur ce sujet étant trop peu nombreuses; il se détache néanmoins que les patients déprimés présentant une personnalité pathologique sont moins répondeurs au traitement antidépresseur que les autres et ont un pronostic plus mauvais.

Autres troubles psychiatriques

Les patients présentant un trouble somatoforme de type dysmorphophobie sont aussi à risque de résistance au traitement antidépresseur, car les symptômes considérés comme gênants par le patient ne sont pas révélés au médecin et les troubles restent ainsi méconnus.

Les troubles alimentaires sont associés au trouble dépressif dans 37% des cas (10), souvent méconnus du médecin et pourtant à risque de non-compliance puisque certains antidépresseurs entraînent une prise de poids.

Comorbidités médicales

De la même façon que les troubles psychiatriques, certaines affections médicales générales ou leurs traitements peuvent causer ou aggraver la dépression.

L'hypothyroïdie

Des études ont montré que les patients hypothyroïdiens ont une réponse diminuée au traitement antidépresseur et que la supplémentation en hormones thyroïdiennes permet d'améliorer cette réponse.

Les médicaments

Certains traitements peuvent causer ou aggraver la dépression ou encore interférer avec l'action pharmacologique des antidépresseurs. La liste est très longue mais il existe 2 classes auxquelles il convient de faire attention. Les glucocorticoïdes sont associés aux troubles dépressifs et aux accès maniaques. Parmi les agents antihypertenseurs, les molécules les plus sûres sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC); les molécules plus anciennes ou l'association de plusieurs molécules peuvent avoir des répercussions sur le traitement antidépresseur.

Autres situations médicales

Des affections médicales telles que le diabète, les maladies coronariennes, l'infection au HIV, les cancers et les douleurs chroniques peuvent contribuer à une résistance au traitement antidépresseur si elles restent non diagnostiquées ou mal traitées.

Des entités situées à l'interface de la psychiatrie et de la médecine interne telles que la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome du colon irritable sont souvent associées à des symptômes dépressifs : leur diagnostic est important à faire dans le cadre de l'évaluation d'une résistance au traitement antidépresseur.

Sexe

La différence entre les individus de sexe féminin et ceux de sexe masculin se situent en fait au niveau de leur réponse aux différents types d'antidépresseurs : il apparaîtrait en effet une différence au niveau de la métabolisation des différentes substances.

Antécédents familiaux

Un antécédent de résistance au traitement dans la famille suggère un mauvais pronostic pour le patient.

Age au début du syndrome dépressif

La dépression débutant précocement est associée à un taux élevé de comorbidités psychiatriques et d'antécédents familiaux, et pour ces raisons, à un taux important de décours chroniques, de diminution de réponse et de rémission incomplète.

Dans les cas de dépression à début tardif, se retrouvent beaucoup plus souvent les comorbidités médicales, les cas de démence et les dépressions psychotiques. Il convient d'être très attentif chez les patients gériatriques au risque important de pseudorésistance (possibilité de trouble de l'humeur d'origine organique, impossibilité d'atteindre le dosage adéquat en raison de nombreux effets secondaires) et de réaliser des essais de traitement d'une durée plus longue puisqu'ils présentent une réponse plus lente au traitement.

Sévérité de la maladie

Les patients atteints de dépression sévère ont une plus grande tendance à être résistants au traitement. Ce type de trouble est en effet associé à un déficit de fonctionnement plus important, une durée de maladie plus longue, une plus faible probabilité de rémission spontanée, un plus grand risque de récurrence, une plus grande

probabilité de caractéristiques psychotiques, de comorbidités psychiatriques et médicales, plus d'idéations suicidaires, un taux plus élevé d'hospitalisation et un taux de réponse faible au traitement par psychothérapie seule.

Chronicité de la maladie

La dépression chronique se définit comme étant soit un épisode dépressif se prolongeant sur 2 ans ou plus, soit une rémission incomplète entre les épisodes dépressifs (10).

Elle peut augmenter le risque de résistance au traitement antidépresseur car elle est très fréquemment associée à d'autres troubles psychiatriques comme les troubles anxieux, l'alcoolisme ou les troubles de la personnalité qui entraînent de plus mauvais résultats thérapeutiques. L'atteinte très sévère du fonctionnement psychosocial du patient est également liée à un mauvais pronostic de guérison. Le temps de réponse au traitement de ces patients est plus long et nécessite donc une durée d'essai allongée avant de les déclarer non répondeurs.

L'évaluation de l'ensemble de ces facteurs de risque permet de poser le diagnostic de dépression résistante. Il s'agit ensuite de choisir la meilleure option thérapeutique parmi les diverses stratégies médicamenteuses ou autres qui ont été documentées et reconnues comme efficaces.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Lorsque selon la définition, le diagnostic de dépression résistante est posé, 3 stratégies médicamenteuses peuvent être efficaces pour contre-carrer cette absence de réponse : le switch, l'augmentation, la combinaison (11).

Le switch signifie remplacer un médicament antidépresseur par un autre.

L'augmentation consiste à ajouter un deuxième agent pharmacologique dépourvu de propriétés antidépressives mais susceptible d'augmenter les effets de l'antidépresseur.

La combinaison correspond à l'ajout d'un deuxième antidépresseur, de classe différente pour accroître les effets antidépresseurs.

Le tableau IV résume les avantages de chaque technique (11). Les classes d'antidépresseurs et les molécules citées dans le texte sont reprises au tableau V.

TABEAU IV : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET AVANTAGES

Technique	Avantages
Switch	Augmentation de la compliance Diminution du coût Diminution des interactions médicamenteuses
Augmentation / Combinaison	Réponse plus rapide : -potentialisation neuropharmacologique, -pas de perte de temps dans arrêt et initiation de traitements Progrès initiaux maintenus

TABEAU V : NOMS ET CLASSES DES MOLÉCULES

Antidépresseurs		
SSRI = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	citalopram fluoxétine fluvoxamine paroxétine sertraline	Cipramil® Prozac® Floxyfral® Seroxat® Serlain®
NRI = inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (NA)	réboxétine	Edronax®
SNRI = inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA	mirtazapine venlafaxine	Remeron® Efexor Exel®
Tricycliques IMAO = inhibiteur des monoamines oxydases		
Divers	bupropion	Zyban®
Antipsychotiques atypiques	rispéridone olanzapine aripiprazole	Risperdal® Zyprexa® Abilify®
Anxiolytiques	buspirone	Buspar®
Antiépileptiques	lamotrigine gabapentin	Lamictal® Neurontin®
Bêta-bloquants	pinolol	Visken®

Le switch (11, 12)

- SSRI vers SSRI : lors de l'échec ou de l'intolérance à un premier traitement par SSRI, il est possible de passer à un autre SSRI; 4 études non contrôlées ont montré que ce changement pouvait être une alternative utile chez des patients atteint de trouble dépressif majeur après échec du premier essai de traitement par SSRI.

- SSRI vers tricycliques : les données relatant l'utilité du passage d'un SSRI à un tricyclique sont limitées; ce changement est efficace chez les patients résistants aux SSRI mais l'utilisation de cette stratégie est en diminution car il existe un risque de toxicité et les nouveaux agents disponibles présentent un meilleur profil de sécurité.

- SSRI vers venlafaxine (Efexor®) : plusieurs études suggèrent que le remplacement d'un SSRI par la venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) est une alternative efficace chez des patients présentant un épisode dépressif majeur n'ayant pas répondu au SSRI; l'une d'elles est d'ailleurs très intéressante puisqu'elle a comparé le passage d'un SSRI vers un autre SSRI au passage d'un SSRI vers la venlafaxine; elle a montré que le switch vers une autre classe médicamenteuse pouvait offrir un avantage et que l'utilisation d'un agent ayant 2 actions donnait de meilleurs résultats.

- SSRI vers mirtazapine (Remeron®) : deux études montrent que ce changement offre de très bons résultats et une réponse rapide, mais au long terme, la mirtazapine montrerait une efficacité similaire. Un autre bénéfice serait l'amélioration des troubles sexuels induits par le SSRI.

- SSRI vers bupropion (Zyban®) : cette stratégie, très populaire aux Etats-Unis malgré une littérature limitée, n'est pas utilisée en Belgique car le bupropion n'y est pas reconnu comme antidépresseur.

- SSRI vers réboxétine (Edronax®) : une étude a montré des résultats encourageants pour cette alternative thérapeutique avec un avantage possible sur le fonctionnement social du patient. Cette stratégie est peu utilisée en Belgique.

Σ SSRI vers IMAO : cette stratégie, très utilisée dans les années 70 et 80, est aujourd'hui l'option thérapeutique la moins attractive en raison de sa difficulté d'utilisation (restriction alimentaire, risque de crise hypertensive). Il ne faut pas oublier que le passage d'un SSRI à un IMAO impose un intervalle sans médication de 1 à 2 semaines en fonction de la demi-vie du SSRI et de 5 semaines pour la fluoxétine (Prozac®) pour éviter un syndrome sérotoninergique (tableau VI).

TABLEAU VI : REVUE DES STRATÉGIES DE SWITCH

Stratégie	Utilisation
SSRI vers SSRI	résultats positifs
SSRI vers tricycliques	en diminution
SSRI vers venlafaxine	résultats positifs
SSRI vers mirtazapine	bénéfices à court terme
SSRI vers bupropion	résultats positifs peu utilisé en Belgique
SSRI vers réboxétine	résultats positifs peu utilisé en Belgique
SSRI vers IMAO	en diminution délai à respecter (1 à 2 semaines minimum, 5 pour la fluoxétine)

L'augmentation (11, 13-21)

Efficacité démontrée

- SSRI + lithium (Maniprex® et autres) : cette stratégie est celle dont l'efficacité a été la plus largement démontrée dans de nombreuses études; elle offre en effet un taux de réponse élevé chez les patients ayant échoué à d'autres essais de traitement; mais cette stratégie manque de popularité en raison des nombreux effets secondaires (risque d'hypothyroïdie, prise de poids, néphrotoxicité, neurotoxicité) et de la nécessité d'un monitoring des taux sanguins de lithium.

- SSRI + hormones thyroïdiennes (T3) : de nombreuses données montrant un effet positif de l'association de T3 à un tricyclique sont disponibles; à des doses comprises entre 25 et 50 mg, la T3 semble en effet accélérer la réponse à l'antidépresseur; en revanche les études faisant référence à l'association de T3 et d'un SSRI sont en nombre limité, ce qui rend cette stratégie peu populaire parmi les médecins; de plus, la T3 n'est plus disponible en Belgique, et la T4 semble moins active comme stratégie d'augmentation et doit être utilisée à des doses plus élevées (100 mg par jour); des études approfondies sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette pratique dans le traitement de la dépression résistante (13-19).

Efficacité suggérée

- SSRI + agent dopaminergique : quelques études ont montré des effets positifs lors de l'association d'un agent dopaminergique à un antidépresseur de type SSRI, mais son efficacité doit être confirmée par des études contrôlées; ces agents pourraient aussi avoir un rôle bénéfique sur les troubles sexuels induits par le SSRI.

- SSRI + antipsychotique atypique : plusieurs études ont montré que l'ajout de rispéridone (Risperdal®) ou d'olanzapine (Zyprexa®) au SSRI chez des patients atteints de dépression sans caractéristique psychotique, en comparaison avec le SSRI seul ou l'antipsychotique seul, entraînait une amélioration nettement supérieure, dans le courant de la première semaine de traitement, avec des bénéfices sur les troubles du sommeil et la dysfonction sexuelle pour la rispéridone et sur l'humeur et la perte d'intérêt pour l'olanzapine; cette combinaison apparaît donc comme très prometteuse pour les patients sévèrement déprimés ayant échoué à plusieurs autres approches thérapeutiques; elle présente cependant certains désavantages comme le risque de prise de poids, de sédation ou d'anxiété (13-20); une étude récente sur l'association d'un SSRI à

l'aripiprazole (nouvel antipsychotique atypique, Abilify®) suggère l'utilité potentielle de cette nouvelle molécule puisqu'elle montre une amélioration rapide et importante dans la première semaine de traitement; cette association doit faire l'objet d'autres études pour confirmer les résultats obtenus (21).

- SSRI + psychostimulant : ils ont été utilisés dans le cadre de stratégies d'augmentation avec les SSRIs, mais aussi avec les tricycliques et les IMAO; pourtant très peu d'études ont évalué l'efficacité de cette association; l'inconvénient majeur de ces molécules est bien entendu le risque d'abus par le patient mais aussi les nombreux effets secondaires (hypertension artérielle, anxiété, irritabilité, insomnie); cette pratique n'est donc pas recommandée.

- SSRI + folates : ces composés ont un rôle important dans les processus de méthylation cérébraux; une étude récente montrerait un effet potentialisateur des folates sur les SSRIs; mais l'utilisation de cette stratégie chez les patients résistants n'a pas encore fait l'objet d'étude.

Efficacité discutée

- SSRI + buspirone (Buspar®) : la buspirone est un anxiolytique recommandé dans le traitement de l'anxiété généralisée; plusieurs études récentes montrent des résultats positifs concernant cette association, d'autres par contre ne montreraient pas de différence significative avec un placebo; la molécule est bien tolérée, elle semblerait efficace pour potentialiser les effets des SSRIs chez des patients résistants, elle présenterait un bénéfice sur les troubles sexuels induits par les SSRIs et son effet anxiolytique est très utile puisque les symptômes anxieux sont très souvent présents dans la dépression.

- SSRI + pindolol (Visken®) : cette association a généré beaucoup d'intérêt car elle a démontré sa capacité à accélérer la réponse au SSRI, mais elle ne s'est pas avérée utile dans le traitement de la dépression résistante et a montré dans certains cas une augmentation de l'irritabilité.

- SSRI + inositol : le déficit en inositol, un second messager, pourrait résulter en une mauvaise transmission du signal présynaptique; une récente étude en double aveugle comparant SSRI + inositol à SSRI + placebo n'a pas fait la démonstration de l'efficacité de cette approche dans la dépression résistante.

Efficacité anecdotique

- SSRI + antiépileptiques : de nombreuses molécules ont été testées dans le traitement de la dépression résistante; quelques études

récentes ont montré que la lamotrigine (Lamictal®) et le gabapentin (Neurontin®) pourraient augmenter l'effet pharmacologique d'autres médicaments, comme par exemple les SSRIs; il n'existe pas à ce jour d'étude publiée sur cette association pour le traitement des patients résistants.

- SSRI + opiacés : cette association manque de validation par des études et expose le patient au risque d'abus, ce qui limite son utilisation.

- SSRI + précurseurs sérotoninergiques : le tryptophane et le S-hydroxytryptophane ont été utilisés dans le traitement de la dépression, mais les résultats sont controversés et les études insuffisantes à ce jour pour en tirer des conclusions définitives.

- SSRI + oestrogènes : divers éléments montrent que des taux d'hormones bas peuvent être impliqués dans la pathogénie et la résistance au traitement de certaines formes de dépression; les études disponibles à ce jour évaluant l'efficacité de l'association d'oestrogènes à un SSRI ne montreraient qu'une efficacité occasionnelle; il n'existe pas de guidelines sur la façon d'optimiser un traitement antidépresseur avec des oestrogènes.

- SSRI + DHEA : cette molécule pourrait augmenter la réponse à un antidépresseur chez les patients résistants, mais des études sont nécessaires pour confirmer cet effet.

- SSRI + autres : le fer, la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), la testostérone, la dexaméthasone, les acides gras oméga 3, l'acide eicosapentanoïque ont été utilisés en association avec un traitement antidépresseur pour en augmenter les effets; certains se sont révélés être favorables mais trop peu d'études sont disponibles au sujet de ces diverses molécules (tableau VII).

TABLEAU VII : REVUE DES STRATÉGIES D'AUGMENTATION

Efficacité	Stratégies
Démontrée	Lithium Triiodothyronine = T3 (non disponible en Belgique)
Suggérée	Agonistes dopaminergiques Antipsychotiques atypiques Psychostimulants Folate et méthylfolate
Discutée	Buspirone Pindolol
Anecdotique	Inositol Antiépileptiques Opiacés Précurseurs sérotoninergiques Oestrogènes DHEA (déhydroépiandrosterone) Autres (fer, testostérone, dexaméthasone...)

La combinaison (13-20)

Efficacité suggérée

- SSRI + bupropion (Zyban®) : les effets catécholaminergiques du bupropion s'associent ici aux effets sérotoninergiques du SSRI; les études ayant montré l'efficacité de cette combinaison ne sont pas contrôlées, mais cette stratégie est très courante aux USA; le bupropion n'est pas reconnu comme antidépresseur en Belgique.

- SSRI + mirtazapine (Remergon®) : l'association de la mirtazapine avec un SSRI a été rapportée comme une combinaison sûre, à faible risque d'interaction, dont l'efficacité n'a pas encore été clairement démontrée mais qui a montré des résultats favorables dans une étude contrôlée, et qui présenterait un intérêt dans la gestion des effets secondaires des SSRI tels que les troubles sexuels ou l'insomnie.

- SSRI + tricyclique : la littérature contient à propos de cette combinaison des résultats qui s'opposent; certaines études montrent en effet une efficacité de cette association, alors que d'autres en rapportent les effets secondaires et les interactions entre les 2 molécules (inhibition du cytochrome 2D6 par le SSRI entraînant une augmentation de la concentration en tricyclique, substrat de ce cytochrome et ainsi un risque de toxicité cardiaque) qui rendent donc leur utilisation peu aisée; les doses utilisées sont faibles, le monitoring sanguin est possible, les interactions semblent moins importantes lors de l'utilisation du citalopram (Cipramil®) et de la sertraline (Serlain®) que lors de celle de la fluoxétine (Prozac®) et de la paroxétine (Seroxat® et Aropax®).

- SSRI + réboxétine (Edronax®) : cette combinaison, peu utilisée en Belgique, associe un antidépresseur à action sérotoninergique avec un autre à action noradrénergique; différents essais et études ont suggéré son efficacité et ont montré qu'il s'agissait d'une association sûre, sans interaction entre les molécules; d'autres études sont encore nécessaires pour démontrer clairement son efficacité dans la dépression résistante.

Efficacité discutée

- SSRI + SSRI : cette combinaison peut présenter l'avantage de l'interaction métabolique entre 2 SSRI mais elle augmente le risque de syndrome sérotoninergique; un rapport a pointé une interaction pouvant être intéressante quand la fluvoxamine (Floxyfral®) est combinée au citalopram (Cipramil®) : la fluvoxamine augmente le ratio de S-citalopram, qui a un meilleur effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine que la forme R-citalopram.

Efficacité anecdotique

- SSRI + venlafaxine (Efexor®) : quelques essais rapportent une amélioration de la réponse quand il y a une absence de réponse au SSRI ou à la venlafaxine seule; cette combinaison augmente le risque de syndrome sérotoninergique, d'hypertension artérielle et d'effets anticholinergiques (tableau VIII).

En résumé, beaucoup de nouvelles stratégies de switch, d'augmentation et de combinaison sont disponibles. La majorité offre une sécurité d'utilisation et apparaissent être des approches efficaces pour le traitement des patients résistants, même s'il n'existe que peu d'études contrôlées pour approuver leur efficacité. Le but principal de ces stratégies est d'obtenir un effet pharmacologique différent et de diminuer la probabilité des effets secondaires. Alors que les interactions médicamenteuses peuvent limiter l'utilisation de certaines associations, la possibilité de perdre le bénéfice partiel obtenu avec le premier traitement augmente l'acceptabilité des patients face à la polymédication. D'autres études sont bien sûr nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces différentes stratégies.

LES PSYCHOTHÉRAPIES

L'efficacité des psychothérapies basées sur l'évidence ("evidenced based medicine") a déjà été largement démontrée d'un point de vue scientifique et vient de faire l'objet d'un nouveau rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène (22). Les 4 principales formes de psychothérapie habituellement reconnues (psychodynamiques, cognitivo-comportementales, systémiques, expérientielles) montrent une efficacité comparable sur les symptômes quelle que soit la "cible thérapeutique" de départ (contexte interpersonnel, comportements, cognitions, affects, sensations...).

Les facteurs communs des différentes psychothérapies se retrouvent au niveau des échanges verbaux, de la décharge des affects, de la métabolisation des affects, de l'analyse et compréhension des problèmes, des changements de perspectives, d'expériences émotionnelles

TABLEAU VIII : REVUE DES STRATÉGIES DE COMBINAISON

Efficacité	Stratégie
Suggérée	SSRI + bupropion (pas utilisé en Belgique) SSRI + mirtazapine SSRI + tricyclique SSRI + réboxétine (peu utilisé en Belgique)
Discutée	SSRI + SSRI
Anecdotique	SSRI + venlafaxine

correctrices, d'amélioration de la vie quotidienne. La combinaison d'un traitement psychothérapeutique au traitement antidépresseur montre une efficacité supérieure au traitement pharmacologique ou psychothérapeutique réalisés isolément.

A l'aube du XXI^{ème} siècle, les nouveaux travaux sur la plasticité neuronale s'annoncent extrêmement intéressants et vont nous permettre d'élargir nos connaissances sur les potentialités de changement du cerveau en fonction de l'environnement et de l'expérience (23). Comme l'a récemment précisé E. Kandel, prix Nobel de Médecine en 2000 pour ses travaux sur les modulations du fonctionnement des synapses dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation (24), «si la psychanalyse représente encore la vision de l'esprit la plus cohérente et la satisfaisante intellectuellement, il serait aujourd'hui nécessaire qu'elle s'engage dans le développement d'une relation plus étroite avec la biologie en général et les neurosciences en particulier».

AUTRES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

L'électroconvulsivothérapie (ECT)

Traditionnellement, cette technique était reconnue comme un traitement de très haute efficacité pour la dépression majeure. Des études ont rapporté des taux de réponse de l'ordre de 80 à 90%. Depuis l'apparition d'un large choix de molécules antidépresseurs, l'indication de l'ECT est devenue progressivement réservée aux patients ne répondant pas ou ne tolérant pas les traitements médicamenteux, ou aux situations cliniques nécessitant une amélioration symptomatique rapide. Elle est donc considérée par beaucoup comme un traitement de dernière ligne très efficace chez les patients résistants. Pourtant les résultats de diverses études menées sur le sujet ne sont pas en accord avec cette croyance commune. En effet, il apparaît que si le patient n'a pas répondu aux essais médicamenteux correctement conduits, ses chances d'atteindre une rémission grâce à l'ECT sont significativement plus faibles que le taux de réponse pouvant être obtenu chez un patient non résistant. (25-27)

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Cette technique de stimulation cérébrale non invasive consiste en l'application d'une impulsion magnétique brève produite par une bobine métallique placée sur la tête; elle se réalise en ambulatoire, sans anesthésie et ne présente que très peu d'effets secondaires (crises convulsives

exceptionnelles et pas d'effet au niveau cognitif). En application répétées, la TMS possède un potentiel thérapeutique puisqu'elle semble modifier la libération des neuromédiateurs impliqués dans l'état dépressif. Cet outil thérapeutique est encore en voie d'investigation mais représente une possibilité importante de traitement non pharmacologique de la dépression.

Un nombre important d'essais publiés montrent une efficacité de la TMS chez les patients déprimés résistants au traitement antidépresseur. Pourtant il n'est pas possible actuellement de conclure grâce à ces études à des guidelines utilisant la TMS dans la prise en charge de la dépression résistante car leur comparaison est difficile en raison notamment de différences méthodologiques.

Davantage de recherches et d'études contrôlées sont nécessaires pour fournir l'évidence de l'efficacité antidépresseive de cette technique et pour définir les meilleures options de traitement permettant une application spécifique et individuelle de cet outil, lui offrant ainsi une place dans la pratique clinique. (25, 28-31)

La stimulation du nerf vague (VNS)

Cette technique de stimulation cérébrale exploite le fait que le nerf vague est accessible au niveau cervical et qu'il possède de larges connections avec le système limbique et des régions corticales. Un générateur d'impulsion est placé au niveau cervical sous anesthésie locale. Au cours des 10 dernières années, des essais contrôlés ont été réalisés pour évaluer l'éventuelle efficacité de cette technique chez des patients résistants au traitement antidépresseur et ont montré des résultats encourageants.

Récemment, les résultats d'une étude portant sur l'utilisation de la VNS pendant 24 mois chez des patients ayant présenté une résistance au traitement médicamenteux ont été publiés. Ils montrent tout d'abord que ce nouveau type de traitement est très bien toléré au long cours et ensuite, que les patients atteints de dépression résistante présentent une réponse clinique dans la phase aiguë mais également maintenue à plus long terme.

Cette nouvelle technique de stimulation cérébrale reste encore en cours d'investigation dans le champ de la psychiatrie, d'autres études seront nécessaires pour définir les possibilités d'application de la VNS. (25, 32)

La stimulation cérébrale profonde (DBS)

Cette technique de stimulation à haute fréquence se réalise via des électrodes introduites par des techniques neurochirurgicales stéréo-

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE

Un traitement antidépresseur peut se révéler inefficace malgré l'adéquation du diagnostic et du schéma thérapeutique proposé au patient(e). Un algorithme de prise en charge, repris dans le tableau IX, résume les différentes étapes pouvant être envisagées dans le traitement de la dépression, depuis le traitement initial jusqu'aux différentes stratégies possibles en cas de résistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Impact des troubles mentaux et du comportement. Rapport sur la santé dans le monde, 2001, chapitre 2.
2. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 1996, **19**, 179-200.
3. Anseau M. Cours de Psychiatrie. Université de Liège, 2ème doctorat en médecine, 1999-2000.
4. Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Aff Dis*, 2004, **78**, 49-55.
5. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al.— Treatment resistant depression : methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, **9**, 83-91.
6. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62**, 10-17.
7. Thase ME. New approaches to managing difficult-to-treat depressions. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 3-4.
8. Manuel de Psychopharmacothérapie
9. Anseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, et al. Objectif : La rémission de la dépression : l'Etude OREON. 4ème Congrès de l'Encéphale, Paris, 2006.
10. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62**, 18.25.
11. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 5-12.
12. Fava M. Management of nonresponse and intolerance : switching strategies. *J Clin Psychiatry*, 2000, **61**, 10-12.
13. Ros S, Agüera L, Gandara J, et al. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, **112**, 14-24.
14. Rojo JE, Ros S, Agüera L, et al.— Combined antidepressants : clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, **112**, 25-31.
15. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62**, 4-11.
16. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 2000, **61**, 26-32.
17. Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry*, 2000, **61**, 13-19.
18. Vandel P, Rebière V, Sechter D. Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur. EMC, 37-860 B-40, 1-9.
19. Iodifescu DV, Nierenberg AA, Mischoulon D, et al. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 1038-1042.
20. Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression ? *J Clin Psychiatry*, 2002, **63**, 95-103.
21. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 1326-1330.
22. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène : Psychothérapies : définitions, pratiques, conditions d'agrément ; *CSH n°7855*, 21/O6/2005.
23. Ansermet F., Magistretti P. : A chacun son cerveau : plasticité neuronale et Inconscient ; Odile Jacob, Paris, 2004.
24. Kandel E.R. : The molecular biology of memory storage : a dialogue between genes and synapses, *Science*, 2001, **294**, 1030-1038.
25. Berney A, Vingerhoets F. Novel brain stimulation techniques : therapeutic perspectives in psychiatry. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 2162-2166.
26. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*, 1996, **153**, 985-992.
27. Nobler MS, Sackeim HA. Refractory depression and electroconvulsive therapy, in Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (Eds). Refractory depression. Current strategies and future directions. Wiley, Chichester, 1994, 69-81.
28. Su T-P, Huang C-C, Wei I-H. Add-on rTMS for medication-resistant depression : A randomised, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 930-937.
29. Galinowski A, Paillère-Martinot M-L. La stimulation magnétique transcrânienne répétée : vers un nouvel outil thérapeutique en psychiatrie. *Evol Psychiatr*, 2002, **67**, 155-169.
30. Padberg F, Möller H-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Does it have potential in the treatment of depression ? *CNS Drugs*, 2003, **17**, 383-403.
31. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, et al. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients : A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatr Res*, 2005, **137**, 1-10.
32. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 1097-1104.
33. Schlaepfer TE, Lieb K. Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet*, 2005, 1420-1422.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. JM Triffaux, Hôpital de Jour Universitaire «La Clé», Bd de la Constitution 153, 4020 Liège