



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+045601+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 212/21

**L'INTÉRÊT DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE
RÉPÉTITIVE DANS LA PRISE EN CHARGE DE
LA DÉPRESSION RÉSISTANTE
(A propos de 21 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/06/2021

PAR

Mr. M'hamed MERNISSI STITOU

Né le 06 Mai 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Dépression résistante – Stimulation magnetique trans-cerebrale
Ideations suicidaires – troubles psychiatriques

JURY

M. AALOUANE RACHID.....	PRESIDENT
Professeur de Psychiatrie	
M. OUANASS ABDERRAZZAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Psychiatrie	
M .SOUIRTI ZOUHAYR	} JUGES
Professeur de Neurologie	
Mme. AARAB CHADYA	
Professeur agrégée de Psychiatrie	

ABBREVIATIONS

ACTH	: Adrenocorticotropique hormone
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdien
ALA	: acide α -linoléique
ANAES	: l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BDI	: Inventaire de Beck
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
COMT	: catéchol-O-méthyl transférase
CRH	: Corticolibérine
DA	: Dopamine
DHA	: acide docosahexaénoïque
DSM	: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECT	: Electroconvulsivothérapie
EDM	: Episode Dépressif Majeur
EPA	: acide éicosapentaénoïque
EPDS	: Echelle de dépression du post-partum d'Edimbourg
GAF	: Glaucome aigu par fermeture d'angle
GDS	: Echelle d'évaluation de la dépression gériatrique
CGI	: Clinical Global Impression
CIM	: Classification Internationale des Maladies
5-HT	: Sérotonine. Une lettre en indice, par exemple 5-HT ₁ , indique un sous-type de récepteur
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone
DSM IV	: Manuel Diagnostique et Statistique 4 ^{ème} édition
DSM V	: Manuel Diagnostique et Statistique 5 ^{ème} édition
ECT	: Electroconvulsivothérapie

GH	: Growth Hormone
HDRS	: Hamilton Depression Rating Scale
IMAO	: Inhibiteur de le 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
HDRS	: Echelle de Max Hamilton
HPA	: Hypothalamo–hypophyso–surrénalien
IDS	: Inventaire de la symptomatologie dépressive
INPES	: Institut National de Prévention et d'Education pour la santé
ISRS	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IRSNa	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
MAD	: Maintien à domicile
MAO	: les monoamines oxydases
NA	: Noradrénaline
O.M.S.	: Organisation mondiale de la santé
SMTr	: Stimulation magnétique transcrânienne répétée
TCC	: Thérapies comportementales et cognitives

PLAN

PARTIE THEORIQUE.....	6
I-INTRODUCTION	8
II-DÉPRESSION :.....	9
2.1 –Définition	9
2.2 –Diagnostic	9
2.3 –Étiopathogénie.....	18
2.4 –Évolution et pronostic.....	35
III- DIFFICULTÉS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE	40
3.1 –La définition générale de la dépression résistante au traitement	40
3.2 –La résistance totale ou partielle	41
3.3 –Les degrés de résistance	42
3.4 –Les présentations cliniques de la résistance au traitement	44
3.5 –Les facteurs de résistance	48
IV- LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE	69
4.1 –les moyens pharmacologiques	70
4.2 –les moyens non pharmacologiques	99
V-STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE	114
1. Présentation	114
2. Les indications.....	117
3. Les contre-indications	124
4. Protocole de stimulation magnétique tranacrânienne	130
PARTIE PRATIQUE.....	135
I- Méthodologie	135
1 – Hypothèse de travail / Cadre de recherche	135

2- Étude	135
3- Résultats	139
DISCUSSION	149
CONCLUSION	160
RÉSUMÉ	163
ANNEXES	170
BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCE	198

PARTIE THEORIQUE

CONTEXTE

Une recrudescence des pathologies mentales a vu le jour cette dernière décennie, faisant d'elles un fléau majeur de santé publique dans le monde entier. En effet, les néo-facteurs environnementaux ont prépondéramment influencé la qualité de vie de tout un chacun, donnant ainsi lieu à l'émergence de maladies résistantes aux traitements pharmacologiques consensuels. Ainsi, plusieurs études ont été initiées pour envisager une alternative qui puisse pallier ce problème.

Pour illustrer la problématique sur laquelle est fondé ce travail de thèse doctorale, j'ai choisi de me pencher sur la dépression et ses différentes formes nosologiques. Le schéma évolutif bilieux de cette maladie au fil des années fait d'elle un adversaire redoutable dont le protocole de prise en charge nécessite un renouvellement permanent au vu des résistances aux traitements standards.

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive a été proposée par plusieurs littératures comme option plausible et non invasive pour traiter ce genre de patients. Néanmoins, l'efficacité de cette technique reste à prouver sur des échantillons représentatifs de populations d'ethnies différentes. C'est alors dans le cadre de reconforter et de légitimiser les études préexistantes que s'inscrit mon sujet de thèse doctorale qui a été conduit sur les patients de l'hôpital psychiatrique universitaire Arrazi de Salé. Nous allons donc explorer ensemble, tout au long de ce mémoire, les indications de cette thérapie et discuter sa place dans l'arsenal thérapeutique de la dépression résistante.

I-Introduction

La dépression est un état pathologique avec trouble de l'humeur (correspondant à un trouble affectif exacerbé) marqué par une tristesse, avec symptomatologie anxieuse, perte d'espoir, d'envie, d'estime de soi, trop intense et durable. Elle évolue par épisodes dont la sévérité, la répétition ou le passage à la chronicité (dans 15 à 20 % des cas) entraînent une dégradation du comportement avec perte de motivation ou d'élan vital, des pensées négatives, des idées noires, des intentions suicidaires ou d'autres modifications de l'humeur (exaltation avec hyperactivité maniaque voire hallucinations). (Voir définition DSM-5 en annexe 9)

Etant la première cause d'incapacité psychique et physique, la dépression est une pathologie multifactorielle et ses causes sont multiples. [1]

En outre, dans sa pratique quotidienne, le psychiatre se trouve souvent confronté à un patient dépressif, l'objectif est alors de chercher le moyen thérapeutique optimal adapté au cas de son patient. Cependant, cette démarche thérapeutique se révèle difficile quand il s'agit d'une dépression résistante.

Dans une première partie, nous présenterons les différentes formes cliniques de la dépression, son diagnostic, son étiopathogénie et son pronostic. Nous étudierons également la difficulté de la prise en charge de la dépression résistante.

Dans une seconde partie, nous aborderons les moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux, dont la TMS.

Pour conclure, nous exposerons deux études qui portent sur le même sujet, une menée aux USA et une en Turquie, et qui évaluent l'efficacité de cette thérapie, nous permettant entre autres de confronter cela aux résultats de notre propre étude.

II-Dépression :

2.1-Définition

La dépression, dont le terme vient du latin depressio (enfouissement) est un trouble de l'humeur. La littérature médicale décline le terme de dépression sous diverses appellations : « trouble dépressif », « dépression nerveuse », « dépression clinique », « dépression unipolaire », « épisode dépressif » ou encore « syndrome dépressif ».

La dépression se caractérise essentiellement par un état de perte de motivation ou d'élan vital souvent associée à une perte d'espoir et de pessimisme, de l'envie et d'estime de soi. D'autres signes peuvent survenir, tels que l'anxiété, l'asthénie, la tristesse, des pensées négatives, des idées noires, des intentions suicidaires et dans certains cas graves, des hallucinations.

La dépression implique un ensemble de facteurs génétiques, biologiques, environnementaux et somatiques interagissant les uns avec les autres. Elle peut s'associer à d'autres troubles psychiatriques ou à une affection organique. La durée du trouble est variable, allant de quelques jours à quelques mois avec la possibilité d'épisodes répétés s'étalant sur plusieurs années. [2]

2.2 -Diagnostic :

Actuellement, il existe deux grands manuels de classification internationale :

- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM, 4e version révisée ou DSM IV-TR 5e version, classification de l'association américaine de psychiatrie). Cette classification se fonde sur une définition des syndromes à partir de critères observables ou décrits par le patient ;

- La classification internationale des maladies (CIM, 10e version ou CIM-10,

classification européenne). Les critères de la CIM-10 sont similaires à ceux utilisés par le DSM IV-TR.

Dans ces manuels internationaux, la dépression, dénommée épisode dépressif majeur (ou caractérisé) fait partie des troubles de l'humeur.

Lorsque le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est posé, le niveau de sévérité doit être défini :

- « **léger** » : présence de cinq symptômes dépressifs. Les activités professionnelles, les activités sociales ou les relations aux autres sont entravées de façon minime.
- « **modéré** » : intermédiaire entre léger et sévère, les activités professionnelles, les activités sociales ou les relations aux autres sont réalisées avec difficultés et au prix d'efforts.
- « **sévère sans caractéristiques psychotiques** » : présence de huit ou neuf symptômes dépressifs qui perturbent fortement les activités professionnelles, sociales ou les relations avec les autres, entraînant une altération importante et observable du fonctionnement de l'individu.
- « **sévère avec caractéristiques psychotiques** » : s'ajoutent aux symptômes caractéristiques de l'épisode dépressif majeur, des idées délirantes ou des hallucinations sévères.

Certaines personnes, sans présenter la totalité des critères nécessaires pour poser le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé, peuvent cependant en présenter certains symptômes. Ces états sont qualifiés de « subsyndromiques » et sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs symptômes de l'épisode dépressif caractérisé mais qui n'atteignent pas le seuil du diagnostic. Cela correspond à ce que l'on nomme « déprime » dans le langage courant. [3]

2.2.1-Signes cliniques :

L'épisode dépressif associe la présence de symptômes psychiques et somatiques persistant depuis au moins deux semaines et s'inscrivant comme une rupture avec le comportement habituel du sujet.

La séméiologie de l'épisode dépressif caractérisé correspond à l'association de trois grands symptômes: une humeur dépressive, un ralentissement psychomoteur et des signes somatiques associés [4].

2.2.2-Humeur dépressive persistante

Elle correspond à la caractéristique principale de la dépression. Une tristesse pathologique s'installe chez l'individu, associée à une violente douleur morale, un pessimisme de soi et du monde, une perte d'estime de soi, une auto-dévalorisation et une culpabilité.

D'installation progressive, les premières manifestations se traduisent par une hyperréactivité émotionnelle négative dans des situations de vie quotidienne s'accompagnant souvent d'épisodes de pleurs incontrôlables.

Il existe en outre un sentiment de grande lassitude, une incapacité à trouver du plaisir dans une activité (anhédonie), une perte des émotions (« anesthésie affective »), vécue très péniblement par la personne atteinte et entraînant en plus un sentiment de culpabilité à l'égard des proches.

L'insatisfaction est permanente et la pensée du sujet est envahie par un sentiment constant de mal-être et de désespoir.

Des symptômes anxieux accompagnent fréquemment l'état dépressif (grandes tensions intérieures, attaques de panique, angoisses) et, lorsque l'anxiété domine le tableau clinique, l'affaiblissement et le repli laissent place à l'agitation avec une incapacité d'apaisement des tensions (gorge nouée, boule à l'estomac, palpitations).

Cette dimension anxieuse est fortement reliée au risque suicidaire. La pensée de l'individu est alors siège d'idées suicidaires et de pensées relatives à la mort où le

suicide est perçu comme la seule issue à ses souffrances.

2.2.3-Ralentissement psychomoteur :

C'est une dimension essentielle de la dépression car il a un impact majeur au niveau social et professionnel. Lorsque la dépression s'installe, ce ralentissement est perçu par le sujet comme la nécessité de fournir des efforts plus importants pour effectuer des activités quotidiennes. Le ralentissement psychomoteur se distingue en deux: un ralentissement moteur et un ralentissement cognitif.

Le ralentissement moteur correspond à une sensation quotidienne de grande fatigabilité, un sentiment d'épuisement, voire une asthénie pathologique.

Tout mouvement correspond à un effort éreintant pour l'individu. Le visage perd progressivement de son expressivité, ou se fige dans une expression douloureuse. Les mouvements sont diminués et la marche ralentie.

Lorsque le tableau clinique est dominé par l'anxiété, l'agitation remplace le ralentissement moteur.

Le ralentissement cognitif fait référence aux difficultés d'attention, de concentration et de mémorisation retrouvées chez les patients. Ce ralentissement psychique oblige le sujet à fournir un effort intellectuel beaucoup plus intense pour effectuer des tâches habituelles. En outre, il se manifeste par une lenteur globale de la pensée (bradypsychie) avec des difficultés, voire une incapacité à prendre des décisions ou à démarrer une action.

L'intonation est monocorde, l'élocution est lente et les délais de réponse allongés, ceci étant lié d'une part à la lenteur du psychisme et d'autre part à la focalisation du sujet sur son état dépressif et ses souffrances.

Les troubles de la mémoire sont classés en deux catégories :

- les troubles quantitatifs qui correspondent à des pertes de mémoire concernant des faits récents.

- les troubles qualitatifs en rapport avec les distorsions cognitives liées à l'état dépressif avec une mémorisation préférentielle des événements négatifs.

Définition de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) selon le DSM-5 voir (Annexe 9).

2.2.4- Signes somatiques :

Les signes somatiques associés à la dépression sont dominés par :

- Une asthénie, qui correspond au symptôme le plus fréquemment rencontré. Le patient évoque son extrême fatigue au moindre effort. Cette fatigue n'est pas améliorée par le sommeil ou le repos. Sa prédominance matinale et son amélioration vespérale sont des signes caractéristiques du trouble dépressif.
- Les troubles du sommeil, sont fréquents et peuvent prendre diverses formes. Le sommeil peut être de mauvaise qualité et non réparateur malgré une durée habituelle.

L'insomnie est très fréquente et peut prendre diverses formes :

- Une insomnie d'endormissement accompagnée de ruminations anxieuses, de tensions musculaires entraînant l'incapacité à trouver le sommeil.
- Une insomnie en milieu de nuit avec des réveils nocturnes multiples.
- Une insomnie de fin de nuit avec des réveils précoces. Ces réveils en avance sur les heures habituelles de lever sont très évocateurs d'un trouble dépressif.
- Une insomnie mixte qui associe retard à l'endormissement, réveils nocturnes et réveils matinaux précoces, conduisant rapidement à un épuisement.

Dans 10% des cas, les sujets atteints vont présenter une hypersomnie c'est-à-dire qu'ils se réfugient dans un sommeil excessif qui perd sa valeur réparatrice d'où une grande sensation de fatigue dès le réveil au matin. Cette hypersomnie peut également s'accompagner de somnolence diurne.

- **Les troubles de l'appétit** correspondent à un symptôme somatique majeur de la dépression. La perte d'appétit (anorexie) involontaire se manifeste par un rejet inconscient de la nourriture avec un dégoût des aliments et une sensation d'oppression dans la gorge. Cela entraîne une perte de poids rapide et conséquente, ce qui constitue un réel signe de gravité.
- **La libido** est presque constamment diminuée avec une baisse d'intérêt pour le plaisir pouvant conduire au maximum à l'impuissance ou la frigidité.
- **Les troubles digestifs** sont souvent à l'origine de plaintes chez les patients présentant un réel inconfort digestif, un ballonnement abdominal ou encore des diarrhées, une constipation, des gastralgies.
- **Des algies diverses** peuvent être présentes associant des céphalées, des crampes, des lombalgies, des tensions musculaires.
- **Des troubles cardiovasculaires** avec des palpitations, des bouffées vasomotrices, une hypotension voire une bradycardie peuvent être associés aux troubles dépressifs.

Chez le patient atteint de dépression, les troubles somatiques, sous une forme ou une autre, sont toujours présents et correspondent souvent à des motifs de consultations en médecine générale. Ainsi, les consultants en médecine générale ou spécialisée sont souvent confrontés à des patients dépressifs venant consulter pour une insomnie ou une perte d'appétit, sans que le syndrome dépressif ne soit au premier plan, c'est pourquoi l'analyse clinique est très importante pour orienter le patient vers une prise en charge adaptée.

2.2.5- Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur

L'épisode dépressif majeur correspond à la forme essentielle de la dépression par plusieurs caractéristiques. L'ensemble des critères diagnostiques le définit comme:

- Une rupture avec l'état antérieur présumé sain,
- Un nombre suffisant de symptômes, considérés comme caractéristiques et persistant depuis au moins deux semaines,
- Une altération du fonctionnement social, professionnel ou personnel de l'individu.
- Une exclusion de divers diagnostics tels que le deuil, la prise de toxique ou une maladie dépressogène.

2.2.6- Echelles d'évaluation

Les échelles d'évaluation aident à dépister les troubles et à poser le diagnostic. Elles permettent ainsi d'évaluer l'intensité de la symptomatologie de l'épisode dépressif majeur et son évolution dans le temps sous traitement. Elles sont de deux sortes :

- Les échelles proprement dites, qui correspondent à des listes standardisées de critères diagnostiques (échelles-critères) et qui sont cotées par des observateurs, professionnels de santé.

- Les échelles d'auto-évaluation, remplies par le patient lui-même et qui correspondent à des tests mentaux.

2.2.7- Echelles d'hétéro-évaluation

- **L'échelle de Max Hamilton (HDRS)** : publiée en 1960, c'est l'échelle la plus utilisée dans le monde par les professionnels de santé. Elle évalue la symptomatologie la plus souvent rencontrée dans la dépression majeure, elle mesure la sévérité de celle-ci ainsi que son évolution sous traitement (annexe 1). Cette échelle comporte 17 items gradués de 0 à 2 ou de 0 à 4 permettant de coter la dépression et d'en assurer le suivi. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- -de 10 à 13 : symptômes dépressifs légers,
- de 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés,

- plus de 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères.

- **L'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)** : publiée en 1979, c'est la deuxième échelle d'hétéro-évaluation la plus utilisée (annexe 2). Cette échelle mesure les dix variables qui changent le plus sous traitement antidépresseur : la tristesse exprimée, la tristesse apparente, la tension intérieure, la réduction du sommeil, la réduction de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, le pessimisme et les idées de suicide. La cotation de chaque item varie de 0 à 6. Les degrés d'intensité 0, 2, 4 et 6 sont définis. Les cotations 1, 3 et 5 correspondent à des degrés intermédiaires. La note-seuil de dépression correspond à 15 et plus.

Enfin, une échelle plus récente semble de plus en plus souvent employée : l'inventaire de la symptomatologie dépressive (IDS) de Rush et al publié en 1986 (annexe 3).

2.2.8. Instruments d'auto-évaluation

Ces questionnaires reflètent le vécu et le ressenti des patients. Certains sont spécifiques de la dépression et d'autres explorent surtout la symptomatologie dépressive.

- **L'inventaire de Beck (BDI)** publié en 1961 concerne surtout les cognitions dépressives c'est-à-dire le traitement de l'information par le sujet (annexe 4). Ainsi, pour chaque item, le patient choisit parmi quatre affirmations, celle qui correspond le mieux à son état actuel (note de 0 à 3). Le résultat global de cet auto-examen permet au patient d'évaluer la gravité de son état :

- de 1 à 10 : Hauts et bas considérés comme normaux, - de 11 à 16 : Trouble bénins de l'humeur,
- de 17 à 20 : Cas limite de dépression clinique,
- de 21 à 30 : Dépression,

- de 31 à 40 : Dépression grave,
- plus de 40 : Dépression extrême.

Cependant, malgré l'intérêt diagnostique de ce questionnaire, seul un entretien clinique approfondi permet de vérifier s'il s'agit de vrais critères permettant de poser le diagnostic de dépression. En effet, certains patients peuvent dramatiser leur vécu ou au contraire le minimiser, voire carrément nier une symptomatologie existante.

- **L'échelle CES-D de Radloff** publiée en 1977 (annexe 5).

Elle comprend 20 items dont le patient doit évaluer la fréquence lors de la semaine écoulée, variant de « jamais, très rarement » (coté 0) à « fréquemment, tout le temps » (coté 3). Cette échelle permet d'explorer certains signes cliniques de la dépression comme l'humeur dépressive, la culpabilité, l'impuissance, le désespoir, le ralentissement, la perte d'appétit et l'insomnie. Un score total est calculé en additionnant les cotations, la note seuil de 17 et plus chez les hommes et de 23 et plus chez les femmes permet de discriminer les patients déprimés des patients non déprimés.

- **Le questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al. (QD2A)** publié en 1984 est composé de 13 phrases courtes cotées « vrai/faux » (annexe 6).

Chaque réponse « vrai » compte pour 1 point. Une note supérieure ou égale à 7 points permet d'affirmer l'existence d'une symptomatologie dépressive significative. C'est un test qui permet le dépistage des états dépressifs.

Enfin, il existe d'autres échelles d'évaluation bien spécifiques :

- **L'échelle d'évaluation de la dépression gériatrique (GDS)** développée par

Yesavage et Brink en 1983 (annexe 7).

C'est un outil de dépistage très efficace de la dépression chez les personnes âgées et qui s'avère également très utile pour constater le changement sous traitement. Chaque réponse cotée d'un astérisque vaut un point : un score de 0 à 4 correspond à un état normal, un score entre 5 et 9 indique une forte probabilité de dépression, un score de 10 et plus correspond presque toujours à une dépression.

- **L'échelle de dépression du post-partum d'Edimbourg (EPDS)** développée par Cox et al. en 1987 est un outil qui aide les professionnels de santé à évaluer les mères souffrant de dépression du post-partum (annexe 8).

Il s'agit d'un questionnaire composé de dix items, rempli par la mère et évaluant son ressenti durant les sept derniers jours. Les catégories de réponses sont notées 0, 1, 2, 3 selon la sévérité des symptômes. Le total est calculé en additionnant les résultats.

Un résultat supérieur ou égal à 10 nécessite une orientation vers un spécialiste pour une évaluation clinique afin de confirmer un diagnostic de dépression du post-partum.

2.3 –Étiopathogénie :

2.3.1– Facteurs génétiques

De nombreuses études ont démontré qu'il existe des « gènes de prédispositions » qui seraient responsables de « vulnérabilité », c'est-à-dire de gènes qui exposeraient à un risque d'apparition de dépression en interaction avec l'environnement.

Le poids des facteurs génétiques est estimé à environ 30 %. Il n'existe pas de « gènes de la dépression », mais plutôt de régions situées sur l'ADN capables de transmettre une « vulnérabilité à la dépression ». Ces régions correspondent à des allèles qui se distinguent par leur séquence et expliquent ainsi des différences de fonctionnement dans le développement de la physiologie cérébrale, pouvant créer une fragilité individuelle.

D'importants travaux ont été réalisés sur le sujet, notamment l'étude de Caspi et al. [5] qui a démontré qu'un polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HT) pouvait moduler l'influence des événements de vie stressants ou de l'environnement sur la vulnérabilité à la dépression.

Cette étude a comparé des populations porteuses de la variation génétique à une population non porteuse, sur une durée de plus de 20 ans.

Les auteurs ont ainsi constaté qu'en cas d'exposition à des évènements de vie stressants, les individus porteurs de la mutation présentaient davantage de dépressions, de symptômes dépressifs ou de tendances suicidaires que les individus non porteurs.

Cette étude fournit donc les preuves qu'une interaction gène-environnement : les réponses aux agressions extérieures sont donc modulées par la constitution génétique de chaque individu.

Il est important d'insister sur le fait que « l'expression de la transmission de la vulnérabilité de la dépression » dépend fortement de l'environnement [6].

Ce dernier se distingue en deux groupes :

- L'environnement « partagé » qui touche les membres de la famille,
- L'environnement « non partagé » qui correspond au sujet de façon individuelle.

L'environnement n'aura donc pas le même impact chez tous les individus et entraînera des perceptions singulières.

Pour ces raisons, le poids de l'environnement peut être « délétère » ou au contraire « protecteur ». En effet, les mêmes facteurs environnementaux ne sont pas nécessairement vécus de la même façon chez tous les individus. Par exemple, les relations aux autres, le milieu scolaire, puis professionnel, les usages de toxiques, les maladies, les accidents, et tout ce qui représente au sens large un évènement de vie dit stressant n'aura pas le même impact chez tout le monde et sera perçu en fonction des caractéristiques individuelles.

2.3.2 Théories neurobiologiques

L'étiologie neurobiologique de la dépression repose sur le fait que l'humeur est régulée par l'activité cérébrale. Différentes théories ont été explorées dont celle d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs cérébraux impliquant le système monoaminergique et celle impliquant les systèmes neuro- endocriniens.

En outre, l'exploration du cerveau par les techniques de l'imagerie cérébrale, dont l'IRM fonctionnelle, ont permis d'analyser le métabolisme et la morphologie cérébrale au cours de l'épisode dépressif.

2.3.3- Rôle des neurotransmetteurs : l'hypothèse monoaminergique

Les chercheurs ont découvert des relations entre la dépression et le fonctionnement de trois neurotransmetteurs : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ces neurotransmetteurs sont des composés chimiques libérés par les neurones. Ils régissent les émotions, le stress, le sommeil, l'appétit et la sexualité.

Rappelons le mode de fonctionnement des transmissions de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5HT) ainsi que le rôle joué par ces deux molécules (figure 1):

- synthétisées à partir d'acides-aminés : la tyrosine (NA) et le tryptophane (5HT),
- libérées par des vésicules synaptiques, puis fusionnées avec la membrane cellulaire,
- recaptées avant la synapse par des transporteurs spécifiques,
- dégradées par des enzymes : les monoamines oxydases (MAO) [dans la mitochondrie, NA, 5HT], et par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) [intracellulaire, NA].

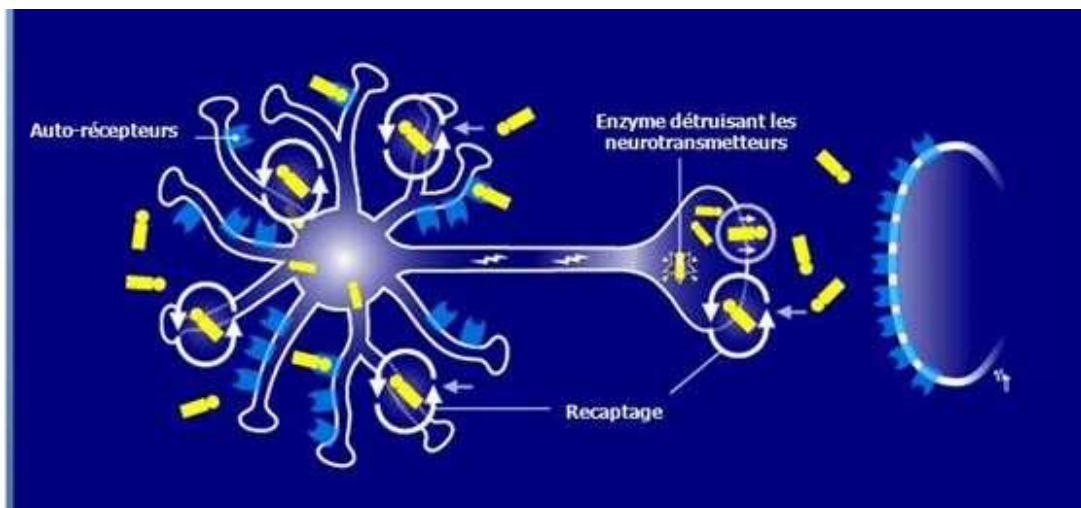


Figure 1: Neurotransmission des monoamines normales (noradrénaline et sérotonine) d'après stahl

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression correspond à un déficit des transmissions noradrénergiques (NA) et sérotoninergiques (5HT) (figure 2).

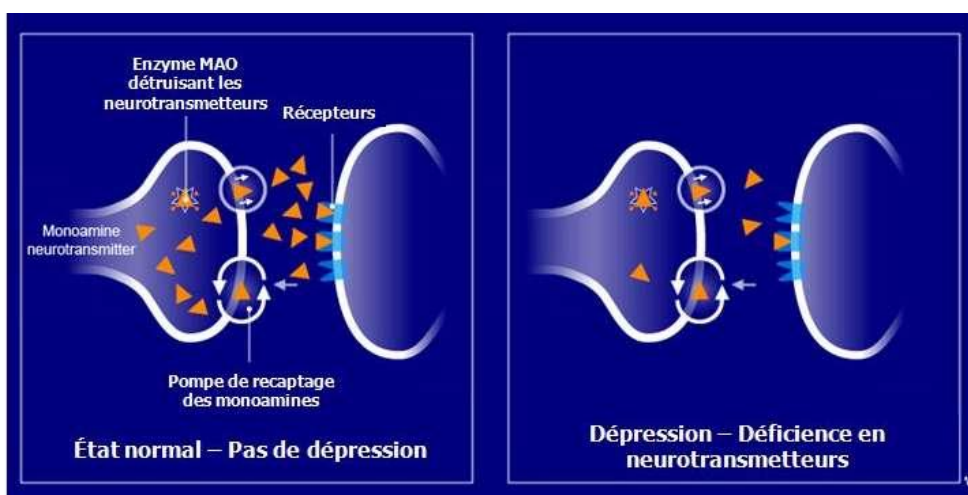


Figure 2: Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après stahl

Le système noradrénergique : au niveau central, la plupart des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se situent dans le locus coeruleus. La noradrénaline coordonne la réponse « combat ou fuite » [7], c'est-à-dire qu'elle joue un rôle dans l'attention portée à l'environnement, la capacité de fixer son attention, l'élaboration d'une réaction face à une menace. De par les projections d'axones au niveau de différentes zones du cerveau, le système noradrénergique est impliqué dans la régulation de différentes fonctions au niveau (figure 3) :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur,
- du cortex préfrontal : régulation de la cognition, de l'attention, de la mémoire,
- du cortex limbique : régulation des émotions, de la fatigue et de l'agitation,
- du cervelet : régulation de la motricité,
- du tronc cérébral : régulation de la pression artérielle.

Il va de soi qu'une dégradation de la transmission noradrénergique au niveau central va entraîner l'apparition de symptômes de la dépression, comme une altération de l'attention, des problèmes de concentration, un ralentissement psychomoteur, de la fatigue, de l'apathie.

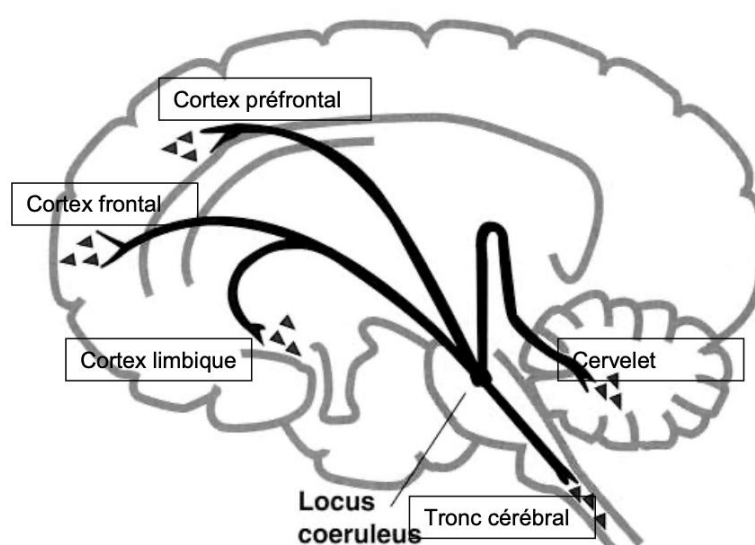


Figure 3 : Projections des neurones noradrenergiques, issue de l'ouvrage physio farm12

Le système sérotoninergique : dans le système nerveux central, les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans le raphé au niveau du tronc cérébral et ils se projettent au niveau (figure 4) :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur,
- des ganglions de la base : régulation de la motricité, obsessions, compulsions,
- du cortex limbique : régulation de l'anxiété, troubles paniques,
- de l'hypothalamus : régulation de l'appétit et du comportement alimentaire,
- du tronc cérébral : régulation du sommeil.

Ainsi, une altération de la transmission sérotoninergique au niveau central contribue également à l'apparition de symptômes de la dépression comme l'anxiété, les troubles du sommeil, les compulsions, les obsessions, les troubles alimentaires, les troubles de l'humeur.

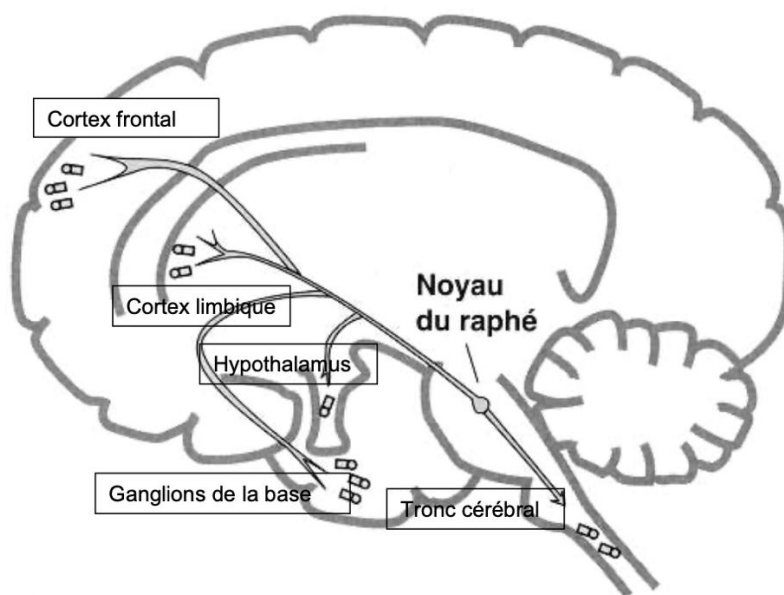


Figure 4 : Projections des neurones sérotoninergiques, issue de l'ouvrage physio farm12

Les chercheurs ont donc conclu que la dépression était provoquée par un déficit en noradrénaline et en sérotonine. Le but du traitement sera donc d'accroître les transmissions de noradrénaline et de sérotonine et d'augmenter leur biodisponibilité endogène par plusieurs moyens :

- inhibition de leur recapture (par des inhibiteurs de la recapture de NA et de 5HT),
- inhibition de leur dégradation (inhibiteur de la monoamine oxydase),
- inhibition des mécanismes endogènes de rétrocontrôle (autorécepteurs).

2.3.4- Hypothèse des récepteurs des monoamines

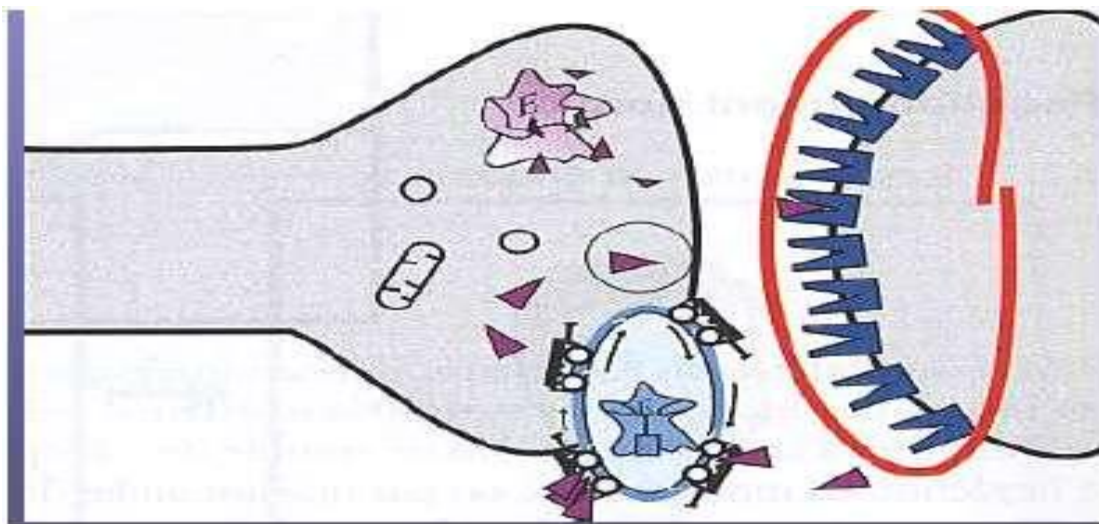


Figure 5 : Hypersensibilisation des récepteurs par manque de neurotransmetteurs, d'après Stahl

La diminution de la concentration de neurotransmetteur entraîne une augmentation du nombre des récepteurs monoaminergiques ainsi qu'une hypersensibilité anormale de ces récepteurs (up-régulation: cercle rouge, figure 5), conduisant à une mauvaise propagation du signal de transduction.

L'effet clinique observé après un traitement chronique aux antidépresseurs serait la conséquence d'une diminution de l'expression de ces récepteurs.

Or, d'après les études de Charney et al. 1981, Duman et al. 1997, les changements dans la densité de ces récepteurs apparaissent dans un laps de temps beaucoup plus court que la durée nécessaire pour l'apparition des effets cliniques.

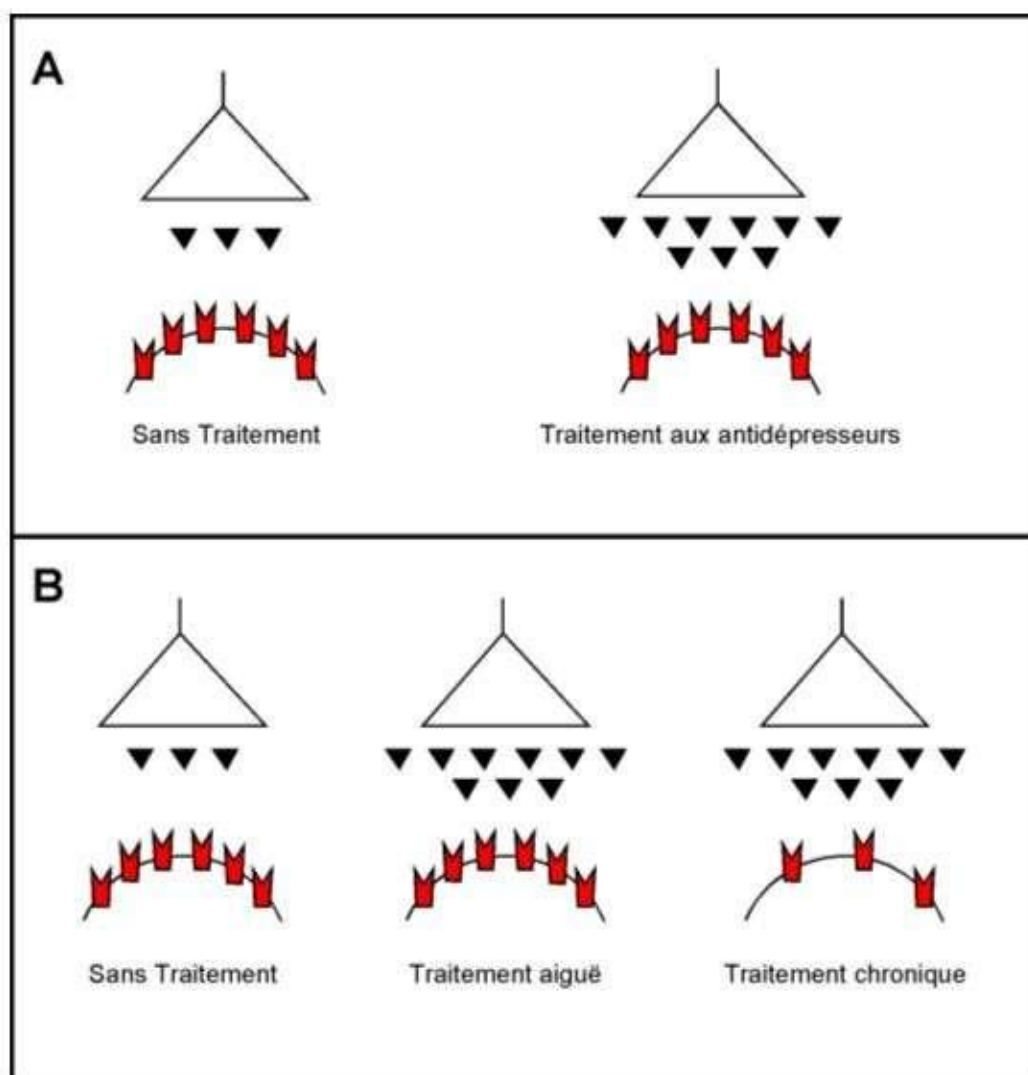


Figure 6 : Schématisation des hypothèses expliquant les bases neurobiologiques de la dépression. A : Hypothèse monoaminergique. B : Hypothèse des récepteurs des monoamines, modifiée à partir de Stahl.

2.3.5- Hypothèse monoaminergique de l'expression génique

Cette hypothèse considère que la dépression correspond à un déficit du signal de transduction du neurotransmetteur monoaminergique vers le neurone post-synaptique, entraînant une diminution de la concentration de monoamines. Ce déficit du signal de transduction concerne le gène codant pour le brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Le BDNF est un peptide appartenant à la famille des facteurs neurotrophiques. Il restaure la trophicité et la plasticité neuronale dans les circuits limbiques et en particulier l'hippocampe, il joue un rôle dans la différenciation neuronale, et maintient la viabilité des neurones cérébraux.

L'exposition à un stress entraîne une diminution de l'expression du BDNF, ce qui conduit à une atrophie et une apoptose des neurones de l'hippocampe.

Parallèlement, la réduction d'expression du BDNF au niveau du cortex cérébral entraîne une baisse de la transmission sérotoninergique et une moindre résistance au stress.

Ainsi, ces trois hypothèses mises ensemble : déficit des monoamines, augmentation et hypersensibilité des récepteurs, dysfonctionnement des neurones et anomalie de l'expression génique, tendent à expliquer les changements biologiques qui surviennent au cours de la dépression.

2.3.6- Anomalies structurales du cerveau déprimé

Le cerveau est doué de plasticité et connaît d'incessants remaniements structuraux et fonctionnels. La dépression correspond à une diminution de cette neuroplasticité.

Les études de neuro-imagerie ont démontré que les sujets atteints de dépression présentent une diminution du volume de différentes structures anatomiques :

- Le cortex orbitofrontal, qui intervient dans le traitement de l'émotion, les modifications comportementales et la prise de décision,
- Le cortex préfrontal, qui a une fonction cognitive (attention, mémoire de travail),
- Le cortex cingulaire antérieur, qui intervient dans l'attention et la motivation,
- Le striatum ventral (noyau accumbens et noyau caudé) qui intervient dans le système de récompense,
- L'amygdale, qui joue un rôle dans l'anxiété est une structure en hyperactivité [8].

L'une des données les plus constantes dans ces études correspond à la réduction de 8 à 19 % du volume de l'hippocampe chez les patients atteints de dépression [9] (figure 7).

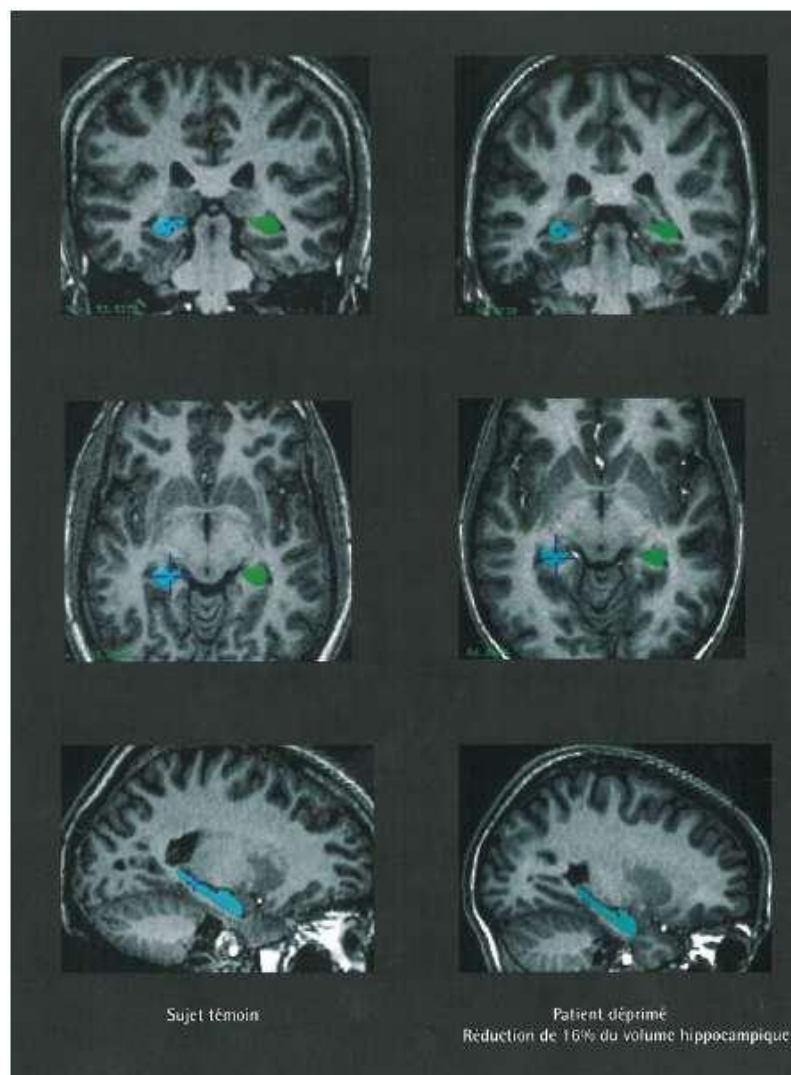


Figure 7 : Réduction du volume de l'hippocampe chez le patient atteint de dépression, issue du journal biological psychiatry

Or, l'hippocampe joue un rôle dans la mémorisation, l'acquisition des connaissances, la régulation émotionnelle et la réponse au stress. Son atteinte pourrait ainsi expliquer les difficultés de mémoire et l'hypersensibilité aux stimuli stressants observés chez les sujets atteints de dépression.

De par ses connexions directes à l'amygdale et au cortex préfrontal qui sont deux régions liées à l'émotion et à la cognition, une atteinte de l'hippocampe par un stress aura donc un effet direct sur ces deux régions, entraînant ainsi l'apparition du reste des symptômes rencontrés lors d'une dépression.

En outre, la réduction du volume de l'hippocampe serait corrélée à la durée des épisodes dépressifs [10].

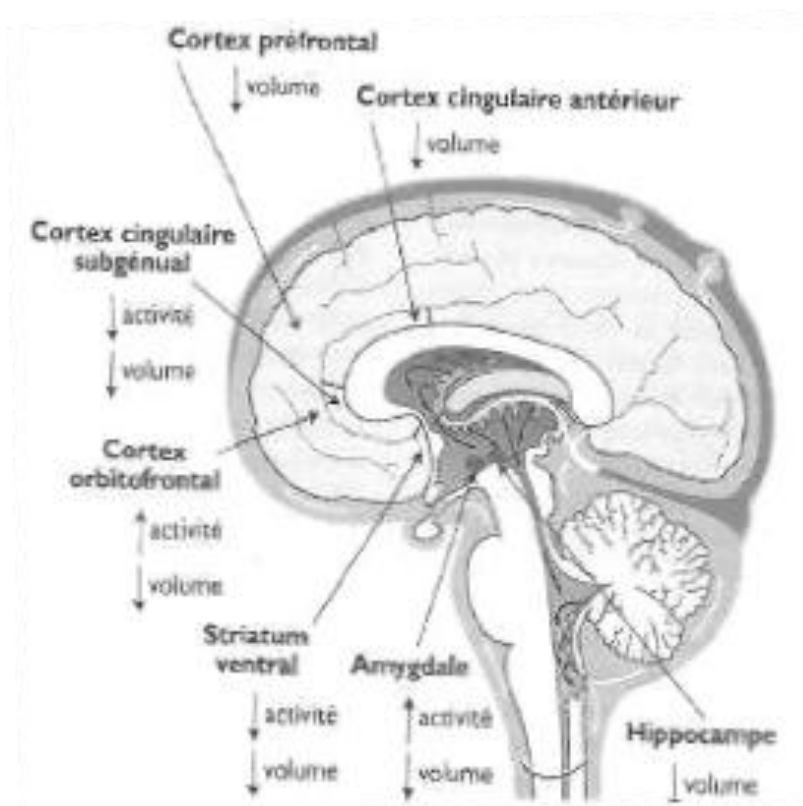


Figure 8 : Anomalies structurales et fonctionnelles au niveau cérébral chez le patient atteint de dépression, issue du journal canadien medical association

2.3.7- Théories neuro-endocriniennes

Chez les sujets atteints de dépression, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été observée.

Ces sujets présentent une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol ainsi qu'une augmentation marquée de corticolibérine (CRH) dans le liquide cébrospinal. Rappelons que cortisol et CRH sont des hormones qui régulent l'axe HPA qui participe à la réaction au stress selon une boucle de régulation complexe. En effet, en cas de stress, l'hypothalamus produit la CRH qui est véhiculée jusqu'à l'hypophyse où elle stimule la sécrétion d'ACTH.

L'ACTH, hormone sécrétée et véhiculée dans la circulation sanguine générale, stimule la zone corticale des glandes surrénales qui produit le cortisol.

Normalement, cette sécrétion de cortisol induit un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse en inhibant respectivement leur sécrétion de CRH et d'ACTH, afin de maintenir une homéostasie.

En cas de dépression, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA a été posée, car le cortisol est incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH.

Ceci s'expliquerait par le stress qui entraîne une sécrétion accrue de CRH qui engendre donc une hyper-sécrétion d'ACTH et de cortisol. Secondairement, les surrénales vont donc s'hypertrophier. L'ensemble de ces anomalies va entraîner une désensibilisation des récepteurs hypophysaires au CRH. Alors que les concentrations d'ACTH se normalisent, c'est la désensibilisation des récepteurs hypothalamiques et hypophysaires au cortisol qui va provoquer une hypercortisolémie (très souvent présente chez les personnes atteintes de dépression).

Nemeroff et al. ont montré que l'hyperplasie des surrénales dans la dépression pourrait correspondre à un indice des épisodes dépressifs accumulés dans l'existence [11]. La découverte d'une hyperplasie de l'hypophyse par Krishnan et al. [12] chez les personnes atteintes de dépression vient renforcer cette hypothèse.

2.3.8- Théories chronobiologiques

Les rythmes biologiques correspondent à des variations cycliques observées dans l'organisme. Ces variations concernent des paramètres physiques (la température corporelle), biochimiques (les concentrations plasmatiques des neurotransmetteurs et des hormones), ou encore, physiologiques (l'appétit ou le sommeil).

Ces rythmes sont sous le contrôle à la fois de « l'horloge interne » largement dominée par le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus, et de composantes externes, dont l'une des principales est la lumière.

La mélatonine est le principal marqueur, avec le cortisol, de ces rythmes circadiens physiologiques (rythme biologique de vingt-quatre heures), et notamment celui du sommeil [13]. C'est une neuro-hormone synthétisée à partir de la sérotonine et sécrétée par l'hypophyse selon un rythme circadien : maximale en début de nuit et minimale le jour.

Le principal facteur qui influe sur sa sécrétion est la lumière dont il a été démontré qu'elle pouvait bloquer sa sécrétion. La mélatonine est ainsi sécrétée en réponse à une absence de lumière.

Les études chronobiologiques ont montré des modifications significatives de la sécrétion de mélatonine chez les personnes atteintes de dépression. En effet, le pic de sécrétion physiologique de mélatonine, normalement observé vers trois heures du matin, semble supprimé chez le sujet atteint de dépression.

Une réduction de l'amplitude touche de nombreux rythmes circadiens notamment la température corporelle, la mélatonine et le cortisol entraînant ainsi une augmentation de ces paramètres chez le sujet atteint de dépression.

Cette désynchronisation des rythmes biologiques va entraîner des troubles du cycle veille-sommeil avec une altération du sommeil sur le plan qualitatif et quantitatif. L'insomnie touche 85% des personnes atteintes de dépression (avec des difficultés d'endormissement, une augmentation du nombre et de la durée des éveils, une fragmentation du sommeil par des éveils multiples, ou encore des réveils précoces), à l'inverse, 5 à 15% des personnes atteintes de dépression présentent une hypersomnie.

Ainsi, bien qu'une perturbation des rythmes circadiens ait été mise en évidence dans la dépression, il est délicat d'établir si ces modifications sont des conséquences de l'état dépressif, que ce soit au niveau comportemental (par baisse de l'activité diurne) ou biologique (par le déficit en monoamines) ou plutôt des causes de la dépression.

2.3.9- Théories psychodynamiques

Ces théories s'appuient sur le fait que la dépression découle en partie d'un cheminement pathologique du psychisme. Les causes sont propres à chaque individu ou dépendantes de facteurs extérieurs.

Ainsi, un certain nombre d'évènements de vie marqueraient profondément le fonctionnement de l'individu et seraient capables de créer une vulnérabilité à la dépression à l'âge adulte.

2.3.10- Théorie cognitive

Cette théorie de la dépression, développée par Beck [14], est envisagée sous l'angle du traitement de l'information par l'individu.

L'information est captée, stockée et traitée selon différentes prédispositions individuelles. Les modalités de traitement seraient acquises pendant l'enfance et, si elles s'avèrent dysfonctionnelles, cela pourrait engendrer à l'âge adulte le développement d'une dépression.

Ces altérations du traitement de l'information font que l'individu aura une vision négative du monde, un blocage des évènements et des souvenirs positifs et sera plus enclin à la remémoration des évènements tristes. Son attention portera davantage sur les stimuli à caractères négatifs et, dans son filtrage de l'information, il tendra à interpréter des informations neutres comme négatives.

Ces distorsions du signal sont classées en cinq catégories :

Type de distorsion	Description	Exemple
Interférence arbitraire	Tendance à conclure hâtivement, sans justification.	« J'ai eu une mauvaise note, je ne réussirai donc jamais. »
Abstraction sélective	Tendance à focaliser son attention sur un détail négatif, en ignorant les autres éléments d'une situation.	« Mon petit déjeuner a brûlé, rien n'a marché comme je voulais aujourd'hui... »
Surgénéralisation	Tendance à extrapoler la signification d'un événement mineur.	« Je n'ai pas fait ce travail dans les temps, je suis un incapable. »
Raisonnement dichotomique	Tendance à percevoir les choses sans nuance, en « tout ou rien ».	« Si je ne peux pas être le meilleur, à quoi bon le faire ? »
Personnalisation	Tendance à se sentir responsable d'événements totalement indépendants.	« Ils ont l'air en colère, j'ai sans doute fait quelque chose de mal. »

Figure 9 : Les principales distorsions cognitives selon Beck

L'accumulation d'évènements négatifs rendrait ce mode de fonctionnement cognitif de plus en plus puissant, prenant alors le contrôle total du traitement des informations, ce qui entraînerait l'apparition d'une dépression. Celle-ci découlerait donc de l'activation répétée de schémas négatifs.

Dans une étude récente, Beck a relié sa théorie cognitive à la physiopathologie de la dépression (décrite ci-dessus) [15] : l'hyperactivité de l'amygdale chez les sujets porteurs du variant court du transporteur de la sérotonine (5-HT) serait liée à une augmentation de la sensibilité aux stimuli négatifs.

D'autres résultats sur des patients ont montré l'existence d'un lien entre traitement de l'information, axe hypothalamo-hypophysaire et cortisol : des manipulations expérimentales interprétées comme des menaces de rejet social ont entraîné une augmentation du cortisol.

Et enfin, un déficit aigu en sérotonine ou tryptophane augmenterait les attitudes dysfonctionnelles et la réactivité cognitive.

La théorie cognitive repose donc sur le postulat qu'un sujet répond sur le plan émotif, plus à la représentation qu'il se fait d'une situation qu'à la situation elle-même.

L'approche cognitive de la dépression est actuellement la source de multiples travaux de recherche, visant à explorer les principales fonctions cognitives chez la personne atteinte de dépression. Les résultats les plus probants attestent d'un « biais de rappel négatif » chez ces patients, ainsi qu'un déficit des capacités attentionnelles pour la réalisation de tâches nécessitant un effort soutenu.

2.3.11 – Evènements de vie dans la dépression

Parallèlement à la physiopathologie, il existe des évènements de vie « stressants » précédant les épisodes dépressifs et qui constituent soit des facteurs déclenchants soit précipitants de la survenue de la maladie, et impliqués dans l'étiopathogénie de la dépression.

D'après les études de Brown [16], la présence d'évènements stressants ou traumatisants sur un terrain fragile feraient le lit de l'épisode dépressif.

Globalement, les évènements de vie sont classés en deux groupes : les évènements précoces, désignés comme générateurs de vulnérabilité (évènements prédisposants), et les évènements récents, à proximité du trouble (évènements déclenchants).

- Evènements de vie précoces et vulnérabilité dépressive :

Les études portent sur les traumatismes de l'enfance. Une perte parentale est fortement liée à la survenue d'un épisode dépressif à l'âge adulte. Une mauvaise relation au parent est également prédictive de l'apparition d'une dépression à l'âge adulte.

Les carences affectives et de soins, plus que la perte parentale en elle-même, auraient donc un impact dépressogène.

Les sévices précoces, notamment les abus sexuels, subis dans l'enfance majoreraient grandement le risque d'apparition de dépression à l'âge adulte.

- Evènements de vie récents et facteurs déclenchants :

Les évènements de vie récents (et stressants) sont fortement impliqués dans le déclenchement des épisodes dépressifs. Ainsi, face à un évènement de vie négatif sévère, environ 10% des sujets exposés développeront un épisode dépressif [17].

On retrouve trois fois plus d'évènements de vie stressants dans les six mois précédents chez les patients atteints de dépression que dans la population générale. Environ 60% des épisodes dépressifs sont précédés d'un évènement de vie stressant. Le risque de développer une dépression est multiplié par 6 en cas de survenue d'un évènement de vie stressant.

D'autres facteurs de vulnérabilité sont contemporains de la dépression comme par exemple les carences de support social concernant l'ensemble des relations entre un individu et son environnement social (famille, groupe ou milieu professionnel).

2.4- Évolution et pronostic :

2.4.1- Modalités évolutives de la dépression

L'évolution de l'épisode dépressif majeur se décompose en trois phases :

- la phase de dépression propre où les symptômes correspondent aux critères diagnostiques établis par les classifications,

- la phase de rémission, de durée variable (six à neuf mois) caractérisée par la disparition des symptômes et au cours de laquelle la réapparition des symptômes de l'EDM liée à la persistance de l'épisode sera qualifiée de rechute.

Une rechute correspond à la recrudescence précoce (entre deux et neuf mois)

de l'EDM alors qu'il y avait rémission. Elle survient donc avant la guérison et peut marquer le relâchement de l'observance du patient qui considère que son traitement n'est plus nécessaire ou cherche à se défaire d'éventuels effets secondaires, ou encore refléter l'introduction d'un facteur externe qui altère l'efficacité du traitement.

C'est le cas de l'automédication par certains produits inducteurs enzymatiques (millepertuis) ou de l'influence d'avis extérieurs défavorables aux médicaments antidépresseurs conduisant à la diminution voire l'arrêt de celui-ci. L'éducation du patient est donc primordiale quant au fait que le traitement doit être poursuivi après la rémission.

Si la bonne observance n'est pas mise en cause et qu'aucun facteur exogène n'explique la baisse d'efficacité du traitement, une optimisation de la posologie, voire un changement de molécule devra être évoqué par le professionnel de santé.

– la phase de guérison, au cours de laquelle la réapparition des symptômes liée à l'apparition d'un nouvel épisode sera qualifiée de récurrence.

Celle-ci survient après la guérison après au moins deux mois de rémission totale et à distance de l'arrêt du traitement curatif. Ce n'est donc pas l'efficacité du traitement qui est remise en cause mais la capacité du patient à s'en passer.

Dans le cas d'un premier épisode dépressif, le risque de récurrence est maximal dans l'année qui suit celui-ci, puis décroît avec le temps. Ce risque augmente également avec le nombre d'épisodes antérieurs. Plusieurs autres facteurs sont corrélés au risque de récurrence : existence de symptômes résiduels (absence de rémission complète), multiples antécédents dépressifs, traitement insuffisant ou inadapté, mauvaise observance, comorbidités somatiques, antécédents familiaux de dépression, sévérité de la maladie.

La prévention d'une récurrence passe par la prescription d'un traitement prophylactique et si celle-ci survient chez un patient traité au long cours par un traitement prophylactique, l'efficacité de ce dernier devra être remise en cause et des optimisations s'imposent [18].

2.4.2- Rémission et guérison

Guérir un patient atteint de dépression est un objectif difficile mais réaliste. Le but étant d'accélérer le processus de guérison, de réduire la durée de l'épisode et donc de l'exposition à toutes les complications.

2.4.2.1- Réponse au traitement et rémission partielle

La rémission partielle correspond à la période pendant laquelle est observée une amélioration telle que le patient n'est plus complètement symptomatique mais continue de présenter des symptômes minimes.

Il y a réponse au traitement lorsque celui-ci améliore la symptomatologie dépressive.

Pendant la période de rémission partielle, le clinicien peut choisir d'observer l'évolution plutôt que de modifier la prise en charge thérapeutique du patient, cependant, si la rémission partielle n'aboutit pas à une rémission complète dans un délai raisonnable, le clinicien en viendra à augmenter l'intensité du traitement, à modifier la posologie ou à changer le traitement.

2.4.2.2- Rémission complète

La rémission est complète lorsque la symptomatologie dépressive a quasiment disparu c'est-à-dire qu'une amélioration suffisante est observée, correspondant à une normalisation des scores de dépression sur les échelles d'évaluation.

La rémission complète n'implique donc aucune augmentation dans l'intensité de la prise en charge et dans certains cas, évalués par le clinicien, une diminution d'intensité du traitement peut être envisagée. La rémission n'est cependant pas synonyme de guérison et n'en constitue qu'une étape fragile.

2.4.2.3- Guérison

La guérison est définie comme une rémission complète qui se prolonge au-delà de quatre à six mois. Elle correspond à la disparition des symptômes dépressifs, à l'absence de symptômes résiduels invalidants et au retour à la normale sur le plan familial, social et professionnel. La guérison implique deux possibilités pour le clinicien : l'arrêt du traitement ou la poursuite de celui-ci à titre préventif d'un épisode futur.

2.4.3- Evolution vers un trouble chronique

Chez quelques 20% de patients dépressifs, la symptomatologie se prolonge d'une durée égale ou supérieure à deux ans. On considère dès lors la dépression comme « chronique ». Le passage à la chronicité serait favorisé par un nombre élevé d'épisodes ainsi que des antécédents familiaux de dépression. Les événements stressants et les difficultés de la vie contribuent également à entretenir la symptomatologie dépressive. Enfin, un délai trop long de mise en route du traitement, le caractère inadéquat de celui-ci ou encore la mauvaise observance par le patient, sont autant de facteurs corrélés au risque de dépression chronique.

2.4.4- La résistance au traitement comme aspect évolutif des dépressions

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 [19].

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 [20]. 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 [21].

III- Difficultés de la prise en charge de la dépression résistante

3.1- La définition générale de la dépression résistante 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 [22]. 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.

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 [23]. 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 [24]. Certains auteurs retiennent la nécessité de l'ECT dans la progression thérapeutique pour définir les dépressions résistantes au traitement [25;26].

Le classement 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 au moins deux traitements antidépresseurs adéquats successifs [27 ;28].

3.2 La résistance totale ou partielle

Deux ordres de critères permettent d'évaluer l'évolution d'un état dépressif: les critères de fonctionnement social et les critères symptomatiques [22]. 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 permettraient 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 % .

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 [29]. 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 minime qui détermine la résistance [36].

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 [37]. 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 [38].

3.3 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 [39]. 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 [40]. 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 [41]. Schatzberg propose une classification plus simple de la résistance en degré qui se répartit en trois niveaux : minimal ; secondaire ; tertiaire [42].

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 [43]. Cette approche 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 [44].

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 thérapie 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

3.4 Les présentations cliniques de la résistance au traitement

3.4.1 Symptomatologie et dépression résistante

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 [45].

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 [46].

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 [47]. L'étude des caractéristiques phénoménologiques des non répondeurs aux tricycliques retrouve plus d'épisodes antérieurs et un score d'anxiété plus important [48].

L'éthylisme chronique et les troubles anxieux névrotiques, forment une association importante avec la résistance au traitement [49].

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 [50]. 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 [51]. 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) [52].

3.4.2 Les particularités liées au terrain :

- Les particularités liées au patient :

Les caractéristiques de la dépression résistante recourent 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 [53]. 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 [54].

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 [55]. 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 [56].

Une charge héréditaire de dépression est plus fréquemment retrouvée dans l'histoire familiale des dépressifs résistants [57]. 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 [58].

- 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 [59]. 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 [60]. 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 [61]. 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.

3.5 LES FACTEURS DE RESISTANCE:

La question des facteurs de résistance contient en elle-même plusieurs présumés 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 constatations 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.

3.5.1. 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 [30]. 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 [30].

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 [30].

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 antidépressives [30]. Leur présence indique la réalité de l'activité de l'antidépresseur et l'on peut observer:

- Une diminution des récepteurs bêta adrénergiques, alpha 2 adrénergiques et des récepteurs 5 HT2.
- Une augmentation de l'indice biologique d'activité des récepteurs 5HT1A, des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs alpha 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 [30].

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.

3.5.2- 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 monoaminergique 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 [30].

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 [30].

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 [30].

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 [30].

(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 [30]. 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 [30]. 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 [30].

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 [30]. 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) [30]. 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 [30].

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 [30].

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 adrénérgique, 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 [30]. Compte tenu de ces résultats statistiques, l'hypothyroïdie sub-clinique et certaines dépression résistantes semblent liées. L'action de l'hormone thyroïdienne se fait 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 [30]. 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 un 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 [30].

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'Arnerican Psychitric 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 [30].

(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 [30] .

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 [30]. 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 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 [30].

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 [30
09 Novembre 2012].

En 1989, Mouret et coll. ont établi une concordance thérapeutique et électro-physiologique, 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 [30].

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 [30]. 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 [30].

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 [30].

Cependant, l'imagerie a montré des atteintes plus étendu 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 [30].

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 [30]. Une atteinte morphologique et fonctionnelle de la région amygdalienne et hippocampique dans les dépressions résistantes a été retrouvée dans plusieurs études [30]. L'existence d'une perte cellulaire et d'une perturbation du métabolisme de la sérotonine représente des conditions propices à la résistance [30]. 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 [30]. L'existence d'une dépression résistante doit donc faire envisager un bilan morphologique approfondi en particulier chez la personne âgée.

ÉTUDES CÉRÉBRALES, MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE		
Étude	Méthodes	Résultats
STANDISH-BARRY 1991	Dépression résistante chez le sujet âgé. Étude 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	Tomодensitographie 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	Étude 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	Étude 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	Étude 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

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

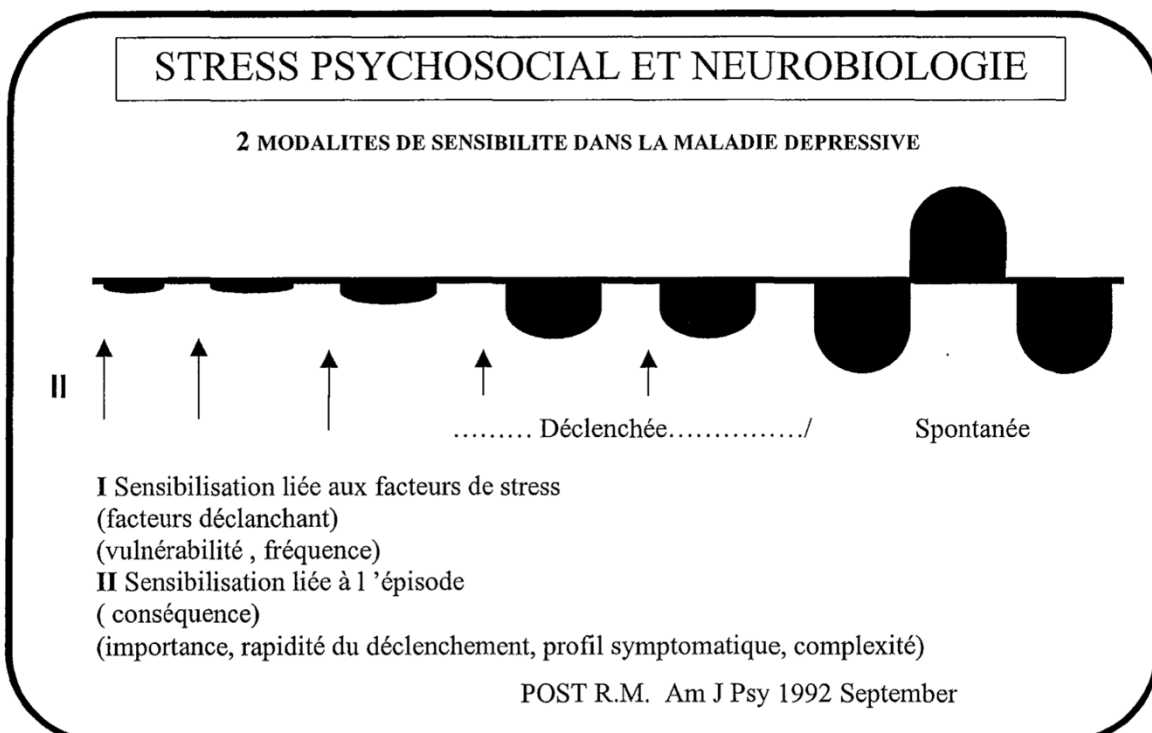
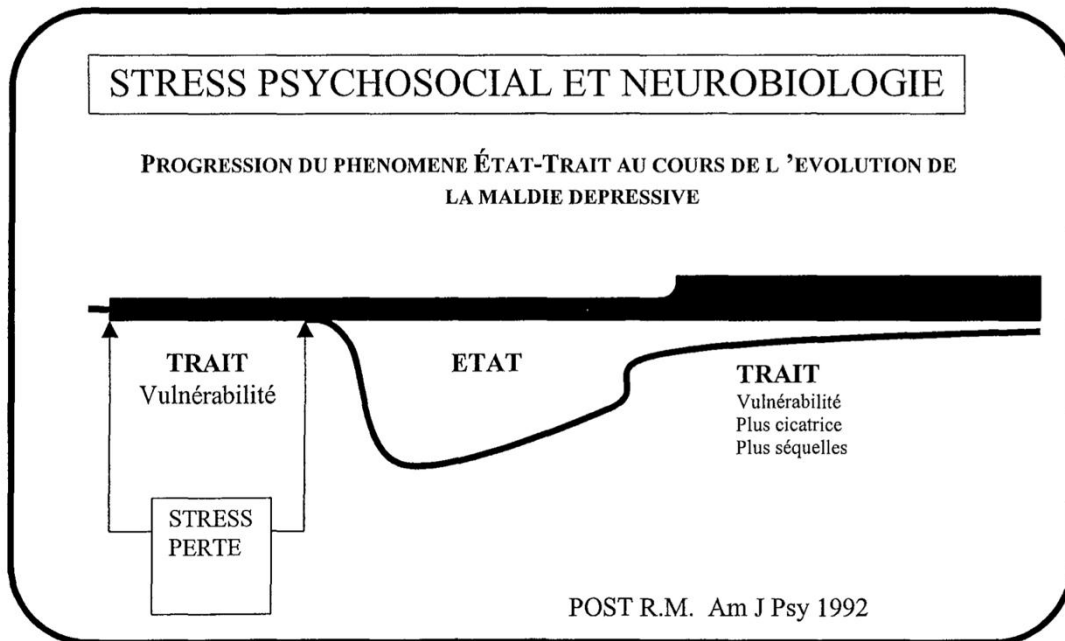
au maintien de la dépression. Une recherche systématique des anticorps anti HSV dans la dépression a été préconisée, sachant qu'une récurrence d'infection à HSV peut précipiter la dépression et entraîner sa chronicisation [30].

3.5.3- 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 [30].

Le début de la dépression est significativement associé avec des évènements 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'évènement a été particulièrement retrouvée dans les différentes études. Leur impact est similaire dans les dépressions endogènes et non endogènes. Les évènements 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 évènements 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'évènements 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 [30]. La carence de support social dans ce contexte est un facteur de pérennisation de la dépression [30]. 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 [30].

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 évènements stressant, 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 psychothérapeutiques 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 approprié [30].



3.5.4- 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 [30]. 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. Ille 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 [30]. 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 [30].

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. [30].

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 [30].

IV- Les moyens thérapeutiques de la dépression résistante

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

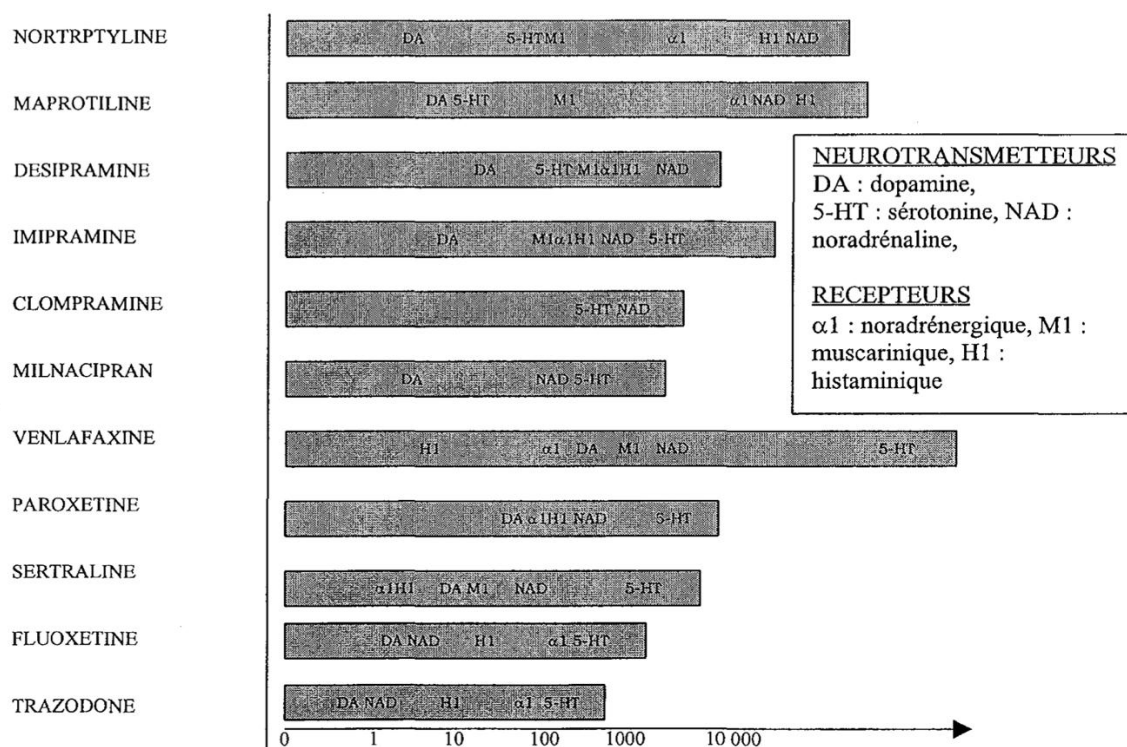
décennie. Pourtant, le cadre des prises en charge constitue un élément déterminant dans le vécu du patient et dans son évolution. Certains courants (psychodynamiques, phénoménologiques, environnementaux) se sont intéressés au cas des dépressions dites «difficiles» ou « persistantes» et envisagent une 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.

4.1- 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 [30]. 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** [30]. 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 [30]. Ces données thérapeutiques étaient classiques avant l'arrivée des tricycliques de seconde génération (amoxapine, maprotyline) et d'autres molécules (ISRS, IRSNA).

Les IMAO de première 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 [30]. En 1993, Nolen compare la tranylcypromine (IMAO de première 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 [30].

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 % [30]. En 1987, Tyrer a montré l'efficacité de la paroxétine dans la dépression résistante [30]. 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 [30]. 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 [30].

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 [30]. 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) [30].

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 [30]. 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 [30].

(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 [30]. 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 [30].

Actuellement, peu d'études sont disponibles sur l'effet de l'augmentation de la dose pour les IMAO de première génération et de deuxième 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 [30]. 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 [30]

(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. En prenant compte que les **IMAO ne sont pratiquement plus d'usage**, 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) [30]. Des cas d'hyperthermie et de crise hypertensive ont été décrites dans cette association, généralement liés à une mauvaise conduite du traitement [30].

La moclobémide a été testée en association avec un antidépresseur tricyclique (trimipramine) ou tétracyclique (maprotyline) [30]. 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 [30]. 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 [30]. A noter que des réactions d'intoxication sévère et quelquefois fatales contre-indiquent l'association des rSRS avec le L-tryptophane ou les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.

Une combinaison de nortriptyline et un rSRS (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 [30]. 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 [30].

(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 [30]. 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 [30]. 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 [30].

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 [30].

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, rSRS). 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 mliq/l et un taux entre 0,8 et 1 mEq/l. En deçà de 0,4, les effets étaient moins bons [30].

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 Prieie 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 [30]. 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 % [30].

(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 Stembach (insomnie, myoclonies, hyper réflexivité, dysphorie et tremblements) . 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 [30].

(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 adrénérgiques 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 thyroïdien. 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 .

Pour les patients présentant un trouble avéré de la fonction thyroïdienne, la supplémentation hormonale est intéressante pour différentes raisons. 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 . 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. Le taux de réponse se situerait entre 25 % et 60 % . 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. L'augmentation par T3 a surtout été testée avec les antidépresseurs tricycliques. Son usage avec des IMAü et des ISRS s'est révélé également positif.

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 ug/jour et le groupe recevant 50 ug/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.

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. 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) [30].

(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. 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. 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). 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. [30]

(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 monoaminergique 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.

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 ug 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 [30].

(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].

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]. 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. 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 [30].

(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.

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 [30].

(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. 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 GR 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 alpha, 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 débiter 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 [30].

(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-HTA1. 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-HTA1 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-HT1A. 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.

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 IMAG, les résultats semblent confirmer l'existence d'une potentialisation mais plus modeste que pour les ISRS. 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-HTA1. Cette stratégie d'augmentation paraît particulièrement adéquate en cas d'échec par la trazodone.

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 la 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 [30].

(7) Réserpine :

La réserpine 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 Prieë 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 [30].

(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.

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.

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. L'adjonction d'inositol, second messenger intracellulaire est impliqué dans la réponse cellulaire et dans la production d'un autre messager, 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.

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.

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. 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 [30].

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 messenger 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. 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. Il semblerait que le lithium ait la possibilité d'augmenter l'effet de la carbamazépine, comme pour les

autres antidépresseurs. 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 [30].

(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. 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 [30].

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. 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]. 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 testés 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 [30].

L'antipsychotique à considérer en première intention s'avère être la quétiapine. Cette molécule est à risque significativement plus faible de prise de poids et/ou de syndrome métabolique que la rispéridone et devrait être privilégiée dans la mesure du possible.

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 perphénazine	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. 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 [30].

4.2. 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 [30].

INDICATIONS FORMELLES DE L'E.C.T. DANS LA DEPRESSION (D'APRES FINK 1993)
<ul style="list-style-type: none"> • 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)

2) Efficacité et tolérance:

Le taux d'efficacité globale de l'E.C.T. devant un accès dépressif est de 80–90 % . 60 % des dépressifs résistants sont répondeurs. La résistance médicamenteuse antérieure dûment établie est prédictive de la mauvaise réponse et le taux de rechute plus important. 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. 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 intention mais reste 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 [30].

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 [30].

3) Contre-indications de l'ECT :

I. CONTRE-INDICATION ABSOLUE :

L'hypertension intracrânienne est une contre-indication absolue du fait du risque d'engagement cérébral, par élévation de la pression intracrânienne lors de la crise convulsive provoquée par l'ECT. [35]

II. CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :

Elles relèvent de l'appréciation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Elles tiennent compte notamment:

- Des risques inhérents à l'anesthésie et à la curarisation, d'ordre cardio-vasculaire, respiratoire, allergique;
- De l'existence de lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne;
- De la proximité d'un épisode d'hémorragie cérébrale;
- D'un infarctus du myocarde récent ou d'une maladie emboligène;
- De la présence d'anévrismes ou malformations vasculaires à risque hémorragique;
- De l'existence d'un décollement de la rétine;
- De l'existence d'un phéochromocytome;
- D'un antécédent de traitement par ECT inefficace ou ayant eu des effets secondaires graves;
- De la prise de certains traitements (par exemple: anticoagulant). [35]

1) Risques et effets indésirables de l'ECT :

La mortalité (accident anesthésique ou autre cause) est estimée selon les sources à 1 pour 10 000 patients traités (c'est-à-dire comparable à celle liée à l'anesthésie générale pour les interventions chirurgicales mineures) ou 2 pour 100 000 séances d'ECT.

Le taux de morbidité actuel est estimé à 1 accident pour 1 300 à 1 400 séances. La morbidité consiste en: laryngospasme, traumatisme dentaire, luxation ou fracture, défaillance circulatoire, état de mal épileptique, paralysie des nerfs périphériques, brûlure cutanée au point d'application des électrodes, apnée prolongée. Notons qu'autrefois, avant l'utilisation d'une anesthésie-curarisation, des complications (en particulier fractures de vertèbre) étaient observées fréquemment (jusqu'à 40% des

patients).

Le traitement engendre souvent, dans les minutes suivant la stimulation, une bradycardie avec hypotension transitoire (stimulation vagale centrale) et secondairement une tachycardie sinusale et une hypertension artérielle. Des arythmies cardiaques peuvent survenir et disparaissent en général sans séquelles. Des troubles immédiats (état confusionnel postcritique, amnésie transitoire, céphalées, nausées, douleurs musculaires) disparaissent en quelques minutes à quelques heures après la séance d'ECT. L'état confusionnel postcritique est plus sévère si un courant sinusoïdal est utilisé, si les électrodes sont en position bilatérale, si la différence entre l'énergie administrée et le seuil épiléptogène du patient est grande, enfin si le nombre total de séances est élevé.

L'ECT peut engendrer secondairement des troubles mnésiques, de type amnésie antérograde et/ou rétrograde. Ces troubles sont le plus souvent transitoires. L'amnésie antérograde disparaît constamment. L'amnésie rétrograde peut être durable chez certains patients. La sévérité des troubles est liée au nombre total de séances d'ECT, au placement des électrodes (plus marquée en position bilatérale qu'en position unilatérale), à l'utilisation d'un courant sinusoïdal (anciens appareils). Les séances d'ECT peuvent se révéler anxiogènes pour certains patients. L'ECT ne provoque pas de lésions cérébrales objectivables chez l'adulte par les techniques actuelles d'imagerie. [35]

b) La stimulation magnétique transcrânienne :

1) Principes :

L'application d'un courant magnétique sur le cortex provoque des manifestations sensorielles comme des flashes 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.

L'expérimentation animale a permis de repérer l'action similaire à l'E.C.T. sur les mono- amines 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.

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 thérapeutique 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 [30].

2) Efficacité et tolérance, contre-indications, risques et effets indésirables :

Ces chapitres seront profondément étayés ultérieurement.

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 [30].

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.

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 [30].

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. 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 [30].

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 psychothérapeutique, 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 psychothérapeutique 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.

e. les psychothérapies :

Parmi les psychothérapies dans la dépression, certaines sont susceptibles d'être testées dans des études cliniques randomisées. Il s'agit des psychothérapies cognitives (Beek 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-éducationnelles 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 [30].

SPECIFICITE DES PSYCHOTHERAPIES DANS LA DEPRESSION RESISTANTE. (D'APRES THASE 1997)
<ul style="list-style-type: none">• 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.

- 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 évènements agréables. L'analyse fonctionnelle développe l'aptitude du patient à construire des stratégies contraires au système de pensée dépressive. Les travaux de Beek 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 Beek 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 :

- 1ère 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-éducationnelle). 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 thérapies 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 [30].

b) L'approche psychodynamique :

L'application de la psychothérapie dans la dépression ne répond pas à des schéma 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 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 Widlôcher, 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 surdévalorisation 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 [30].

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 psychothérapeutiques issues de la psychanalyse, la psychiatrie phénoménologique va se doter de méthodes psychothérapeutiques particulières appelées Dasein Analyse.

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 psychothérapeutique 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'immutabilité. 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 hypemomiques, 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 [30].

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. 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 [30].

V-Stimulation magnétique transcrânienne :

1. Présentation :

La TMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive, introduite par Anthony Barker et son équipe en 1985. Fondée sur la loi d'induction électromagnétique mutuelle, elle permet de moduler la neurophysiologie cérébrale par l'intermédiaire d'impulsions électromagnétiques. Celles-ci sont capables d'induire, entre autres, des mouvements en stimulant directement le cortex moteur

afin d'en mesurer la connectivité et l'excitabilité. La TMS facilite également les investigations des fonctions de différentes zones corticales et sous-corticales au-delà de ses applications thérapeutiques. Un courant électrique alternatif intense et ultra-bref, de fréquence et d'intensité variables, est déchargé au sein d'une bobine conductrice appliquée au contact du cuir chevelu et connectée à un stimulateur magnétique (figure 1). A son tour, ce courant génère un champ magnétique intense (1,5-2,5 Tesla) à variation rapide dans le temps et perpendiculaire à ce courant en direction du cortex cérébral. Le champ magnétique génère ensuite un courant électrique cortical pouvant activer non seulement des circuits interneuronaux locaux, mais également ceux qui se projettent sur des structures à distance. [31]

Figure 1.

Stimulateur magnétique et bobine de stimulation montée sur un bras



La rTMS, c'est-à-dire la stimulation appliquée sous forme de trains d'impulsions électromagnétiques déchargées de manière répétée pendant un laps de temps et selon des paramètres de stimulation bien définis (tableau 1), peut avoir des effets thérapeutiques dans de nombreuses pathologies psychiatriques, notamment dans la dépression. Dans le cas de la dépression majeure, la physiopathologie sous-tend en partie un dysfonctionnement métabolique et électrophysiologique du

lobe préfrontal gauche, des connections préfronto-cingulo-thalamiques et une dysrythmie des oscillations neuronales thalamo-corticales. La rTMS exerce son effet antidépresseur par l'intermédiaire de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (hypométabolisme préfrontal gauche et hypermétabolisme préfrontal droit dans la dépression), de son effet activateur sur la neurotransmission dopaminergique, et de l'inhibition du cortex préfrontal dorsolatéral droit et des zones limbiques (amygdales, thalamus, cingulum antérieur), impliquées dans la régulation de l'humeur et elles-mêmes connectées au cortex préfrontal. Par conséquent, la rTMS «normaliserait» les dysfonctionnements observés au niveau de la modulation du débit sanguin et de l'excitabilité cérébrale préfrontale, avec de surcroît des effets potentiellement neurotrophiques et neuroplastiques. [31]

Tableau 1.

Paramètres de stimulation appliqués dans la rTMS

<p>Fréquence Nombre d'impulsions que génère un stimulateur magnétique par unité de temps généralement exprimée en Hertz (Hz) ou en cycles par seconde. Haute fréquence (≥ 5 Hz) généralement «activatrice» de l'excitabilité corticale. Basse fréquence (≤ 1 Hz) généralement «inhibitrice»</p>
<p>Seuil moteur (MT) Intensité minimale d'impulsions uniques (sTMS) appliquée sur une zone du cortex moteur primaire (M1) pouvant évoquer une contraction musculaire du pouce controlatéral (abducteur bref du pouce) de la main</p>
<p>Intensité de stimulation Équivaut à la dose de la rTMS et est déterminée en termes de pourcentage du MT</p>
<p>Cible à stimuler Par exemple le cortex préfrontal</p>
<p>Durée d'un train individuel d'impulsions (période «on») et l'intervalle intertrains (période «off») <ul style="list-style-type: none"> • Période «on» ou période durant laquelle la stimulation a lieu (plus précisément pendant un train) • Période «off» ou période durant laquelle la stimulation n'a pas lieu </p>
<p>Nombre de trains et d'impulsions par séance Par exemple 40 trains et 3000 impulsions</p>
<p>Fréquence des séances, nombre total de séances et d'impulsions sur la durée d'un traitement Par exemple, 5 séances par semaine, 20 séances et 60000 impulsions au total</p>

La majorité des études cliniques, menées avec la rTMS, dans le traitement des troubles neuropsychiatriques s'est penchée sur la sécurité et l'efficacité de cette technique dans le traitement des dépressions unipolaires et bipolaires, plus particulièrement dans celle de la DRT.

Les deux premières études dans ce domaine ont examiné l'effet de la rTMS appliquée sur le vertex chez des sujets déprimés. Toutefois, ce sont les cortex préfrontaux dorso-latéraux gauche (CPFDLG) et droit (CPFDLD) qui sont rapidement devenus les cibles de choix de la rTMS avec l'application de hautes (HF) et de basses fréquences (BF) à visée excitatrice et inhibitrice respectivement.

Il est important de souligner que la rTMS, qui ne requiert pas d'anesthésie, est une technique qui est bien tolérée avec un nombre restreint et rare d'effets indésirables le plus souvent légers et transitoires (essentiellement des céphalées, 20%). La rTMS peut très rarement induire des crises comitiales (< 0,5%), et la seule contre-indication absolue est la présence de matériel ferromagnétique intracrânien ou de dispositifs implantés de neurostimulation.

L'innocuité et l'efficacité démontrée de cette technique comme alternative thérapeutique du trouble dépressif majeur nous ont conduits à faire une revue de la littérature pour faire un état des lieux et pour analyser l'évolution de l'indication de cette méthode dans la DRT. [31]

2. Les indications:

Applications cliniques de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et douleur chronique

Cela concerne uniquement la douleur chronique (douleur persistante et rebelle aux traitements usuels au-delà de trois à six mois) et exclut donc les publications concernant l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint de la douleur aiguë,

thématique pour laquelle les données bibliographiques sont encore parcellaires. La douleur chronique peut être d'origine neuropathique (en rapport avec une lésion du système nerveux en amont des nocicepteurs périphériques, à l'étage périphérique ou central) ou non neuropathique, soit par excès de nociception car secondaire à une inflammation ou lésion tissulaire provoquant un excès d'influx douloureux dans le système nerveux, soit psychogène ou sans cause retrouvée. La rTMS a été proposée dans le traitement des douleurs chroniques neuropathiques et non neuropathiques, dont les mécanismes physiopathologiques sont toutefois bien différents.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et mouvements anormaux

La bibliographie sur la rTMS dans les mouvements anormaux est particulièrement fournie, avec plus d'une centaine de références dont la grande majorité concerne la maladie de Parkinson. La littérature est encore trop restreinte pour fournir une base suffisamment solide à des recommandations à l'usage de la rTMS en pratique clinique pour de nombreuses pathologies du mouvement. Ainsi, même si quelques travaux ont été publiés, les effets de la rTMS dans l'ataxie cérébelleuse, les myoclonies ou la maladie de Huntington ne seront pas abordés dans cette analyse. En revanche, la littérature concernant les effets de la rTMS dans la dystonie (plus spécifiquement la crampe focale de l'écrivain ou du musicien), la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel et la maladie de Gilles de la Tourette (et autres troubles obsessionnels compulsifs, TOC) est plus étoffée. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, on distinguera les effets de la stimulation basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral sur le syndrome dépressif d'une part, et les effets moteurs de la stimulation des régions prémotrices et motrices d'autre part. Enfin, les données obtenues par de nouvelles techniques de stimulation magnétique comme la

TBS ou la PAS, même si elles peuvent apparaître prometteuses, sont trop parcellaires pour être discutées à ce jour.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et pathologie vasculaire cérébrale

L'utilisation de la rTMS à but thérapeutique ou de neuroéducation dans le cadre des AVC est relativement récente [32]. Les premiers essais cliniques datent de 2001.

L'idée principale de la stimulation corticale thérapeutique en post-AVC est de corriger la plasticité corticale anormale induite par l'AVC en modifiant localement l'excitabilité corticale. En effet, il existe après un AVC un hypofonctionnement dans le territoire cérébral lésé et les zones adjacentes entraînant une perte de l'effet inhibiteur qu'ils exercent normalement sur les régions similaires de l'hémisphère sain controlatéral par le biais des projections transcalleuses, ce qui a été montré aussi bien pour le cortex moteur primaire que pour le cortex somesthésique primaire [32]. Cela entraîne donc une hyperactivité de l'hémisphère sain controlatéral à l'hémisphère lésé qui ne fait qu'augmenter la réduction d'activité de l'hémisphère lésé, toujours suivant les projections inhibitrices transcalleuses. Ce type d'inhibition interhémisphérique ne peut être généralisé à l'ensemble du cortex. Il a par exemple été montré que le degré d'interaction inhibitrice entre les hémisphères était fortement asymétrique dans les régions pariétales impliquées dans le contrôle visuospatial [32].

Les séquelles post-AVC susceptibles de bénéficier des techniques de stimulation corticale se divisent en trois indications spécifiques selon les différents essais cliniques rapportés: le déficit moteur, l'aphasie et la négligence hémispatale. Les essais thérapeutiques menés dans ces trois domaines ont généralement pour but soit d'augmenter l'activité de l'hémisphère lésé, soit d'inhiber l'activité de

l'hémisphère sain. Les études portaient soit sur des protocoles de rTMS « conventionnels » (à haute ou basse fréquence), soit sur des protocoles de TBS.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et épilepsie

Au sein des épilepsies, une part significative, dite « pharmacorésistante », ne répond pas favorablement à l'utilisation des médicaments antiépileptiques. Dans cette population, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, visant à réaliser l'exérèse du tissu cérébral à l'origine de l'ensemble des crises. Pour les autres patients, il est important de pouvoir développer des traitements alternatifs, y compris non médicamenteux, incluant les techniques de neurostimulation. La rTMS présente l'avantage d'une technique modulant l'excitabilité corticale, qui joue un rôle majeur dans la survenue des crises épileptiques, rendant ainsi compte de l'intérêt qu'a rapidement soulevé son application dans le domaine des épilepsies.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et acouphènes

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) n'est utilisée que de façon récente dans la prise en charge des acouphènes subjectifs [32]. Cet emploi résulte du développement de modèles centraux de génération et d'entretien des acouphènes subjectifs invalidants. En substance, si l'acouphène fait généralement suite à une lésion cochléaire aiguë (traumatisme sonore aigu, otite, toxicité médicamenteuse. . .) ou chronique (traumatisme sonore chronique, presbyacousie. . .), ce seraient les modifications centrales, induites par cette déafférentation auditive, qui constitueraient le corrélat neural de la perception acouphénique témoignant de la plasticité neurale des voies auditives corticales et sous-corticales [32].

De nombreux travaux expérimentaux chez l'animal [32] ainsi que les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale, montrent une réorganisation et/ou une

hyperactivité des cortex auditifs et viennent à l'appui de ces modèles neurophysiologiques. C'est ce dysfonctionnement cortical qui est la cible des tentatives récentes de neuro-modulation par rTMS, voire par implantation d'électrodes épidurales à demeure.

L'objectif de la rTMS est de tenter de moduler l'activité des cortex auditifs pour pallier ces dysfonctionnements. La majorité des études cliniques conduites en matière d'acouphène l'a été avec des protocoles en basse fréquence (1 Hz avec plus de 1000 impulsions par séance) lors de séances quotidiennes répétées sur une période de cinq à dix jours avec ciblage anatomique ou fonctionnel des cortex temporaux (cortex auditifs primaires et secondaires). Quelques études ont également évalué l'efficacité de séances uniques, de stimulations de haute fréquence ou bien de stimulations appliquées sur des aires corticales extra-auditives [32].

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et psychiatrie généralités

- *Troubles anxieux*

Les troubles anxieux tels que le TOC, le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) et les TP sont actuellement pris en charge sur le plan thérapeutique par une chimiothérapie antidépressive et/ou par des psychothérapies dont les thérapies cognitivo-comportementales qui ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, pour certains patients, ces traitements restent insuffisants pour contrôler les symptômes. Selon la Haute Autorité de Santé, seuls 20% des patients souffrant de TOC sont en rémission complète et 66 % sont améliorés par les traitements. Ainsi, et à la faveur des développements cliniques récents, la rTMS pourrait être utilisée comme un traitement potentiel de la symptomatologie anxieuse résiduelle.

- *Dépression*

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence annuelle varie entre 5 et 15 %, suivant les études menées dans la population générale. D'après les recommandations de bonne pratique et les références médicales (« Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte», Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, octobre 2006), environ un tiers des patients ne répondent pas à un premier traitement antidépresseur au terme de quatre à huit semaines de traitement. Or, la prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression est une affection qui tend à récidiver (dans 50 à 85 % des cas) ou à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs). Dans ce cas, les alternatives thérapeutiques peuvent être l'augmentation de la posologie médicamenteuse, le changement d'antidépresseur, les associations d'antidépresseurs, l'association d'une psychothérapie de type thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie interpersonnelle, ou le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT). Dans cet arbre décisionnel et à l'heure actuelle, la place de la rTMS n'est pas clairement définie.

Historiquement, l'effet de la TMS sur l'humeur a été découvert de façon fortuite à partir d'explorations en neurophysiologie [32]. Le choix des cibles corticales dans le traitement des troubles de l'humeur par rTMS repose sur les anomalies biologiques qui sous-tendent ces troubles. Les données actuelles en imagerie cérébrale montrent chez les patients déprimés une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches [32] reflet d'un hypométabolisme, qui s'oppose à un hyper métabolisme préfrontal droit [32]. Au niveau électrophysiologique les études montrent une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit [32]. La région du cortex préfrontal dorsolatéral (CxPFDL) est

facilement accessible par la TMS et est connectée au système limbique (striatum, thalamus, et cortex cingulaire antérieur) [32], qui est impliqué dans la régulation de l'humeur. La rTMS corrigerait les anomalies observées au niveau de la modulation du débit sanguin cérébral préfrontal (dans le même sens qu'un traitement antidépresseur médicamenteux ou l'ECT) [32] et aurait un effet sur les systèmes de neuromédiation, les facteurs neurotrophiques et l'excitabilité corticale.

Ces données expliquent que deux axes principaux de recherche ont été développés dans le traitement des dépressions par rTMS: utilisation de hautes fréquences (à visée excitatrice) sur le CxPFDL gauche (a priori hypoactif dans la dépression) d'une part, ou utilisation de basses fréquences (à visée inhibitrice) sur le CxPFDL droit (a priori hyperactif dans la dépression) d'autre part [32].

- *Schizophrénie*

Utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des hallucinations auditives. De par l'activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours (aires auditives primaires et aires d'association du langage) au cours des hallucinations auditives, diminuer l'excitabilité du cortex temporo-pariétal (CxTP) par la rTMS à basse fréquence est apparu un axe de recherche thérapeutique intéressant pour le traitement des hallucinations auditives résistantes [32].

Tableau 21 Résumé des recommandations concernant l'efficacité de la rTMS.

<i>Douleur neuropathique</i>	Effet antalgique de la stimulation haute fréquence et absence d'effet de la stimulation basse fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau A)
<i>Douleur non neuropathique</i>	
<i>Fibromyalgie</i>	Effet antalgique probable ou possible de la rTMS motrice/préfrontale gauche à haute fréquence (niveau B/C)
<i>Migraine</i>	Pas de recommandation
<i>SDRC type I</i>	Effet antalgique possible de la rTMS à haute fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau C)
<i>Douleur viscérale chronique</i>	Pas de recommandation
<i>Mouvements anormaux</i>	
<i>Dystonie focale</i>	Effet anti-dystonique possible de la rTMS à basse fréquence du cortex prémoteur (niveau C)
<i>Maladie de Parkinson</i>	Effet antidépresseur possible de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence dans la maladie de Parkinson (niveau C) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur l'AMS (niveau B) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à basse ou haute fréquence sur M1 de la main ou à haute fréquence sur plusieurs sites de M1 (niveau B) Probablement pas d'effet antiparkinsonien de la TBS (niveau B)
<i>Tics (Syndrome de Gilles de la Tourette)</i>	Pas de recommandation
<i>Tremblement essentiel</i>	Effet possible de la rTMS du cervelet à basse fréquence sur le tremblement essentiel (niveau C)
<i>Pathologies neurovasculaires</i>	
<i>AVC moteur</i>	Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique, et de la rTMS à haute fréquence du cortex moteur lésé dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique (niveau B)
<i>Aphasie de Broca</i>	Effet possible de la rTMS à basse fréquence du gyrus frontal inférieur gauche dans l'aphasie de Broca post-AVC (niveau C)
<i>Négligence hémispasiale</i>	Pas de recommandation
<i>Epilepsie</i>	Effet antiépileptique possible de la rTMS à basse fréquence (cible à déterminer) (niveau C)
<i>Acouphènes</i>	Effet possible de la rTMS (cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les acouphènes en séance unique (niveau C) Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal (côté?) sur les acouphènes en séances répétées (niveau B)
<i>Pathologies psychiatriques</i>	
<i>Troubles anxieux</i>	Effet possible de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral (côté de la cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les états de stress post-traumatiques (niveau C) Possiblement pas d'effet de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral à basse fréquence sur les troubles obsessionnels compulsifs (niveau C)
<i>Épisode dépressif majeur</i>	Effet antidépresseur certain de la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit (niveau A). Possiblement pas de différence entre les stimulations droites ou gauches et pas d'intérêt d'une stimulation bilatérale (niveau C)
<i>Schizophrénie</i>	Effet certain de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives (niveau A) Pas de recommandation sur les symptômes négatifs de la schizophrénie

3. Les contre-indications :

La seule contre-indication absolue de la stimulation magnétique est la présence de matériel ferromagnétique ou de dispositifs implantés de neurostimulation en contact étroit avec la bobine (moins de 2cm) en raison du risque de déplacement ou de dysfonctionnement [32]. En ce qui concerne les stimulations corticales (bobine appliquée sur le scalp) cette contre-indication porte essentiellement sur les implants cochléaires et sur certains matériels implantés au niveau intracrânien. Les stimulations corticales ou cérébrales profondes représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de TMS sont déconseillés (surtout les

protocoles de rTMS) ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. La TMS corticale peut en revanche tout à fait être envisagée en cas de pacemaker cardiaque, de stimulation du nerf vague ou de stimulation médullaire par exemple, sous réserve de placer un écran d'une épaisseur supérieure à 10cm pour protéger ces dispositifs d'un dysfonctionnement lié à une stimulation magnétique intempestive.

Les femmes enceintes, les enfants, et les patients souffrant de troubles auditifs représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de TMS/rTMS sont déconseillés ou nécessitent des justifications ou des indications particulières. De façon pratique, on peut considérer que l'application de la TMS/rTMS est contre-indiquée pour les enfants de moins de deux ans. [32]

Dans toute autre condition, il n'existe aucun risque prouvé de la TMS/rTMS, notamment pour les protocoles de TMS « choc unique » ou « doubles choc » ou pour les protocoles de rTMS « usuels » basée sur la délivrance de chocs uniques biphasiques sur un mode continu à basse fréquence (≤ 1 Hz) ou sur un mode cyclique à haute fréquence (> 1 Hz, jusqu'à 20Hz), dont les paramètres (intensité, fréquence, durée des trains et des intervalles intertrains) respectent les consignes de sécurité décrites dans les Tableaux 3 et 4.

Concernant la pratique de la rTMS, le seul risque à considérer est le risque épileptique. Le risque auditif, qui justifie au mieux la mise en place de protections auriculaires, a été discuté précédemment. De fait, les conditions d'augmentation éventuelle du risque d'induire une crise d'épilepsie sont :

- conditions associées au protocole de stimulation :
 - protocoles « usuels » de rTMS à haute fréquence (> 1 Hz) avec des paramètres de stimulation (intensité, fréquence, durée des trains ou des intervalles intertrains) dépassant les limites de sécurité décrits dans les [Tableaux 3 et 4](#),

Tableau 4 Recommandations de sécurité concernant les intervalles inter-trains pour 10 trains délivrés à une fréquence inférieure à 20 Hz. La durée maximale des trains de rTMS à chaque intensité de la stimulation ne doit pas dépasser les valeurs énumérées dans la partie B de la table. Ces données ont été obtenues pour le cortex moteur et restent encore à valider pour des applications à des cibles corticales non motrices.

Partie A		Intensité de stimulation (% du SMR)			
Intervalle intertrains (millisecondes)	100%	105%	110%	120%	
5000	Sûr	Sûr	Sûr	Données insuffisantes	
1000	Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)	
250	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)	Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)	
Partie B		Intensité de stimulation (% du SMR)			
Fréquence (Hz)	100%	110%	120%	130%	
	Durée du train (nombre de chocs)				
1	> 270 (> 270)	> 270 (> 270)	> 180 (> 180)	50 (50)	
5	10 (50)	10 (50)	10 (50)	10 (50)	
10	5 (50)	5 (50)	3,2 (32)	2,2 (22)	
20	1,5 (30)	1,2 (24)	0,8 (16)	0,4 (8)	
25	1,0 (25)	0,7 (17)	0,3 (7)	0,2 (5)	

D'après Rossi et al. [350], adapté des Tableaux 4 (Partie A) et 3 (partie B) publiés par Chen et al. [64].

Tableau 3 Durée maximale de sécurité (exprimée en secondes) des trains uniques de rTMS. La sécurité est définie comme l'absence de propagation de l'excitation, de post-décharge de l'activité EMG ou de déclenchement de crise. Les chiffres précédés de « > » correspondent à la plus longue durée testée sans effet secondaire.

Fréquence (Hz)	Intensité de stimulation (% du seuil moteur de repos [SMR])				
	90%	100%	110%	120%	130%
1	> 1800	> 1800	> 1800	> 360	> 50
5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
10	> 5	> 5	> 5	4,2	2,9
20	2,05	2,05	1,6	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,4	0,24

D'après Rossi et al. [350].

- tout « nouveau » paradigme de rTMS utilisant des hautes fréquences (10—50 Hz) ;
- conditions associés à la maladie ou l'état du patient :
- antécédents personnels d'épilepsie (non traitée ou mal équilibrée),

- lésion cérébrale focale, quelle qu'en soit l'origine (vasculaire, traumatique, tumorale ou infectieuse),
- antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance,
- administration de médicaments ou de substances abaissant le seuil épileptogène (Tableau 2),

Tableau 2 Médicaments abaissant le seuil épileptique.

Risque épileptogène important	Risque épileptogène modéré
Imipramine, amitriptyline, doxépine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, théophylline, phencyclidine, kétamine, gamma- hydroxybutyrate, amphétamines, cocaïne, ecstasy, alcool	Miansérine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, réboxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, mirtazapine, fluphénazine, pîmozide, halopéridol, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, rispéridone, chloroquine, méfloquine, imipenème, pénicilline, ampicilline, céphalosporines, métronidazole, isoniazide, lévofloxacine, cyclosporine, chlorambucil, vincristine, méthotrexate, cytarabine, BCNU, lithium, anticholinergiques, antihistaminiques, sympathomimétiques
Ou sevrage de : benzodiazepines, méprobamate, barbituriques, alcool	

D'après Rossi et al. [350].

- privation de sommeil, jetlag, ou sevrage médicamenteux.

Ces conditions sont à relativiser si une couverture médicamenteuse anticomitiale (à dose efficace en cas de crise préalable, ou préventive en l'absence de crise préalable) est administrée de façon concomitante au protocole de stimulation.

+ Réalisation d'un Auto-questionnaire de sélection des candidats à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

Il peut être intéressant d'utiliser l'autoquestionnaire suivant qui comprend les informations nécessaires de base pour sélectionner les candidats à un protocole de rTMS. Des informations complémentaires peuvent être demandées en fonction de situations particulières.

1. Avez-vous déjà eu des stimulations magnétiques dans le passé ? Si oui, avez-vous eu des effets secondaires ou des complications.
2. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé? Si oui, pouvez-vous donner la date du dernier examen.
3. Avez-vous des particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel métal il s'agit.
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes) ?
5. Avez-vous un implant cochléaire ?
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque (pacemaker) ?
7. Avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale au cerveau ou à la moelle épinière? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette intervention.
8. Avez-vous un neurostimulateur (cortical, cérébral profond, du nerf vague, médullaire, etc.) implanté dans votre corps ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de stimulateur il s'agit.
9. Avez-vous un dispositif implanté de diffusion de médicaments (pompe) ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de pompe il s'agit.
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien pour traiter une hydrocéphalie?
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie ?
12. Avez-vous déjà eu une perte de connaissance ou une syncope ? Si oui, pouvez-vous décrire dans quelle occasion.

13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien sévère (c'est-à-dire suivi par une perte de connaissance) ?
14. Avez-vous une maladie neurologique ou psychiatrique ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
15. Avez-vous une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
16. Êtes-vous enceinte ou est-il possible que vous le soyez ?
17. Êtes-vous en privation de sommeil ou en décalage horaire ?
18. Avez-vous une consommation excessive de café, d'alcool, ou de médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de la (ou les) substance(s) consommées.
19. Prenez-vous des médicaments ? Si oui, pouvez-vous en indiquer la liste complète.
20. Avez-vous récemment (moins d'un mois) arrêté de consommer un médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer lequel (lesquels).

Seule une réponse affirmative à la question 5 constitue une contre-indication absolue à la TMS. En cas de réponse affirmative aux questions 3, 4, 6 à 20, le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué par l'investigateur du projet de recherche et/ou par le médecin responsable.

4. Protocole de stimulation magnétique transcrânienne:

Le protocole de la TMS diffère en fonction des nombreuses indications qui lui sont conférées en rapport avec la pathologie que le professionnel de santé souhaite traiter. Le Tableau 5 décrit les utilisations possibles en lien avec ce dernier. [32]

Tableau 5 Utilisations possibles de la TMS en fonction des indications et des protocoles.

Utilisation	Chocs uniques	Doubles chocs	rTMS basse fréquence (≤ 1 Hz)	rTMS haute fréquence (> 1 Hz)	Nouveaux protocoles (TBS, QPS)	Paramètres dépassant les limites des Tableaux 3 et 4
Applications diagnostiques (patients exclusivement)	●	●	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Recherche physiopathologique (études de classe 2 ou 3 pouvant comprendre des volontaires sains)	□	□	□	○	○	○
Thérapeutique (études de classe 1 ou 2, patients exclusivement)	Non fait	■	■	■	●	●

D'après Rossi et al. [350].

□ : environnement non médical admissible (laboratoires de psychologie, de robotique, de recherche fondamentale, etc.). La présence d'un médecin dans les locaux n'est pas obligatoire ; ○ : environnement non médical admissible, mais du personnel entraîné à la reconnaissance et la gestion des syncopes et crises d'épilepsie est nécessaire dans le laboratoire. Un recours à une aide médicale d'urgence doit être possible ; ■ : environnement médical. Du personnel qualifié (technicien, infirmier) dans la reconnaissance et la gestion des syncopes ou des crises d'épilepsie est requis pour réaliser le geste. Cependant, la présence d'un médecin n'est pas nécessaire pendant les stimulations. Un médecin responsable doit être joignable cependant ; ● : environnement médical. Du personnel qualifié (technicien, infirmier) dans la reconnaissance et la gestion des syncopes ou des crises d'épilepsie est requis pour réaliser le geste. Un médecin coordonne l'examen sans être forcément présent dans la salle d'examen (applications diagnostiques) ou assiste aux stimulations (applications thérapeutiques innovantes ou présentant un risque). Un recours à une aide médicale d'urgence doit être possible pour les applications thérapeutiques.

Compte tenu de la thématique de notre sujet de thèse, nous allons uniquement nous plonger sur l'étude du protocole alloué au trouble dépressif majeur sous ses différentes formes. Les tableaux suivants présentent les recommandations actuelles mises en place pour traiter cette pathologie. [32]

Tableau 18 Études de rTMS dans la dépression.

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche</i>							
Pascual-Leone et al., 1996 [323]	17	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée ou autres sites de stimulation active	10 Hz, 90 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (24 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
George et al., 1997 [134]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (8 % répondeurs, 16 % amélioration)	II
Loo et al., 1999 [253]	18	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
Berman et al., 2000 [32]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (10 % répondeurs, 35 % amélioration)	II
Eschweiler et al., 2000 [104]	12	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
George et al., 2000 [135]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20/5 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (20 Hz : 30 % répondeurs, 28 % amélioration ; 5 Hz : 60 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
García-Toro et al., 2001 [130]	35	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Positifs (29 % répondeurs, 30 % amélioration) ; 29 % des non-répondeurs à la rTMS sham répondront ultérieurement à la rTMS active	I
Manes et al., 2001 [267]	20	CxPFDL gauche, F8	Stimulation vertex	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 5 séances	Négatifs (30 % répondeurs, 37 % amélioration)	III
Boutros et al., 2002 [47]	21	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (25 % répondeurs, 29 % amélioration)	II
Padberg et al., 2002 [314]	31	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 90-100 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Positifs (20-30 % répondeurs, 15-30 % amélioration)	II
Loo et al., 2003 [256]	19	CxPFDL droit + gauche, F8	Bobine inactive	15 Hz, 90 % SMR	1800 chocs, 15 séances	Négatifs (22 % répondeurs, 24 % amélioration)	II
Nahas et al., 2003 [299]	23	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (36 % répondeurs, 25 % amélioration)	II

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fregni et al., 2004 [122]	42	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham et/ou fluoxetine	15 Hz, 110 % SMR	3000 chocs, 10 séances	Négatifs (43 % répondeurs, 38 % amélioration) ; amélioration pendant plus de 2 mois après rTMS idem fluoxetine, avec moins d'effets secondaires	II
Hausmann et al., 2004 [157]	25	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 100 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (46 % amélioration)	III
Holtzheimer et al., 2004 [167]	15	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (29 % répondeurs, 32 % amélioration), mais rTMS plus efficace si épisode plus récent	III
Jorge et al., 2004 [186]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (30 % répondeurs, 38 % amélioration)	II
Koerseman et al., 2004 [222]	52	CxPFDL gauche, C	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (19 % amélioration)	II
Mosmann et al., 2004 [290]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (6 % répondeurs, 20 % amélioration)	II
Rossini et al., 2005 [352]	54	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	15 Hz, 80-100 % SMR	600 chocs, 10 séances	Positifs (80 % SMR : 28 % répondeurs ; 100 % SMR : 61 % répondeurs)	II
Rossini et al., 2005 [353]	99	CxPFDL gauche, F8 + escitalopram, sertraline, ou venlafaxine	Bobine active inclinée	15 Hz, 100 % SMR	900 chocs, 10 séances	Positifs (51 % répondeurs à deux semaines ; 80 % répondeurs à 5 semaines)	II
Rumi et al., 2005 [361]	46	CxPFDL gauche, F8 + amitriptyline	Bobine sham	5 Hz, 120 % SMR	1250 chocs, 20 séances	Positifs (95 % répondeurs, 57 % amélioration) ; rTMS augmente et accélère l'efficacité de l'amitriptyline	I

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Su et al., 2005 [403]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20/5 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (20 Hz : 60 % répondeurs, 58 % amélioration ; 5 Hz : 60 % répondeurs, 54 % amélioration)	II
Avery et al., 2006 [18]	68	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 15 séances	Positifs (31 % répondeurs)	I
Anderson et al., 2007 [9]	29	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 20 à 30 séances	Positifs (43 % répondeurs, 55 % amélioration)	II
Bortolomasi et al., 2007 [45]	19	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 5 séances	Positifs (diminution significative des scores HDRS et Beck à 1 et 4 semaines)	III
Herwig et al., 2007 [158]	127	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (31 % répondeurs)	II
Loo et al., 2007 [257]	38	CxPFDL gauche, F8	Bobine inactive	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 20 séances	Positifs (sur le score MADRS dès la 2 ^e semaine et se poursuit jusqu'à 6 semaines)	I
O'Reardon et al., 2007 [312]	301	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 120 % SMR	3000 chocs, 10 à 30 séances	Positifs (23 % répondeurs)	I
Bretlau et al., 2008 [51]	49	CxPFDL gauche, F8	Bobine inactive	8 Hz, 90 % SMR	1289 chocs, 10 séances	Positifs (33 % répondeurs)	II
Jorge et al., 2008 [187]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Positifs (33 % répondeurs)	II
Mogg et al., 2008 [287]	59	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Négatifs (32 % répondeurs)	I
Carretero et al., 2009 [62]	28	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Négatifs (22 % de réduction du score HDRS)	II
George et al., 2010 [136]	199	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 120 % SMR	3000chocs, 10 à 30 séances	Positifs (sur la rémission)	I
Paillere-Martinet et al., 2010 [315]	48	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 90 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (pour la rTMS guidée sur la zone d'hypometabolisme frontal si localisée à gauche)	II

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Triggs et al., 2010 [420]	48	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	5 Hz, 100% SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (baisse de 9 points sur l'HDRS mais non significative)	II
Recommandation : effet antidépresseur certain de la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (niveau A)							
<i>rTMS à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Klein et al., 1999 [214]	70	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110% SMR	120 chocs, 10 séances	Positifs (49% répondeurs, 47% amélioration)	I
Kauffmann et al., 2004 [196]	12	CxPFDL droit, C	Bobine active inclinée	1 Hz, 110% SMR	120 chocs, 10 séances	Positifs (57% répondeurs, 48% amélioration)	II
Januel et al., 2006 [179]	27	CxPFDL droit, F8	Bobine sham	1 Hz, 90% SMR	120 chocs, 16 séances	Positifs (64% répondeurs, 54% amélioration)	I
Fitzgerald et al., 2008 [115]	60	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz (priming 6 Hz), 110% SMR	900 chocs, 20 séances	Positifs (30% répondeurs dans le groupe priming et 11% répondeurs dans le groupe sans priming)	II
Bares et al., 2009 [22]	60	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100% SMR	600 chocs, 20 séances	Pas de différence d'efficacité entre la rTMS (33% répondeurs) et la venlafaxine (39% répondeurs)	III
Recommandation : effet antidépresseur certain de la rTMS à basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit (niveau A)							
<i>Étude comparant la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Fitzgerald et al., 2003 [110]	60	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 100% SMR	1000 chocs (10 Hz) / 300 chocs (1 Hz), 10 séances	Positifs (effet amplifié par la poursuite de stimulations ; pas de différence 10/1 Hz)	II
Hoppner et al., 2003 [168]	30	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	20/1 Hz, 90%/110% SMR	800 chocs (20 Hz) / 120 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (pas de différence 20/1 Hz)	III
Chistyakov et al., 2005 [66]	59	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/3 Hz, 100%/110% SMR	450 chocs, 10 séances	Efficacité corrélée à certains paramètres d'excitabilité (période de silence, seuils) ; pas de différence 10/3 Hz	III

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fitzgerald et al., 2006 [113]	50	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 110% SMR	750 chocs (10 Hz) / 420 chocs (1 Hz), 10 à 30 séances	Positifs (44% répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Fitzgerald et al., 2009 [116]	27	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Évaluateur aveugle	10/1 Hz, 100%/110% SMR	1500 chocs (10 Hz) / 720 chocs (1 Hz), 15 séances	Positifs (45/44% répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Recommandation : probablement pas de différence d'effet antidépresseur de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence ou droite à basse fréquence (niveau C)							
<i>Association de rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal droit</i>							
Hausmann et al., 2004 [157]	26	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	20 Hz puis 1 Hz, 100%/120% SMR	2000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (idem rTMS gauche unilatérale)	III
Garcia-Toro et al., 2006 [131]	30	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz puis 1 Hz, 110% SMR	1200 chocs (10 Hz) / 180 chocs (1 Hz), 10 séances	Positifs (20% répondeurs)	III
McDonald et al., 2006 [277]	62	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	1 & 10 Hz (ordre randomisé), 110% SMR	1000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (12-28% répondeurs)	III
Pallanti et al., 2006 [319]	60	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	1 Hz puis 10 Hz, 110% SMR	420 chocs (1 Hz) / 1000 chocs (10 Hz), 15 à 30 séances	Négatifs (10% rémission ; inférieur à la rTMS unilatérale)	II
Recommandation : probablement pas d'effet antidépresseur de la rTMS combinée bilatérale (niveau C)							

PARTIE PRATIQUE

I. Méthodologie

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique, faite par étude sur dossier rempli par les médecins résidents auprès des patients ayant bénéficié des séances de rTMS à l'hôpital psychiatrique Arrazi de Salé. Une comparaison des échelles de Beck et de Hamilton a été menée avant et après les séances quotidiennes de la rTMS pour une durée totale de 2 semaines. On a pu obtenir les résultats statistiques grâce au logiciel SPSS 20.

1. Hypothèse de travail / Cadre de recherche

L'objectif de ce travail de thèse doctoral sera donc d'appuyer l'efficacité de ce traitement chez des patients souffrant de dépression résistante aux traitements consensuels et évaluera par la même occasion l'action de la RTMS sur les idées suicidaires de ces derniers. Ainsi, dans une approche d'amélioration de la prise en charge des patients dépressifs au sein du service de psychiatrie de l'hôpital Arrazi de Salé, ce travail permettra de confirmer le bien-fondé de l'utilisation de cette pratique et son inclusion dans l'arsenal thérapeutique standard de la pratique quotidienne des psychiatres.

2. Étude

- ➔ Type : Étude transversale descriptive et analytique
- ➔ Objectifs :
 - Principal : Quantifier l'efficacité de la rTMS dans le traitement de la dépression résistante.
 - Secondaire : Évaluer l'amélioration des symptômes de la dépression notamment « les idées suicidaires »
- ➔ Échantillon : Après avoir éliminé les dossiers ne répondant pas aux

critères d'inclusion et d'exclusion, on a retenu 21 patients.

- ➔ Lieu de recrutement : Hôpital psychiatrique universitaire Arrazi de Salé
- ➔ Critères d'inclusion :
 - Les patients présentant une dépression résistante.
 - Les patients ayant achevé leurs séances de rTMS (une séance par jour pendant 15 jours)
- ➔ Critères d'exclusion :
 - Les patients qui n'ont pas terminé leurs séances de rTMS que ce soit à cause d'un effet secondaire ou qui sont perdus de vue.
 - Les patients dont les échelles de HAMILTON dépression et de BECK ne sont pas complétées.
- ➔ Instruments d'évaluation :
 - La quantification de la sévérité de la dépression avant et après le traitement par rTMS, s'est faite grâce à **l'échelle de dépression de HAMILTON** dont le score oriente vers l'intensité des symptômes dépressifs.

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON HAMD-17

- **1 Humeur dépressive :** (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).
- 0. Absent.
- 1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.
- 4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.
- **2 Sentiments de culpabilité :**
- 0. Absent.
- 1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.
- 3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.
- **3 Suicide :**
- 0. Absent.
- 1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3. Idées ou geste de suicide.
- 4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).
- **4 Insomnie du début de la nuit :**
- 0. Pas de difficulté à s'endormir.
- 1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
- 2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.
- **5 Insomnie du milieu de la nuit :**
- 0. Pas de difficulté.
- 1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
- 2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).
- **6 Insomnie du matin :**
- 0. Pas de difficulté.
- 1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2. Incapable de se rendormir s'il se lève.
- **7 Travail et activités :**
- 0. Pas de difficulté.
- 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
- 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

Interprétation des scores :

- 10 – 13 : symptômes dépressifs légers
- 14 – 17 : symptômes dépressifs légers à modérés
- > 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères

- L'échelle de Beck, nous a permis de quantifier le degré d'intentionnalité suicidaire auprès de nos patients avant et après le traitement par la rTMS.

Echelle de BECK (Evaluation de la Dépression)

<p>0- Je ne me sens pas triste 1- Je me sens cafardeux(se) ou triste 2- Je me sens tout le temps cafardeux(se) 3- Je me sens tout le temps cafardeux(se) ou triste et je n'arrive pas à en sortir 4- Je suis si triste et si malheureux que je ne peux le supporter</p>	<p>0- Je ne pense jamais à me faire du mal 1- Je pense que la mort me libérerait 2- J'ai des plans précis pour me suicider 3- Si je le pouvais, je me tuerais</p>
<p>0- Je ne suis pas particulièrement découragé(e) ni pessimiste au sujet de l'avenir 1- J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir 2- Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer 3- Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer</p>	<p>0- Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens 1- Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois 2- J'ai perdu presque tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux 3- J'ai perdu tout intérêt pour les autres ; et ils m'indiffèrent totalement</p>
<p>0- Je n'ai aucun sentiment d'échec dans ma vie 1- J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens 2- Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs 3- J'ai un sentiment d'échec complet dans ma vie personnelle (dans mes relations avec mes enfants, mon conjoint, mes parents)</p>	<p>0- Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume 1- J'essaie de ne pas avoir à prendre de décisions 2- J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions 3- Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision</p>
<p>0- Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e) 1- Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances 2- Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit 3- Je suis mécontent(e) de tout</p>	<p>0- Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant 1- J'ai peur de paraître laid(e) ou disgracieux(se) 2- J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux(se) 3- J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e)</p>
<p>0- Je ne me sens pas coupable 1- Je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps 2- Je me sens coupable 3- Je me juge très mauvais(e) et j'ai l'impression que je ne vauds rien</p>	<p>0- Je travaille aussi facilement qu'auparavant 1- Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose 2- Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit 3- Je suis incapable de faire le moindre travail</p>
<p>0- Je ne suis pas déçu(e) par moi-même 1- Je suis déçu(e) par moi-même 2- Je me dégoûte moi-même 3- Je me hais</p>	<p>0- Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude 1- Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude 2- Faire quoi que ce soit me fatigue 3- Je suis incapable de faire le moindre travail</p>
	<p>0- Mon appétit est toujours bon 1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude 2- Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant 3- Je n'ai pas du tout d'appétit</p>

Interprétation des scores :

- 0 – 3 : faible intentionnalité suicidaire
- 4 – 10 : moyenne intentionnalité suicidaire
- 11 – 25 : forte intentionnalité suicidaire

→ Outil d'analyse statistique : Microsoft Excel, SPSS 20.

3. Résultats :

3.1 Dans la partie descriptive :

On a pu élaborer un tableau regroupant les caractéristiques socio-démographiques des participants, comme suit :

Variables	Propositions	Pourcentage
Age	20 - 30 ans	14,3%
	30 - 40 ans	14,3%
	40 - 50 ans	28,6%
	>50 ans	42,9%
Sexe	Féminin	33,3%
	Masculin	66,7%
Statut marital	Célibataire	42,9%
	Marié	52,4%
	Divorcé	
	Veuf	
Niveau socio-économique	Elevé	9,5%
	Moyen	66,7%
	Faible	9,5%
Comorbidités organiques	Oui	42,9%
	Non	57,1%
Comorbidités psychiatriques	Oui	28,6%
	Non	71,4%
ATCD d'usage de substances psychoactives	Oui	14,3%
	Non	85,7%
ATCD familiaux de dépression	Oui	23,8%
	Non	76,2%
Durée d'évolution des troubles	<5 ans	42,9%
	5-10 ans	23,8%
	>10ans	33,3%
Périodes de rémission clinique auparavant	Oui	52,4%
	Non	47,6%
Idées suicidaires	Oui	85,7%
	Non	14,3%
Idées de désespoir et d'incurabilité	Oui	90,5%
	Non	9,5%

Recours à d'autres alternatives thérapeutiques	Oui Non	95,2%
Phase d'inclusion : HAMD	10 - 13 : symptômes dépressifs légers 14 - 17 : symptômes dépressifs légers à modérés >18 : symptômes dépressifs modérés à sévères	42,9% 52,4%
Phase d'inclusion : Beck	0 - 3 : intentionnalité faible 4 - 10 : intentionnalité moyenne 11 - 25 : forte intentionnalité	14,3% 14,3% 71,4%
Tolérance aux séances	Oui Non	100%
En fin de traitement : HAMD	10 - 13 : symptômes dépressifs légers 14 - 17 : symptômes dépressifs légers à modérés >18 : symptômes dépressifs modérés à sévères	76,2% 14,3% 9,5%
En fin de traitement : Beck	0 - 3 : intentionnalité faible 4 - 10 : intentionnalité moyenne 11 - 25 : forte intentionnalité	38,1% 42,9% 19%
HAMD à 3 mois	10 - 13 : symptômes dépressifs légers 14 - 17 : symptômes dépressifs légers à modérés >18 : symptômes dépressifs modérés à sévères Perdu de vue	33,3% 4,8% 61,9%
Beck à 3 mois	0 - 3 : intentionnalité faible 4 - 10 : intentionnalité moyenne 11 - 25 : forte intentionnalité Perdu de vue	28,6% 4,8% 4,8% 61,9%

Interprétation du tableau

Age et sexe :

- La plupart des participants dans notre étude étaient âgés de plus de 50 ans avec un pourcentage de 42,9% dont plus que la moitié était de sexe masculin (66,7%)

Le statut marital et niveau socio-économique :

-Les célibataires et les mariés étaient à pourcentage presque égal, dont 66,7% avaient un niveau socio-économique moyen (66,7%), puis élevé et modeste à pourcentage égal (9,5%)

Les antécédents :

-La plupart de notre échantillon ne présentait pas de comorbidités somatiques (57,1%) alors que 42,9% en souffraient, et concernant les comorbidités psychiatriques : 71,4% n'avait pas de troubles psychiatriques associés à la dépression résistante et 28,6% en avait (essentiellement des troubles anxieux)

-85,7% n'avaient pas d'antécédents de consommation de substances psychoactives, et les antécédents familiaux étaient absents chez 76,2% de nos participants.

Le trouble dépressif de nos patients

-La dépression de 42,9% des patients évoluait depuis moins de 5 ans, puis 33,3% depuis plus de 10 ans et enfin 23,8% entre 5 et 10 ans.

-Tout au long de l'évolution de la pathologie, on s'est intéressé à l'existence ou pas d'une ou plusieurs périodes de rémission clinique à la fois symptomatique et fonctionnelle (Définition de la rémission : disparition des symptômes de dépression ou persistance de quelques symptômes dépressifs légers pendant plus de 15 jours) :

En effet, 52,4% ont rapporté avoir eu quelques épisodes de rémission clinique alors que 47,6% ne rapporte ressentir aucune ou une petite amélioration depuis le début de leur trouble psychiatrique.

-Au cours de notre étude, on a remarqué que la plupart des participants avaient des idées suicidaires représenté par un grand pourcentage qui témoigne la gravité de leur maladie et de la souffrance qu'ils endurent, en effet, 85,7% ont rapporté avoir des idées suicidaires et 90,5% avaient des idées de désespoir et d'incurabilité. Ce sont des chiffres énormes et alarmants et qui ont imposé la prise en charge étroite et bien conduite de nos malades.

-Malgré la souffrance que vivent les participants dans notre étude, ils n'ont pas eu recours à d'autres alternatives thérapeutiques (phytothérapie ou autres) : 95,2%

-Il faut préciser également, que tous les patients ayant bénéficié des séances de rTMS étaient sous traitement antidépresseurs seuls, d'autres sous association des antidépresseurs et d'autres sous association avec les thymorégulateurs.

Les échelles d'évaluation de la sévérité de la dépression et de l'intentionnalité suicidaire (HAMILTON et BECK)

Afin d'évaluer la réponse aux séances de la rTMS, on a quantifié la sévérité des symptômes dépressifs avant de commencer le traitement et à la fin des séances par l'échelle de dépression de HAMILTON, et on a également quantifié le degré de l'intentionnalité suicidaire par l'échelle de BECK.

A la phase d'inclusion des malades (au début du traitement)

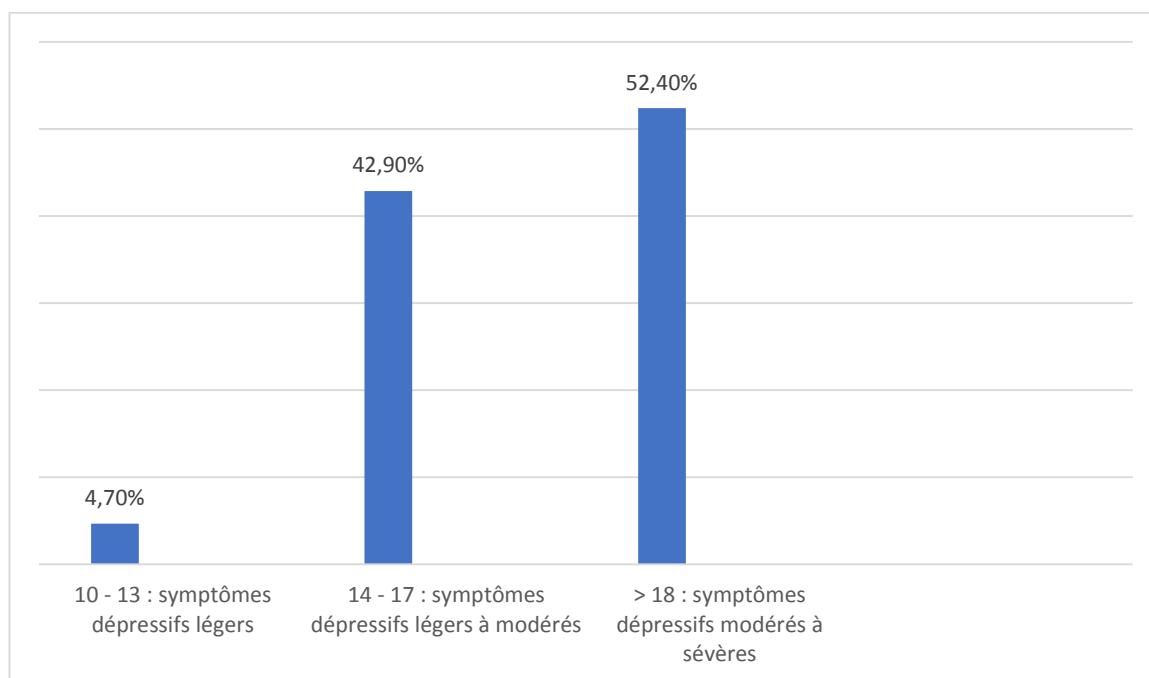


Figure 10 : Echelle HAMILTON au début du traitement

Le graphique ci-dessus montre que plus que la moitié de nos participants (52,4%) souffraient de symptômes dépressifs modérés à sévères, suivis de 42,9% des malades qui présentaient des symptômes dépressifs légers à modérés.

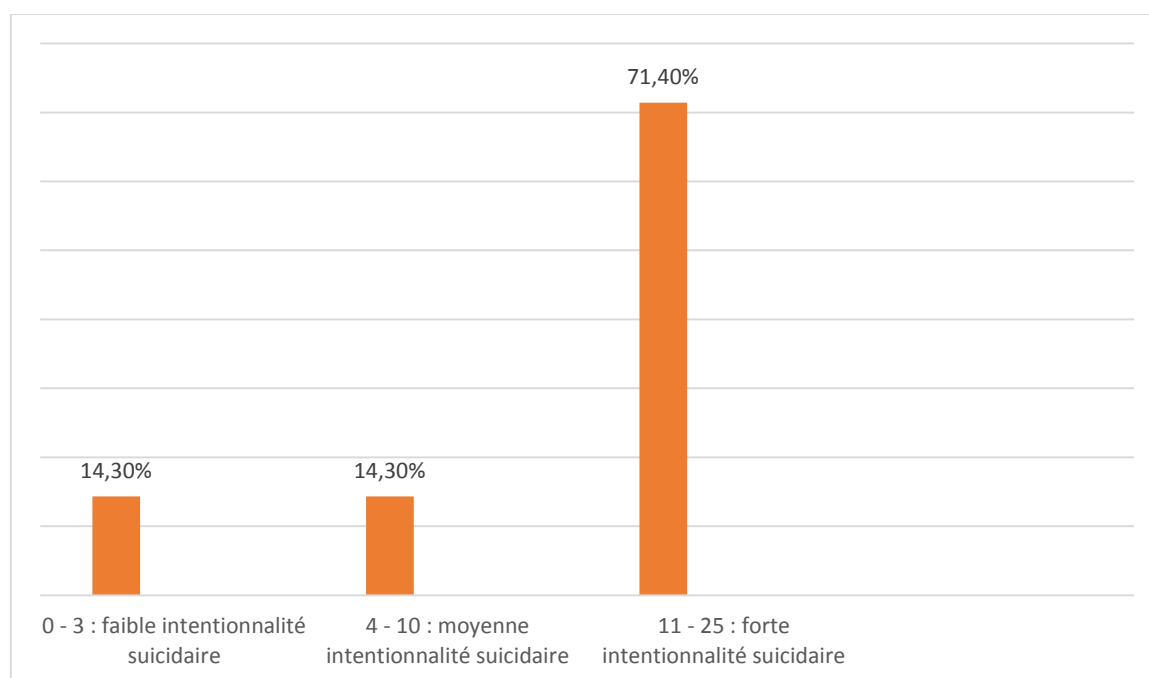


Figure 11 : Echelle Beck au début du traitement

Puisque 85,7% des patients avaient des idées suicidaires, cette échelle nous confirme la forte intentionnalité suicidaire de la plupart avec un pourcentage important : 71,4%

La tolérance aux séances de la rTMS

La stimulation magnétique transcrânienne a pour avantage d'être non invasive avec moins d'impact négatif sur la personne et moins d'effets secondaires, néanmoins, des céphalées, des sensations de vertiges et même des crises d'épilepsie ont été décrits.

Tous les patients inclus dans notre étude ont bien toléré la rTMS et n'ont présenté aucun effet secondaire.

A la fin du traitement par la rTMS

Après 15 séances de stimulation transcrânienne, on a requantifié la sévérité de la dépression et le degré d'intentionnalité suicidaire, par les mêmes échelles : HAMILTON et BECK.

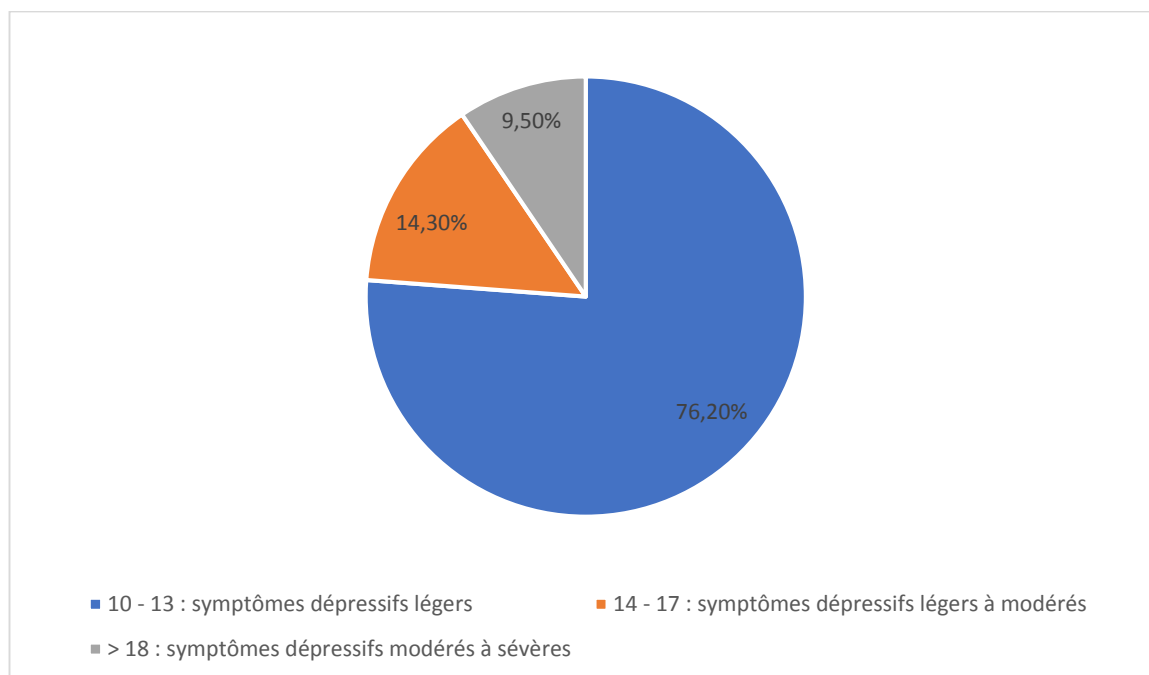


Figure 12 : Echelle HAMILTON à la fin du traitement

Les symptômes dépressifs légers étaient les plus rapportés : 76,2%. 14,3% de nos patients ont rapporté des symptômes légers à modérés, alors que 9,5% avaient des symptômes dépressifs modérés à sévères.

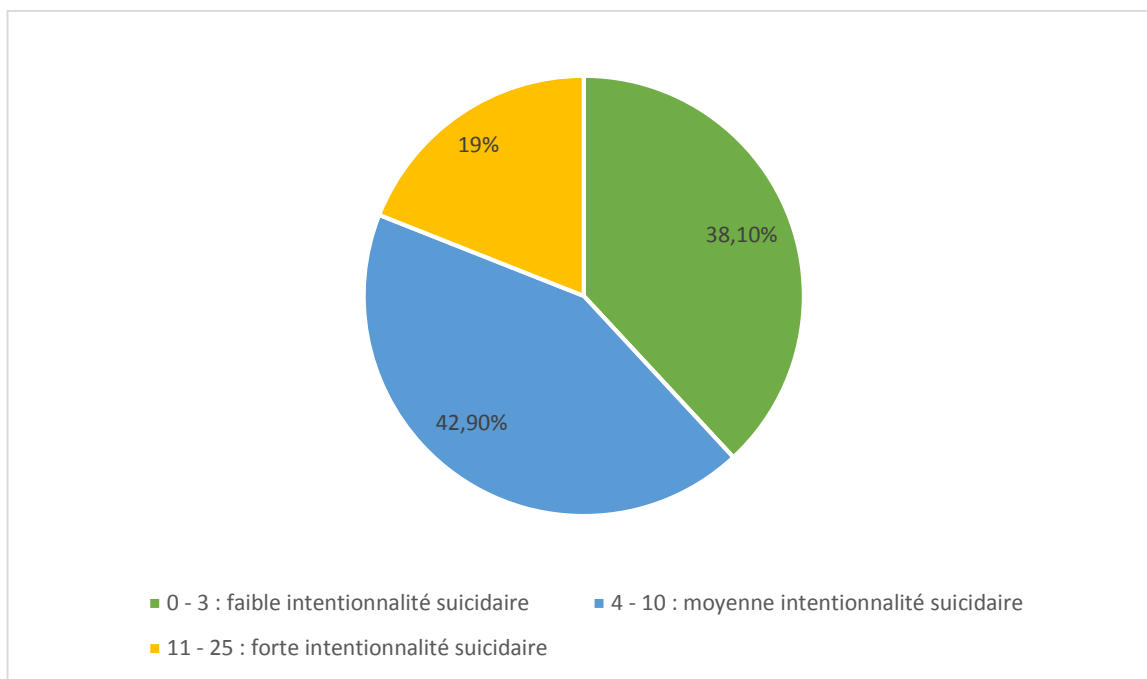


Figure 13 : Echelle de BECK à la fin du traitement

42,9% des patients avaient une intentionnalité suicidaire modérée vers la fin du traitement, 38,1% n'en rapportait qu'une faible voire même leur absence, et malheureusement 19% ont gardé des idées suicidaires de forte intensité.

Comparaison des chiffres (échelle de HAMILTON dépression et échelle de BECK)

	Propositions	Avant rTMS	Après rTMS
Echelle de HAMILTON dépression	10 - 13 : symptômes dépressifs légers	4,7%	76,2%
	14 - 17 : symptômes dépressifs légers à modérés	52,4%	14,3%
	>18 : symptômes dépressifs modérés à sévères	42,9%	9,5%
Echelle de BECK	0 - 3 : faible intentionnalité suicidaire	14,3%	38,1%
	4 - 10 : moyenne intentionnalité suicidaire	14,3%	42,9%
	11 - 25 : forte intentionnalité suicidaire	71,4%	19%

Le tableau comparatif des scores de dépression et d'intentionnalité suicidaire avant et après, permettrait de dire que :

- Les symptômes dépressifs sévères sont passés de 42,9% à 9,5%
- La forte intentionnalité suicidaire est passée de 71,4% à 19%

Ces résultats sont prometteurs, et permettraient de conclure que la stimulation magnétique transcrânienne a un effet bénéfique sur la dépression résistante et permet de réduire la sévérité des symptômes dépressifs et par conséquent la forte intentionnalité suicidaire des patients qui en souffrent.

1- Dans la partie analytique

Parmi les objectifs de cette étude analytique est de préciser :

- S'il existe un lien entre les différentes données sociodémographiques (principalement l'âge, le sexe, le niveau socioéconomique et le statut marital) et la sévérité de la dépression et le degré de suicidalité.

- S'il existe un lien entre la durée d'évolution de la dépression et les antécédents personnels et familiaux des patients
- S'il existe un lien entre la durée d'évolution et la présence des idées suicidaires et les idées de désespoir, ainsi qu'avec la sévérité de la dépression.
- S'il existe une différence statistiquement significative entre les échelles de HAMILTON et de BECK d'avant et d'après le traitement par la rTMS.

La sévérité de la dépression et les données sociodémographiques

	Données socio-démographiques	Indice de Pearson (p)
Echelle de HAMILTON >18 : symptômes dépressifs modérés à sévères	Age	p = 0,866
	Sexe	p= 0,537
	Niveau socio-économique	p= 0,540
	Statut marital	p= 0,359
Echelle de BECK : 11 - 25 : forte intentionnalité suicidaire	Age	p= 0,636
	Sexe	p= 0,717
	Niveau socio-économique	p= 0,840
	Statut marital	p= 0,820

On pourrait conclure ainsi que l'âge, le sexe, le niveau socio-économique ainsi que le statut marital ne seraient pas impliqués dans la sévérité de la dépression ni dans le degré de suicidalité.

La durée d'évolution des troubles et les antécédents des patients

	Les antécédents	Indice de Pearson (p)
Durée d'évolution du trouble dépressif	Comorbidités somatiques	p= 0,820
	Comorbidités psychiatriques	p= 0,152
	ATCD d'usage de substances psychoactives	p= 0,414
	ATCD familiaux de dépression	p= 0,932

Là encore, la présence de comorbidités ne semblerait pas influencer la durée d'évolution du trouble.

La durée d'évolution des troubles et la sévérité de la dépression

		Indice de Pearson (p)
Durée d'évolution du trouble	Idéations suicidaires	p= 0,901
	Idées de désespoir et d'incurabilité	p= 0,692
	Echelle de dépression de HAMILTON	p= 0,290
	Echelle de BECK	p= 0,743

La durée d'évolution du trouble de semble pas non plus influencer ni les idéations suicidaires, ni les idées d'incurabilité, ni la sévérité de la dépression ni le degré d'intentionnalité suicidaire.

- Cependant, l'étude entre une durée d'évolution > 10 ans et un score de HAMILTON > 18 est statistiquement significative : $p = 0,045$ et qu'avec le score de BECK 11 - 25 est également significatif : $p = 0,044$
- Par contre, dans notre étude, on a trouvé que la présence d'idéations suicidaires est corrélée à la sévérité du score d'HAMILTON : $p=0,045$

DISCUSSION

Au fil des dernières années, un florilège d'études des quatre coins du globe a vu le jour afin de démontrer et corréler l'efficacité de la stimulation magnétique trans-cérébrale dans le traitement de la dépression majeure unipolaire et bipolaire et plus particulièrement la dépression résistante au schéma thérapeutique classique. Nous allons au décours de ce volet « Discussion », essayer de mettre en lumière les récentes études conduites pour appuyer nos résultats et pour ancrer l'importance de la prise en considération de cette thérapie bénigne dans les protocoles de prise en charge des patients dépressifs que ce soit en ambulatoire en ou en intra-hospitalier.

A cet effet, une étude a été menée dans l'Hôpital psychiatrique Arrazi de Salé. 21 patients ont alors été sélectionnés pour cette étude, ayant correspondu aux critères d'inclusion (la bonne observance des séances de rTMS notamment). Les autres patients ont quant à eux été éliminés à cause des critères d'exclusion de l'étude.

Les échelles Hamilton et Beck ont servi de moyen d'évaluation sur deux phases : avant et après les séances de rTMS, et la comparaison des résultats entre les deux phases ne laisse nul doute sur l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne.

Elle a en effet affecté l'étude en influant de façon indubitablement bénéfique la dépression résistante ainsi qu'en minimisant l'intensité/fréquence des intentions suicidaires des patients de cette étude puisque les symptômes dépressifs sévères sont passés de 42,9% à 9,5% ainsi qu'une diminution forte de l'intentionnalité suicidaire qui est passée de 71,4% à 19%. Par ailleurs, une durée de la dépression de plus de > 10 ans, un score de Hamilton > 18 et un score de Beck 11-25 sont statistiquement significatifs au cours de notre étude. Il existe également une corrélation franche entre la présence d'idéations suicidaires et la sévérité du score d'Hamilton.

Nous avons bien évidemment veillé à mesurer le pour et le contre de l'introduction de la rTMS bien avant sa mise à l'emploi lors de l'étude. La stimulation aurait bien évidemment nettement plus d'avantages que d'inconvénients, en étant une technique non invasive, comportant quelques éventualités d'effets secondaires, notamment des céphalées, sensations de vertige, voire des crises d'épilepsie. La décision d'introduire cette technique lors de notre étude s'est vue fructueuse, étant donné la bonne tolérance de la stimulation par tous les patients de l'étude, ainsi que l'amélioration des symptômes et des pensées suicidaires relatés dans le paragraphe précédent.

Cependant notre étude n'a pu aucunement mettre en évidence un lien factuel entre les différents paramètres étudiés à savoir le sexe, l'âge, le statut marital, le niveau socio-économique ou encore les fonctions cognitives. Quand est-t-il alors des études réalisées ailleurs ?

Ceci dit, les résultats de notre étude se voient corroborés par d'autres études menées dans d'autres pays, notamment une en Turquie et une aux Etats-Unis.

Turquie :

Dans cette étude [33], les patients atteints de trouble dépressif ont été évalués à l'aide du CSSRS (The columbian suicide severity rating scale) et SIS (Suicide intent scale of Beck) avant et après le traitement. On a dès lors remarqué une diminution notable des pensées suicidaires après traitement.

Il a été suggéré que la rTMS, selon cette étude menée en Turquie, était très efficace dans le traitement des pensées suicidaires ainsi que des troubles de l'humeur, de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives et autres troubles neurocognitifs.

Bien qu'il existe de nombreuses études sur les effets positifs de la rTMS chez les patients souffrant de dépression majeure (O'Reardon et al., 2007; Holtzheimer et al., 2010), les études portant sur l'effet bénéfique qu'elle pourrait apporter aux pensées suicidaires sont très limitées (Figner et al., 2010; Sher et al., 2010). Certaines études ont cependant rapporté que la rTMS fournissait un déclin rapide des idées suicidaires (Hadley et al., 2011).

Il a été démontré que le traitement par la rTMS améliorait toutes les dimensions de dépression en une à deux semaines et, par-dessus tout, une réduction de 67% des pensées suicidaires en une semaine (Hadley et al., 2011). Dans une étude pilote randomisée menée par « George et al. » en 2014 avec des patients hospitalisés dans deux centres différents, il y a eu une diminution significative des idées suicidaires dans les groupes de rTMS après trois jours uniquement du traitement rTMS à haute dose, et une diminution plus rapide des taux de suicide.

Le traitement par stimulation thêta burst (iTBS) a montré une diminution significative dans les scores de suicide. Il a également été conclu que les idées suicidaires diminuaient indépendamment de la gravité de la dépression (Desmyter et al., 2014).

Dans une autre étude, une diminution significative de l'idéation suicidaire à l'échelle de Beck a été observée chez les patients souffrant de dépression et qui ont été traités par le protocole iTBS. Il n'y a pas eu de détérioration des idées suicidaires. La réduction du risque de suicide s'est poursuivie pendant un mois, même chez les patients n'ayant pas répondu au traitement (Desmyter et al., 2016). Dans une étude récente utilisant les données de deux études prospectives randomisées et contrôlées sur la rTMS portant sur 156 patients atteints de trouble dépressif, l'effet sur les idées suicidaires a été comparé tel que mesuré en utilisant le volet du suicide mesuré grâce à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HDRS), et la rTMS bilatérale s'est

avérée extrêmement efficace pour réduire les idées suicidaires chez les patients atteints de trouble dépressif (Weissman et al., 2018).

Dans cette étude turque, utiliser le CSSRS et le SIS pour évaluer les suicidaires l'idéation a permis l'évaluation de ce symptôme destructeur dans de multiples dimensions (idées suicidaires, intensité des pensées, comportement suicidaire, et gravité des suicides).

USA :

Le traitement par la rTMS a considérablement réduit les symptômes dépressifs chez les sujets de cette étude [34]. En outre, un traitement cliniquement efficace a amélioré de façon sélective la précision et des temps de réaction sur l'effet Stroop (en psychologie, cet effet présente l'interférence que produit une information non pertinente au cours de l'exécution d'une tâche cognitive. La difficulté à ignorer, ou « filtrer », l'information non pertinente se traduit par un ralentissement du temps de réaction et une augmentation du pourcentage d'erreurs. Le test de Stroop utilisé en neuropsychologie existe sous différentes variantes qui visent à évaluer le contrôle attentionnel ou les capacités d'inhibition qui font partie des fonctions exécutives d'un individu dans un contexte clinique ou de recherche). Ça a d'ailleurs suggéré un effet d'interférences diminué. L'amélioration de la précision était cependant plus prononcée chez les sujets plus âgés dans l'état incongru, ce qui indique que les patients plus âgés peuvent bénéficier le plus/le mieux du traitement rTMS pour améliorer le contrôle cognitif.

L'effet de l'interférence rTMS–effet Stroop a été constaté chez les patients qui ont répondu au traitement rTMS du trouble dépressif, ainsi qu'une diminution du ralentissement psychomoteur couramment observée dans le trouble dépressif (Kertzman et al., 2010).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le traitement de la rTMS pour le trouble dépressif majeur a un effet bénéfique sur l'inhibition cognitive et la flexibilité (effet reflété par la diminution de l'effet d'interférence), cette flexibilité étant associée à la capacité de supprimer les pensées négatives et intrusives (Ottowitz et al., 2002; Hammar et al., 2010; Paulus, 2015). Ces résultats sont cohérents et sont au diapason de quelques travaux antérieurs ayant connu un incroyable succès grâce à l'emploi d'une stimulation rTMS à 25 Hz pour le traitement du trouble dépressif majeur et l'amélioration de la fonction cognitive (Şalçini et al., 2018)

Ces résultats témoignent également que la rTMS peut avoir des effets différentiels sur la précision et le temps de réaction. Alors que l'interaction à quatre-voies, les résultats cliniques, l'état et l'âge étaient significatifs pour la précision des performances Stroop, les temps de réaction ont montré une interaction à trois-voies sans l'effet de l'âge.

On ne sait pas comment interpréter cette différence. Elle pourrait indiquer qu'il existe une altération de la précision relativement plus importante, en fonction de l'âge, qui est améliorée par le traitement rTMS. Inversement, elle pourrait indiquer que la rTMS est moins efficace afin d'atténuer les déficits en temps de réaction avec l'âge. Les études futures devraient, selon cette étude américaine, examiner plus en détail la variabilité des effets de la rTMS sur la fonction cognitive tout au long du parcours de vie.

Il est important de noter que les effets positifs de la rTMS sur les témoins de cet échantillon sont modérés par rapport aux effets bénéfiques sur l'humeur. L'association entre l'amélioration de l'humeur et les mesures du rendement Stroop n'ont atteint qu'un niveau tendanciel, ce qui suggère que l'effet sur le contrôle cognitif peut être partiellement indépendant de l'effet sur l'humeur.

La taille de l'échantillon de 77 sujets est relativement importante en comparaison avec d'autres études et peut expliquer les bénéfices limités du traitement sur les performances de Stroop (Kim et al., 2012; Li et al., 2017; Martin et al., 2017). Cependant, une autre explication indique que la précision des performances des tâches était dans les limites normales avant traitement (Van der Elst et al., 2006) et qu'il a donc pu y avoir un effet plafond qui limitait les bénéfices du traitement sur le contrôle cognitif.

Des études antérieures ont montré que le traitement médicamenteux du trouble dépressif majeur n'améliore souvent pas le dysfonctionnement cognitif même après la rémission de symptômes de l'humeur (Hasselbalch et al., 2011; Shilyansky et al., 2016; Salagre et al., 2017). Certains médicaments comme le citalopram peuvent exacerber les symptômes cognitifs (Sneed et al., 2010). La rTMS peut donc représenter une stratégie de traitement plus prometteuse pour les patients souffrant de dysfonctionnement cognitif concomitant dans le trouble dépressif majeur. Notre constatation de l'amélioration modeste des tâches de contrôle cognitif est conforme aux études précédentes qui ont trouvé une amélioration de la fonction exécutive après Traitement rTMS (Moser et al., 2002; Noda et al., 2017, 2017), ainsi qu'avec l'amélioration dans d'autres domaines, y compris la mémoire verbale (Kuroda et al., 2006; Fitzgerald et al., 2009; Wajdik et al., 2014) et attention (Höppner et al., 2003; O'Connor et al., 2005; Naim-Feil et al., 2016).

Les effets bénéfiques du traitement rTMS du contrôle cognitif peuvent être médiés par les effets du traitement sur les circuits neuronaux impliquant le cortex gauche cingulaire (DLPFC), dont il a été démontré qu'il sert de médiateur à la tâche des performances Stroop chez les sujets sains et les populations de patients (MacDonald et al., 2000; Harrison et al., 2005).

D'autres régions communément impliquées comprennent également de multiples corticales préfrontales et zones cingulaires, gyri frontal moyen et inférieur, cortex pariétal, le striatum ainsi que la connectivité entre ces zones (Bush et al., 1998; Peterson et al., 1999; Leung et al., 2000; Mead et al., 2002; Chen et coll., 2011; Pompei et al., 2011, 2013; Ovaysikia et al., 2011; Kikuchi et coll., 2012; Coderre et van Heuven, 2013; Wolf et al., 2014; Jahanshahi et al., 2015; Kaiser et al., 2015).

La plupart de ces régions sont des composants du réseau de contrôle frontopariétal (FCN, également appelé contrôle cognitif ou réseau exécutif central), (Liston et al., 2014). Ce réseau a été impliqué dans le contrôle et l'attention de la direction, et l'activité et la connectivité au sein de ce réseau s'est avérée diminuée chez les patients atteints de trouble dépressif majeur par rapport à des patients sains (Pompei et al., 2011; Liston et al., 2014; Kaiser et al., 2015).

Bien que le mode d'action exact du traitement rTMS pour le trouble dépressif majeur ne soit pas encore entièrement compris, il y a de plus en plus de preuves que la stimulation a des effets bien au-delà de la cible de stimulation (Fox et al., 2012; To et al., 2018) qui peut conduire à une «réinitialisation» de la fonction réseau (Leuchter et al., 2015).

Il est possible que l'amélioration de l'exécution de la fonction soit pilotée directement par le changement de la fonction cognitive (FCN) ou par l'interaction de ce réseau avec d'autres (comme le réseau en mode par défaut) via le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (CPFDG). L'utilisation d'une approche combinée TMS-EEG dans les études futures aidera à explorer les mécanismes par lesquels les changements différentiels du temps de réaction entre les conditions congruentes et incongruentes sont induits, et comment cette réduction diffère entre les répondeurs au traitement et les non-répondeurs.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés dans le contexte d'un nombre de limitations. Premièrement parce que les sujets étaient des patients traités dans un contexte clinique, les paramètres de traitement n'ont pas été attribués au hasard. Bien que nous n'ayons pas détecté de différences de latéralité de traitement dans différents groupes de résultats, il est possible que d'autres paramètres aient pu avoir contribué aux résultats rapportés ici.

Deuxièmement car les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide d'un questionnaire auto-administré plutôt que d'une échelle d'évaluation des observateurs, ce qui peut influencer ces découvertes. L'IDS-SR est une échelle bien validée et établie qui a été utilisée comme principal critère de jugement dans l'essai STAR D, l'un des plus grands essais cliniques menés sur la dépression, impliquant dans son étude 4000 patients (Trivedi et al., 2006).

Troisièmement étant donné que cette étude n'a pas examiné les effets de l'intensité de la stimulation, dont il a été démontré qu'elle affecte les effets de la rTMS sur les performances de Stroop (Levkovitz et al., 2009), ou si moins de 30 séances de rTMS pourraient avoir des effets bénéfiques sur les processus de contrôle cognitif. Des travaux antérieurs suggèrent que même une seule session de rTMS peut modifier les performances de Stroop (Vanderhasselt et al., 2009).

Les études futures devraient examiner lesquels de ces facteurs ou stratégies de traitement rTMS (c.-à-d., 10 Hz gauche, stimulation séquentielle bilatérale, intermittente thêta burst, 25 Hz) pourraient être les plus bénéfiques pour l'amélioration des déficits de contrôle cognitif (Brunoni et al., 2016; Mutz et al., 2019).

Quatrièmement, cette étude n'a pas examiné d'autres domaines cognitifs dans ces sujets et il est possible qu'ils aient eu d'autres déficits qui auraient pu affecter ces résultats. Les études futures devraient évaluer une batterie complète de tests cognitifs sur un seul échantillon de patient avant et après le traitement par rTMS, similaire aux

études précédentes sur les effets des traitements médicamenteux sur la cognition (Shilyansky et al., 2016).

Enfin, la grande majorité des sujets ont reçu un traitement pharmacologique concomitant. Ceci est expliqué par le fait que certains médicaments peuvent avoir des effets positifs ou négatifs sur le contrôle cognitif et / ou la fonction psychomotrice (Culang et al., 2009; Mendhe et al., 2017) et interagissent avec la rTMS (Breden Crouse, 2014; Hunter et al., 2019). Les effets des médicaments peuvent alors avoir contribué à certains des résultats présentés ici.

En conclusion, cette étude américaine a montré que le traitement rTMS 10 Hz pour le trouble dépressif majeur a des effets bénéfiques sur les fonctions de contrôle cognitif par réduction des effets d'interférence de l'effet Stroop. Ces résultats suggèrent que la rTMS peut être plus bénéfique qu'un traitement médicamenteux pour cibler les deux symptômes cliniques et cognitifs du trouble dépressif majeur.

Les études futures devraient étudier plus amplement et de manière systématique l'effet de la rTMS sur d'autres domaines cognitifs, et de ce fait élucider le mécanisme d'action neurophysiologique de la rTMS sur la fonction cognitive en utilisant des approches combinées de rTMS et de neuroimagerie (Wagner et al., 2006; Li et al., 2017).

Il va sans nul doute de constater que les deux études menées respectivement en Turquie et aux Etats-Unis viennent approuver les résultats de notre étude. Tous les résultats convergent en effet vers la même optique qui atteste que la rTMS réduit le taux de pensées suicidaires et a un effet positif chez les patients souffrant de dépression majeure. Elle contribue également à la régulation des troubles de l'humeur, de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives et améliore le trouble cognitif.

Chacune des deux études étrangères menées a pu introduire un nouveau paramètre qui potentialiserait l'effet de la rTMS.

Selon l'étude menée aux USA, le constat de l'effet d'interférence rTMS-effet Stroop chez ceux qui ont répondu au traitement rTMS du trouble dépressif démontre une diminution du ralentissement psychomoteur couramment observée dans la dépression. Quant à l'étude menée en Turquie, le traitement par stimulation thêta burst (iTBS) a montré une diminution significative dans les scores de suicide. Dans cette stimulation (iTBS), les impulsions magnétiques sont appliquées selon un certain modèle, appelé rafales. Il a été démontré que des études de recherche sur la iTBS produisent des effets similaires sur l'activité cérébrale que stimulation magnétique transcrânienne répétitive standard (rTMS). Les procédures conventionnelles durent généralement jusqu'à 37 minutes par session, tandis que l'iTBS peut durer quelques minutes uniquement. Ceci étant expliqué par la conception de ce modèle thêta standard, qui se compose de trois phases d'impulsions données à 50 Hz et répétées toutes les 200 ms.

De ce fait, le constat que nous tirons de ces études est que l'efficacité de la rTMS, dans trois études menées dans trois continents différents, avec trois populations différentes, sous des conditions variant d'un pays à un autre, a été déclarée bénéfique à l'unanimité car elle permet la diminution des pensées suicidaires et une amélioration nettement décelable chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur.

Le suicide est un problème majeur de santé publique. Le monde a sans conteste besoin de nouveaux traitements dans ce champ miné. Le manque de traitement efficace empêche les services de santé d'éduquer les populations sur le suicide ainsi que de sensibiliser et d'inverser cette stigmatisation. En vue de rechercher un traitement bien toléré, sûr et efficace, la rTMS s'avère être le candidat idéal.

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'évolution récente dans ce domaine a particulièrement porté 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, entre désormais dans la définition du traitement adéquat. Cette ouverture de concept concerne également les traitements qui doivent intégralement prendre en compte la comorbidité, mais aussi, intégrer dans les moyens non-pharmacologiques notamment l'introduction de la stimulation magnétique transcrânienne dans l'arsenal thérapeutique dédié à ce type de dépression.

L'apparition des nouvelles données couplées aux études menées dans différents pays et qui viennent rejoindre notre étude sur l'efficacité de la rTMS, indique l'importance d'une approche résolument tournée vers l'association de plusieurs thérapies afin de contrer la complexité de la résistance de la dépression. Les résultats attestent du bien fondé de l'usage de la rTMS dans l'amélioration drastique des symptômes de la dépression sévères en particulier sur les idées suicidaires qui se voient considérablement s'estomper à la fin du traitement.

Cette étude, à l'instar de toute autre étude, a présenté quelques limites, notamment l'échantillon de taille assez faible. D'autre part, certaines questions s'imposent quant à l'aspect de l'imputabilité : l'amélioration ne serait-elle pas due à la prise concomitante d'antidépresseur ou au changement dans l'hygiène de vie du sujet ? Qu'en est-il du soutien de l'entourage ? Serait-ce grâce à la suppression d'un événement de vie stressant ou du facteur déclenchant en cause ?

RÉSUMÉ

Résumé

Auteur: M'hamed Mernissi Stitou

Mots clés: Dépression résistante, Stimulation magnétique trans-cerebrale, Ideations suicidaires, troubles psychiatriques.

- **Introduction:**

Bien que sa prise en charge ait connu d'importants progrès, la dépression est devenue un enjeu de santé publique et les praticiens se voient confrontés à un échec de traitement. Il existe néanmoins une alternative prometteuse : la stimulation magnétique transcrânienne. Pouvant être pratiquée sans hospitalisation, elle consiste à appliquer des impulsions magnétiques brèves sur le cerveau dirigées vers le cortex dont il est question de stimuler l'activité : préfrontal dorsolatéral gauche en cas de dépression, par l'intermédiaire d'une bobine placée à la surface de la tête.

Multiples sont les indications de la RTMS dans la pratique courante notamment : dans le traitement des acouphènes, des hallucinations auditives liées aux psychoses ou encore devant un trouble obsessionnel compulsif.

Mon étude se penchera sur le rendement de cette technique dans la prise en charge de la dépression portant ainsi sur une étude de cas ayant bénéficiés de ce traitement au niveau de l'hôpital Arrazi de Salé.

- **Objectifs:**

Mon travail de thèse doctoral permet donc d'appuyer l'efficacité de ce traitement chez des patients souffrant de dépression résistante aux traitements consensuels et d'évaluer par la même occasion l'action de la RTMS sur les idées suicidaires de ces derniers.

• **Matériel et méthodes:**

Cela se fera donc par le biais d'une étude descriptive comparant les échelles d'Hamilton et de Beck avant et après les séances quotidiennes de la RTMS pour une durée totale de 2 semaines au sein de l'hôpital psychiatrique Arrazi de Salé.

L'analyse statistique de l'étude sera réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel, logiciel SPSS 20.

• **Résultats:**

- Diminution des symptômes de la dépression sévère.
- Diminution des ideations suicidaires.
- Une durée de la dépression de plus de > 10 ans, un score de Hamilton > 18 et un score de Beck 11-25 sont statistiquement significatifs au cours de notre étude
- Une corrélation franche entre la présence d'idéations suicidaires et la sévérité du score d'Hamilton

Conclusion:

Ce mémoire doctoral permettra d'appuyer le constat que la stimulation magnétique transcrânienne répétée à visée antidépressive s'est considérablement développée ces dernières années et il est important de mentionner que cette technique associe la sécurité et l'efficacité ainsi que la rapidité d'action pour le traitement de la dépression unipolaire et bipolaire résistante. En effet, si nous tenons compte des résultats des méta-analyses les plus récentes, l'utilisation de la RTMS en monothérapie ou en adjonction avec des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif non psychotique devrait figurer dans l'arsenal du protocole thérapeutique de ce dernier.

SUMMARY

Author: M'hamed Mernissi Stitou

Keywords: Resistant depression, Trans-cerebral magnetic stimulation, Suicidal ideations, psychiatric disorders.

- **Introduction:**

Although its management has seen significant progress, depression has become a public health issue and patients face treatment failure. However, there is a promising alternative: transcranial magnetic stimulation. Can be practiced without hospitalization, it consists in applying short magnetic impulses on the brain directed towards the cortex of which it is question of stimulating the activity: left dorsolateral prefrontal in the event of depression, by the intermediary of a coil placed at the head surface.

There are multiple indications for RTMS in current practice, in particular: in the treatment of tinnitus, auditory hallucinations linked to psychosis or even in the face of obsessive-compulsive disorder.

My study will look at the performance of this technique in the management of depression, thus focusing on a study of cases having benefited from this treatment at the Arrazi hospital in Salé.

- **Goals:**

My doctoral thesis therefore makes it possible to support the effectiveness of this treatment in patients suffering from resistant depression

to consensual treatments and at the same time to evaluate the action of RTMS on the latter's suicidal thoughts.

- **Material and methods:**

This will therefore be done through a descriptive study comparing the Hamilton and Beck scales before and after daily RTMS sessions for a total of 2 weeks in the Arrazi psychiatric hospital in Salé.

Statistical analysis of the study will be performed using Microsoft Excel software, SPSS 20 software.

- **Results:**

- Decrease in symptoms of severe depression.
- Decrease in suicidal ideations.
- A duration of depression of more than > 10 years, a Hamilton score > 18 and a Beck score of 11–25 are statistically significant during our study
- A clear correlation between the presence of suicidal ideation and the severity of the Hamilton score

- **Conclusion:**

This doctoral thesis will support the observation that repeated transcranial magnetic stimulation for antidepressants has developed considerably in recent years and it is important to mention that this technique combines safety and efficacy as well as rapidity of action for treatment of unipolar and resistant bipolar depression. Indeed, if we take into account the results of the most recent meta-analyses, the use of RTMS as monotherapy or in addition to antidepressants in the treatment of non-psychotic depressive disorder should appear in the arsenal of the therapeutic protocol of this latest.

ملخص:

المؤلف: محمد المرنيسي ستيتو

الكلمات المفتاحية: الاكتئاب المستعصي العلاج، التحفيز المغناطيسي للدماغ ، الأفكار الانتحارية ، الاضطرابات النفسية.

. مقدمة:

على الرغم من أن إدارته قد شهدت تقدماً كبيراً ، إلا أن الاكتئاب أصبح مشكلة صحية عامة ويواجه المرضى فشل العلاج. ومع ذلك ، هناك بديل واعد: التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة. يمكن ممارسته دون دخول المستشفى ، ويتكون من تطبيق نبضات مغناطيسية قصيرة على الدماغ موجهة نحو القشرة التي تتعلق بتحفيز النشاط: الجزء الأمامي الأيسر الجانبي الأيسر في حالة الاكتئاب ، عن طريق وسيط ملف يوضع على سطح الرأس .

هناك العديد من المؤشرات لـ RTMS في الممارسة الحالية ، على وجه الخصوص: في علاج طنين الأذن ، والهلوسة السمعية المرتبطة بالذهان أو حتى في مواجهة اضطراب الوسواس القهري. ستنظر دراستي في أداء هذه التقنية في إدارة الاكتئاب ، وبالتالي التركيز على دراسة الحالات التي استفادت من هذا العلاج في مستشفى الرازي في سلا.

. الأهداف:

وبالتالي ، فإن أطروحة الدكتوراه الخاصة بي تجعل من الممكن دعم فعالية هذا العلاج في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب المقاوم للعلاجات التوافقية وفي نفس الوقت لتقييم تأثير RTMS على الأفكار الانتحارية للأخير.

. المواد والطرق:

لذلك سيتم القيام بذلك من خلال دراسة وصفية تقارن مقياسي هاملتون وبيك قبل وبعد جلسات RTMS اليومية لمدة أسبوعين في مستشفى Arrazi للأمراض النفسية في سلا.

سيتم إجراء التحليل الإحصائي للدراسة باستخدام برنامج Microsoft Excel ، برنامج SPSS 20.

• نتائج:

- انخفاض أعراض الاكتئاب الشديد.
- انخفاض الأفكار الانتحارية.
- تعد مدة الاكتئاب التي تزيد عن 10 سنوات ، ودرجة هاميلتون < 18 ودرجة بيك 11-25 ذات دلالة إحصائية أثناء دراستنا
- ارتباط واضح بين وجود الأفكار الانتحارية وشدة نتيجة هاملتون

• استنتاج:

ستدعم أطروحة الدكتوراه هذه ملاحظة أن التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة لمضادات الاكتئاب قد تطور بشكل كبير في السنوات الأخيرة ومن المهم الإشارة إلى أن هذه التقنية تجمع بين السلامة والفعالية بالإضافة إلى سرعة العمل لعلاج الاكتئاب أحادي القطب والمقاوم ثنائي القطب. في الواقع ، إذا أخذنا في الاعتبار نتائج أحدث التحليلات التلوية ، فإن استخدام RTMS كعلاج وحيد أو بالإضافة إلى مضادات الاكتئاب في علاج الاضطراب الاكتئابي غير الذهاني يجب أن يظهر في ترسانة البروتوكول العلاجي الأخير.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de dépression de Max Hamilton (HDRS)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation) 0 Absent

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

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

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

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

2) Sentiments de culpabilité 0 Absent.

1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide 0 Absent

1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3 Idées ou gestes de suicide.

4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit 0 Absent.

1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit 0 Pas de difficulté.

1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.

2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin 0 Pas de difficulté.

1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités 0 Pas de difficulté.

1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.

3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.

4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice) 0 Langage et pensées normaux.

1 Léger ralentissement à l'entretien.

2 Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 Entretien difficile.

4 Stupeur.

9) Agitation 0 Aucune

1 Crispations, secousses musculaires.

2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique 0 Aucun trouble.

1 Tension subjective et irritabilité.

2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs) 0 Absente.

1 Discrète.

2 Moyenne.

3 Grave.

4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux 0 Aucun.

1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.

2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux 0 Aucun

1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.

2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels) 0 Absents.

1 Légers.

2 Graves.

15) Hypochondrie 0 Absente

1 Attention concentrée sur son propre corps.

2 Préoccupations sur sa santé.

3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.

4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade 0 Pas de perte de poids.

1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine. 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine. 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

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

2 Nie qu'il est malade.

Annexe 2 : Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS):

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

0 = Pas de tristesse.

2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.

4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps. 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.

2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.

4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.

6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.

2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.

4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

0 = Dort comme d'habitude.

2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.

4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.

6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

0 = Appétit normal ou augmenté.

2 = Appétit légèrement réduit.

4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût. 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

0 = Pas de difficultés à se concentrer.

2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.

4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation. 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.

2 = Difficultés à commencer des activités.

4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.

6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.

2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.

4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.

6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

0 = Pas de pensées pessimistes.

2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.

4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.

6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10.Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.

2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.

4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.

6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Annexe 3 : Inventaire de la symptomatologie dépressive (IDS)

Pour chaque item, entourez la réponse qui décrit le mieux le patient au cours des sept derniers jours.

1. Insomnie d'endormissement:

0 Ne met jamais plus de 30 minutes pour s'endormir.

1 Moins d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir. 2 Plus d'une fois sur deux, met au moins 30 minutes pour s'endormir. 3 Plus d'une fois sur deux, met plus de 60 minutes pour s'endormir.

2. Insomnie du milieu de la nuit:

0 Ne se réveille pas la nuit.

1 Agitation, sommeil léger avec peu de réveils.

2 Se réveille au moins une fois par nuit mais se rendort facilement.

3 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé pendant 20 minutes ou plus.

3. Insomnie du petit matin:

0 Moins d'une fois sur deux, ne se réveille pas plus de 30 minutes avant de devoir se lever.

1 Plus d'une fois sur deux, se réveille plus de 30 minutes avant de devoir se lever.

2 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 1 heure avant de devoir se lever.

3 Plus d'une fois sur deux, se réveille au moins 2 heures avant de devoir se lever.

4. Hypersomnie:

0 Ne dort pas plus de 7-8 heures par nuit et ne fait pas de sieste.

1 Ne dort pas plus de 10 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

2 Ne dort pas plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

3 Dort plus de 12 heures par période de 24 heures (sieste comprise).

5. Humeur (tristesse):

0 Ne se sent pas triste.

1 Se sent triste moins de la moitié du temps.

2 Se sent triste plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement triste pratiquement tout le temps.

6. Humeur (irritabilité):

0 Ne se sent pas irritable.

1 Se sent irritable moins de la moitié du temps.

2 Se sent irritable plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement irritable pratiquement tout le temps.

7. Humeur (anxiété):

0 Ne se sent pas anxieux ou tendu.

1 Se sent anxieux/tendu moins de la moitié du temps.

2 Se sent anxieux/tendu plus de la moitié du temps.

3 Se sent extrêmement anxieux/tendu pratiquement tout le temps.

8. Réactivité de l'humeur:

0 Retrouve son humeur habituelle pendant plusieurs heures quand des événements agréables se produisent.

1 L'humeur s'améliore mais ne se sent pas dans son état normal quand des événements agréables se produisent.

2 L'humeur ne s'améliore que légèrement lorsque des événements précis très désirés se produisent.

3 L'humeur ne s'améliore jamais même quand des événements très agréables ou souhaités se produisent.

9. Variation de l'humeur:

0 Pas de rapport régulier entre l'humeur et le moment de la journée.

1 L'humeur varie souvent selon le moment de la journée en fonction de circonstances extérieures.

2 Durant la plus grande partie de la semaine, l'humeur semble plus liée au moment de la journée qu'aux événements.

3 L'humeur est clairement et de manière prévisible, meilleure ou pire chaque jour à des moments précis.

9A. L'humeur est-elle nettement plus triste LE MATIN, L'APRÈS-MIDI ou LE SOIR ?

(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).

9B. Les variations d'humeur sont-elles attribuées à l'environnement par le patient ?

OUI / NON

(ENTOURER UNE SEULE RÉPONSE).

10. Qualité de l'humeur:

0 N'est pas triste ou la tristesse est pratiquement identique à celle qui est associée à la perte d'un proche.

1 L'humeur ressemble beaucoup à celle qui est associée à la perte d'un proche bien qu'il n'y ait pas d'explication à cela, qu'elle soit associée à plus d'anxiété ou que l'intensité des affects soit plus forte.

2 Moins de la moitié du temps, l'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche et elle est donc difficile à expliquer aux autres.

3 L'humeur se distingue qualitativement de celle qui est associée à la perte d'un proche presque tout le temps.

COMPLÉTER SOIT LE 11 SOIT LE 12 (PAS LES DEUX)

11. Appétit (diminution):

0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.

1 Mange plutôt moins souvent et/ou de plus petites quantités que d'habitude.

2 Mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en se forçant.

3 Mange rarement dans une période de 24 heures et seulement au prix de gros efforts ou lorsqu'on l'en persuade.

12. Appétit (augmentation):

0 Pas de changement par rapport à l'appétit habituel.

1 Éprouve plus souvent que d'habitude le besoin de manger.

2 Mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grandes quantités que d'habitude.

3 Se sent poussé à trop manger pendant et entre les repas.

COMPLÉTER SOIT LE 13 SOIT LE 14 (PAS LES DEUX)

13. Poids (perte) au cours des deux dernières semaines: 0 Ne pense pas avoir changé de poids.

1 A l'impression d'avoir perdu un peu de poids.

2 A perdu 1 kg ou plus.

3 A perdu 2,5 kg ou plus.

14. Poids (augmentation) au cours des deux dernières semaines: 0 Ne pense pas avoir changé de poids.

1 A l'impression d'avoir un peu grossi.

2 A pris 1 kg ou plus.

3 A pris 2,5 kg ou plus.

15. Concentration / prise de décision:

0 Pas de changement dans les capacités de concentration et de prise de décision. 1 Se sent parfois indécis ou trouve que son attention se disperse.

2 La plupart du temps, lutte pour fixer son attention ou pour prendre une décision.

3 Est incapable de se concentrer suffisamment pour lire ou est incapable de prendre une décision même peu importante.

16. Image de soi:

0 Considère qu'il/elle a autant de valeur et qu'il/elle est aussi estimable que les autres.

1 Se fait plus de reproches que d'habitude.

2 Croit très souvent qu'il/elle cause des problèmes aux autres.

3 Rumine à propos de ses gros et de ses petits défauts.

17. Perspective d'avenir:

0 Voit l'avenir avec optimisme.

1 A parfois une perspective pessimiste mais qui peut être dissipée par les autres ou par les événements.

2 Largement pessimiste à propos de son avenir proche.

3 Ne voit aucun espoir dans le futur en ce qui le concerne et en ce qui concerne sa situation.

18. Idéation suicidaire:

0 Ne pense pas au suicide ou à la mort.

1 Sentiment que la vie est vide ou qu'elle ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.

3 Pense sérieusement au suicide ou à la mort plusieurs fois par jour, ou a préparé son suicide ou a essayé de mettre fin à ses jours.

19. Implication dans les activités:

0 Pas de changement dans le niveau habituel d'intérêt pour les autres et pour les activités.

1 Remarque une diminution des intérêts/activités qu'il/elle avait auparavant.

2 Seuls un ou deux intérêts qu'il/elle avait auparavant subsistent.

3 N'a pratiquement plus aucun intérêt pour les activités pratiquées auparavant.

20. Énergie / fatigabilité:

0 Pas de changement par rapport au niveau d'énergie habituel.

- 1 Se fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Doit faire des efforts significatifs pour entreprendre ou poursuivre les activités quotidiennes habituelles.
- 3 Ne peut mener à bien la plupart des activités quotidiennes par manque d'énergie.

21. Plaisir (activité sexuelle exclue):

- 0 S'investit dans des activités agréables et est capable d'en tirer le plaisir habituel.
- 1 Ne tire pas le plaisir habituel des activités agréables.
- 2 Tire rarement du plaisir d'une activité quelle qu'elle soit.
- 3 Est incapable de retirer un quelconque plaisir de quelque chose/d'apprécier quoi que ce soit.

22. Intérêt pour la sexualité:

- 0 A le même intérêt sexuel ou tire le même plaisir des activités sexuelles que d'habitude.
- 1 L'intérêt sexuel et le plaisir tiré des activités sexuelles sont assez proches de ce qui est habituel.
- 2 A peu de désir sexuel ou tire rarement du plaisir des activités sexuelles.
- 3 N'a absolument aucun intérêt pour les activités sexuelles ou n'en tire aucun plaisir.

23. Ralentissement psychomoteur:

- 0 Vitesse normale de la pensée, des gestes et du discours.
- 1 Le patient remarque un ralentissement de la pensée et de sa façon de parler.
- 2 Prend plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions, fait état d'un ralentissement de la pensée.
- 3 Est incapable de répondre à la plupart des questions sans une forte incitation.

24. Agitation psychomotrice:

- 0 Pas d'augmentation de la vitesse ou de désorganisation de la pensée ou des gestes.
- 1 S'agite, se tord les mains et change souvent de position.

2 Décrit un besoin irrépressible de bouger et présente une agitation motrice.

3 Incapable de rester assis. Déambule avec ou sans permission.

25. Plaintes somatiques:

0 Ne rapporte aucune lourdeur ou douleur au niveau des membres.

1 Se plaint de maux de tête, de douleurs abdominales, de douleurs au niveau du dos ou des articulations, intermittentes mais pas invalidantes.

2 Se plaint des douleurs décrites ci-dessus et les ressent la plus grande partie du temps.

3 Altération fonctionnelle qui résulte des douleurs décrites ci-dessus.

26. Symptomatologie neurovégétative:

0 Ne rapporte pas de palpitations, de tremblements, de flou visuel, de tintement d'oreilles ou de transpiration excessive, d'essoufflement, de frissons ou de bouffées de chaleur, de douleurs dans la poitrine.

1 Les signes décrits ci-dessus sont légers et ne se manifestent que de manière intermittente.

2 Les signes décrits ci-dessus sont d'intensité moyenne et se manifestent plus de la moitié du temps.

3 Les signes décrits ci-dessus entraînent une altération fonctionnelle.

27. Symptômes phobiques ou de panique:

0 N'a ni épisodes de panique, ni symptômes phobiques.

1 A de légers épisodes de panique ou des phobies qui n'altèrent pas le comportement ou ne sont pas invalidants.

2 A des épisodes de panique ou des phobies qui modifient le comportement mais ne sont pas invalidants.

3 A des épisodes de panique invalidants au moins une fois par semaine ou des phobies sévères qui conduisent régulièrement à des comportements d'évitement total.

28. Troubles gastro-intestinaux:

0 Pas de modification du transit intestinal.

1 Présente une constipation intermittente et/ou une légère diarrhée.

2 Présente une diarrhée et/ou une constipation la plupart du temps mais cela n'altère pas le fonctionnement.

3 Présente une constipation intermittente et/ou une diarrhée qui nécessitent un traitement ou altèrent le fonctionnement.

29. Sensibilité dans les relations interpersonnelles:

0 Ne se sent pas facilement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.

1 Se sent occasionnellement rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres.

2 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres mais cela n'a que peu de répercussions sur le fonctionnement social/professionnel.

3 Se sent souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres, ce qui induit une altération du fonctionnement social/professionnel.

30. Inertie / énergie physique:

0 N'a pas la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie physique.

1 A occasionnellement des périodes où il se sent lesté de plomb et dépourvu d'énergie mais sans effets négatifs sur le travail, l'école ou le niveau d'activité.

2 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) plus de la moitié du temps.

3 A la sensation physique d'être lesté de plomb (d'être sans énergie) la plupart du temps, plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine.

Annexe 4 : Inventaire de la dépression de Beck (BDI)

0- Je ne me sens pas triste.

1- Je me sens triste.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3- Je suis un(e) raté(e).

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

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

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

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

0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.

1- Je me sens coupable une grande partie du temps. 2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps. 3- Je me sens constamment coupable.

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

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

2- Je m'attends à être puni(e).

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

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

1- Je suis déçu(e) de moi-même.

2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.

3- Je me hais.

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

1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.

2- Je me blâme constamment de mes défauts.

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

0- Je ne pense jamais à me tuer.

1- Je pense parfois à me tuer mais je ne le ferai probablement jamais. 2- J'aimerais me tuer.

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

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

1- Je pleure plus qu'autrefois.

2- Je pleure constamment.

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

0- Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.

1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.

2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps. 3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.

0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.

1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.

2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres. 3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.

0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.

1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.

2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.

3- Je suis incapable de prendre des décisions.

0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.

1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant(e).

2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).

3- Je crois que je suis laid(e).

0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.

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

0- Je dors aussi bien que d'habitude.

1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.

2- Je me réveille une à deux heures plus tôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.

3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et ne parviens pas à me rendormir.

0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude. 1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.

2- Un rien me fatigue.

3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

0- Mon appétit n'a pas changé.

1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.

2- Mon appétit a beaucoup diminué. 3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

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

2- J'ai maigri de plus de dix livres (4.5 kg).

3- J'ai maigri de plus de quinze livres (6.8 kg).

0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.

1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou de la constipation.

2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.

3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre.

0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma libido. 1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.

2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.

3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

Annexe 5 : Echelle CES-D de Radloff

0 : jamais, très rarement (moins de 1 jour)

1 : occasionnellement (1 à 2 jours)

2 : assez souvent (3 à 4 jours)

3 : fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque item)

J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) déprimé(e)

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai été confiant(e) en l'avenir

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai pensé que ma vie était un échec

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) craintif(ve)

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Mon sommeil n'a pas été bon

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai été heureux(se)

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai parlé moins que d'habitude

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) seul(e)

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Les autres ont été hostiles envers moi

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai profité de la vie

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu des crises de larmes

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Je me suis senti(e) triste

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

J'ai manqué d'entrain

jamais, très rarement occasionnellement assez souvent fréquemment ; tout le temps

Annexe 6: Questionnaire abrégé de dépression de Pichot et al. (QD2A)

En ce moment, ma vie me semble vide	vrai	faux
J'ai du mal à me débarrasser de mauvaises pensées qui me passent par la tête	vrai	faux
Je suis sans énergie	vrai	faux
Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire	vrai	faux
Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même	vrai	faux
Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit	vrai	faux
J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire	vrai	faux
En ce moment, je suis triste	vrai	faux
J'ai l'esprit moins clair que d'habitude	vrai	faux
J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent ou m'intéressent	vrai	faux
Ma mémoire me semble moins bonne que d'habitude	vrai	faux
Je suis sans espoir pour l'avenir	vrai	faux
En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens	vrai	faux
TOTAL		_
		_

Annexe 7: Echelle d'évaluation de la dépression gériatrique (GDS)

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprenez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Annexe 8: Echelle de dépression du post-partum d'Edimbourg (EPDS)

1. **J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté.**

Aussi souvent que d'habitude

Pas tout à fait autant

Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci

Absolument pas

2. **Je me suis sentie confiante et joyeuse en pensant à l'avenir.**

Autant que d'habitude

Plutôt moins que d'habitude

Vraiment moins que d'habitude

Pratiquement pas

3. **Je me suis reprochée, sans raison, d'être responsable quand les choses allaient mal*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, parfois

Pas très souvent

Non, jamais

4. **Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs.**

Non, pas du tout

Presque jamais

Oui, parfois

Oui, très souvent

5. **Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons*.**

Oui, vraiment souvent

Oui, parfois

Non, pas très souvent

Non, pas du tout

6. **J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements*.**

Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations

Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude

Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations

Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

7. **Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, parfois

Pas très souvent

Non, pas du tout

8. **Je me suis sentie triste ou peu heureuse*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Pas très souvent

Non, pas du tout

9. **Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré*.**

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Seulement de temps en temps

Non, jamais

10. **Il m'est arrivé de penser à me faire du mal*.**

Oui, très souvent

Parfois

Presque jamais

Jamais

Annexe 9 : Définition de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) selon le

DSM-5 :

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

(2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale. NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC. NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte. Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

BIBLIOGRAPHIE

ET REFERENCE

- [1/3] : Cyrielle KONNE, LA DEPRESSION : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN CHARGE, RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DU PATIENT DEPRESSIF, 09 Novembre 2012
- [2] : Relations entre dépression, symptômes dépressifs et démences chez le sujet âgé : rôle de la pression artérielle Hermine Barei Moniri – Lenoir
- [4] : FERRERI F, AGBOKOU C, NUSS P, PERETTI CS Clinique des états dépressifs, EMC–Psychiatrie, Paris, Elsevier–Masson, 2006, 37–110–A–10.
- [5] : CASPI A Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene, Science, 2003, 301, [en ligne], disponible sur [:http://neuro.bcm.edu/eagleman/neurolaw/papers/%5BCaspiEtAl2003%5DInfluenceStressOnDepression5HTTGene.pdf](http://neuro.bcm.edu/eagleman/neurolaw/papers/%5BCaspiEtAl2003%5DInfluenceStressOnDepression5HTTGene.pdf), consulté le 29 novembre 2011.
- [6] : GORWOOD P Severe depression: genes and the environment, Encephale, 2009, 35 (7), 306–309.
- [7] : Brain explorer – contrôle neurologique– neurotransmetteurs, [en ligne], disponible sur http://fr.brainexplorer.org/neurological_control/Neurological_Neurotransmitters.html , consulté le 5 décembre 2011.
- [8] : DREVETS WC Neuroimaging and neuropathological studies of depression : implications for the cognitive emotional features of mood disorders, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 240–249.
- [9] : SHELINE YI, BARCH DM, DONNELLY JM, OLLINGER JM, SNYDER AZ, MINTUN MA Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: a functional magnetic resonance imaging study, Biological Psychiatry, 2001, 50 (9), 651– 658.

- [10]: SHELINE YI, SANGHAVI M, MINTUN M et al Depression duration but no age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression, *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 5034–5043.
- [11]: NEMEROFF CB, KRISHNAN KRR, REED D et al Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study, *Archive of General Psychiatry*, 1992, 49, 384–387.
- [12]: KRISHNAN KR, DORAISWAMY PM, LURIE SN et al Pituitary size in depression, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, 72, 256– 259.
- [13]: CLAUSTRAT B, BRUN J, DAVID M, SASSOLAS G, CHAZOT G Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol, *Biological Psychiatry*, 1992, 32 (8), 705–711.
- [14]: BECK AT Cognitive therapy of depression. New-York, Guilford Press, 1975, 425p.
- [15]: BECK AT The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates, *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165, 969–977.
- [16]: BROWN GW, HARRIS TO, HEPWORTH C Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined, *Archive of General Psychiatry*, 1994, 51, 525–534.
- [17]: MONROE SM, HARKNESS KL Life stress, the “kindling” hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective, *Psychological Review*, 2005, 112 (2), 417–445.
- [18]: FRANK E, PRIEN RF, JARRETT RB Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorders. Remission, recovery, relapse, and recurrence, *Archive of General Psychiatry*, 1991, 48, 851–855.
- [19]. SCOTT I
Chronic dépression.
Br. J Psychiatr. 1988; 153 : 287–297.

- [20]. HORNIG-ROHAN M., WOLKOWITZ O.M., AMSTERDAM I.D. Novel strategies for treatment-resistant depression.
Psychiatr. Clin. North Am. 1996; 19 (2) : 387-405.
- [21]. ANGST J., KUPFER DJ., ROSENBAUM J.F., Recovery from depression : risk or reality ?
Acta Psychiatr Scand 1996 ; 93 : 413-419.
- [22] . PICHOT P.
Therapy resistant depressions. Methodological problems. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May; 7(3) : 80-84.
- [23]. 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.
- [24]. FAVA M, DAVIDSON KG
Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996 Jun; 19(2): 179-200.
- [25/26]: CARRANZA-ACEVEDO J.
Virus induced resistant depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 1974 May; 7(3) : 164-168 /
FINKM.
A total of ECT is essential before a diagnosis of refractory depression 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.

[27/28]: FAVA M., ROSENBAUM IF., et al.

Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression a double blind, controlled study.

Am J Psy 1994 ;151 (9): 1372-1374.

HORNIG-ROHAN M., WOLKOWITZ O.M., AMSTERDAM ID. Novel stratégies for treatment-resistant dépression.

Psychiatr. Clin. North Am. 1996; 19 (2): 387-405.

[29]: BOURGEOIS M.L.

Limites de la dépresion.

Psychiatr. & Psychobiol. 1988 : 3 ; 53s-62s.

[30]: Marc Ounnoughene, LA DEPRESSION RESISTANTE QUELS TRAITEMENTS POUR QUELLE RESISTANCE?, 25 cotobre 2000

[31] : Fady Rachid, Othman Sentissi

Rev Med Suisse 2014; volume 10. 2055-2060

<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-448/Traitement-de-la-depression-resistante.-Securite-et-efficacite-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne>

[32] : Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques□

French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Safety and therapeutic indications

J.-P. Lefaucheur^{a,*}, N. André-Obadiac^{d,1}, E. Poulete^{f,1}, H. Devaneg^{h,i,1}, E. Haffen^{j,k}, A. Londerol^m, B. Cretinⁿ, A.-M. Leroio^p, A. Radtchenko^q, G. Sabar^s, H. Thai-Vant^u, C.-F. Litrév^v, L. Vercueil^{w,x}, D. Bouhassiray^y, S.-S. Ayache^{a,b}, W.-H. Farhata^b, H.-G. Zouaria^b, V. Mylius^a, M. Nicolier^j, L. Garcia-Larread^z

- [33] : Suicidal behavior in treatment resistant major depressive disorder patients T treated with transcranial magnetic stimulation (TMS) and its relationship with cognitive functions Selma Ozcana, Sakir Gicab,□, Huseyin Gulecc. University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Antalya, Turkey
- b Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Psychiatry, Konya, Turkey
- c University of Health Sciences Istanbul Erenkoy Mental Health and Neurological Disease Education and Research Hospital Psychiatry, Istanbul, Turkey.
- [34]: Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of T major depressive disorder (MDD) on cognitive control
- Juliana Corliera,b,□, Elizabeth Burnettec, Andrew C. Wilsona,b, Jerry J. Loub, Adrian Landerosa, Michael J. Minzenbergd, Andrew F. Leuchtera,b
- a TMS Clinical and Research Program, Neuromodulation Division, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior at UCLA, Los Angeles, CA, United States b Department of Psychiatry & Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, United States
- c Interdepartmental Program for Neuroscience, University of California, Los Angeles, CA, United States
- d California Neuromodulation Institute, Lafayette, CA, United States
- [35]: Recommandations pour la pratique clinique Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie, Federation Francaise de psychiatrie. Janvier 1998.
- [36]: DENIKER P., Dépressions résistantes. L'Encéphale; XII: 1878.
- [37]: NIEREMBERG A.A., AMSTERDAM J.D. Treatment-resistant depression: définition and treatment approaches. J Clin Psy 1990 ; 51 (6 Suppl) : 39-47.

[38]: BOURIN M., OLLIVIER W., GUITTON B.

Les stratégies thérapeutiques face aux dépressions résistantes. Psychol. Méd.
1994; 26 (13) : 1341–1344.

[39] : 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.

[40] : HEIMANN H.

Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to
symptomatology and syndromes.

Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May; 7(3) : 139–144.

[41] : 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.

[42] : 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.

[43] : 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.

[44] : 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.

[45] : LEHMANN HE.

Therapy-resistant depressions – a clinical classification. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974 May; 7(3) : 156–63.

RAUCOULES D., AZORIN IM .

Dépressions résistantes.

In« Les maladies dépressives» LOO H., OLIE IP ., POIRIER M.F. Paris, Flammarion, Médecine–Sciences, 1995 : 239–244.

[46] NELSEN MR, DUNNER DL.

Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 1995 Jan–Feb ; 29(1) : 43–50.

[47] RAUCOULES D., AZORIN IM .

Dépressions résistantes.

In« Les maladies dépressives» LOO H., OLIE IP ., POIRIER M.F. Paris, Flammarion, Médecine–Sciences, 1995 : 239–244.

CLAYTON P.J.

The comorbidity factor – Establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression.

J Clin Psy 1990 : 51 ; 35–39.

[48] 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.

[49] NELSON IC., MAZURE e.M., JATLOW P. Characteristics of Desipramine refractory depression. *J Clin. Psychiatr.* 1994; 55(1) : 12–19.

[50] CHARNEY D.S., NELSON J.C., QUINLAN D.M. Personality traits and disorder in depression.

Am J Psy 1981 ; 138 (12) : 1601–1604..

SPIKER R. et al.

The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142: 430–432.

- [51] NELSON IC., MAZURE e.M., JATLOW P. Characteristics of Desipramine refractory depression. J Clin. Psychiatr. 1994; 55(1) : 12–19.
- [52] SCHENK L., ARESU P .I, OTHONIEL I Les dépressions résistantes. Annales de psychiatrie 1993 ; 8 (1) : 54–64.
- [53] LEHMANN HE.
Therapy-resistant depressions – a clinical classification. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May; 7(3) : 156–63.
- [54] SCOTT I
Chronic depression.
Br. J Psychiatr. 1988; 153 : 287–297.
- [55] THASE ME, KUPFER DJ, FRANK E, JARRETT DB.
Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: 1. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine (letter).
J Clin Psychiatry 1989 ;50:10.
- [56] : WALCHER W.
Influence-possibilities on therapy-resistant late depressions.
Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 Jul ; 7(4) : 207–10.
- [57] : NELSEN MR, DUNNER DL.
Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. J Psychiatr Res 1995 Jan–Feb ; 29(1) : 43–50.
- [58] : WINOKUR G.
Unipolar depression: is it divisible into autonomous subtypes. Arch Gen Psychiatry 1979 ; 36 : 47–37.
- [59] : WINOKUR G.
Unipolar depression: is it divisible into autonomous subtypes. Arch Gen Psychiatry 1979 ; 36 : 47–37.

[60] : LEHMANN HE.

Therapy-resistant depressions – a clinical classification. *Pharmakopsychiatr
Neuropsychopharmakol* 1974 May; 7(3) : 156–63.

[61] : 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.

مكانة التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة في علاج
الإكتئاب المستعصي العلاج
(بصدد 21 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/02

من طرف

السيد محمد المرنيسي ستيتو

المزداد في 1993/05/06 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الإكتئاب المقاوم - التحفيز المغناطيسي للدماغ - الأفكار الإنتحارية - الإضطرابات النفسية

اللجنة

الرئيس	السيد رشيد اعلون
	أستاذ التعليم العالي في طب الأمراض النفسية والعقلية
المشرف	السيد عبد الرزاق وناس
	أستاذ التعليم العالي في طب الأمراض النفسية والعقلية
الأعضاء	السيد سويرتي زهير
	أستاذ التعليم العالي في طب الأمراض العصبية
	السيدة شادية أعراب
	أستاذة مبرزة في طب الأمراض النفسية والعقلية