

# GUÉRIR LA DÉPRESSION : une question d'objectif et de détermination

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), E. PINTO (2), M. ANSSEAU (3)

**RÉSUMÉ :** La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés. La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie les plus fréquentes. Environ un homme sur six et une femme sur quatre sont susceptibles d'être touchés, au cours de leur vie, par la dépression. Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète et de prévenir les récurrences. Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est généralement assez bas, dépassant rarement les 35%. Heureusement, différentes stratégies thérapeutiques existent pour augmenter les chances de rémission complète. Des options thérapeutiques comme le changement d'antidépresseur, la potentialisation et l'association d'antidépresseurs peuvent se révéler très efficaces. Certaines approches sont manifestement plus performantes que d'autres, mais le choix se fait souvent sur base de l'expérience du clinicien. Les données scientifiques restent en effet assez limitées dans le domaine du traitement de la dépression résistante. A côté des options pharmacologiques, la psychothérapie ainsi que les techniques de stimulation cérébrale ont également fait preuve de leur efficacité.

**MOTS-CLÉS :** *Dépression résistante - Rémission - Antidépresseurs - Potentialisation - Changement d'antidépresseurs - Stimulation cérébrale - Psychothérapie*

## INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (1). La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie la plus fréquente. Au cours de la vie, la dépression est susceptible de toucher environ un homme sur six et une femme sur quatre. Dans une étude américaine réalisée sur 8098 sujets, la National Comorbidity Survey (NCS), la prévalence sur la vie entière était de 17,1 % pour la dépression majeure unipolaire avec un taux de prévalence sur 1 an de 10,3 % (2). La dépression est une maladie grave. Elle est notamment associée à un risque suicidaire élevé et une comorbidité

## RECOVERING FROM DEPRESSION :

### A MATTER OF OBJECTIVE AND DETERMINATION

**SUMMARY :** Depression is a major public health problem. According to the World Health Organization (OMS), depression is currently the second cause of disability in developing countries. Depression is also one of the most frequent mental illnesses. In the treatment of depression, the main objective is to achieve complete remission and to prevent recurrence. Unfortunately, in clinical practice, this aim is particularly difficult to reach. Indeed, in clinical trials and in naturalistic studies, remission levels are rather low. Fortunately, different therapeutic strategies are available that increase chances to achieve remission. Therapeutic options such as switching, augmentation and combination are very effective. Some strategies are considered as more effective than others, but the choice is generally based on the experience of the clinician. Indeed, scientific data remain limited in the field of treatment resistant depression. Besides pharmacology, psychotherapy and cerebral stimulation techniques could be interesting alternatives.

**KEYWORDS :** *Resistant depression - Remission - Antidepressants - Cerebral stimulation - Psychotherapy*

somatique importante (affections cardio-vasculaires). La dépression est aussi une maladie chronique et récidivante. Environ 15 à 20 % des patients déprimés ont une évolution chronique. Le risque de récurrence est particulièrement élevé, les patients ayant présenté un premier épisode dépressif risquent d'avoir au moins un autre épisode de dépression dans 50% des cas. Moins de 20% des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs est de 5 à 6.

Heureusement, la dépression est une maladie curable (3). Plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont fait largement la preuve de leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être évidents. Une première explication est la faible proportion de patients déprimés qui font la démarche de consulter un médecin. Dans le public, la dépression continue à avoir la réputation d'une maladie honteuse, associée à un état de paresse, à une faiblesse de caractère ou à un risque d'évolution vers la folie. Une seconde raison est l'inertie dans la prise en charge tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Seuls, deux tiers des déprimés suivis en consultation sont correctement diagnostiqués. Le médecin éprouve souvent des difficultés à reconnaître

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU de Liège.

un épisode dépressif en relation avec l'allure fluctuante et atypique de la symptomatologie dépressive. Généralement, le déprimé se présente chez son médecin généraliste avec des plaintes somatiques comme des troubles du sommeil, des douleurs, des difficultés gastro-intestinales, de la fatigue ou une perte de poids. En fait, la dépression est souvent un diagnostic d'exclusion et le traitement reste symptomatique. Pourtant, le diagnostic de dépression est, en fréquence, le troisième posé en médecine générale, après les infections respiratoires supérieures et l'hypertension. Malheureusement, parmi les patients traités pour un syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement antidépresseur. Et parmi les patients traités par antidépresseur, une faible proportion atteint un niveau d'amélioration suffisant pour leur permettre de retrouver un fonctionnement social et familial acceptable.

Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et de prévenir les récurrences (4). Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est généralement assez bas, dépassant rarement les 35% (5). Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et à un risque accru de rechute. La persistance de symptômes dépressifs «mineurs» a des conséquences significatives sur le fonctionnement de l'individu. La présence de symptômes dépressifs est associée à une augmentation du nombre de tentatives de suicide, du nombre de visites chez le médecin et de prescription de psychotropes. Pourtant, ces symptômes dépressifs présents à minima sont encore trop souvent considérés comme une fatalité, ou pire, comme une réaction adaptée aux circonstances difficiles de la vie. La dépression est ainsi vue comme une affection dont on ne guérit pas. Cette perception caricaturale de la dépression conduit ainsi de nombreux médecins au renoncement thérapeutique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est considérée comme un objectif irréaliste.

Plusieurs facteurs liés à la maladie peuvent expliquer des taux de guérison aussi bas comme une comorbidité psychiatrique ou somatique, l'âge (avant 35 et après 60 ans), les antécédents familiaux de dépression, la sévérité de la maladie, le caractère chronique de la maladie (dysthymie, dépression double, dépression majeure chronique) (6). Mais interviennent aussi, des facteurs en relation avec la thérapeutique comme un diagnostic imprécis, une mauvaise observance

thérapeutique, une erreur dans le choix du traitement, ou une absence d'optimisation de la médication prescrite (7).

Guérir un patient souffrant de dépression est un objectif difficile, mais réaliste. Atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur est une question de moyens, mais aussi d'ambition et de détermination.

## RÉMISSION VERSUS RÉPONSE

Les différentes phases du traitement de la dépression ont été bien décrites par Kupfer en 1991 (Fig.1). Selon cette représentation, le traitement d'un épisode dépressif comprend trois périodes : la phase aiguë, le traitement d'entretien et la prévention des récurrences (3). La durée de la période de traitement aigu est en général de 6 à 8 semaines. Souvent, la réponse apparaît après 4 semaines et la rémission complète après 8 semaines. Cependant, des différences importantes existent entre les patients en fonction de paramètres liés à la maladie et de la nature du traitement (certains antidépresseurs sont associés à un délai d'action de 1 semaine et d'autres requièrent 2 à 3 semaines avant de constater des signes d'amélioration). La phase d'entretien dure de 6 à 12 mois. Si la rémission complète est maintenue au bout de la période d'entretien, le patient est considéré comme guéri. La période de prévention vise à prévenir l'apparition d'un nouvel épisode dépressif. La rémission partielle est définie comme la période pendant laquelle est observée une amélioration d'un niveau suffisant de sorte que l'individu ne soit plus entièrement symptomatique, mais continue de présenter des symptômes plus que minimes. La réponse est définie comme le moment où la rémission partielle commence. La rémission complète est définie comme la période relativement brève

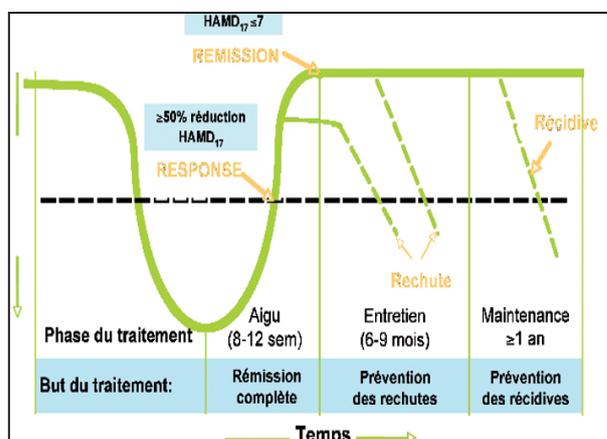


Figure 1. Les phases du traitement de la dépression.

durant laquelle est observée une amélioration d'un degré suffisant pour que l'individu soit asymptomatique (qu'il ne remplisse plus les critères symptomatiques de la maladie). La guérison est en fait définie comme une rémission qui dure au moins pendant une période déterminée.

Classiquement, la réponse est caractérisée par une réduction de 50% sur une échelle d'évaluation de la dépression (p. ex. échelle de dépression de Hamilton (HAMD), ou l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)) (8). Cette notion de réponse a surtout été utilisée dans les études cliniques pour distinguer la médication du placebo. Ce concept a relativement peu d'intérêt en pratique clinique. En effet, le patient déprimé qui a répondu au traitement antidépresseur conserve toujours des symptômes dépressifs d'une intensité suffisante pour perturber son fonctionnement. Aujourd'hui, le concept de réponse est largement dépassé par celui de rémission, considéré comme l'objectif ultime de toute approche thérapeutique de la dépression. Traditionnellement, la rémission est considérée comme un retour à un fonctionnement prémorbide et définie par un score bas sur une échelle de dépression. Par exemple, un patient est considéré en rémission quand il présente un score inférieur ou égal à 7 à l'échelle HAMD à 17 items. Cette manière aseptisée de mesurer la rémission tend à exclure des aspects importants de la souffrance de l'individu. En 2001, Ferrier a proposé une définition plus large ne se limitant pas à la présence ou l'absence de symptômes dépressifs. Selon cet auteur, la rémission est «un état de bien-être caractérisé par un retrait de tous les signes et symptômes de dépression, une restauration du fonctionnement psychosocial prémorbide, et du fonctionnement occupationnel, et une réduction du risque de rechute et de récurrence» (9). En fait, la guérison doit être complète, mais aussi durable. A côté de la disparition des symptômes dépressifs, un résultat thérapeutique optimal pourrait comprendre le retour à une bonne estime de soi, à une correction efficace des distorsions cognitives, à une plus grande capacité à s'adapter aux circonstances difficiles de la vie, et à une meilleure gestion de ses émotions.

#### **DÉPRESSION DIFFICILE À TRAITE : QUELLE DÉFINITION ?**

L'étude de la dépression résistante au traitement est compliquée par la difficulté de définir clairement le concept. Les différentes méthodes proposées dépendent du niveau de résistance décrit. Parmi les modèles utilisés, Souery et al. (1999) ont proposé la définition suivante :

absence de réponse après deux essais avec des antidépresseurs de classes différentes prescrits séparément à doses adéquates pendant une période de 6 à 8 semaines (10). Un autre modèle intéressant est celui de Thase et Rush proposant de classer la problématique de la résistance au traitement en 5 niveaux (11). Ce système a malheureusement des limites comme, par exemple, l'absence de définition claire concernant le dosage et la durée du traitement. En outre, ce modèle accepte l'idée d'une véritable hiérarchie au niveau de l'efficacité des antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) étant considérés comme supérieurs aux tricycliques. Cette présentation est en adéquation avec une certaine vision clinique du traitement de la dépression qui a prévalu à une époque. Aujourd'hui, le clinicien envisage plus difficilement et/ou plus tardivement la prescription de tricycliques ou d'IMAO préférant d'autres stratégies comme la potentialisation de l'antidépresseur ou l'association d'antidépresseurs. Ces stratégies sont, par contre, bien prises en compte dans le système proposé par le Massachusetts General Hospital (MGH) qui propose un modèle plus quantitatif représentant le degré de résistance au traitement en attribuant un score en fonction du nombre d'essais thérapeutiques inefficaces (12). L'absence de réponse est évaluée indépendamment de la classe ou du mécanisme d'action des produits utilisés et après une période de 6 semaines.

#### **FACTEURS DE RISQUE DE RÉSISTANCE OU DE RÉMISSION PARTIELLE**

##### *PSEUDORÉSISTANCE*

Une proportion importante des patients considérés comme résistants au traitement sont en fait pris en charge de manière inadéquate. L'évaluation de la résistance au traitement requiert avant toute modification de la thérapeutique, une mise au point des causes de pseudorésistance. Une cause majeure est la non-observance thérapeutique. Une proportion importante des patients traités pour dépression ne prend pas son traitement correctement. Le patient ne commence pas le traitement, l'arrête prématurément ou oublie plusieurs prises. Environ 15% des patients auxquels on prescrit un antidépresseur ne prendront jamais leur traitement. Malgré les recommandations concernant la durée du traitement (au moins 6 mois après avoir atteint la rémission) dans une perspective de prévention de la rechute, de 30 à 68% des patients arrêtent leur antidépresseur après 3 mois (13). Ce problème d'adhérence

au traitement peut être expliqué par les effets secondaires des médicaments, le prix du traitement, la résistance du patient ou de sa famille à la prise de psychotropes ou l'insuffisance d'information transmise au patient sur la nature de son affection et du traitement prescrit. Le jeune âge et une faible sévérité de la dépression sont également associés à une mauvaise adhérence au traitement. En outre, les patients avec des antécédents de récurrences dépressives ont tendance à prendre leur traitement plus sérieusement que les patients traités pour un premier épisode dépressif. Dans la perspective d'une optimisation du traitement, l'observance thérapeutique peut être renforcée en motivant le sujet dès le premier entretien sur l'importance d'une prise régulière du traitement. Le patient doit être prévenu des objectifs à court et à long terme, des effets secondaires potentiels et des moyens disponibles pour les gérer. Le moyen le plus efficace d'améliorer l'observance du patient est de le voir régulièrement en consultation, tout particulièrement au début de la prise en charge. En fait, le niveau d'observance est difficile à anticiper car elle est indépendante du sexe, du niveau d'éducation ou du statut socio-économique. En pratique, le problème de l'observance doit être abordé avec le patient lors de chaque consultation. Dans certains cas, l'analyse des taux plasmatiques d'antidépresseur peut aider dans l'évaluation du niveau d'adhérence au traitement.

Une prescription inadéquate d'un antidépresseur représente une autre cause fréquente de pseudorésistance (14). Des patients déprimés majeurs continuent à être traités avec des antidépresseurs dont l'efficacité est douteuse, à des doses insuffisantes et pendant des périodes limitées. Notamment, une relation dose-efficacité est clairement démontrée pour les tricycliques, les IMAO et la venlafaxine (Efexor exel®). Les caractéristiques métaboliques du patient expliquant des taux plasmatiques faibles sont rarement prises en considération.

Une erreur diagnostique peut également expliquer une résistance au traitement. Les symptômes de dépression peuvent varier très fort d'un patient à l'autre en termes de sévérité et de chronicité, et être associés à d'autres symptômes évocateurs d'autres affections psychiatriques. En outre, chez un même patient, ces symptômes peuvent changer au cours du temps. La grande diversité des présentations symptomatiques a conduit au développement de sous-groupes diagnostiques de dépression, comme par exemple, la dysthymie, la dépression atypique, le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive ou la dépression avec caractéristiques

psychotiques. Ces différents types de dépression peuvent nécessiter un traitement spécifique soit médicamenteux, soit psychothérapeutique, soit une combinaison des deux. Par exemple, le trouble anxieux généralisé est parfois traité à tort comme un épisode dépressif majeur. La dépression bipolaire est également souvent traitée à tort comme une dépression unipolaire en limitant le traitement à une prescription d'antidépresseur en monothérapie.

#### FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RÉSISTANCE

Des imprécisions au niveau du diagnostic peuvent également être associées à une résistance au traitement (15). En effet, une comorbidité sur les axes I ou II du DSM-IV-TR est fréquemment rencontrée dans les troubles affectifs et contribue souvent à perturber la réponse aux antidépresseurs. Les affections psychiatriques fréquemment associées à la dépression et sources de non-réponse au traitement sont les troubles anxieux, les abus ou les dépendances à l'alcool ou autres substances, et les troubles de la personnalité. En effet, les patients déprimés avec un trouble de personnalité répondent moins bien et plus tardivement aux antidépresseurs. Dans une étude récente portant sur 702 patients souffrant de dépression majeure et dont 356 étaient considérés comme résistants au traitement, 11 variables ont été identifiées en relation avec la résistance : l'anxiété, le trouble panique, la phobie sociale, le trouble de la personnalité, le risque suicidaire, la sévérité, la mélancolie, l'histoire de plus d'une hospitalisation, les antécédents d'épisodes dépressifs, un âge de début précoce, et l'absence de réponse au premier antidépresseur prescrit (au cours de l'existence) (6, 16). Les paramètres les plus discriminants étaient la présence d'un trouble anxieux associé, l'existence d'un risque suicidaire significatif, les caractéristiques mélancoliques et l'absence de réponse au premier antidépresseur reçu au cours de la vie. La persistance de stress psychosociaux comme des problèmes familiaux (conflits conjugaux) ou professionnels (perte de son emploi) constituent également des causes importantes de résistance au traitement.

De nombreux patients résistants au traitement ont une affection médicale susceptible d'aggraver la symptomatologie dépressive ou même d'être à l'origine de la dépression (17). Généralement, le trouble organique précède l'état dépressif et souvent, plus l'affection médicale est sévère, plus grand est le risque de dépression. La dépression doit être considérée comme une complication de l'affection physique plutôt qu'une réaction normale à la maladie. En outre, les relations entre

l'affection médicale et les troubles de l'humeur sont complexes. En effet, dans certains cas, l'état dépressif peut être traité efficacement malgré l'absence d'évolution favorable au niveau de la maladie somatique et dans d'autres cas, comme l'hypothyroïdie, seul le traitement du trouble physique améliorera la dépression. Cependant, d'une manière générale, la dépression doit toujours être traitée parallèlement au traitement de l'affection médicale. Certaines caractéristiques cliniques peuvent paraître beaucoup trop sévères comparées à l'ensemble du tableau dépressif, comme par exemple une perte de poids massive en présence de symptômes dépressifs modérés ou l'existence d'un déficit cognitif marqué. Des changements comportementaux comme une instabilité affective, des difficultés dans le contrôle des pulsions, une apathie marquée ou des crises d'agressivité peuvent être dus à l'affection médicale.

De 25 à 45 % des patients hospitalisés pour une affection médicale ont un trouble affectif. La dépression peut notamment survenir chez des patients atteints d'un cancer, d'une maladie infectieuse, d'un trouble endocrinien, d'une collagénose, d'une affection neurologique, ou d'une carence nutritionnelle. Un état dépressif peut également être induit par certains agents pharmacologiques (Tableau I).

## OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

### TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs stratégies médicamenteuses existent pour gérer le problème de la résistance ou de la rémission partielle et permettre d'atteindre la rémission complète, même dans les situations qui paraissent désespérées.

Le traitement médicamenteux de la dépression résistante implique le choix entre différentes stratégies (14, 18, 19). Généralement, en cas de non-réponse, le clinicien envisage l'essai d'un autre antidépresseur appartenant à une classe différente ou possédant un mécanisme d'action biochimique différent. Par exemple, en cas d'échec avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), on portera son choix soit sur des produits plus récents comme la venlafaxine (Efexor exel®), la mirtazapine (Rémargon soltabs®) ou la duloxétine (Cymbalta®), antidépresseurs avec une action mixte sérotoninergique et noradrénergique, soit sur un tricyclique ou un IMAO. Lorsque la réponse à l'antidépresseur est partielle, ou après plusieurs essais d'antidépresseurs on peut favoriser la stratégie d'augmentation qui consiste à ajouter un

TABLEAU I. PRINCIPALES ORIGINES ORGANIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA DÉPRESSION

<b>Pharmacologiques</b>	Corticostéroïdes, contraceptifs oraux, réserpine, alphasétyldopa, clonidine, flunarizine, anticholinestérases, cimétidine, sevrage d'amphétamine, interféron, indométhacine, vincristine, vinblastine, cyclosérine, mercure, thallium, phénothiazines, insecticides
<b>Infectieuses</b>	Syphilis tertiaire, influenza, pneumonie virale, hépatite virale, mononucléose infectieuse, tuberculose, SIDA
<b>Endocriniennes</b>	Hypo- et hyperthyroïdisme, hyperparathyroïdisme, post-partum, syndrome prémenstruel, maladie de Cushing, maladie d'Addison, diabète
<b>Collagénoses</b>	Lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde
<b>Neurologiques</b>	Sclérose multiple, maladie de Parkinson, trauma crânien, épilepsie partielle complexe, tumeurs cérébrales, apnées du sommeil, démences au début de la maladie, accidents ischémiques
<b>Nutritionnelles</b>	Défiscience en vitamine (B12, C, thiamine, acide folique)
<b>Néoplasiques</b>	Cancer de la tête du pancréas, carcinomateuse

agent pharmacologique susceptible d'augmenter l'effet de l'antidépresseur. Une autre approche intéressante vise à combiner deux antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent. Ces dernières années, la multiplication de produits sans toxicité, avec peu d'effets secondaires et un faible risque d'interactions médicamenteuses a augmenté la fréquence d'utilisation, en pratique clinique, des approches de type augmentation ou combinaison.

### Changement d'antidépresseur

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont toujours recommandés comme traitement de première intention chez le patient souffrant de dépression majeure. Une revue systématique des études évaluant l'efficacité d'un changement d'antidépresseur après un échec avec un ISRS a montré que 50% des patients n'ayant pas répondu à un ISRS répondait à un second (20). Ce résultat relativement optimiste est en contradiction avec d'autres études, et notamment l'étude STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), grande étude financée par le NIMH (National Institute of Mental Health) évaluant le traitement de la dépression, montrant un taux de réponse nettement plus faible (aux environs de 27%) chez les patients traités par sertraline après un échec avec le citalopram (Cipramil®) (5).

Cliniquement, la tendance est clairement de remplacer l'ISRS par un antidépresseur avec un mécanisme d'action différent comme les tricycliques, les antidépresseurs avec une action mixte sérotoninergique et noradrénergique (venlafaxine, duloxétine, mirtazapine), les produits avec un effet sur le système dopaminergique et/ou noradrénergique (bupropion (Wellbutrin®), réboxétine (Edronax®)), et les IMAO. Dans une méta-analyse portant sur cinq études cliniques randomisées, le passage d'un ISRS à un antidépresseur d'une autre classe (venlafaxine, mirtazapine et bupropion) était associé à un taux de rémission plus élevé que le passage à un autre ISRS (21). Les taux de réponse obtenus en remplaçant un ISRS par un produit à action mixte variaient entre 28 et 50%. Le passage au bupropion permettait d'obtenir une réponse dans 26 à 35% des cas. En fonction des études, le passage d'un ISRS à un tricyclique donnait des taux de réponse entre 16,5% et 48,5% (20). L'utilisation des IMAO dans les cas de dépression résistante a été très répandue en pratique clinique en relation avec une perception de cette classe d'antidépresseur comme particulièrement efficace dans les cas difficiles. Cependant, les risques associés à leur prescription (crises hypertensives), leur raréfaction (la phénelzine (Nardelzine®) est aujourd'hui le seul IMAO disponible sur le marché belge) et la nécessité d'une période de 1 à 2 semaines d'arrêt de l'ISRS avant leur introduction expliquent le peu d'intérêt suscité par ce type de stratégie.

#### *Stratégies d'augmentation*

L'adjonction d'un produit sans activité antidépressive spécifique, mais capable d'augmenter l'effet de l'antidépresseur tend à déclencher l'amélioration après un délai souvent court allant de 1 à 3 semaines (18). La stratégie dont l'efficacité a été la plus largement démontrée dans de nombreuses études contrôlées (11 études contrôlées vs placebo) consiste à ajouter du lithium en cas de résistance à un traitement avec un tricyclique, un IMAO ou un ISRS (14). Cette option est généralement associée à un taux de réponse assez élevé. Son association avec les ISRS est associée à des taux de réponse entre 50 et 60%. Dans l'étude STAR\*D, le taux de rémission était relativement modéré (15,9%). Un avantage spécifique du lithium dans le traitement de la dépression est son effet protecteur contre le suicide et les tentatives de suicide (22). Cependant, son utilisation est limitée par l'importance des effets secondaires (polyurie, polydipsie, tremblements, nausées et troubles thyroïdiens), la toxicité

potentielle et la nécessité d'un monitoring des concentrations plasmatiques de lithium.

Les hormones thyroïdiennes, en particulier la triiodothyronine (T3), ont été étudiées surtout dans les cas de résistance aux tricycliques. A une dose comprise entre 25 et 50 µg/jour, les hormones thyroïdiennes peuvent s'avérer d'une grande efficacité dans un délai souvent relativement court. En fait, la T3 semble accélérer l'effet antidépresseur (en association avec un tricyclique, surtout chez la femme) et a un effet d'augmentation en cas de non-réponse à un tricyclique. Dans l'étude STAR\*D, le taux de rémission après adjonction d'hormones thyroïdiennes était de 24.7%. Malheureusement, la T3 n'est plus disponible en Belgique. La thyroxine (T4) est moins active comme stratégie d'augmentation et doit être utilisée à doses plus élevées (100 µg/j). La tolérance est souvent bonne, en dehors de problèmes de nervosité et d'insomnie, et plus exceptionnellement d'arythmie cardiaque et de déminéralisation osseuse. Des études préliminaires réalisées chez des bipolaires résistants et à cycles rapides ont montré l'efficacité et l'excellente tolérance de doses supraphysiologiques de T4 (500 µg/j). Cependant, des études approfondies sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette pratique dans le traitement de la dépression résistante (14, 23).

Une autre possibilité potentiellement intéressante, mais peu utilisée en pratique clinique, consiste à ajouter à l'antidépresseur un agent favorisant l'activité dopaminergique (24). Cette suggestion repose sur le fait que plusieurs éléments soutiennent l'hypothèse d'une diminution de l'activité du système dopaminergique dans la dépression. En outre, de nombreuses données montrent que les antidépresseurs augmentent l'activité au niveau des synapses dopaminergiques du système mésolimbique. Plusieurs études ouvertes et en double-aveugle ont montré que la bromocriptine (Parlodel®), agoniste dopaminergique D2, avait une efficacité comparable aux tricycliques dans le traitement de la dépression endogène et qu'elle constituait une stratégie intéressante d'augmentation de l'effet des antidépresseurs dans les cas de dépression résistante. En outre, dans la plupart des études, la bromocriptine agissait avec un délai d'action plus court que les tricycliques et était associée à une plus grande incidence de virage maniaque. D'autres agonistes dopaminergiques comme le pergolide (Permax®), le péribedil ou le roxindole ont également fait preuve d'une efficacité antidépressive. Le pramipexole (Mirapexin®), agoniste D2, est apparu efficace dans le traitement de la dépression résistante dans des études ouvertes avec un

taux de réponse allant de 67,7% à 74,2% (25). Le ropinirol (Requip<sup>®</sup>), autre antiparkinsonien, a également été évalué dans une étude ouverte avec un taux de réponse de 40%.

L'association d'un ISRS et d'un psychostimulant de type méthylphénidate (Rilatine<sup>®</sup>, Rilatine MR<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>) se rencontre en pratique clinique depuis longtemps. Quelques études ouvertes sur de petits échantillons montrent que l'ajout d'un psychostimulant peut se révéler efficace dans le traitement de la dépression résistante. Le développement de forme à action retard a ravivé l'intérêt des cliniciens pour ces molécules dans la prise en charge de la dépression résistante. L'effet est généralement rapide, mais l'utilisation d'un psychostimulant chez un patient déprimé est très limitée en raison du risque de consommation abusive et les effets secondaires (anxiété, irritabilité, hypertension artérielle, insomnie) des dérivés d'amphétamine. Ces risques expliquent que l'utilisation de ce type de médication doit rester plutôt exceptionnelle et être réservée aux cas les plus résistants.

La bupirone (Buspar<sup>®</sup>) est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> indiquée dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Classiquement, son association avec un antidépresseur de type ISRS a toujours été considérée comme une option efficace dans la dépression résistante. Pourtant, peu d'études ont réellement fait la démonstration de cette efficacité. Cette stratégie est d'ailleurs peu utilisée en pratique clinique.

Au cours de ces 5 dernières années, les antipsychotiques atypiques ont été l'objet d'un intérêt particulier en tant qu'agents susceptibles d'augmenter l'efficacité d'un antidépresseur. Les données d'efficacité sont particulièrement convaincantes pour l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), la quétiapine (Séroquel<sup>®</sup>) et l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>). Une méta-analyse récente regroupant 16 essais cliniques a montré que les antipsychotiques en association avec un antidépresseur induisaient un taux de réponse et de rémission très nettement supérieur au placebo (26). Ces médicaments sont généralement efficaces à des doses faibles (inférieures aux doses prescrites chez les patients schizophrènes) et avec un délai d'action assez court de l'ordre de 1 à 2 semaines. Actuellement, l'aripiprazole est le seul antipsychotique atypique approuvé par les autorités américaines (FDA (Food and Drug Administration)) comme traitement adjuvant de la dépression majeure. En fait, l'aripiprazole a démontré son efficacité dans 3 études cliniques contrôlées vs placebo et réalisées en double-aveugle (27, 28, 29). Cette médication est très bien tolérée dans la plupart des cas. L'effet secondaire prin-

cipal est l'akathisie, qui survient chez environ un patient sur quatre mais avec une intensité légère à modérée (30). La quétiapine a également fait preuve de son efficacité dans le traitement de la dépression majeure en monothérapie (quétiapine 50-300 mg) et en association avec un antidépresseur (31, 32, 33). Les études cliniques ont mis en évidence une réponse thérapeutique dès la première semaine et un maintien à long terme de cette réponse. Dans une étude récente, le taux de rémission était nettement supérieur dans le groupe quétiapine XR 300 mg comparé au placebo (MADRS (score total de 8) : 42,5% vs 24,5%) (33). Après 6 semaines, la quétiapine XR à la dose de 150 mg ne montrait pas de différence avec le placebo. Les effets secondaires principaux (> 10%) de la quétiapine étaient la sécheresse de bouche, la somnolence, les vertiges, les nausées, la constipation, les céphalées, l'insomnie et la fatigue. Le traitement par quétiapine est aussi associé à un risque de prise de poids et à une perturbation de l'équilibre glycémique et lipidique. L'efficacité d'une association olanzapine-fluoxétine (OFC) dans le traitement de la dépression résistante a été évaluée dans 5 essais cliniques randomisés et réalisés en double-aveugle. Dans deux de ces études, l'association olanzapine-fluoxétine était supérieure au traitement en monothérapie avec l'olanzapine ou la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>). Dans une méta-analyse récente de ces 5 études (n=11 46), Trivedi et al. (2009) ont confirmé la supériorité de l'association OFC par rapport à une monothérapie soit avec l'olanzapine, soit avec la fluoxétine (taux de réponse : OFC 40,3%, fluoxétine 27,9%, olanzapine 23,1%) (34). Dans une étude à long terme (76 semaines) portant sur un échantillon de 560 patients déprimés majeurs avec ou sans dépression résistante, le taux de réponse était de 53% et le taux de rémission de 44% (35). Cette stratégie doit être associée à une évaluation sérieuse et régulière du risque potentiel de prise de poids et de modification des paramètres métaboliques (glycémie, cholestérol). Les données concernant la rispéridone suggèrent aussi un rôle potentiel dans la prise en charge du déprimé majeur résistant au traitement antidépresseur. Dans une étude récente contrôlée vs placebo, 97 patients ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure unipolaire sans caractéristiques psychotiques ont été randomisés, après 5 semaines d'un essai thérapeutique avec un antidépresseur, en un groupe recevant la rispéridone en association et un groupe recevant le placebo (36). Le taux de rémission était beaucoup plus élevé chez les patients sous rispéridone (52%), comparés à ceux sous placebo

(24%). L'intérêt de l'effet de potentialisation du citalopram par la risperidone sur la prévention des rechutes dépressives chez des sujets âgés résistant au traitement a été évalué dans une étude contrôlée *vs* placebo et réalisée en double-aveugle (37). Après un suivi de 24 semaines, 56% des patients sous risperidone et 65% des patients sous placebo ont rechuté. La durée moyenne avant la rechute n'était pas significativement plus longue dans le groupe risperidone que dans le groupe placebo (105 *vs* 57 jours,  $p=0.069$ ). Les principaux effets secondaires rapportés dans la dépression étaient la sécheresse de bouche, les céphalées et la somnolence. La risperidone est aussi associée à un risque plus élevé d'hyperprolactinémie par comparaison avec la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole.

#### *Autres stratégies pharmacologiques*

D'autres approches basées sur un nombre plus limité d'études ont été suggérées comme l'adjonction d'acides gras omega-3, de suppléments d'acide folique, de testostérone, d'oestrogènes, d'inositol, de S-Adénosyl-L-méthionine, de modafinil (Provigil®), de pindolol (Visken°), de riluzole (Rilutek®) ou d'antiépileptiques (14).

Le rôle des acide gras omega-3 dans le traitement de la dépression a été assez bien médiatisé ces dernières années. En fait, des études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre une faible consommation de poisson et une prévalence élevée de dépression. Certaines études ont suggéré que les oméga-3 auraient un réel pouvoir antidépresseur et qu'ils seraient susceptibles d'être efficaces en monothérapie (38). Malheureusement, ces études sont réalisées sur des échantillons assez limités et avec une méthodologie variable d'une étude à l'autre. Par contre, l'ajout d'oméga-3 à une médication antidépresseur pourrait être une option intéressante dans la dépression résistante. Dans deux études randomisées et contrôlées *vs* placebo, l'adjonction d'acides gras oméga-3 à l'antidépresseur a entraîné un taux de réponse de 53-60% alors que dans le groupe placebo le taux de réponse était de 10-29% (38).

L'intérêt potentiel de l'acide folique dans le traitement de la dépression est suggéré depuis longtemps. Des taux sériques faibles de folate ont été mis en relation avec la résistance au traitement antidépresseur. Une supplémentation en acide folique en association avec un antidépresseur pourrait être efficace pour réduire les symptômes résiduels de la dépression (39). Dans une étude randomisée et contrôlée *vs* placebo dans une population de femmes souffrant de dépression majeure, l'ajout de 500 µg d'acide folique

a permis d'obtenir un taux de réponse de 93.9% pour 61.1% pour le placebo.

Le modafinil est enregistré dans le traitement de la narcolepsie. La plupart des études montrent un effet positif du modafinil en association avec un antidépresseur particulièrement chez les patients se plaignant beaucoup de fatigue et de somnolence (19).

Certains antiépileptiques sont utilisés dans le traitement de la dépression bipolaire et dans la prévention des récurrences dépressives et maniaques. Leur intérêt dans le traitement de la dépression majeure unipolaire reste controversé. Dans une revue récente de la littérature, Vigo et Baldessarini (2009) suggèrent une efficacité de certains antiépileptiques en association avec un antidépresseur dans le traitement de la dépression résistante, en particulier chez les patients avec des antécédents de plusieurs épisodes dépressifs, et quand les symptômes de type irritabilité et agitation sont à l'avant-plan (40). En particulier, la lamotrigine (Lambipol®), indiquée également dans la prévention des récurrences dépressives dans le trouble bipolaire, pourrait être associée à une efficacité potentielle dans les cas de dépression unipolaire les plus résistants.

#### *Stratégies d'association*

Le principe général est d'associer deux antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent. Souvent, on cherche à agir sur plusieurs systèmes de neurotransmission. Les neurotransmetteurs les plus ciblés sont la sérotonine et la noradrénaline. Cette stratégie est fréquemment utilisée en pratique clinique alors que les preuves scientifiques d'efficacité restent limitées. Certaines associations sont envisagées dans le but d'obtenir une rémission complète de l'état dépressif. D'autres sont utilisées à visée plus symptomatique, l'objectif étant de réduire l'intensité de symptômes comme l'insomnie, la fatigue, l'anxiété ou la perte d'appétit. Certains antidépresseurs peuvent aussi être ajoutés pour limiter les effets secondaires de l'antidépresseur qui a permis d'obtenir la rémission.

L'association ISRS et tricyclique est rarement envisagée en pratique clinique. Les données d'efficacité sont limitées (14). La plupart des études sont non contrôlées et réalisées sur de petits échantillons de patients déprimés résistants. L'association fluoxétine-désipramine a été associée à des taux élevés de rémission (53,8% à 71%) par comparaison avec la monothérapie avec la désipramine (0%) ou la fluoxétine (7%). Cependant, cette combinaison n'est pas d'une utilisation très aisée. En effet, certains ISRS sont

susceptibles d'augmenter, parfois de manière importante, les concentrations de tricycliques en inhibant le CYP2D6.

Le bupropion est un antidépresseur qui agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Son association avec un ISRS ou un SNRI est la stratégie de traitement de la dépression résistante la plus populaire aux Etats-Unis avec un taux de rémission entre 28% et 33% selon les études. Au-delà de son efficacité, cette approche a l'avantage de combattre certains effets secondaires des ISRS comme les troubles sexuels et la prise de poids.

L'adjonction de mirtazapine à un traitement par ISRS ou SNRI est une pratique clinique de plus en plus fréquente. En particulier, l'association venlafaxine-mirtazapine est considérée par beaucoup de cliniciens comme une des approches les plus efficaces de la dépression résistante. Dans une étude récente, Blier et al. (2010) ont évalué l'efficacité d'un traitement combiné associant la mirtazapine avec la fluoxétine, la venlafaxine ou le bupropion comparé à la monothérapie avec la fluoxétine dans le traitement de la dépression majeure (41). Le traitement combiné était nettement plus efficace que la monothérapie. Le groupe venlafaxine-mirtazapine affichait le taux de rémission le plus élevé (58%) comparé aux groupes fluoxétine-mirtazapine (52%), ou bupropion-mirtazapine (46%) et à la fluoxétine seule (25%). Dans l'étude STAR\*D, l'association venlafaxine-mirtazapine, essayée après 3 échecs thérapeutiques, était associée à un taux de rémission de 13,7% (42).

La réboxétine (Edronax®), un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, est parfois utilisée en association avec un ISRS (43). L'efficacité de cette association n'a pas encore été bien démontrée dans la littérature. En outre, elle nécessite une certaine prudence en relation avec les problèmes d'agitation et de nervosité parfois induits par la réboxétine.

## PSYCHOTHÉRAPIE

Plusieurs techniques psychothérapeutiques sont utilisées dans le traitement de la dépression. En particulier, l'approche cognitivo-comportementale (TCC) a été l'objet de nombreuses études scientifiques démontrant son efficacité dans la prise en charge de la dépression majeure (44). Son intérêt dans la dépression résistante a été évalué dans l'étude STAR\*D, les patients n'ayant pas répondu à un essai thérapeutique de 12 semaines avec le citalopram étaient inclus dans un groupe ISRS et TCC, un groupe ISRS et un autre antidépresseur, un groupe antidépresseur

seul et un groupe TCC seule (45). Les taux de rémission étaient comparables entre les groupes psychothérapie seule ou en association (23,1% et 25%, respectivement) et les groupes ISRS plus un autre antidépresseur ou un autre antidépresseur seul (33,3% et 27,9%, respectivement). La psychothérapie est aussi particulièrement efficace pour la prise en charge des comorbidités, et notamment des troubles anxieux associés.

## CONCLUSION

Aujourd'hui, la prise en charge de la dépression résistante est loin d'être optimale. L'utilisation des antidépresseurs reste associée à un niveau de rémission très bas. Un tel niveau d'échec avec les traitements antidépresseurs actuellement disponibles est souvent expliqué par les limites du modèle monoaminergique sur lequel a été basé le développement des antidépresseurs commercialisés au cours de ces 40 dernières années. En effet, la plupart des produits cliniquement actifs ont en général tendance à augmenter la disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline, et dans une moindre mesure en dopamine. La solution proposée pour remédier à la faiblesse des traitements antidépresseurs serait de développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive du futur seraient situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passerait par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépressive. Le risque d'une telle perception du traitement des troubles de l'humeur serait celui d'une fuite en avant à la recherche de médicaments miracles, oubliant toute la complexité du diagnostic de dépression avec ses dimensions sociales et psychologiques. Un autre risque serait le développement d'un attentisme thérapeutique. Pourtant, nous disposons aujourd'hui d'une large gamme de psychotropes ainsi que de techniques psychothérapeutiques dont l'efficacité antidépressive a largement été démontrée. Malheureusement, ces différentes options thérapeutiques sont souvent mal utilisées et les indications pas toujours bien posées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation. World Health Report 2001 Mental health : new understanding, new hope. Geneva : World Health Organization, 2001.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao s, et al.— Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 8-19.

3. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Eds), *Manuel de Psychopharmacologie*. Gent Academia Press, 2003, 169-229.
4. Keller M.— Remission versus response : the new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 53-59.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.— Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1231-1242.
6. Souery D, Oswald P, Massat I, et al.— Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 1062-1070.
7. Bschor T.— Therapy-resistant depression. *Expert Rev Neurother*, 2010, **10**, 77-86.
8. Bollen J, Constant E, Domken MA, et al.— Striving for remission in depression through better and broader symptom control. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2006, **106**, 121-133.
9. Ferrier IN.— Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62**, 10-15.
10. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al.— Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, **9**, 83-91.
11. Thase ME, Rush AJ.— When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 1997, **58**, 23-29.
12. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al.— Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, **25**, 336-341.
13. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, et al.— Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, **23**, 36-42.
14. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al.— Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 2010, **24**, 131-161.
15. Gaynes BN.— Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 10-15.
16. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH.— Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 16-22.
17. Pitchot W, Ansseau M.— Clinical case of the month. Major depression in a diabetic patient. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 451-452.
18. Fava M.— Augmentation and combination strategies for complicated depression. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, e40.
19. Papakostas GI.— Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 16-25.
20. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, et al.— Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 1836-1855.
21. Papakostas GI, Fava M, Thase ME.— Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*, 2008, **63**, 699-704.
22. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, et al.— Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 380-383.
23. Bauer M, Whybrow PC.— Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry*, 2001, **2**, 57-67.
24. Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Dopamine and depression : the forgotten neurotransmitter. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 378-384.
25. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al.— Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord*, 2002, **5**, 307-314.
26. Nelson JC, Papakostas GI.— Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder : a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2009, **166**, 980-991.
27. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al.— Aripiprazole augmentation in major depressive disorder : a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*, 2009, **14**, 197-206.
28. Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, et al.— Safety and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009, **11**, 344-352.
29. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, et al.— Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*, 2010, **120**, 133-140.
30. Nelson JC, Pikelov A, Berman RM.— Augmentation treatment in major depressive disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, **4**, 937-948.
31. Weisler R, Joyce M, McGill L, et al.— Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*, 2009, **14**, 299-313.
32. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al.— Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 3061-3075.
33. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al.— Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, **23**, 1-16.
34. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al.— An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 387-396.
35. Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al.— Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination : a 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 1349-56.
36. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al.— A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*, 2009, **43**, 205-214.

37. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al.— Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, **16**, 21-30.
38. Freeman MP.— Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 7-11.
39. Fava M, Mischoulon D.— Folate in depression : efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 12-17.
40. Vigo DV, Baldessarini RJ.— Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder : an overview. *Harv Rev Psychiatry*, 2009, **17**, 231-241.
41. Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al.— Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*, 2010, **167**, 281-288.
42. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al.— Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 2006, **163**, 531-4151.
43. López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, et al.— Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*, 2007, **40**, 14-19.
44. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, et al.— Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord*, 2009, **117**, 15-25.
45. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al.— Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments : a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 2007, **164**, 739-752.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.