

LA DÉPRESSION RÉSISTANTE : DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

William Pitchot¹, Daniel Souery², Marc Ansseau³

¹ *Chef de Service Associé, service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège.*

² *Laboratoire de Psychologie médicale, CHU Brugmann et Psy Pluriel, Uccle.*

³ *Chef de Service, service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège.*

KEYWORDS: Treatment resistant depression – Response – Remission – Compliance

ABSTRACT

Major depression is a very frequent psychopathology. 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 to increase chances to achieve remission. However, before considering therapeutical aspects, a better knowledge of clinical dimensions is a prerequisite. Today, there is no consensus considering the definition of treatment resistant depression.

Introduction

La dépression majeure est une des formes de psychopathologie les plus fréquentes. Au cours de la vie, la dépression est susceptible de toucher environ un homme sur six et une femme sur quatre (Kessler et al., 1994). La dépression est une maladie grave. Elle est notamment associée à un risque suicidaire élevé et une comorbidité somatique importante (affections cardiovasculaires). 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 (Pitchot et al., 2003).

La dépression est une maladie curable. L'objectif du traitement de la dépression est clairement d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et de prévenir les récurrences (Keller, 2004). 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% (Rush et al., 2006). Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et 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. 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) (Souery et al., 2007).

Une meilleure connaissance de la clinique de la dépression résistante est un préalable avant une approche thérapeutique optimale. Pourtant, aujourd'hui, il n'existe pas de véritable consensus concernant la définition de la dépression résistante.

Phases du traitement de la dépression

La définition d'un épisode dépressif et de son évolution pose d'importants problèmes méthodologiques qui ne sont actuellement qu'insuffisamment résolus (Anseau et Pitchot, 2010).

Les études longitudinales des patients déprimés se heurtent à l'incohérence des définitions des stades d'évolution (rémission, guérison, rechute, récurrence ...) et des critères employés pour définir chacun d'entre eux. Dans une revue de la littérature portant sur 121 articles publiés en 1987-1988 dans 9 revues internationales, Prien et al. (1991) relevaient 7 façons principales de qualifier l'évolution thérapeutique d'un épisode aigu (réponse, amélioration, évolution, effet

thérapeutique, guérison, mesures de dépression, rechute) définies par 7 types principaux de critères d'évolution : pourcentage de diminution des notes initiales à une échelle comme l'échelle de Hamilton, note seuil atteinte sur une échelle telle que l'échelle de Hamilton ou les «Impressions Cliniques Globales» (Clinical Global Impressions ou CGI), absence ou présence des critères du diagnostic d'hospitalisation, critères fonctionnels (sortie de l'hôpital, changement de traitement...), normalisation (retour au fonctionnement habituel), jugement clinique sans critères rapportés et tests statistiques évaluant le niveau de signification de changements sur certains paramètres. Les résultats des études à long terme étaient qualifiés en 8 types principaux : réponse, évolution, mesures de dépression, rémission, guérison, stabilisation, rechute, ré-hospitalisation, avec les mêmes types de critères d'évolution. Au total, 28 termes différents étaient utilisés dans ces articles et en incluant les qualificatifs qui s'y rapportaient (complet, partiel, marqué, modéré), leur nombre s'élevait à 64.

Une conceptualisation cohérente de ces termes et de leur définition est manifestement nécessaire pour diverses raisons :

1) pour améliorer le design, l'interprétation et la comparaison des études; 2) pour clarifier les relations entre les concomitants biologiques et psychologiques de la maladie dépressive; 3) pour permettre un développement clinique plus rationnel des nouvelles substances antidépresseurs; 4) pour améliorer l'évaluation de l'efficacité clinique des traitements par les autorités nationales ou internationales; 5) pour permettre une révision des critères diagnostiques basée sur des résultats empiriques; et 6) pour améliorer les principes de traitement en pratique clinique.

Frank et al. (1991) ont proposé des définitions des différents termes basées sur l'observation de phénomènes mesurables, indépendantes d'un traitement éventuel et en relation avec l'évolution au cours de la vie entière. Ces définitions prennent en compte la gravité (nombre et intensité des symptômes) et la durée de l'aggravation ou de l'amélioration symptomatique. Trois niveaux de présentation clinique sont caractérisés : le niveau asymptomatique, indiquant que l'état actuel est dans les limites normales ou cliniquement acceptables, en accord avec l'absence de trouble ; le niveau complètement symptomatique, indiquant l'expression du syndrome complet de la maladie; et le niveau partiellement symptomatique, incluant toute autre présentation clinique.

L'épisode est défini comme la période pendant laquelle le patient présente de façon constante un ensemble suffisant de symptômes pour remplir les critères de la maladie, tels qu'ils sont définis par exemple dans les «Critères de Diagnostic pour la Recherche» (Research Diagnostic Criteria ou RDC) ou le «Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux», 4ème édition (DSM-IV).

Sur le plan conceptuel, les cliniciens comme les chercheurs doivent décider quand un patient est clairement malade. Pour le clinicien, cela entraîne normalement la décision d'un traitement; pour le chercheur, cela indique que le patient peut être inclus dans un groupe d'individus présentant la même affection.

La rémission partielle est définie comme la période pendant laquelle est observée une amélioration d'un niveau suffisant, de sorte que l'individu n'est plus entièrement symptomatique mais continue de présenter des symptômes plus que minimes. La réponse est définie comme le moment où la rémission partielle commence. Théoriquement, la réponse implique un traitement sensé avoir amélioré l'état du patient, que cela soit réel ou non.

Sur le plan conceptuel, dans le cas d'une rémission partielle, le clinicien peut choisir d'observer l'évolution plutôt que de modifier la prise en charge du patient. Si une rémission partielle n'aboutit pas à une rémission complète après un délai jugé raisonnable, le clinicien en viendra normalement à modifier la prise en charge, en augmentant l'intensité du traitement, en y ajoutant une modalité supplémentaire ou en changeant de type de traitement. Pour le chercheur, l'absence d'évolution de la rémission partielle à la rémission totale peut impliquer la nécessité de placer le sujet dans une catégorie séparée de patients.

La rémission complète est définie comme la période relativement brève durant laquelle est observée une amélioration d'un degré suffisant pour que l'individu soit asymptomatique (c'est-à-dire qu'il ne remplit plus les critères symptomatiques de la maladie et ne présente pas plus que des symptômes minimes).

Sur le plan conceptuel, la rémission complète implique qu'aucune augmentation dans l'intensité de la prise en charge n'est indiquée. Dans certains cas, une diminution d'intensité du traitement peut être envisagée.

La guérison (recovery) est définie comme une rémission qui dure au moins une période définie.

La guérison implique deux possibilités pour le clinicien : 1) le traitement peut être arrêté ; 2) le traitement peut être poursuivi à titre préventif d'un épisode ultérieur. Pour le chercheur, la guérison signifie que la recherche se focalise sur le maintien de l'état de bien-être.

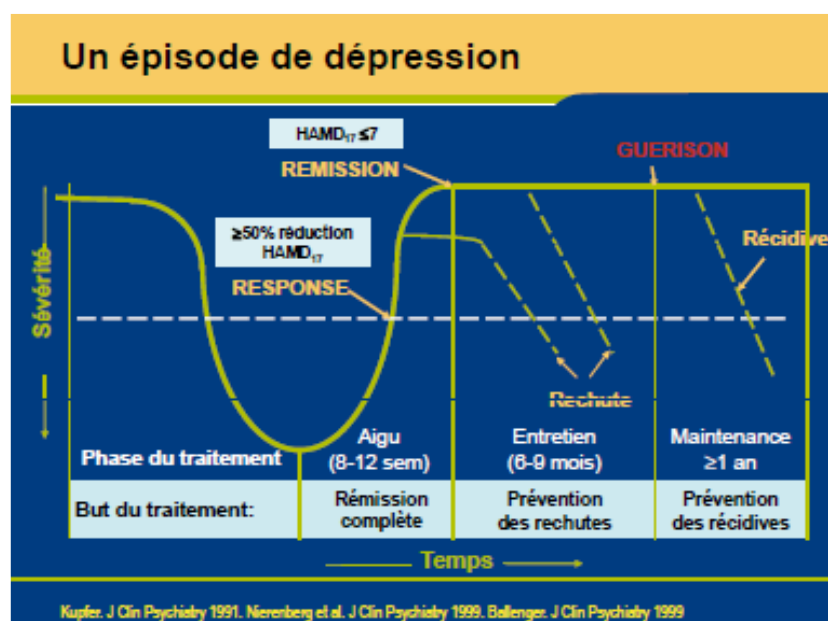
La rechute (relapse) est définie par la réapparition de symptômes qui remplissent l'ensemble des critères d'un épisode au cours de la période de rémission, mais avant la guérison.

La rechute signale la nécessité d'un traitement ou d'une modification du traitement en cours.

La récurrence (recurrence) est définie par l'apparition d'un nouvel épisode après guérison.

Une récurrence implique : 1) la nécessité d'un traitement ; 2) une mise à jour de l'histoire de la maladie (apparition d'un nouvel épisode).

Les différents stades d'évolution de la dépression récidivante sont schématisés dans la Figure 1.



Différentes propositions de niveaux de gravité et de durée (asymptomatique, complètement symptomatique) nécessaires pour définir un épisode, la rémission complète et la guérison ont été élaborées utilisant les RDC, l'échelle de dépression de Hamilton ou l'inventaire de dépression de Beck (Tableau 1).

Ces propositions de définitions et de critères opérationnels doivent être considérées comme des hypothèses de travail. Elles sont basées sur l'état actuel des connaissances et devront être évaluées et adaptées en fonction de l'expérience acquise. Il faut d'ailleurs remarquer que selon que l'on décide d'utiliser les RDC, l'inventaire de Beck ou l'échelle de Hamilton, la guérison se définit après une période asymptomatique se montant respectivement à 2, 4 et 6 mois.

En outre, la définition de la guérison reste compliquée dans la mesure où les symptômes résiduels peuvent avoir diverses significations.

1. Ils peuvent être en relation avec l'épisode dépressif antérieur ;
2. Ils peuvent représenter des effets secondaires de la thérapeutique antidépressive. A ce propos, il est intéressant de rappeler que les antidépresseurs classiques tels que les tricycliques peuvent être responsables à titre d'effets indésirables de 5 des 9 symptômes du DSM-IV d'épisode dépressif majeur (gain de poids, hypersomnie, ralentissement psychomoteur, fatigue, difficultés de concentration) ;
3. Ils peuvent être liés aux conséquences des perturbations psychosociales causées par l'épisode aigu ;
4. Ils peuvent constituer une sorte de phénomène post-traumatique.

Selon de nombreux auteurs, la définition d'une rechute devrait inclure les critères qualitatifs des symptômes cardinaux de dépression. L'utilisation de notes minimales à des échelles de dépression telles que l'échelle de Hamilton a été critiquée dans la mesure où ces échelles contiennent un grand nombre de symptômes non spécifiques des états dépressifs. L'utilisation d'échelles globales, telles que les CGI, semble dès lors mieux adaptée et notamment plus proche de la clinique.

Des définitions acceptées internationalement sont particulièrement nécessaires pour évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs à trois niveaux : lors du traitement aigu d'un épisode, lors du traitement d'entretien (guérison de la totalité de la durée de l'épisode) et lors du traitement préventif (prévention de futurs épisodes).

Il est important de déterminer la durée nécessaire du traitement d'entretien, d'une part afin que le patient puisse recevoir un traitement optimal, d'autre part pour faire la distinction entre la rechute d'un épisode inadéquatement traité et l'apparition de symptômes d'un nouvel épisode. La période minimale de traitement devrait théoriquement coïncider avec la durée de l'épisode non traité. D'après quelques études récentes, une durée de traitement inférieure à 4 à 6 mois est associée à un risque de rechute significativement augmenté.

Le traitement préventif nécessite de déterminer préalablement que le patient a été guéri de son épisode. Pour le chercheur, la durée recommandée des études préventives est de 1 à 2 ans mais un effet bénéfique peut déjà être mis en évidence lors d'études plus brèves. Pour le clinicien, une étude récente a démontré l'intérêt d'un traitement prophylactique d'une durée d'au moins 5 ans

chez les déprimés ayant présenté deux épisodes séparés par un intervalle inférieur à 2 ans et demi. Des études ultérieures doivent cependant confirmer et préciser ces résultats.

Ainsi, selon la représentation de Kupfer, le traitement d'un épisode dépressif comprend trois périodes : la phase aiguë, le traitement d'entretien et la prévention des récurrences. 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.

En 2001, Ferrier a proposé une définition plus large de la rémission et de la guérison, 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». 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 une meilleure gestion de ses émotions.

Tableau 1. Exemples de systèmes de critères opérationnels proposés

Critères de diagnostic pour la recherche de dépression majeure

Niveaux de gravité	
asymptomatique	présence de ≤ 2 symptômes
complètement symptomatique	présence de ≥ 5 symptômes
Durées	
épisode	symptomatique ≥ 4 sem
rémission complète	asymptomatique ≥ 2 sem à < 8 sem
guérison	asymptomatique ≤ 8 sem

Echelle de dépression de Hamilton à 17 items

Niveaux de gravité	
Asymptomatique	note ≤ 7
complètement symptomatique	note ≥ 15
Durées	
Episode	complètement symptomatique ≥ 2 sem
rémission complète	asymptomatique ≥ 2 sem à < 6 mois
Guérison	asymptomatique ≥ 6 mois

Inventaire de dépression de Beck à 21 items

Niveaux de gravité	
asymptomatique	note ≤ 8
complètement symptomatique	note ≥ 15
Durées	
épisode	complètement symptomatique ≥ 4 sem
rémission complète	asymptomatique ≥ 3 sem à < 4 mois
guérison	asymptomatique ≥ 4 mois

Dépression résistante : 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. Un autre modèle intéressant est celui de Thase et Rush proposant de classer la problématique de la résistance au traitement en 5 niveaux (Thase et Rush, 1997). 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 oxidase (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 (Petersen et al., 2005). 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

PSEUDO-RÉSISTANCE

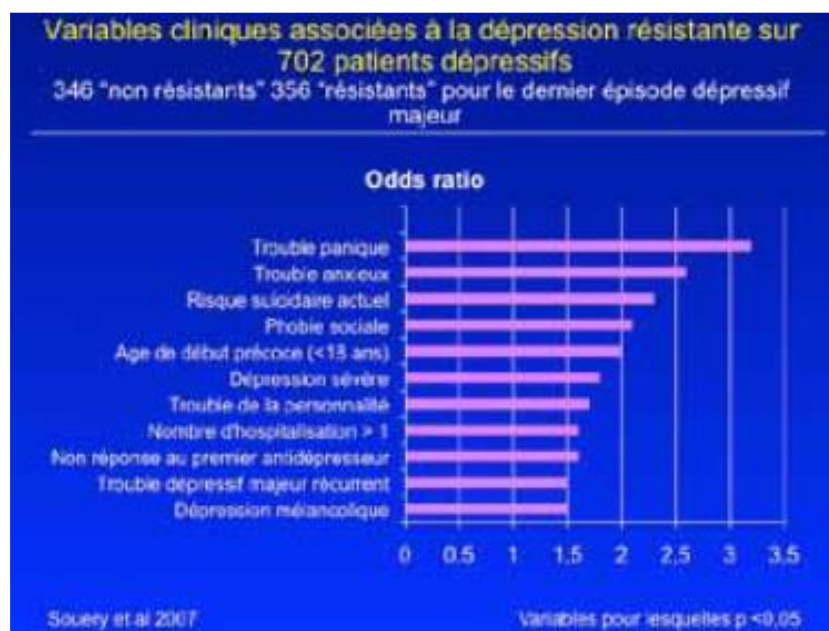
Une proportion importante des patients considérés comme résistants au traitement sont en fait pris en charge de manière inadéquate. L'évaluation de la résistance au traitement requiert avant toute modification de la thérapeutique, une mise au point des causes de pseudo-résistance. Une cause majeure de résistance 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 (Demyttenaere et al., 2008). 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 le motivant 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 d'un patient 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 pseudo-résistance (Shelton et al., 2010). 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, la dépression bipolaire, 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 (Gaynes, 2009). 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) (Souery et al., 2006) (Figure 2). 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 (Pitchot et Anseau, 1995). 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 (Tableau 2). Un état dépressif peut également être induit par certains agents pharmacologiques.

Tableau 2 Principales origines organiques et pharmacologiques de la dépression

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

Conséquences de la résistance au traitement

Les conséquences de la résistance au traitement ou d'une rémission partielle sont : un risque accru de rechute, une évolution plus chronique, une moins bonne qualité de vie, une mauvaise évolution sur le plan psychosocial, un plus grand risque de décès et un coût économique plus élevé.

La dépression majeure est caractérisée par un haut risque de rechute et de récurrence. Les patients résistants aux thérapeutiques classiques ou pour lesquels on n'obtient qu'une rémission partielle sont particulièrement à risque de rechute. La rémission partielle est même un indice prédictif de la récurrence plus puissant que le nombre d'épisodes dépressifs dans les antécédents du patient (Judd et al., 1998). En effet, les patients avec des symptômes résiduels rechutaient 3 à 5,5 fois plus rapidement que les patients asymptomatiques. Dans l'étude de Paykel, 76% des patients présentant des symptômes résiduels avaient rechuté après un suivi de 12 à 15 mois (Paykel et al., 1995).

Dans l'étude de Judd et al., la persistance des symptômes résiduels était associée à un épisode dépressif plus long et plus sévère, ainsi qu'à des intervalles plus courts entre les épisodes.

La présence de symptômes résiduels a également un impact important sur la qualité de vie de l'individu, ainsi que sur son fonctionnement sur le plan socio-professionnel. Les conséquences sur la vie de couple et la performance au travail sont particulièrement négatives.

Les symptômes résiduels favorisent aussi une augmentation des visites chez le médecin pour des raisons psychiatriques et médicales, des admissions dans les services d'urgence et des hospitalisations en psychiatrie. La rémission partielle est aussi associée à un accroissement des idées suicidaires et du risque de tentative de suicide et de suicide. La persistance d'une symptomatologie dépressive légère à modérée est également à l'origine d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire. Dans une étude canadienne, le risque de mortalité cardiovasculaire après infarctus du myocarde était significativement plus élevé chez les patients présentant des symptômes dépressifs (Frasure-Smith et al. 1999).

Conclusion

Aujourd'hui, la prise en charge de la dépression résistante est une problématique importante. Les traitements disponibles restent associés à un taux de rémission relativement bas. Actuellement, aucune stratégie thérapeutique ne peut être considérée comme significativement supérieure aux autres. Plusieurs échecs thérapeutiques peuvent précéder la mise en place d'un traitement véritablement efficace et susceptible d'amener le patient en rémission complète. Cette situation pourrait s'expliquer par le caractère hétérogène de l'entité «Dépression Résistante». Une meilleure connaissance de la clinique de la dépression résistante est sans doute un préalable indispensable avant d'aborder la dimension thérapeutique.

Résumé

La dépression majeure est 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%. Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et un risque accru de rechute. La persistance de symptômes dépressifs «mineurs» a des conséquences significatives sur le fonctionnement de l'individu. Une meilleure connaissance de la clinique de la dépression résistante est un préalable avant une approche thérapeutique optimale. Pourtant, aujourd'hui, il n'existe pas de véritable consensus concernant la définition de la dépression résistante.

Mots-clés : Dépression résistante - Réponse - Rémission - Observance.

Références

- Ansseau M, Pitchot W. Guérison de la dépression. In, Les Etats Dépressifs, Médecine Sciences Publications, 2010.
- Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, et al. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 23, 36-42 (2008).
- Ferrier IN. Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 26), 10-15 (2001).
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definition of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 851-855 (1991).
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Juneau M, et al. Gender, depression and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med*, 61, 26-37 (1999).
- Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry*, 70 (suppl 6), 10-15 (2009).
- Keller M. Remission versus response : The new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry*, 65 (suppl 4), 53-59 (2004).
- 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*, 51, 8-19 (1994).
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*, 50, 97-108 (1998).
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 25, 1171-80 (1995).
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*, 25, 336-341 (2005).
- Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H. Troubles affectifs. In Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Eds), *Manuel de Psychopharmacologie*. Gent Academia Press, 169-229 (2003).
- Pitchot W, Anseau M. Clinical case of the month. Major depression in a diabetic patient. *Rev Méd Liège*, 50, 451-452 (1995).
- Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48 : 796-800 (1991).
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354, 1231-1242 (2006).
- Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 24, 131-161 (2010).
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9, 83-91 (1999).
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 67 (suppl 6), 16-22 (2006).

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*, 68, 1062-1070 (2007).

Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed : sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 13), 23-29 (1997).