



ELSEVIER

Disponible en ligne sur
 SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental

French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression

T. Charpeaud^{a,*}, J.-B. Genty^a, S. Destouches^b, A. Yrondi^c, S. Lancrenon^b, N. Alaïli^d, F. Bellivier^d, D. Bennabi^e, T. Bougerolf^f, V. Camus^g, T. D'amato^h, O. Doumyⁿ, F. Haesebaert^h, J. Holtzmann^f, C. Lançonⁱ, M. Lefebvre^h, F. Moliere^j, I. Nieto^d, R. Richieriⁱ, L. Schmitt^c, F. Stephan^l, G. Vaiva^m, M. Walter^l, M. Leboyer^k, W. El-Hage^g, E. Haffen^e, P.-M. Llorca^a, P. Courtet^j, B. Aouizerateⁿ.

^aCHU de Clermont-Ferrand, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie de l'adulte B, 63003 Clermont-Ferrand, France

^bSYLIA-STAT, 10, boulevard du Maréchal-Joffre, 92340 Bourg-la-Reine, France

^cCHRU de Toulouse, hôpital Purpan, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie de l'adulte, 31059 Toulouse, France

^dHôpital Fernand-Widal, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie adulte, 75010 Paris, France

^eCHU de Besançon, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie de l'adulte, 25030 Besançon Cedex, France

^fCHU de Grenoble, hôpital nord, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie de l'adulte, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

^gCHU de Tours, clinique psychiatrique universitaire, centre expert dépression résistante FondaMental, 37044 Tours Cedex 9, France

^hCentre hospitalier Le Vinatier, centre expert dépression résistante FondaMental, service universitaire de psychiatrie adulte, BP 300 39, 69678 Bron Cedex, France

ⁱCHU La Conception, pôle psychiatrie centre, centre expert dépression résistante FondaMental, 13005 Marseille, France

^jCHRU Lapeyronie, centre expert dépression résistante FondaMental, département des urgences et post-urgences psychiatriques, 34295 Montpellier Cedex 5, France

^kHôpital Chenevier-Henri-Mondor, pôle de psychiatrie des hôpitaux universitaires, centre expert dépression résistante FondaMental, 94000 Créteil, France

^lCHU de Brest, hôpital de Bohars, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie de l'adulte, 29820 Bohars, France

^mCHRU de Lille, hôpital Fontan 1, centre expert dépression résistante FondaMental, service de psychiatrie adulte, 59037 Lille Cedex, France

ⁿCH Charles-Perrens, pôle de psychiatrie générale et universitaire, centre expert dépression résistante FondaMental, 33076 Bordeaux Cedex, France

R É S U M É

Mots-clés :

Trouble dépressif caractérisé
 Résistance thérapeutique
 Recommandations formalisées
 par des experts

Les recommandations formalisées par des experts (RFE) reposent sur une méthodologie qui se veut pertinente et complémentaire aux recommandations standards basées sur les preuves. Elles visent à proposer des stratégies thérapeutiques appropriées à partir d'un large consensus d'experts, pour des situations cliniques dont le niveau de preuve scientifique est soit absent, soit insuffisant. Ces recommandations d'experts issues d'un partenariat entre l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN) et la fondation FondaMental portent ici sur les troubles dépressifs résistants. Elles ont été élaborées à partir des réponses de 36 experts invités à compléter un large questionnaire comprenant 118 questions. Les questions ainsi posées aux experts ont permis de couvrir différents champs allant de l'évaluation de la résistance thérapeutique et des situations cliniques à haut risque de résistance, aux stratégies thérapeutiques à privilégier, ordonnées en fonction des lignes précédentes de traitements. Certaines populations/situations cliniques spécifiques incluant notamment les personnes âgées et la présence de comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, trouble obsessionnel compulsif, trouble de stress posttraumatique, troubles de la personnalité et addictions) ont également fait l'objet de questions spécifiques. Ces recommandations d'experts se veulent didactiques, afin de faciliter et guider au mieux la décision thérapeutique du clinicien confronté à la problématique des troubles dépressifs résistants et de leur prise en charge dans sa pratique quotidienne.

© L'Encéphale, Paris, 2017.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : tcharpeaud@chu-clermontferrand.fr (T. Charpeaud).

A B S T R A C T

Keywords:

Major depressive disorder
Therapeutic Resistance
Expert Consensus Guideline

Major depression represents among the most frequent psychiatric disorders in the general population with an estimated lifetime prevalence of 16-17%. It is characterized by high levels of comorbidities with other psychiatric conditions or somatic diseases as well as a recurrent or chronic course in 50 to 80% of the cases leading to negative repercussions on the daily functioning, with an impaired quality of life, and to severe direct/indirect costs. Large cohort studies have supported that failure of a first-line antidepressant treatment is observed in more than 60% of patients. In this case, several treatment strategies have been proposed by classical evidence-based guidelines from internationally recognized scientific societies, referring primarily on: I) the switch to another antidepressant of the same or different class; II) the combination with another antidepressant of complementary pharmacological profile; III) the addition of a wide range of pharmacological agents intending to potentiate the therapeutic effects of the ongoing antidepressant medication; IV) the association with appropriate psychological therapies; and, V) the use of non-invasive brain stimulation techniques. However, although based on the most recently available data and rigorous methodology, standard guidelines have the significant disadvantage of not covering a large variety of clinical conditions, while currently observed in everyday clinical practice. From these considerations, formalized recommendations by a large panel of French experts in the management of depressed patients have been developed under the shared sponsorship of the French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPBN) and the Fondation FondaMental. These French recommendations are presented in this special issue in order to provide relevant information about the treatment choices to make, depending particularly on the clinical response to previous treatment lines or the complexity of clinical situations (clinical features, specific populations, psychiatric comorbidities, etc.). Thus, the present approach will be especially helpful for the clinicians enabling to substantially facilitate and guide their clinical decision when confronted to difficult-to-treat forms of major depression in the daily clinical practice. This will be expected to significantly improve the poor prognosis of the treatment-resistant depression thereby lowering the clinical, functional and costly impact owing directly to the disease.

© L'Encéphale, Paris, 2017.

1. Introduction

Les troubles dépressifs représentent l'une des pathologies les plus fréquentes en psychiatrie. La prévalence vie entière de l'épisode dépressif caractérisé est en effet particulièrement élevée, avec des chiffres variant selon les études, entre 16,6 % aux États-Unis et 24,1 % en France [1,2]. Il s'agit également d'une pathologie très souvent comorbide puisqu'elle ne serait isolée que dans moins de 30 % des cas [3]. Les principales comorbidités psychiatriques sont ainsi représentées par les troubles anxieux et les abus et dépendances aux substances.

Le profil évolutif des troubles dépressifs est caractérisé par un fort risque de chronicité d'une part, et de récurrence après rémission (estimé jusqu'à 80 % à 5 ans) d'autre part [4,5]. La maladie dépressive impacte également de façon considérable le fonctionnement socioprofessionnel de l'individu, ainsi que sa qualité de vie, y compris après l'obtention de la rémission symptomatique [6]. Le coût lié à la maladie représente, quant à lui, un fardeau économique gigantesque, évalué à environ dix milliards de dollars par an aux États-Unis [7].

Par ailleurs, la résistance aux thérapeutiques antidépressives représente une problématique majeure dans la mesure où la rémission ne peut être obtenue que dans 35 à 40 % des cas après un premier traitement antidépresseur bien conduit [8]. L'accroissement constant du nombre de traitements antidépresseurs disponibles sur le marché, associé aux nombreuses possibilités thérapeutiques non-médicamenteuses (psychothérapies, techniques de neurostimulation), offrent un choix de plus en plus important au clinicien pour traiter la dépression.

De nombreuses recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées par différentes sociétés savantes à travers le monde [9-13]. Ces recommandations sont basées pour l'essentiel sur l'analyse et le classement en niveaux de preuve de la littérature scientifique, en positionnant les études randomisées, contrôlées et en double insu sur de larges échan-

tillons comme offrant le plus haut niveau de preuve. Malgré leur rigueur d'un point de vue méthodologique et scientifique, l'adaptabilité de ces recommandations en pratique clinique peut susciter des interrogations [14]. Les études de haut niveau de preuve font, en effet, référence à des populations sélectionnées, souvent indemnes de comorbidités et excluant des caractéristiques telles que l'âge avancé, un risque suicidaire élevé ou un niveau de résistance pharmacologique important, situations pourtant fréquentes en pratique clinique. De plus, les recommandations sont souvent hétérogènes, et les niveaux de preuve fréquemment limités, au-delà de la deuxième ligne de traitement. Ces caractéristiques justifient l'élaboration de nouvelles méthodes de recommandations, complémentaires à celles basées sur les preuves, plus proches de la pratique clinique quotidienne, et visant à répondre aux questions non résolues par les études randomisées et contrôlées jusque-là menées.

Les recommandations basées sur des consensus d'experts ou RFE constituent une méthode répondant à ces objectifs. Les indications de ce type de recommandations ont été définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010 [15]. Il s'agit de :

- l'absence ou insuffisance de littérature de fort niveau de preuve répondant spécifiquement aux questions posées ;
- la possibilité de décliner le thème en situations cliniques facilement identifiables (listes d'indications, de critères, etc.) ;
- l'existence d'une controverse avec nécessité d'appréhender par un groupe indépendant et de sélectionner parmi plusieurs alternatives, les situations dans lesquelles une pratique est jugée appropriée.

De par leurs caractéristiques, les troubles dépressifs résistants répondent à ces indications. C'est la raison pour laquelle un partenariat a été mené entre l'AFPBN et la fondation FondaMental, pour élaborer des RFE portant sur les troubles dépressifs résistants.

2. Méthode

La méthode employée pour l'élaboration des RFE a fait l'objet d'une publication française en 2010 [16]. Nous ne précisons ici que les points essentiels à la compréhension de la méthodologie employée.

2.1. Méthode de quantification

Plusieurs méthodologies ont été décrites pour quantifier les avis d'experts. La méthodologie choisie pour ces recommandations est celle du « Groupe nominal » ou panel, adaptée de la RAND/UCLA, et déjà utilisée dans les recommandations de ce type élaborées par l'AFPBN dans le cadre des troubles bipolaires et de l'utilisation des antipsychotiques d'action prolongée [17,18]. Cette méthode, à l'opposé de la méthode Delphi, qui vise à obtenir uniquement des points de concordance, permet aussi de mettre en exergue les points de discordance ou d'indécision entre les experts. La cotation individuelle des propositions de recommandations permet aux avis minoritaires de s'exprimer, de favoriser la communication et l'interactivité au sein du groupe et d'éviter l'effet de dominance d'un expert.

2.2. Organisation de la RFE

Le comité d'organisation de la RFE a été à l'origine du projet d'élaboration de recommandations françaises dans le cadre de la dépression dont ses formes résistantes. Il a constitué un comité scientifique en charge de sélectionner les experts, organiser leur coordination, mettre en place un calendrier de travail, et établir le thème et les principaux champs d'application à traiter. Les membres du comité scientifique ont été choisis par le comité d'organisation en fonction de leur implication auprès de l'AFPBN et de la fondation FondaMental, dans le champ de la dépression. Le comité scientifique est également en charge de la production d'une synthèse des avis des experts, de l'élaboration et de la diffusion des recommandations.

Le comité d'organisation a également nommé deux comités indépendants, chargés de garantir la rigueur méthodologique, concernant aussi bien la construction du questionnaire, pour l'un, que l'élaboration de la RFE, pour l'autre.

Comité d'organisation

- Pr Bruno AOUIZERATE (*Bordeaux*)
- Pr Philippe COURTET (*Montpellier*)
- Pr Emmanuel HAFFEN (*Besançon*)
- Pr Marion LEBOYER (*Créteil*)
- Pr Pierre-Michel LLORCA (*Clermont-Ferrand*)

Comité scientifique

- Coordonnateur : Dr Thomas CHARPEAUD (*Clermont-Ferrand*)
- Pr Bruno AOUIZERATE (*Bordeaux*)
- Pr Philippe COURTET (*Montpellier*)
- Pr Wissam EL-HAGE (*Tours*)
- Dr Jean-Baptiste GENTY (*Clermont-Ferrand*)
- Pr Emmanuel HAFFEN (*Besançon*)
- Pr Pierre-Michel LLORCA (*Clermont-Ferrand*)
- Dr Antoine YRONDI (*Toulouse*)

Comité scientifique indépendant en charge de la relecture du questionnaire

- Dr Raoul BELZEAUX (*Marseille*)
- Dr Bruno ETAIN (*Créteil*)
- Dr Pierre-Alexis GEOFFROY (*Paris*)
- Dr Émilie OLIÉ (*Montpellier*)

Comité scientifique indépendant en charge de la relecture des recommandations

- Pr Éric FAKRA (*Saint-Étienne*)
- Pr Philippe FOSSATI (*Paris*)
- Pr Frédéric ROUILLON (*Paris*)
- Pr Pierre THOMAS (*Lille*)

2.3. Élaboration de la RFE

2.3.1. Analyse et synthèse de la littérature – Élaboration d'un questionnaire

Le comité scientifique a eu en charge l'analyse et la synthèse de la littérature concernant la définition, l'évaluation et la prise en charge des troubles dépressifs résistants. À partir de cette démarche, un questionnaire comprenant 118 questions a été rédigé. Celui-ci a fait l'objet d'une relecture et d'une correction indépendantes. Le questionnaire couvrait trois domaines :

- I. **Évaluation de la résistance thérapeutique et des situations à risque de résistance** : questions 1 à 10.
- II. **Stratégies thérapeutiques** (pharmacologiques et psychothérapeutiques) : questions 11 à 89.
- III. **Populations/situations cliniques spécifiques** (sujet âgé, comorbidités anxieuses, addictives et troubles de la personnalité) : questions 90 à 118.

L'expert pouvait exprimer son niveau d'accord ou de désaccord pour chacune des questions. Les règles qui définissent, d'une part, le niveau d'accord (ou de désaccord), et, d'autre part, le degré de convergence des avis d'experts ont été prédéfinies. Chaque expert répond à chaque question à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 9 (0 signifie l'existence « d'un désaccord complet » ou d'une « absence totale de preuve » ou « d'une contre-indication formelle », et 9 celle « d'un accord complet », « d'une preuve formelle » ou « d'une indication formelle »).

Ainsi, par exemple, pour un traitement ou une stratégie thérapeutique proposée :

- **9 = Extrêmement approprié** : traitement ou stratégie thérapeutique de choix ;
- **7-8 = Habituellement approprié** : traitement ou stratégie thérapeutique de première ligne utilisé fréquemment ;
- **4-5-6 = Traitement ou stratégie thérapeutique de seconde intention, utilisé quelquefois** (en cas de préférence du patient ou de la famille, ou si le traitement de 1^{re} intention est inefficace, non disponible ou ne convient pas) ;
- **1-2-3 = Habituellement peu ou inapproprié** : traitement ou stratégie thérapeutique rarement utilisé ;
- **0 = Totalement inapproprié** : traitement ou stratégie thérapeutique jamais utilisé.
- **NA = Non applicable**, réponse possible lorsque la question ne correspond pas à la pratique.

2.3.2. Sélection des experts

Début 2015, le comité scientifique a sollicité 126 psychiatres en France, toutes modalités d'exercice confondues, pour participer à l'étude. Le comité scientifique a mandaté le réseau des Centres experts dépression résistante (CEDR) de la fondation FondaMental, pour présélectionner les experts potentiels, n'appartenant pas eux-mêmes au réseau des CEDR. Le comité scientifique a préalablement défini des critères de sélection des experts (Tableau 1).

Parmi les 91 praticiens ayant répondu favorablement, seuls ceux dont l'activité clinique était majoritairement consacrée à la prise en charge de la dépression unipolaire, et ayant une expérience dans les domaines de la recherche et de l'enseignement autour de la dépression résistante, ont ensuite été retenus pour participer en tant qu'experts à l'élaboration des recommandations.

Le questionnaire a ainsi été adressé à 57 experts au total, dont 36 (63 %) ont renvoyé un document dûment complété et analysable, entre avril 2015 et février 2016.

Tableau 1. Critères de sélection des experts.

Critères de sélection des experts

Chaque expert doit satisfaire les trois critères suivants.

• **Nombre d'années d'exercice ≥ 5 ans**

• **Nombre de patients pris en charge pour dépression unipolaire ≥ 30 /mois en moyenne ou représentant au moins 30 % de l'activité clinique en psychiatrie**

• **Participation à des projets de recherche et/ou publications et/ou participation en tant qu'orateur, sur la thématique de la dépression unipolaire, au cours des 5 dernières années**

2.4. Cotation et analyse des données

Les données collectées des 36 questionnaires reçus ont fait l'objet d'une double saisie, suivie d'un contrôle de qualité, sous la responsabilité de Mmes Sylvie Destouches et Sylvie Lancrenon de la société SYLIA-STAT. Pour chacune des questions ou propositions, les experts ont répondu à l'aide d'une échelle d'évaluation cotée de 0 à 9. Les réponses à chaque question ou proposition ont été présentées de manière quantitative : effectif, moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane, et qualitative.

L'analyse quantitative a été effectuée en excluant les réponses « Non applicable » (NA) et les données manquantes. Cette analyse est présentée de la manière suivante :

- **N Total** correspond au nombre d'experts ayant répondu à au moins une modalité de la question (la modalité NA étant considérée comme une réponse) ;
- **NA + DM** contient le nombre cumulé de réponses NA et de données manquantes/absence de réponse (*dans ce rapport, étant donné qu'aucune donnée manquante n'a été trouvée, la colonne correspond en fait au nombre de NA*) ;
- **N Ana.** correspond au nombre d'experts sur lesquels l'analyse quantitative de la question est effectuée.

L'interprétation des résultats a été effectuée par le comité scientifique selon les modalités définies ci-dessous (méthodologie adaptée de la RAND/UCLA). Les questions laissées sans réponse claire (absence de consensus ou aucune zone retenue ou bien problème de cohérence entre les résultats obtenus sur plusieurs questions) ont été plus particulièrement discutées, en tentant d'extraire une réponse consensuelle.

3. Définitions

- La zone de **1^{re} intention** est retenue si au moins 50 % des experts ayant répondu à au moins une question du paragraphe sont dans la zone [7 à 9] et moins de 20 % sont dans la zone [0].
- La zone de **2^e intention** est retenue si moins de 50 % des experts sont dans la zone [7 à 9], au moins 50 % des experts sont dans les zones cumulées [7-9] et [4 à 6] et moins de 20 % sont dans la zone [0].
- La zone de **3^e intention** est retenue si moins de 50 % des experts sont dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et moins de 20 % sont dans la zone [0].
- Dans tous les cas, si le pourcentage d'experts dans la zone [0] est supérieur ou égale à 20 % et strictement inférieure à 50 %, la question est laissée en attente.
- La zone de **contre-indication** ou de désaccord est retenue si au moins 50 % des experts sont dans la zone [0].
- Dans les cas particuliers suivants, les questions ont fait l'objet de discussion au sein du comité scientifique, et confrontées à l'analyse de la littérature existante :
 - si 50 % des experts sont dans la zone [7 à 9] et 50 % des experts sont dans la zone [4 à 6] ;
 - si 50 % des experts sont dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et 50 % des experts sont dans la zone [1 à 3] ;
 - pour tous les autres cas de figure.

3.1. Récapitulatif

Pourcentage d'experts dans les zones...				
[0]	[1 à 3]	[4 à 6]	[7 à 9]	
< 20 %	–	< 50 %	$\geq 50 %$	→ 1 ^{re} intention
< 20 %	< 50 %	$\geq 50 %$ (< 50 % dans la zone [7 à 9])		→ 2 ^e intention
< 20 %	–	< 50 %		→ 3 ^e intention
$\geq 50 %$	–	–	–	→ Contre-indication
–	–	50 %	50 %	→ Discussion au sein du comité scientifique
–	50 %	50 %		
Autres cas de figure				

3.2. Lexique et définitions

Définitions

(Selon l'American College of Neuropsychopharmacology) [19,20]

- **La réponse** au traitement est définie comme la réduction des symptômes dépressifs à un degré cliniquement significatif dans les suites de l'initiation du traitement. Elle est le plus souvent définie à partir du pourcentage de réduction du score initial obtenu à l'échelle de dépression de Hamilton ou à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (*Hamilton Rating Scale for Depression* [HRSD-17] et *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* [MADRS]). Les patients « répondeurs » sont ceux dont le score à l'échelle a diminué d'au moins 50 % après 6 à 8 semaines de traitement.
- **La rémission complète** est définie par l'absence durable (plus de 2 semaines) de symptômes ou la présence de quelques symptômes minimes : 1 à 2 symptômes de faible intensité au maximum. Les scores obtenus à l'échelle de dépression d'Hamilton ou de Montgomery et Asberg sont régulièrement utilisés pour définir la rémission. On parle de rémission complète pour un score à la HRSD-17 ≤ 7 ou à la MADRS ≤ 10 pendant une période d'au moins 2 semaines.
- **La rémission partielle** est définie par la présence de 2 à 4 des symptômes parmi les 9 critères définissant l'épisode dépressif caractérisé. Pour les essais cliniques, la rémission partielle est définie par un score à la HRSD-17 entre 8 et 14. Les symptômes qui persistent chez ces patients sont des symptômes dits *résiduels*.
- **La rechute et la récurrence** se réfèrent au retour des symptômes satisfaisant aux critères de l'épisode dépressif caractérisé. La rechute a lieu après que la rémission est attribuée, et avant la guérison de l'épisode. La récurrence se déroule une fois la guérison attribuée.
- **La chronicisation** : un épisode dépressif caractérisé chronique correspond à un épisode dont la durée est supérieure à 2 ans.

Lexique des médicaments antidépresseurs

- **ISRS** : *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine*
Citalopram (SEROPRAM®), escitalopram (SEROPLEX®), fluoxétine (PROZAC®), fluvoxamine (FLOXYFRAL®), paroxétine (DEROXAT®, DIVARIUS®), sertraline (ZOLOFT®)
- **IRSNA** : *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline*
Duloxétine (CYMBALTA®), milnacipran (IXEL®), venlafaxine (EFFEXOR®)
- **Imipraminiques**
Amitriptyline (LAROXYL®), amoxapine (DEFANYL®), clomipramine (ANAFRANIL®), dosulépine (PROTHIADEN®), doxépine (QUITAXON®), imipramine (TOFRANIL®), maprotiline (LUDIOMIL®), trimipramine (SURMONTIL®)
- **Antagonistes α_2**
Miansérine, mirtazapine (NORSET®)
- **IMAO** : *Inhibiteur de la monoamine oxydase non-sélectif et irréversible*
Iproniazide (MARSILID®)
- **IMAO** : *Inhibiteur de la monoamine oxydase sélectif A et réversible*
Moclobémide (MOCLAMINE®)
- **Autres** :
Agomélatine (VALDOXAN®), bupropion (ZYBAN®)*, tianeptine (STABLON®)

* Le bupropion (ZYBAN®) n'est indiqué que dans le traitement du sevrage tabagique en France, et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de l'épisode dépressif caractérisé.

4. Description des experts

Trente-six experts ont rempli le questionnaire. Ils sont âgés en moyenne de 48 ans \pm 8,56 [36-66], et ont obtenu leur thèse d'exercice en moyenne depuis 17,6 ans \pm 8,54 [5-40]. Le nombre total d'années de pratique clinique est représenté dans la figure n° 1.

Les lieux d'exercice sont uniques pour 55 % des experts, et majoritairement représentés par le cabinet de ville et l'hôpital (ou centre médico-psychologique [CMP]) (Fig. 2).

Plus de 25 % de l'activité des experts est consacrée à la clinique pour 97 % d'entre eux, à la formation ou l'enseignement pour 16,8 % d'entre eux, et à la recherche pour 11,1 % d'entre eux (Fig. 3). Parmi les 36 experts interrogés, 86,1 % ont participé à des projets de recherche dont quasiment les trois quarts, sur

le thème de la dépression unipolaire (Fig. 4). Plus de 55 % des experts ont participé à des publications scientifiques dans le champ de la dépression unipolaire et plus d'un tiers sont intervenus en tant qu'orateurs dans des congrès nationaux sur cette thématique (Fig. 5 et 6). Enfin, dans le cadre de la prise en charge des troubles dépressifs résistants, le comité scientifique a jugé nécessaire de connaître le niveau d'expérience des experts sélectionnés concernant les techniques de stimulation cérébrale. La majorité des experts bénéficie d'une expérience, soit en tant que prescripteurs, soit en tant que praticiens utilisant eux-mêmes ces techniques, ne serait-ce que pour l'électroconvulsivothérapie et la stimulation magnétique transcrânienne répétée, qui sont les plus couramment utilisées (Fig. 7).

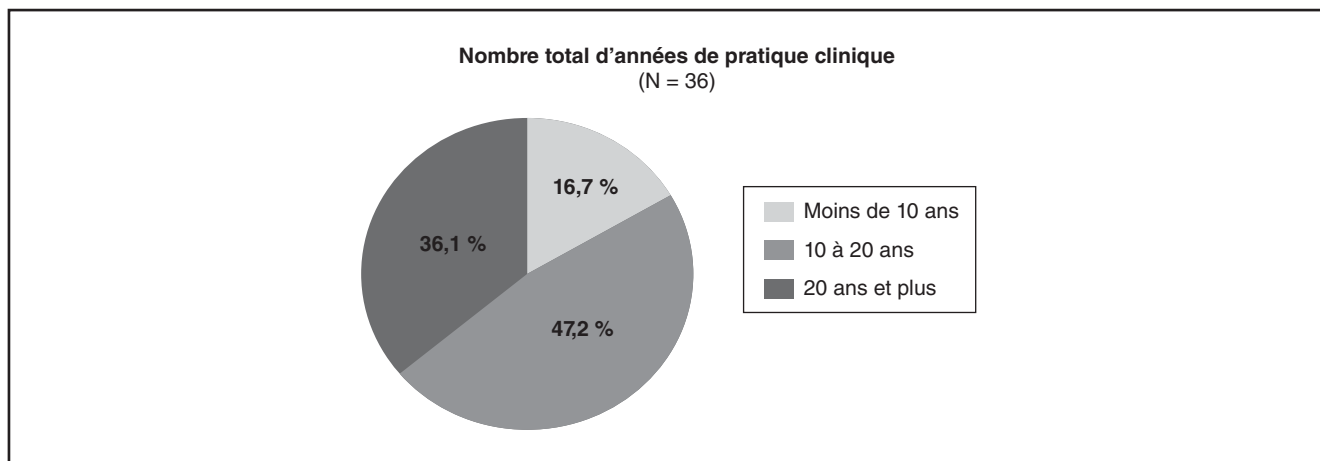


Figure 1. Répartition du nombre total d'années de pratique clinique des experts.

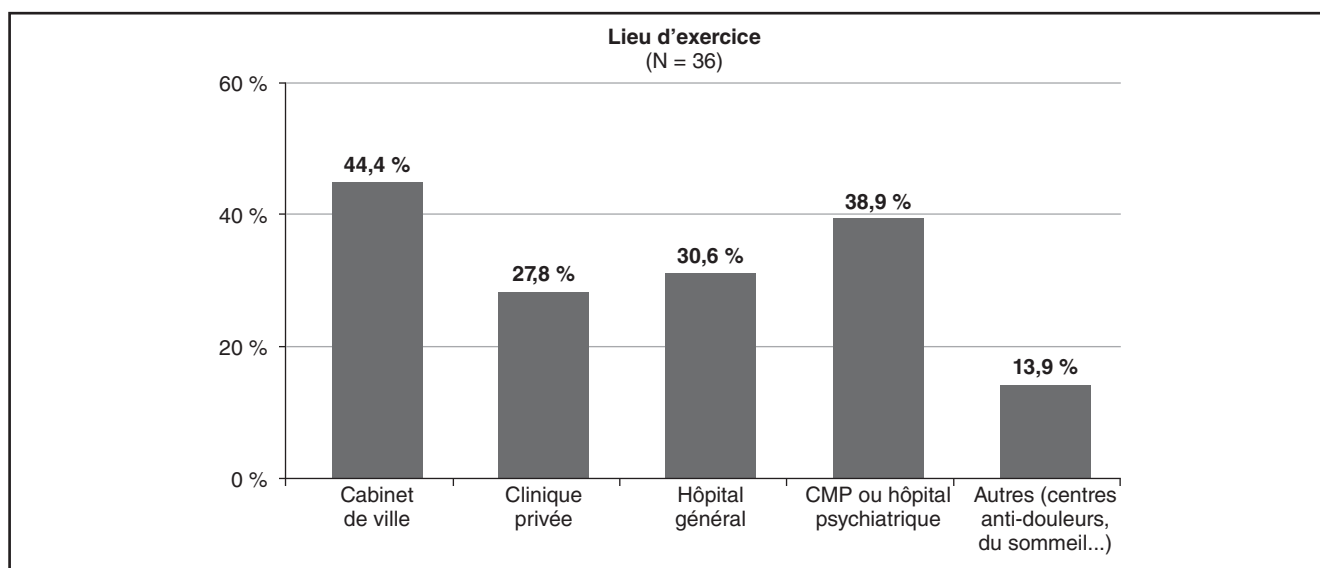


Figure 2. Lieux d'exercice des experts.

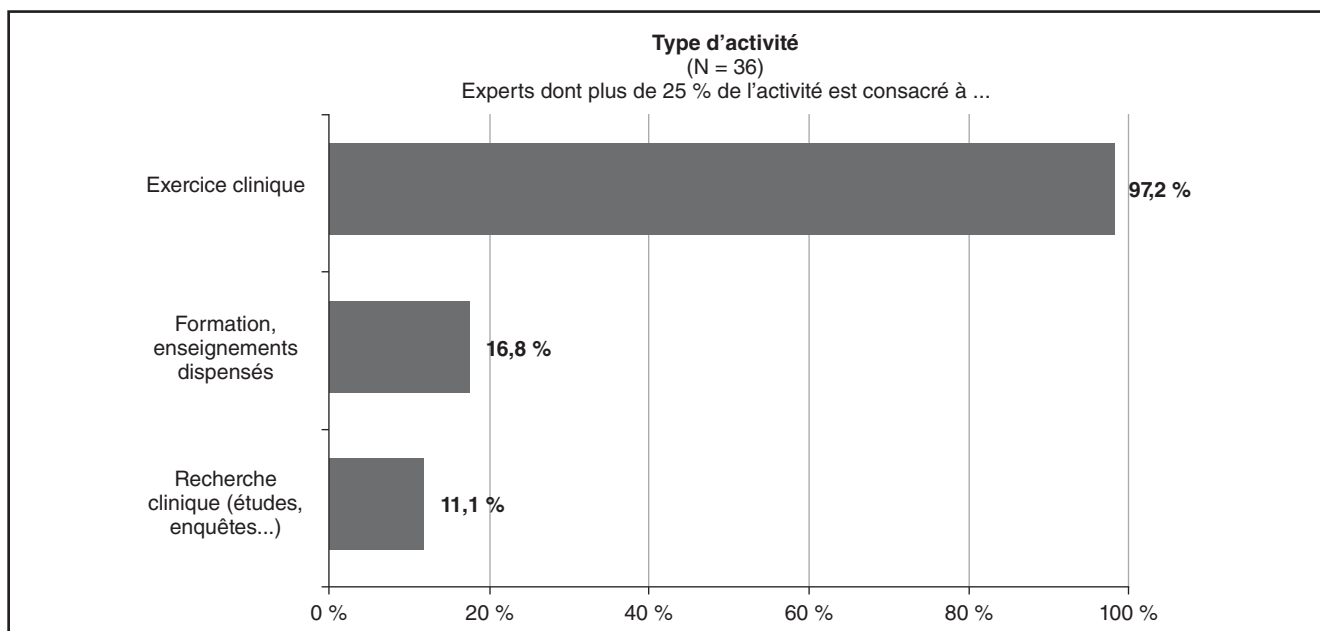


Figure 3. Répartition des activités des experts.

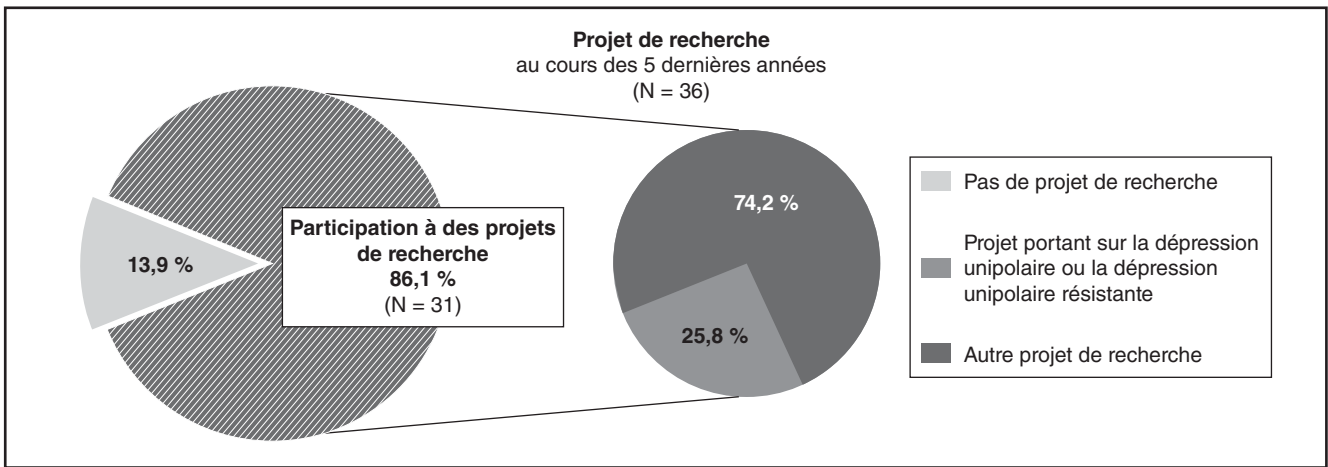


Figure 4. Pourcentage des experts ayant participé à des projets de recherche.

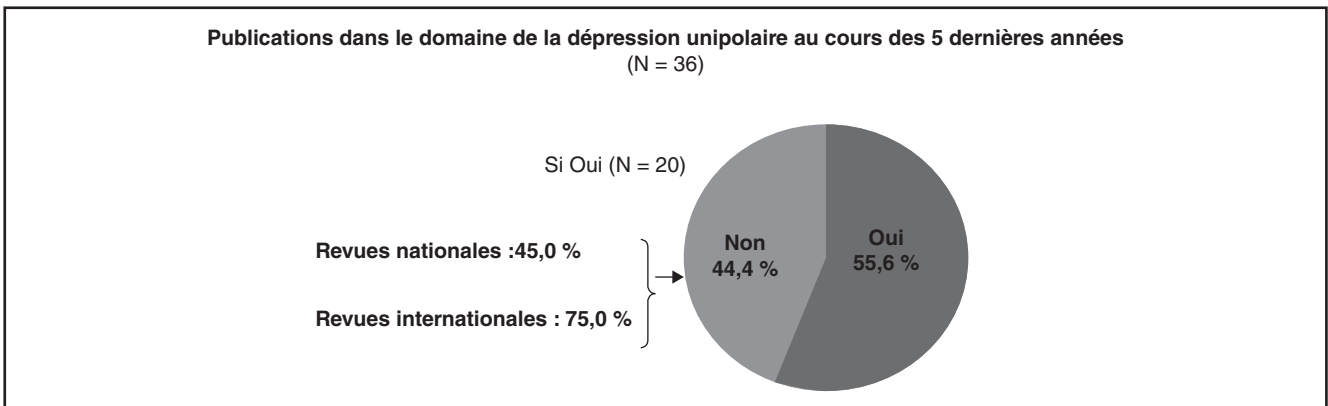


Figure 5. Pourcentage des experts ayant participé à des publications scientifiques.

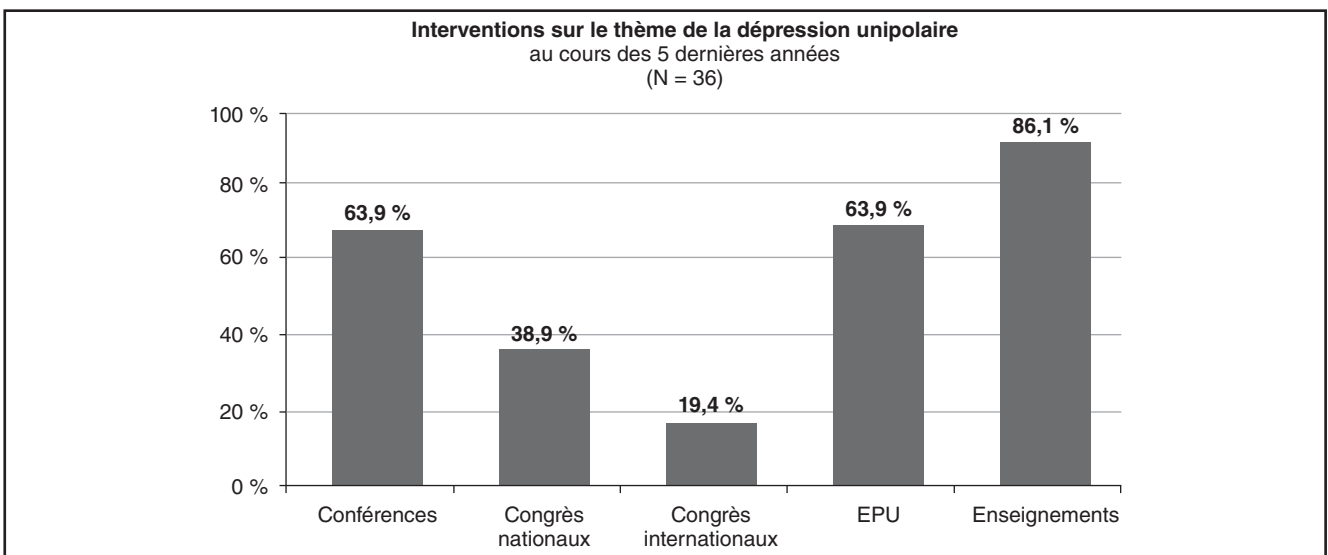


Figure 6. Pourcentage des experts ayant réalisé des interventions sur le thème de la dépression unipolaire.

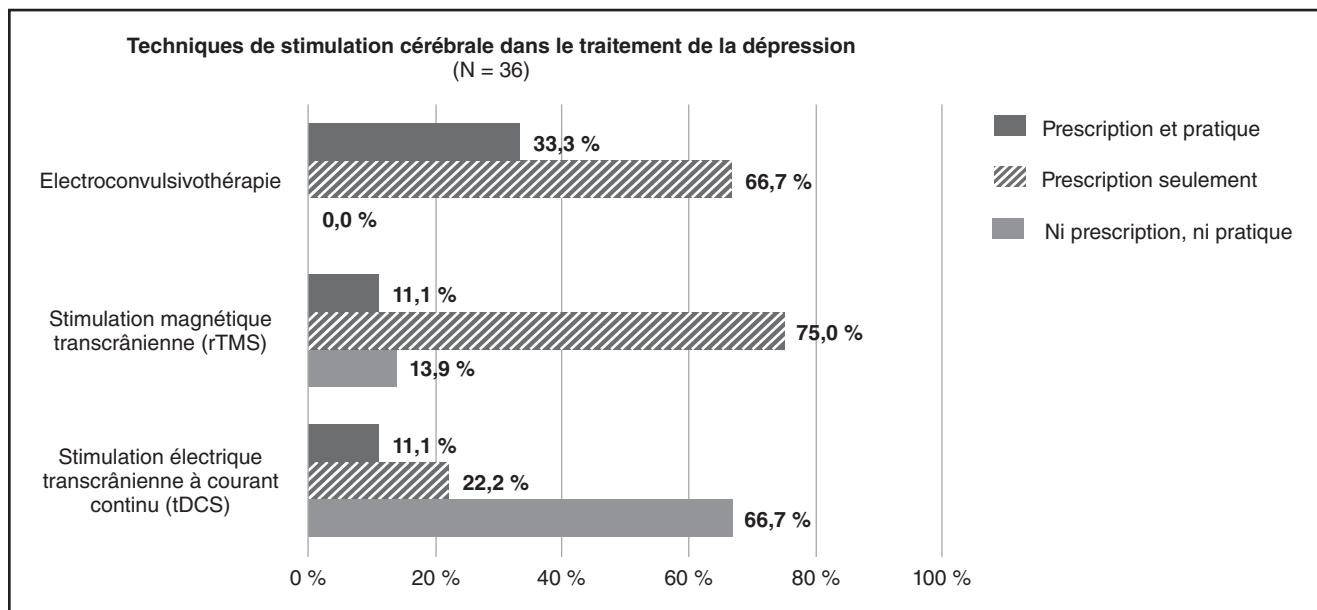


Figure 7. Expérience des experts concernant les principales techniques de stimulation cérébrale.

5. Recommandations générales

5.1. Règles de lecture de la RFE – Définitions

Seuls les traitements disponibles en France au 1^{er} janvier 2015 ont été pris en compte lors de la construction du questionnaire.

- Chaque recommandation proposée dans la RFE est issue d'un consensus des experts, selon les règles précédemment décrites.
- Les propositions retenues en 1^{re} intention sont écrites en gras.
- Les stratégies thérapeutiques sont organisées en « ligne de traitement » (de la 1^{re} à la 6^e), et pour chaque ligne, deux niveaux de recommandations sont proposés : la 1^{re} et la 2^e intention.

- L'optimisation posologique correspond à l'augmentation de la posologie du traitement jusqu'à la dose maximale tolérée, recommandée par le résumé des caractéristiques du produit.
- La potentialisation correspond à l'utilisation d'un médicament non-antidépresseur, à visée synergique, en association à un médicament antidépresseur, sur une période de temps donnée.
- L'association correspond à la prescription de deux médicaments antidépresseurs d'action pharmacologique complémentaire sur une période de temps donnée.
- Les différentes stratégies thérapeutiques en fonction des lignes successives de traitement sont représentées dans des tableaux (Figs. 10 à 16). L'organigramme ci-dessous permet une lecture optimisée de la RFE (Fig. 8).

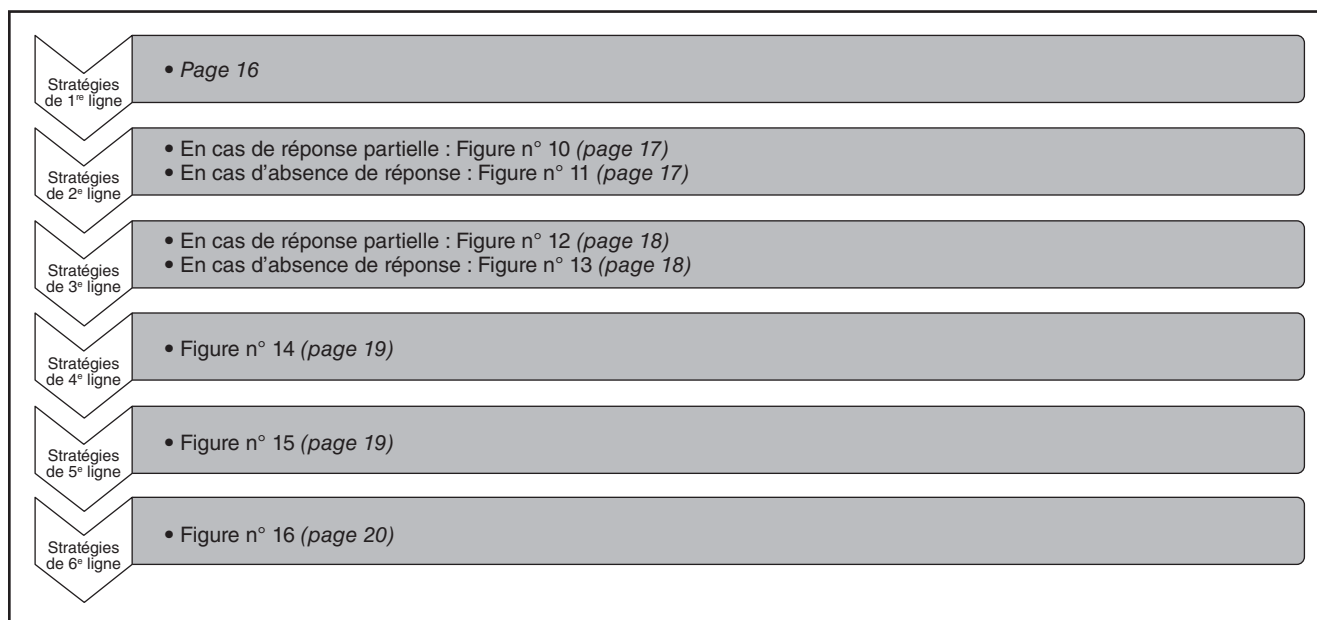


Figure 8. Plan de l'organisation des stratégies thérapeutiques de la RFE.

5.2. Définition des troubles dépressifs résistants et des situations à risque de résistance

La définition de la dépression résistante retenue est l'échec d'au moins deux traitements pharmacologiques bien conduits. La durée optimale minimale de traitement antidépresseur, une fois la dose cible obtenue, recommandée est de 4 à 6 semaines.

Un antécédent d'épisode dépressif résistant est considéré comme la principale caractéristique prédictive d'un risque de résistance. Il doit toujours être pris en compte. Les autres caractéristiques potentiellement prédictives d'un risque de résistance sont :

- la présence d'une comorbidité addictive ;
- la présence d'une comorbidité anxieuse ;
- la présence d'un trouble de la personnalité ;
- et la présence d'une comorbidité organique non psychiatrique chronique.

La durée de l'épisode sans traitement, l'âge précoce ou tardif de survenue, la sévérité de l'épisode, et sa survenue en période périménopausique sont associés à un risque accru de résistance.

Les caractères « réactionnels » ou « endogènes », ne sont pas considérés par les experts comme prédictifs de résistance au traitement.

L'existence d'une comorbidité neurodégénérative, neurovasculaire ou auto-immune est toujours considérée comme susceptible de nuire à l'amélioration clinique.

Les maladies coronariennes, métaboliques, endocriniennes, pulmonaires, néoplasiques et la maladie migraineuse sont éventuellement susceptibles de nuire à l'amélioration clinique.

Parmi les traitements médicamenteux susceptibles de nuire à l'amélioration clinique d'un épisode dépressif, seul le traitement par interféron doit toujours être considéré comme un facteur de risque. Les traitements par corticoïdes, antipsychotiques de première génération, et l'isotrétinoïne doivent être considérés avec attention.

Aucun consensus n'a pu être dégagé entre les experts concernant le risque associé aux antipsychotiques de seconde génération, au valproate, à la carbamazépine, à la gabapentine et au topiramate.

5.3. Évaluation des épisodes dépressifs résistants

Pour l'évaluation d'un épisode dépressif caractérisé, sont recommandées les utilisations systématiques :

- d'une échelle d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation de la sévérité dépressive ;
- d'un questionnaire à la recherche d'antécédents d'hypomanie ;
- d'une échelle d'évaluation du risque suicidaire.

Un diagramme de l'humeur, un entretien diagnostique structuré, et un questionnaire spécifique explorant un trouble anxieux peuvent également être utilisés de façon non-systématique.

On doit réaliser systématiquement devant un épisode dépressif caractérisé résistant à au moins deux médicaments antidépresseurs successifs :

- un bilan biologique standard (numération formule sanguine [NFS], ionogramme sanguin, bilans des fonctions rénale et hépatique) ;
- un bilan métabolique (glycémie, cholestérol, triglycérides) ;
- un dosage de l'hormone thyroïdienne ultrasensible (TSHus) ;
- un dosage plasmatique des concentrations de psychotropes, si applicable ;
- un électrocardiogramme (ECG) ;
- une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale.

De manière non-systématique, peuvent également être réalisés, en fonction des situations (et des possibilités) :

- un phénotypage des enzymes du métabolisme hépatique des médicaments antidépresseurs ;
- une analyse toxicologique sanguine et/ou urinaire ;
- un dosage des hormones sexuelles ;
- un enregistrement polysomnographique du sommeil ;
- un dosage du cortisol plasmatique ;
- un dosage de la vitamine D ;
- un dosage de la *C-Reactive Protein* (CRP) ;
- un dosage des *Carbohydrate Deficient Transferrin* (CDT) ;
- un électroencéphalogramme (EEG).

En cas de prescription d'un médicament antidépresseur, il est nécessaire de surveiller systématiquement : la pression artérielle, le périmètre abdominal et le poids, le risque de suicide, le risque de virage de l'humeur et le bilan métabolique (glycémie, cholestérol, triglycérides). En fonction des cas, l'ECG, l'hémogramme, le bilan des fonctions rénale et hépatique, l'ionogramme sanguin peuvent également être surveillés.

5.4. Principes généraux de prise en charge

5.4.1. Indications d'hospitalisation

L'hospitalisation est recommandée systématiquement en cas :

- de risque suicidaire élevé ;
- de présence de symptômes psychotiques ;
- d'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère ;
- de résistance à trois lignes de traitements médicamenteux ;
- de nécessité d'un traitement par ECT.

Les autres situations qui n'exigent pas une hospitalisation de façon systématique sont les suivantes :

- risque de mauvaise observance au traitement ;
- résistance à deux lignes de traitements médicamenteux ;
- existence d'une comorbidité organique non-psychiatrique sévère ;
- existence d'une comorbidité psychiatrique ;
- absence de soutien familial ;
- mauvaise tolérance du traitement médicamenteux ;
- nécessité d'un sevrage en benzodiazépines ;
- nécessité d'un traitement par IMAO irréversible, stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ou *Transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS).

La nécessité d'un traitement imipraminique, par lithium, pramipexole ou antipsychotique de seconde génération n'est pas considérée comme une indication d'hospitalisation.

5.4.2. Traitements adjuvants au traitement antidépresseur

En cas de symptômes anxieux, l'utilisation d'un traitement adjuvant, de type hydroxyzine ou benzodiazépine est recommandée systématiquement. L'utilisation de la prégabaline, de la buspirone ou d'un autre antidépresseur de classe pharmacologique différente est possible dans cette indication.

L'utilisation d'un autre antidépresseur de même classe pharmacologique n'est, par contre, pas recommandée.

En cas de troubles du sommeil, l'utilisation d'un hypnotique de type zolpidem ou zopiclone est toujours recommandée. L'utilisation de l'hydroxyzine, d'une benzodiazépine ou d'un autre antidépresseur de classe pharmacologique différente est considérée comme des options possibles.

En cas de risque de passage à l'acte auto-agressif, aucun consensus d'expert n'a été établi concernant l'utilisation d'un traitement adjuvant au traitement antidépresseur. Les experts proposent, cependant, comme options possibles : l'hydroxyzine, une benzodiazépine, un antipsychotique de seconde génération ou le lithium.

5.4.3. Médicaments à action antidépressive

Sont considérés comme médicaments à action antidépressive :

- les antidépresseurs ISRS ;
- les antidépresseurs IRSNA ;
- les antidépresseurs imipraminiques ;
- les antidépresseurs antagonistes α_2 ;
- l'agomélatine ;
- la tianeptine ;
- les IMAO non-sélectifs et irréversibles.

Les molécules suivantes peuvent être considérées comme ayant une action antidépressive :

- en monothérapie : le bupropion, les IMAO-A sélectifs et réversibles, et la quétiapine ;
- en association à un médicament antidépresseur : le lithium, la lamotrigine, et les autres antipsychotiques de seconde génération.

Seules quelques caractéristiques cliniques sont considérées comme orientant vers la prescription d'une classe spécifique d'antidépresseur, afin d'obtenir une meilleure efficacité. Il s'agit :

- d'une anhédonie importante, une aboulie importante, un ralentissement psychomoteur important, ou une fatigue importante, pour les IRSNA ;
- d'un amaigrissement important, ou de troubles du sommeil importants, pour les antagonistes α_2 ;
- d'une douleur morale importante pour les imipraminiques.

Les experts ont été interrogés sur les profils de tolérance des différentes molécules antidépressives. Les résultats sont représentés dans la figure suivante (Fig. 9).

5.4.4. Durée minimale de traitement antidépresseur

La durée minimale recommandée de traitement antidépresseur est de 6 mois, une fois la rémission clinique obtenue. Une durée de prescription plus longue est recommandée dans les situations suivantes :

- antécédent d'au moins deux épisodes dépressifs caractérisés antérieurs ;
- présence de symptômes psychotiques ;
- présence d'un risque suicidaire élevé ;
- résistance à au moins une ligne de traitement bien conduite ;
- présence d'un délai long avant rémission ;
- antécédent de rechute après un arrêt de traitement antidépresseur ;
- présence d'une comorbidité psychiatrique.

5.4.5. Stratégies de changement de médicament antidépresseur

Définitions :

- **Changement concomitant** : décroissance progressive de la posologie de la molécule initiale, en parallèle d'une augmentation progressive de la posologie de la nouvelle molécule.
- **Changement par chevauchement** : maintien du traitement initial à dose efficace, pendant la durée d'augmentation progressive de la posologie de la nouvelle molécule, puis décroissance progressive de la posologie du traitement initial.
- **Changement séquentiel** : décroissance progressive jusqu'à l'arrêt de la molécule initiale, avant introduction de la nouvelle molécule.

La réalisation d'un changement concomitant en cas de stratégie de changement de traitement antidépresseur est recommandée, sauf lorsque la molécule initiale ou la nouvelle molécule est un IMAO non-sélectif et irréversible.

Dans ce cas, la stratégie de changement séquentiel est recommandée, avec une période de *wash-out* (absence de traitement) au préalable.

La stratégie de changement de molécule antidépressive est recommandée dans les seules indications suivantes :

- absence totale de réponse au traitement initial, bien conduit sur une durée de 2 semaines ;
- mauvaise tolérance du traitement initial.

En 1^{re} intention, les changements « interclasses », c'est-à-dire le changement de classe pharmacologique, sont recommandés. Les différentes molécules proposées en fonction du traitement initial sont représentées dans le tableau suivant (Tableau 2).

5.4.6. Stratégies d'association de médicaments antidépresseurs

La stratégie d'association de médicaments antidépresseurs est recommandée dans une seule indication : la réponse partielle au traitement initial, bien conduit après une durée de 4 à 6 semaines.

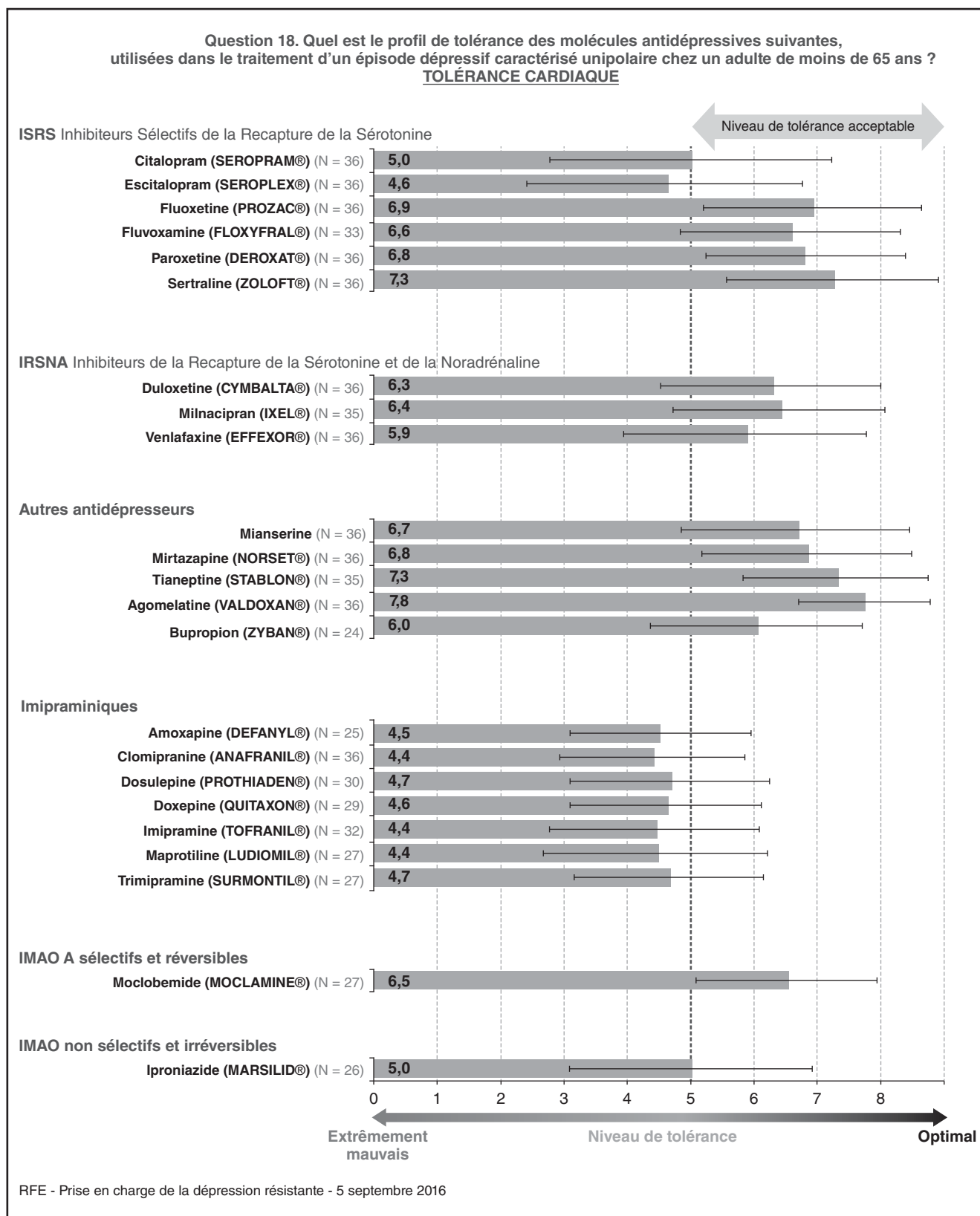


Figure 9. Profil de tolérance (écarts-types compris) des différentes molécules antidépresseives d'après les experts interrogés. (Données supplémentaires disponibles sur le site)

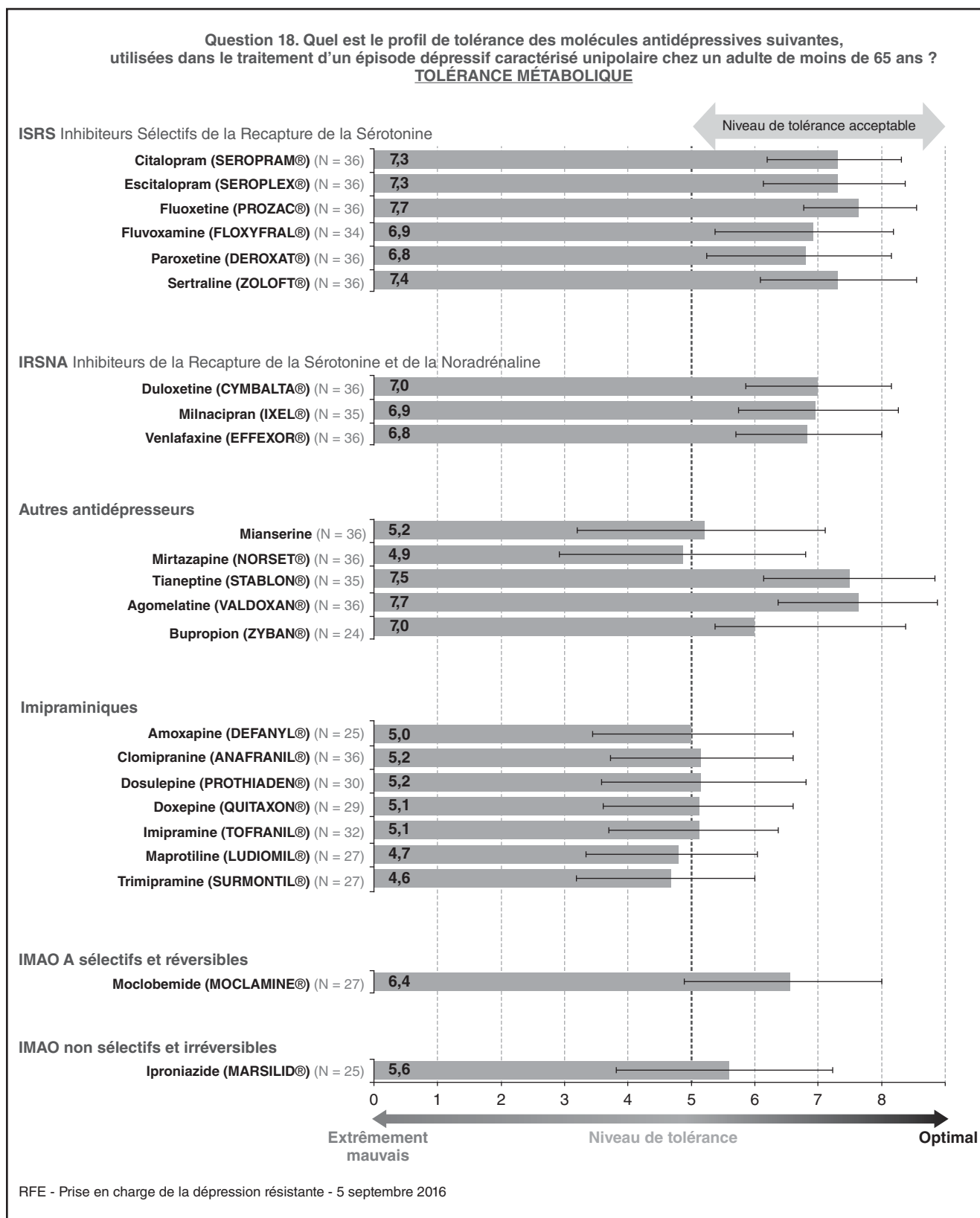


Figure 9. Profil de tolérance (écarts-types compris) des différentes molécules antidépresseuses d'après les experts interrogés. (Données supplémentaires disponibles sur le site)

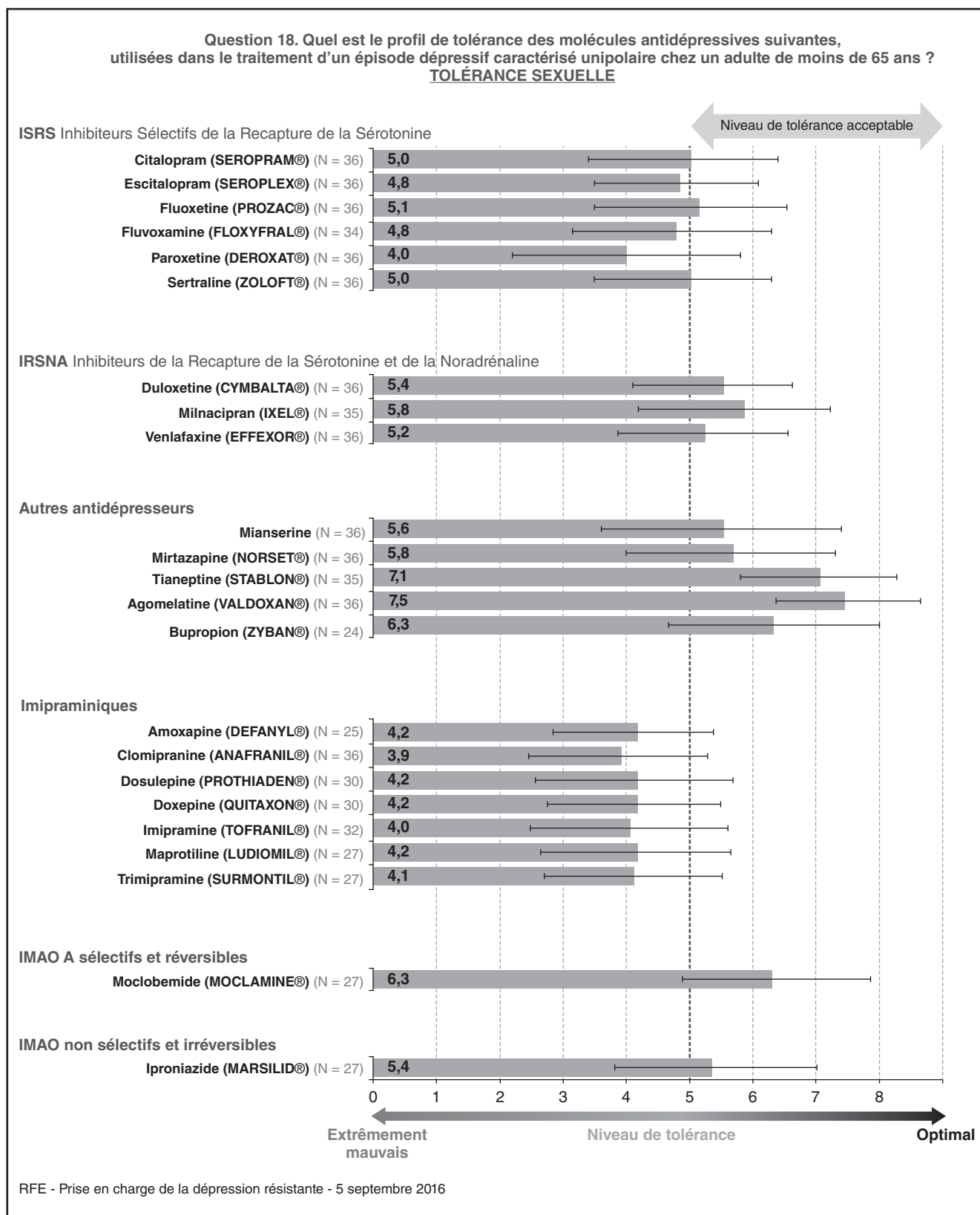


Figure 9. Profil de tolérance (écarts-types compris) des différentes molécules antidépresseuses d'après les experts interrogés. (Données supplémentaires disponibles sur le site)

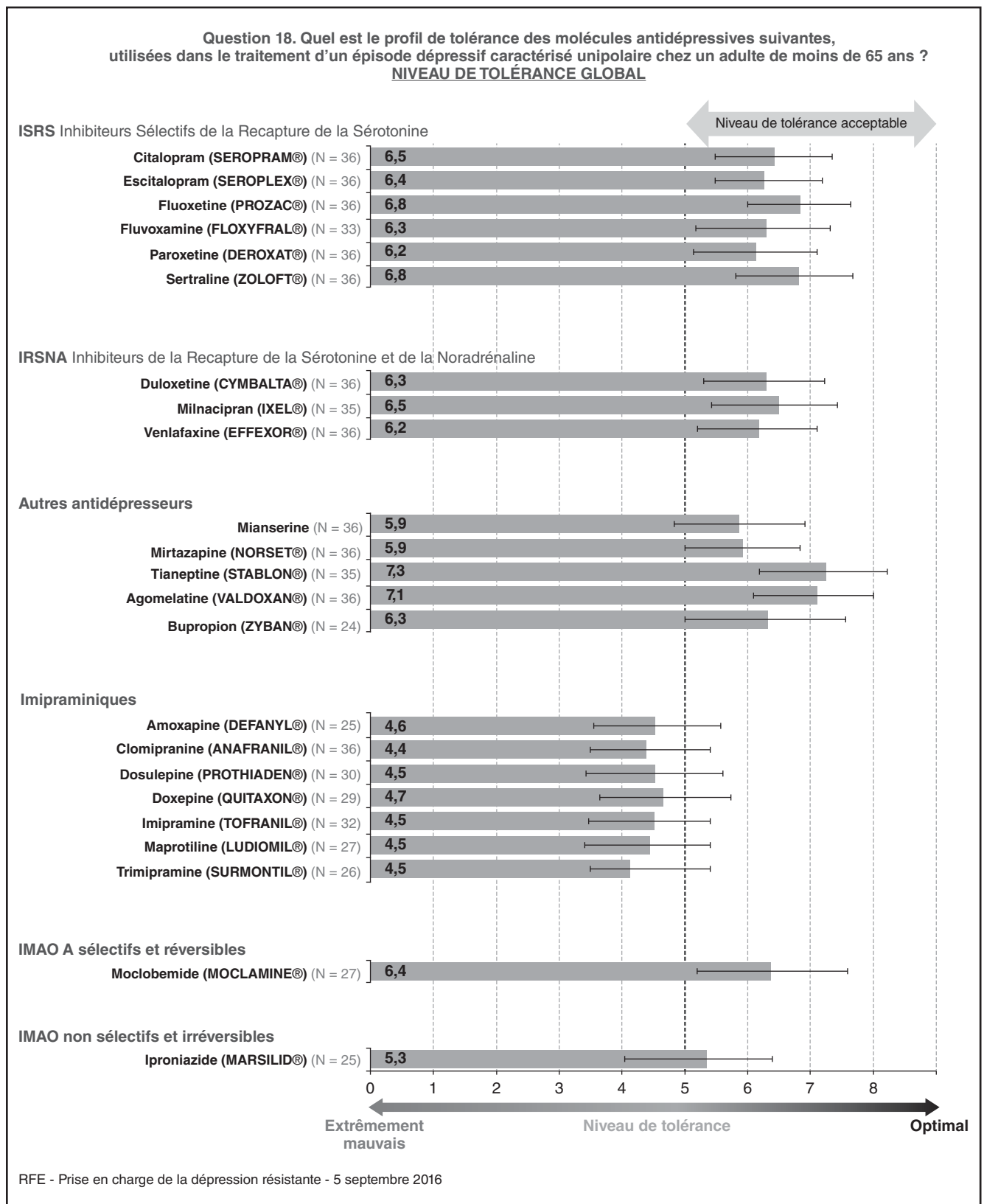


Figure 9. Profil de tolérance (écarts-types compris) des différentes molécules antidépresseuses d'après les experts interrogés. (Données supplémentaires disponibles sur le site)

Tableau 2. Médicaments recommandés en cas de changement de traitement antidépresseur.

Médicament initial	Médicament de 2 ^e ligne recommandé par les experts	
	En 1 ^{re} intention	En 2 ^e intention
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> • Duloxétine • Venlafaxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Autre ISRS • Milnacipran • Antagoniste $\alpha 2$ • Agomélatine • Clomipramine
IRSNA	<ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram • Sertraline 	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram • Fluoxétine • Fluvoxamine • Paroxétine • Autre IRSNA • Agomélatine • Antagoniste $\alpha 2$ • Clomipramine • Imipramine
Imipraminique	<ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram • Duloxétine • Venlafaxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram • Fluoxétine • Fluvoxamine • Paroxétine • Sertraline • Milnacipran • Antagoniste $\alpha 2$ • Autre imipraminique • Iproniazide
Antagoniste $\alpha 2$ *	<ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram • Fluoxétine • Paroxétine • Sertraline • Duloxétine • Venlafaxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram • Fluvoxamine • Milnacipran • Agomélatine • Clomipramine

* Le changement vers un autre antagoniste $\alpha 2$ en cas d'échec à un premier traitement de cette classe pharmacologique n'est pas recommandé.

Les seules stratégies d'association de médicaments antidépresseurs recommandées en 1^{re} intention sont :

- ISRS + antagoniste $\alpha 2$;
- IRSNA + antagoniste $\alpha 2$;
- imipraminique + antagoniste $\alpha 2$.

La posologie cible recommandée est :

- 30 mg/jour pour la mirtazapine ;
- 30 à 60 mg/jour pour la miansérine.

Les associations ISRS ou IRSNA ou imipraminique avec l'agomélatine sont possibles en 2^e intention.

Le maintien de l'association des médicaments antidépresseurs est recommandé pour une durée de 6 mois, une fois la rémission clinique obtenue. Une durée de 1 an n'est pas justifiée en dehors de circonstances spécifiques.

5.5. Stratégies de potentialisation du traitement antidépresseur

La stratégie de potentialisation du traitement antidépresseur est recommandée dans une seule indication : la réponse partielle au traitement initial, bien conduit après une durée de 4 à 6 semaines.

Les molécules devant être utilisées à visée potentialisatrice du traitement antidépresseur sont le lithium

et la quétiapine. L'utilisation de l'aripiprazole est possible en 2^e intention, tout comme l'hormone thyroïdienne T3 (Tableau 3). Dans cette indication, l'utilisation des anti-convulsivants (exception faite de la lamotrigine, possible également en 2^e intention), et des autres antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) n'est pas recommandée.

L'utilisation de l'hormone thyroïdienne T3 à visée potentialisatrice du médicament antidépresseur est recommandée en cas de prescription d'un IRSNA ou d'un imipraminique, et éventuellement en cas d'ISRS ou d'un antagoniste $\alpha 2$. Aucun consensus n'a pu être établi concernant la posologie cible de l'hormone thyroïdienne T3, mais une tendance numérique est en faveur de l'intervalle 25-50 $\mu\text{g}/\text{jour}$. En cas de prescription d'hormone thyroïdienne T3 à visée potentialisatrice du traitement antidépresseur, le bilan préthérapeutique suivant est recommandé :

- examen clinique ;
- ECG ;
- dosage de la TSHus.

En l'absence de consensus des experts, le dosage cible de la TSH retenu en cas de prescription de T3 est compris entre 0,1 et 1,0 mUI/L.

Tableau 3. Molécules recommandées par les experts dans l'indication de potentialisation du traitement antidépresseur.

Molécules potentialisatrices du traitement antidépresseur	Posologie cible (Concentration plasmatique cible dans le cas du lithium)
En 1^{re} intention	
• Lithium	0,5 à 0,8 mmol/L*
• Quétiapine	50 à 150 mg/jour**
En 2^e intention	
• Aripiprazole	2,5 à 10 mg/jour***
• Hormone thyroïdienne T3	25 à 50 µg/jour****
• Lamotrigine	200 à 400 mg/jour

* : Une concentration plasmatique inférieure à 0,4 mmol/L est contre-indiquée dans cette indication.
 ** : Une posologie supérieure à 300 mg/jour est contre-indiquée dans cette indication.
 *** : Une posologie supérieure à 15 mg/jour est contre-indiquée dans cette indication.
 **** : Tendances numériques (absence de consensus).

5.5.1. Stratégies de prévention de la rechute dépressive

L'utilisation d'un traitement préventif de la rechute dépressive est recommandée dès le premier épisode dépressif, et un traitement préventif de la récurrence dépressive à partir du troisième épisode dépressif caractérisé. La présence de symptômes résiduels doit orienter vers la prescription d'un traitement préventif de la récurrence dépressive dès un premier épisode dépressif caractérisé.

Les stratégies considérées comme toujours efficaces pour prévenir la récurrence dépressive sont, d'une part, l'ECT de maintenance et d'autre part, la lithiothérapie, en association à un médicament antidépresseur. Les experts proposent en 2^e intention, la lamotrigine et la quétiapine.

Une fois la rémission clinique obtenue, les experts recommandent :

- d'évaluer régulièrement l'observance au traitement ;
- d'évaluer régulièrement l'insertion et le fonctionnement social du patient ;
- d'évaluer régulièrement la qualité de vie ;
- de rechercher la prise éventuelle de toxiques.

La promotion d'une activité physique régulière et les conseils de bonne hygiène alimentaire peuvent être réalisés en tant que stratégies complémentaires à la prévention de la récurrence dépressive.

6. Organisation des séquences thérapeutiques

6.1. Stratégies de 1^{re} ligne

Afin de préciser les orientations thérapeutiques en 1^{re} ligne en cas d'épisode dépressif caractérisé chez l'adulte de moins de 65 ans, deux critères de choix ont été proposés aux experts : l'intensité de l'épisode et la présence d'une forme clinique particulière.

Selon l'intensité de l'épisode, les recommandations sont :

- **L'utilisation des ISRS ou des IRSNA en 1^{re} intention, sans distinction des molécules entre elles, quelle que soit l'intensité de l'épisode.**
- En cas d'intensité sévère, les psychothérapies sont recommandées uniquement en association avec un médicament antidépresseur, alors que les psychothérapies peuvent être utilisées en monothérapie en cas d'intensité légère à modérée.
- L'utilisation des antidépresseurs imipraminiques, antagonistes α_2 et de l'agomélatine est possible, seulement en 2^e intention, et en cas d'intensité sévère.

Selon les formes cliniques, les recommandations sont :

- **En cas d'anhédonie marquée : IRSNA.** L'utilisation des imipraminiques, des antagonistes α_2 ou de l'agomélatine est possible en 2^e intention.
- **En cas de ralentissement psychomoteur marqué : IRSNA.** L'utilisation des ISRS, des imipraminiques ou des antagonistes α_2 est possible en 2^e intention.
- **En cas de troubles du sommeil marqués (de type insomnie) : ISRS, IRSNA, antagonistes α_2 ou agomélatine.** L'utilisation des imipraminiques est possible en 2^e intention.
- **En cas de caractéristiques atypiques (hyperphagie/hypersomnie) : ISRS ou IRSNA.** L'utilisation des imipraminiques ou de l'agomélatine est possible en 2^e intention.
- **En cas de caractéristiques psychotiques : IRSNA en monothérapie ou IRSNA en association avec un AP2G.** L'utilisation des ISRS ou des imipraminiques ou des antagonistes α_2 , en monothérapie ou en association avec un AP2G, est possible en 2^e intention.
- **En cas de caractéristiques anxieuses : ISRS, IRSNA ou antagoniste α_2 .** L'utilisation des imipraminiques est possible en 2^e intention.
- **En cas de risque suicidaire élevé : ISRS, IRSNA ou antagoniste α_2 .** L'utilisation des imipraminiques ou de la potentialisation par lithium ou par AP2G est possible en 2^e intention.

Aucune caractéristique clinique n'oriente d'emblée vers les stratégies d'association de médicaments antidépresseurs en 1^{re} ligne.

6.2. Stratégies de 2^e ligne

En cas d'échec d'un traitement de 1^{re} ligne (réponse partielle ou absence de réponse), l'optimisation posologique du traitement initial est toujours recommandée en priorité.

- **En cas de réponse partielle au traitement de 1^{re} ligne (après 4 à 6 semaines), la stratégie d'association avec un antagoniste α_2 est recommandée quelle que soit la molécule initiale** (sauf si le traitement initial est la miansérine ou la mirtazapine).
- **En cas d'absence de réponse au traitement de 1^{re} ligne (après 2 semaines), les experts recommandent en priorité le changement de molécule antidépressive.** Les stratégies d'association de traitement antidépresseur ne sont, dans ce cas, pas recommandées en 1^{re} intention.

Les stratégies recommandées en 2^e ligne, en fonction du traitement initial, sont représentées dans les figures suivantes (Fig. 10 et 11).

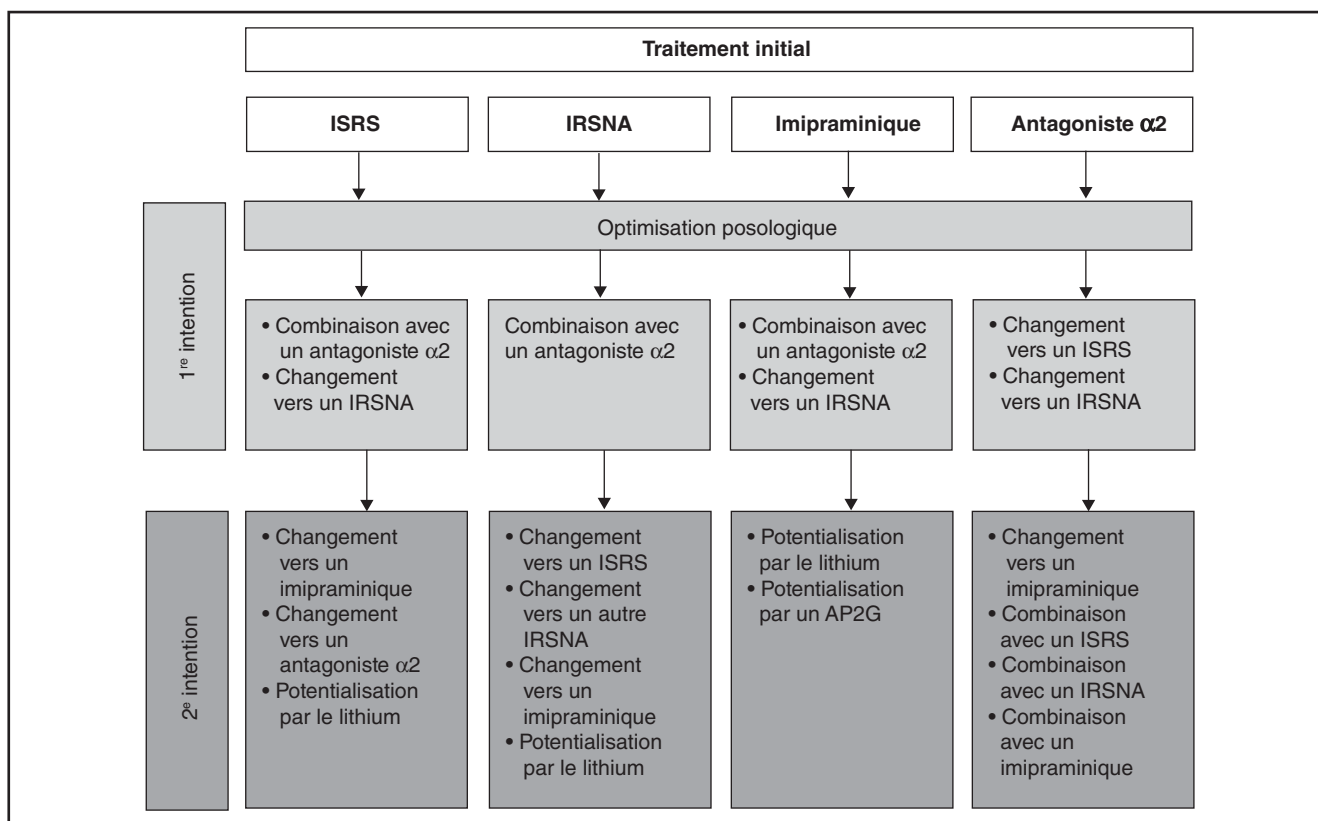


Figure 10. Stratégies de 2^e ligne en cas de réponse partielle au traitement initial.

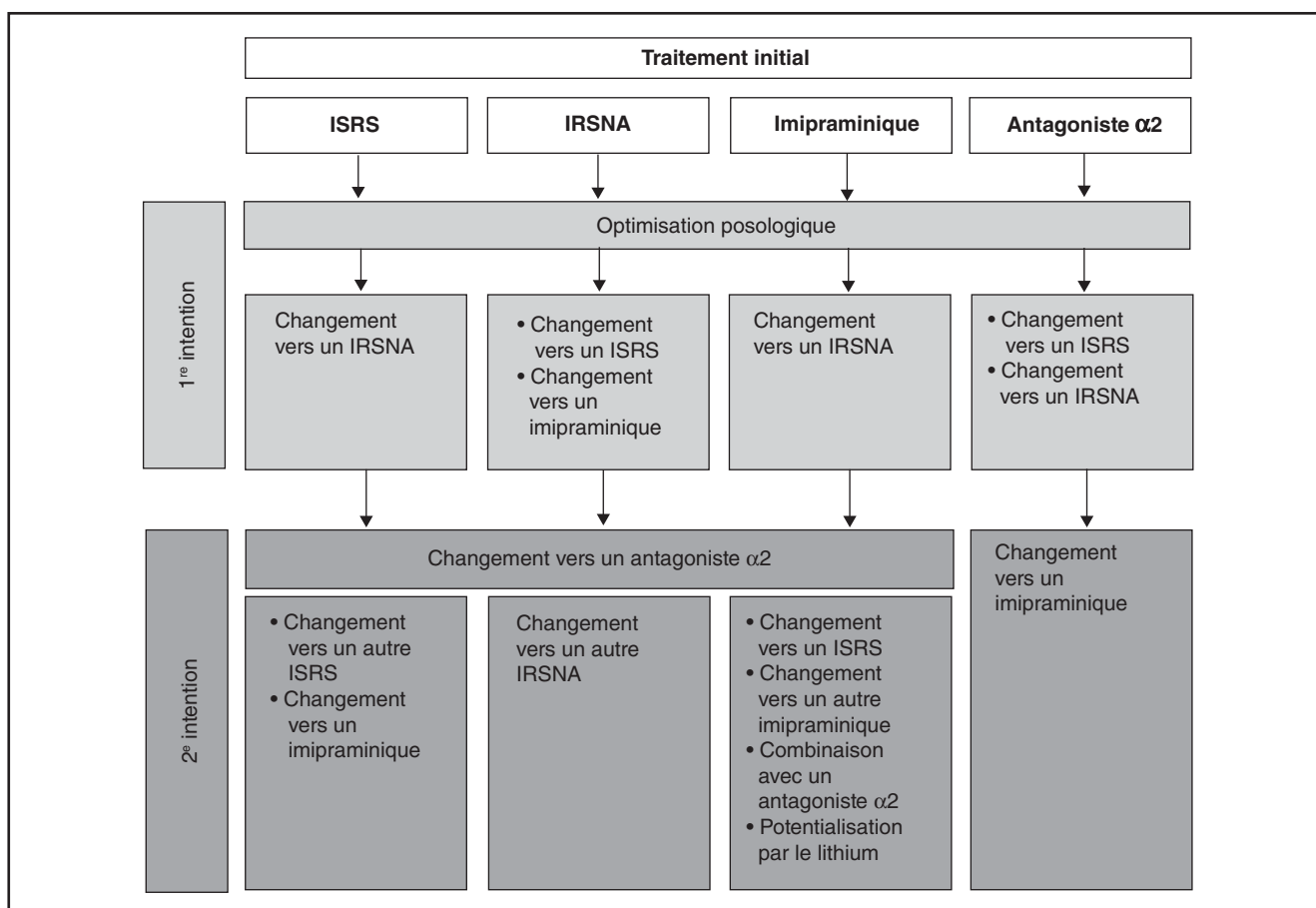


Figure 11. Stratégies de 2^e ligne en cas d'absence de réponse au traitement initial.

6.3. Stratégies de 3^e ligne

Les stratégies recommandées en 3^e ligne sont représentées dans les figures suivantes (Fig. 12 et 13).

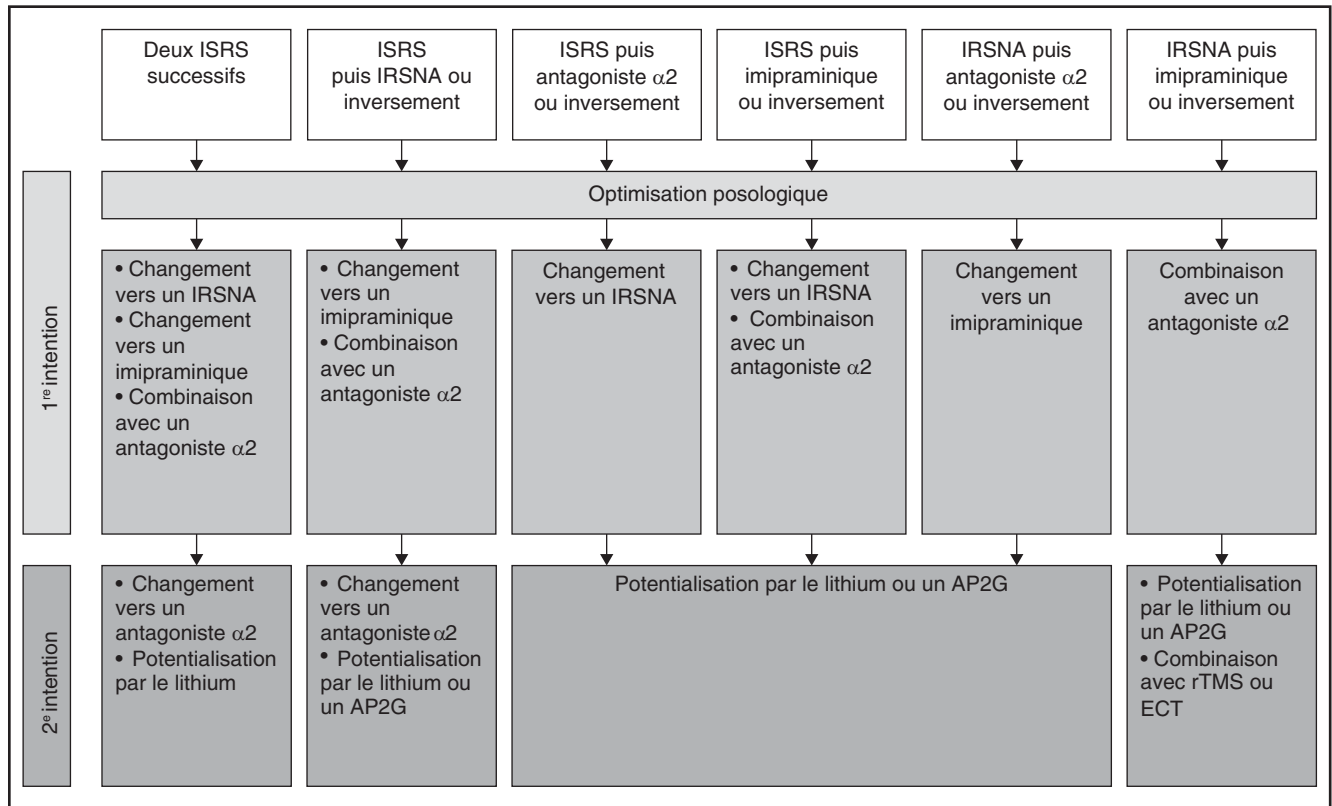


Figure 12. Stratégies de 3^e ligne en cas de réponse partielle au traitement de 2^e ligne.

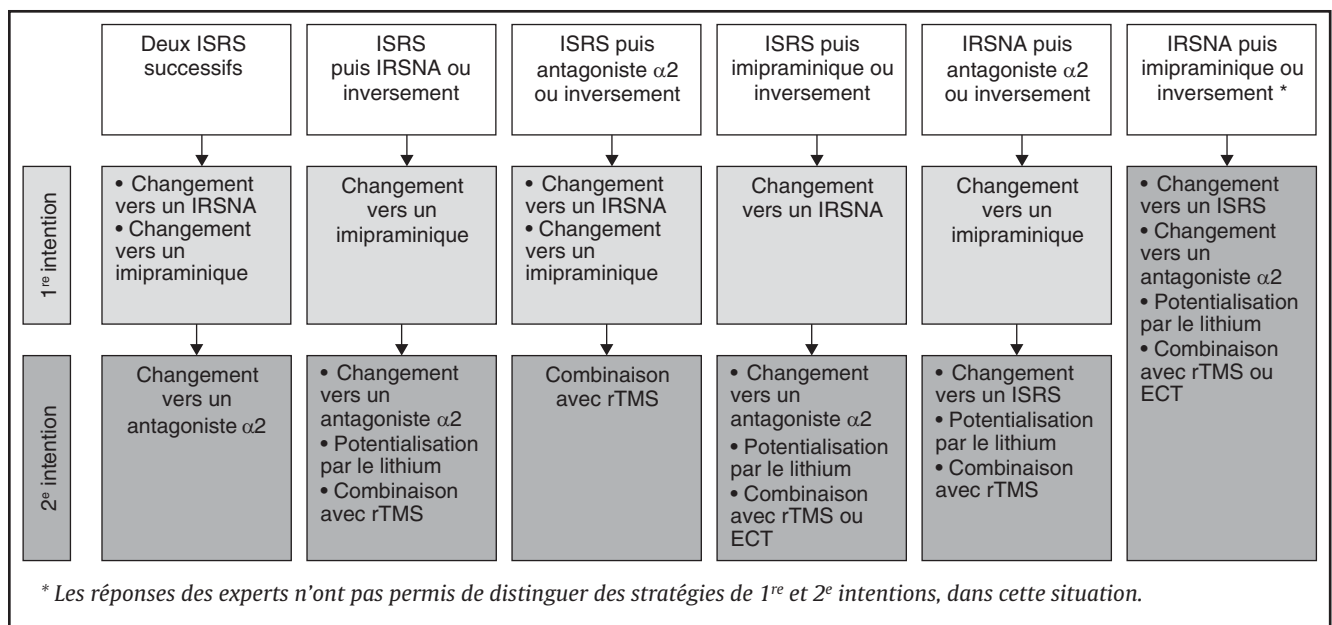


Figure 13. Stratégies de 3^e ligne en cas d'absence de réponse au traitement de 2^e ligne.

6.4. Stratégies de 4^e et 5^e lignes

Les stratégies recommandées dans les situations de 4^e et 5^e lignes sont représentées dans les figures suivantes (Fig. 14 et 15).

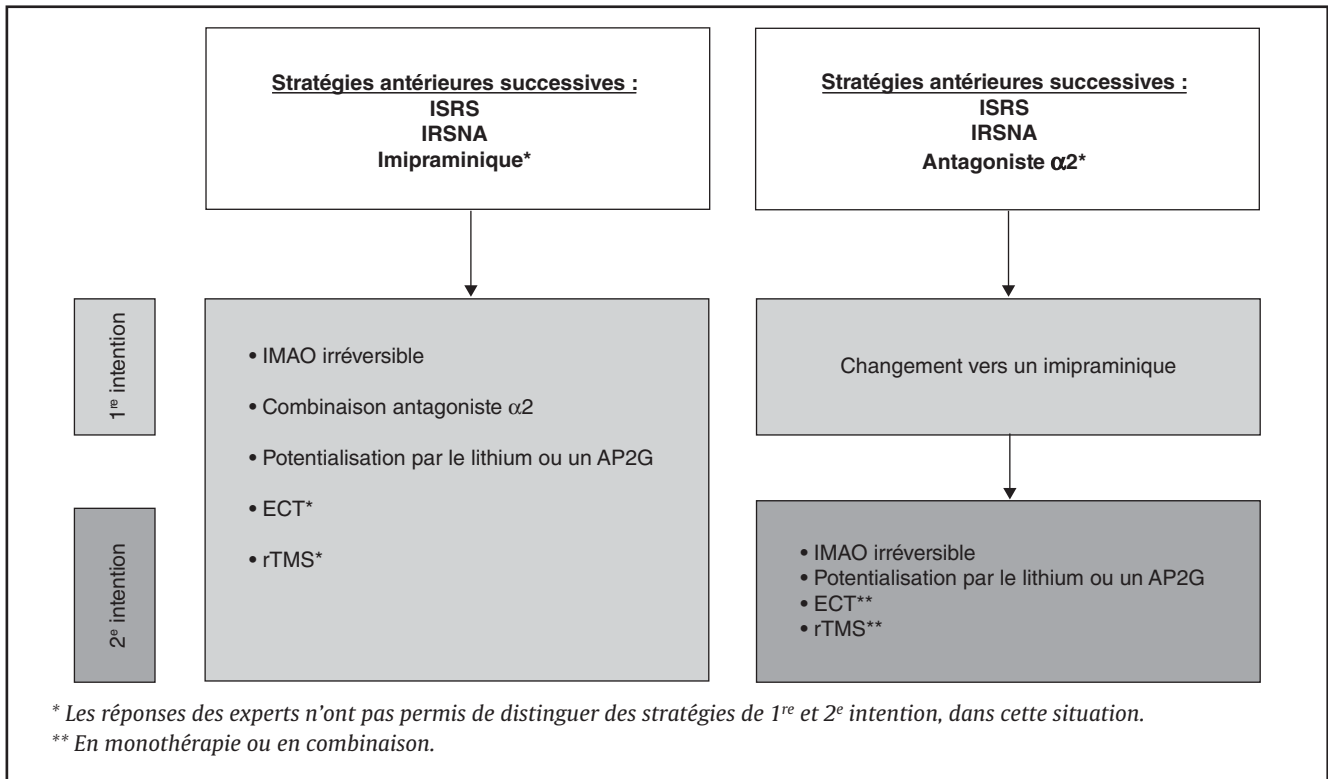


Figure 14. Stratégies de 4^e ligne proposées par les experts.

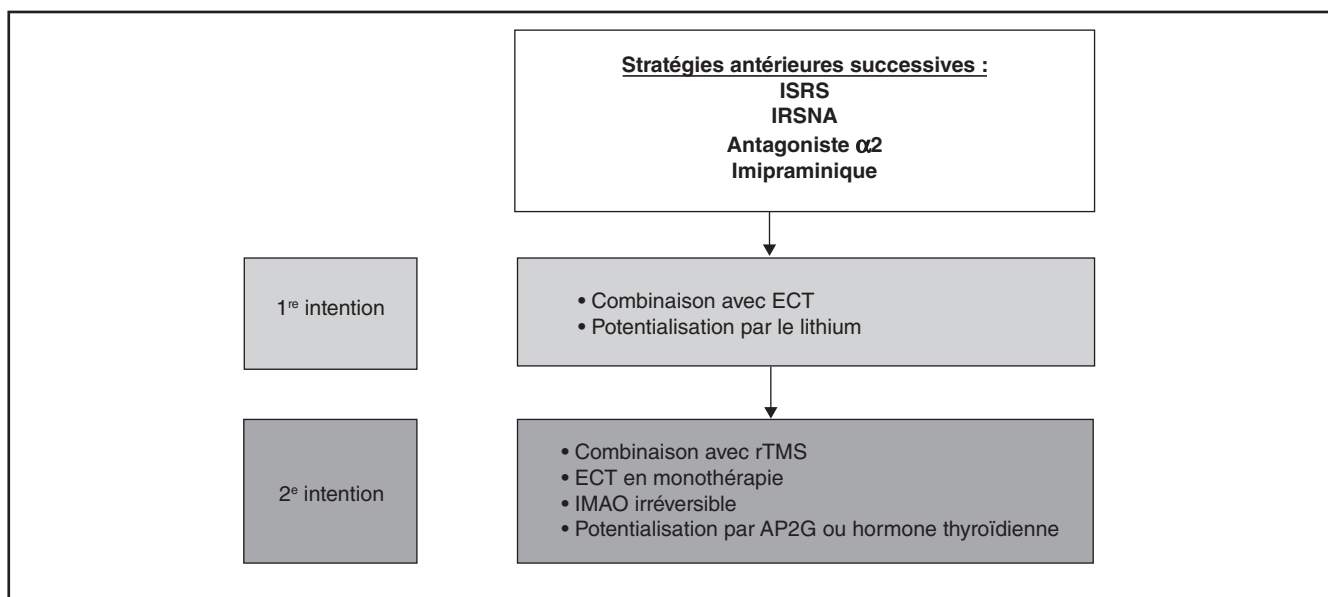


Figure 15. Stratégies de 5^e ligne recommandées par les experts.

6.5. Stratégies en cas d'ultrarésistante (à partir de la 6^e ligne)

Les stratégies recommandées à partir de la 6^e ligne sont représentées dans la figure suivante (Fig. 16).

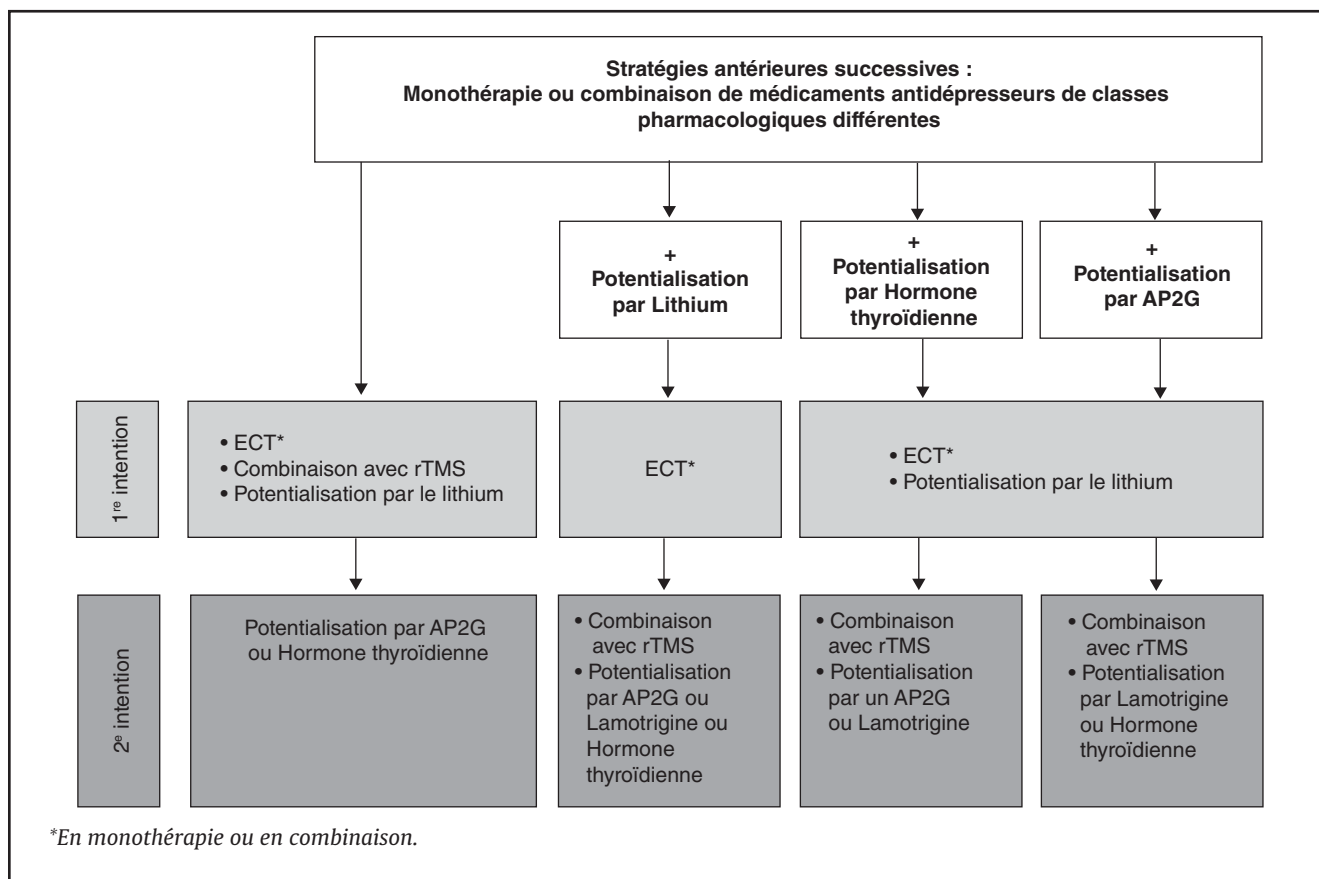


Figure 16. Stratégies recommandées à partir de la 6^e ligne de traitement.

7. Populations spécifiques

7.1. Comorbidités psychiatriques

7.1.1. Comorbidités addictives

Lors d'un premier épisode dépressif caractérisé avec comorbidité addictive sévère avec substance, sont recommandés :

- le recours à une hospitalisation ;
- ou un suivi rapproché en consultation (au moins hebdomadaire) ;
- la réalisation d'un ECG avant toute administration de traitement ;
- l'instauration d'un traitement substitutif aux opiacés en cas de dépendance.

De manière plus spécifique en cas d'addiction sévère à l'alcool, sont également à envisager en 1^{re} intention :

- une surveillance biologique rapprochée (NFS, ionogramme sanguin, fonctions rénale et hépatique) ;
- un traitement du syndrome de sevrage physique en association au traitement antidépresseur ;

- un traitement antidépresseur après réévaluation thymique, une fois la prise en charge même du syndrome de sevrage physique terminée.

Les stratégies thérapeutiques recommandées pour le traitement de l'épisode dépressif en fonction de la comorbidité addictive sont représentées dans le tableau suivant (Tableau 5).

7.1.2. Troubles anxieux

Lors d'un premier épisode dépressif caractérisé comorbide à un trouble anxieux, sont recommandés :

- le traitement des deux troubles doit toujours être concomitant ;
- la prise en charge doit être réalisée dans la mesure du possible par le même thérapeute, incluant obligatoirement une psychothérapie cognitivo-comportementale et un suivi plus rapproché.

Les stratégies thérapeutiques recommandées pour le traitement de l'épisode dépressif en fonction du trouble anxieux, sont représentées dans le tableau suivant (Tableau 6).

Tableau 4. Précautions alimentaires et de coprescription avec les IMAO irréversibles.

<p>Les IMAO irréversibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seul l'iproniazide (MARSILID®) est disponible en France. • Leur utilisation n'est jamais recommandée avant la 4^e ligne de traitement. • L'introduction de ces molécules nécessite un changement de type séquentiel (<i>décroissance progressive jusqu'à l'arrêt de la molécule initiale, avant introduction de la nouvelle molécule</i>), avec une période de <i>wash-out</i> de durée variable en fonction de la demi-vie d'élimination de la molécule initiale : de 3 à 7 jours pour la plupart des antidépresseurs à 5 semaines pour la fluoxétine. Le changement d'un IMAO irréversible vers un autre médicament antidépresseur impose également une période de <i>wash-out</i> de 2 semaines. • Les IMAO irréversibles répondent à des précautions strictes d'emploi (régime alimentaire) et à des modalités de surveillance (tensionnelle et du bilan hépatique). <p>Médicaments contre-indiqués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les antidépresseurs (à l'exception de l'agomélatine) • Triptans • Morphine et dérivés de la morphine et de la codéine, tramadol • Médicaments anti-hypotenseurs • Méthylphénidate, éphédrine
<p>Aliments à éviter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Boissons alcoolisées : porto, vin rouge, vin blanc, bière, whisky et liqueurs. • Légumes : épinard, choucroute, fève des marais. • Fromages : tous sauf fromages blancs. • Poissons (fumés ou marinés, hareng, anchois) et fruits de mer (crevettes). • Extraits protéiniques : cubes de bouillon, oxo-levures et extraits de levure. • Viandes : saucisson, salami, foie, abats, rognons, corned-beef.
<p>Aliments à consommer modérément</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chocolat • Framboises • Avocats • Café • Fruits secs : cacahuètes, noix de coco

Tableau 5. Stratégies thérapeutiques en fonction de la comorbidité addictive.

Comorbidité	1 ^{re} intention	2 ^e intention	Contre-indication
Addiction sévère avec produit (hors alcool et nicotine)	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS, • IRSNA • Antagoniste α_2 <p>• Traitement concomitant de l'épisode dépressif et de la maladie addictive</p> <p>• Prise en charge impliquant une équipe d'addictologie, des groupes de psychoéducation ou une psychothérapie centrée sur la prévention de la rechute addictive</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imipraminique • Agomélatine 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • IMAO non-sélectifs et irréversibles • AP1G • Combinaison d'antidépresseurs • Anticonvulsivant
Addiction sévère à l'alcool	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA • Antagoniste α_2 • Psychothérapie structurée 		<ul style="list-style-type: none"> • Disulfirame • Tianeptine • Bupropion • IMAO non-sélectifs et irréversibles • Traitement de l'épisode dépressif seul
Tabagisme actif	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA • Antagonistes α_2 • Psychothérapie structurée <p>• Traitement concomitant de l'épisode dépressif et du sevrage tabagique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imipraminique • Bupropion • Agomélatine 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • IMAO non-sélectifs et irréversibles

Tableau 6. Stratégies thérapeutiques en fonction du trouble anxieux.

Comorbidité	1 ^{re} intention	2 ^e intention	Contre-indication
Trouble obsessionnel compulsif	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA • Psychothérapie en association 	<ul style="list-style-type: none"> • Imipraminique • Antagonistes $\alpha 2$ • Combinaison de deux antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes • Potentialisation par un AP2G 	<ul style="list-style-type: none"> • IMAO non-sélectif et irréversible • Tianeptine • Agomélatine • Bupropion • Anticonvulsivant • AP1G
Trouble panique		<ul style="list-style-type: none"> • Imipraminique • Antagonistes $\alpha 2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Combinaison d'antidépresseurs • Anticonvulsivant • AP1G • AP2G
Trouble anxiété sociale			
Trouble anxiété généralisée			
Trouble de stress posttraumatique			

7.1.3. Troubles de la personnalité

Lors d'un premier épisode dépressif caractérisé comorbide à un trouble de la personnalité connu, le traitement antidépresseur en 1^{re} intention doit être un ISRS, ou un IRSNA en association ou non à une psychothérapie ; puis en 2^e intention, un imipraminique, un antagoniste $\alpha 2$. Le recours à un antipsychotique de seconde génération, ou à un dérivé de l'acide valproïque est possible, chez l'homme, en association à un traitement antidépresseur en 2^e intention. Chez la femme, lorsqu'elle est en âge de procréer, les dérivés de l'acide valproïque sont contre-indiqués, et un antipsychotique de seconde génération doit être prescrit.

Le recours aux techniques de neurostimulation est contre-indiqué.

7.2. Cas de la personne âgée de plus de 65 ans

En cas de survenue d'un épisode dépressif caractérisé unipolaire chez un sujet âgé de plus de 65 ans, la réalisation des éléments suivants est nécessaire en 1^{re} intention :

- un examen clinique ;
- un bilan biologique comprenant NFS, ionogramme sanguin, fonctions rénale et hépatique, TSHus ;
- un ECG ;
- un *Mini-Mental State Examination* (MMS) ;
- un bilan de la sévérité du tableau clinique.

En 2^e intention, il peut être envisagé de réaliser une imagerie cérébrale.

Aucun traitement anxiolytique n'est préconisé d'emblée en association au traitement antidépresseur. En cas d'utilisation, l'hydroxyzine et les benzodiazépines de demi-vie courte doivent être privilégiées (oxazépam de préférence).

Les stratégies thérapeutiques recommandées pour le traitement de l'épisode dépressif chez le sujet âgé de plus de 65 ans en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode sont représentées dans le tableau suivant (Tableau 7).

8. Stratégies psychothérapeutiques

En cas d'épisode dépressif caractérisé, la prise en charge psychothérapeutique doit permettre :

- d'apporter un soutien psychologique ;
- d'informer le patient sur la maladie et sa prise en charge ;
- d'augmenter l'alliance et l'observance thérapeutique ;
- de développer des stratégies d'adaptation aux facteurs de stress ;
- d'améliorer le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie du patient ;
- de gérer les comorbidités psychiatriques notamment addictives et anxieuses ;
- d'apprendre au patient à évaluer son humeur et à dépister les signes d'aggravation clinique, et ;
- d'aider le patient à appréhender sa propre psychopathologie.

À la phase aiguë d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée, il est recommandé l'utilisation (éventuellement en monothérapie) :

- **des thérapies cognitivo-comportementales ;**
- **d'une thérapie de soutien ;**
- **d'une prise en charge de psychoéducation.**

En cas d'intensité modérée à sévère, seules les thérapies de soutien et de psychoéducation sont indiquées, et toujours en association à un traitement antidépresseur, quelle que soit la ligne de traitement.

Une fois la rémission clinique obtenue, il est nécessaire de poursuivre :

- **une thérapie cognitivo-comportementale ;**
- **et/ou un travail de psychoéducation ;**
- **et/ou une psychothérapie de type « pleine conscience » (*mindfulness*).**

Tableau 7. Stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode.

Caractéristiques de l'épisode	1 ^{re} intention	2 ^e intention	Contre-indication
<i>Intensité légère à modérée</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • Antagoniste $\alpha 2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • IRSNA • Agomélatine 	<ul style="list-style-type: none"> • IMAO irréversible • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique • Anticonvulsivant • ECT
<i>Intensité modérée à sévère</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA • Antagoniste $\alpha 2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Imipraminique 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique • Anticonvulsivant • AP1G
<i>Troubles cognitifs importants</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste $\alpha 2$ • Agomélatine 	
<i>Agitation psychomotrice importante</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • Antagoniste $\alpha 2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • IRSNA • Potentialisation par un AP2G 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Tianeptine • IMAO irréversible • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique
<i>Ralentissement psychomoteur important</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste $\alpha 2$ • Imipraminique • ECT en association 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique • AP1G
<i>Troubles du sommeil importants</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • Antagoniste $\alpha 2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • IRSNA • Agomélatine 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • IMAO irréversible • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique
<i>Anhédonie importante</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistes $\alpha 2$ • Imipraminiques • Agomélatine 	<ul style="list-style-type: none"> • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique • AP1G • Anticonvulsivant
<i>Symptômes psychotiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IRSNA • Potentialisation par un AP2G 	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • Antagoniste $\alpha 2$ • Imipraminique • Combinaison avec l'ECT 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • IMAO irréversible • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique
<i>Risque suicidaire important</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • IRSNA 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste $\alpha 2$ • Imipraminique • Combinaison avec l'ECT • Potentialisation par un AP2G 	<ul style="list-style-type: none"> • Tianeptine • Bupropion • Combinaison avec un antidépresseur de même classe pharmacologique • AP1G

9. Techniques de neurostimulation

Le choix du comité scientifique s'est porté sur deux techniques de stimulation cérébrale : l'ECT et la rTMS à chaque fois en monothérapie ou en association au traitement antidépresseur. Les indications dans le champ des troubles dépressifs des autres techniques de neuromodulation (tDCS, *Vagus Nerve Stimulation* [VNS], stimulation cérébrale profonde) ne sont à l'heure actuelle pas validées.

L'ECT est considérée comme un traitement efficace en monothérapie ou en combinaison dans la prévention de

la récurrence dépressive, alors que la rTMS n'est pas jugée efficace.

L'ECT n'est jamais indiquée en 1^{re} intention comme traitement de fond d'un premier épisode dépressif caractérisé, quelle que soit son intensité ou ses caractéristiques cliniques, tout comme la rTMS.

Les techniques de neurostimulation sont réservées à des situations de résistance avancées et ne sont recommandées en 1^{re} intention qu'à partir de la 4^e ligne de traitement (soit après échec à 3 traitements antidépresseurs bien conduits).

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des experts qui ont répondu au questionnaire et qui ont ainsi permis l'élaboration de la RFE.

Les auteurs remercient également l'AFPBN, ainsi que la fondation FondaMental, et l'ensemble du réseau des CEDR, la société SYLIA-STAT, Mmes Maria Chovet, Mihaela Honciuc, et Claire Nobilet-Seguin.

Liste des experts

Mocrane ABBAR (Nîmes), Jérémie AOUILLÉ (Tours), Christophe ARBUS (Toulouse), Gilles ASPE (Tours), Jean-Luc BARTOLI (Marseille), Nathalie BESNIER (Marseille), Jean-Marie BONIN (Bordeaux), Christian CASTELNAU (Montpellier), Jacques CATTEAU (Lille), Jean-François CHARBONNIER (Clermont-Ferrand), Éric CHARLES (Limoges), Jean-Louis CHAZAL (Clermont-Ferrand), Arnaud CHERRIER (Grenoble), Bertrand CLAUDEL (Paris), Guillaume COLLIN (Montpellier), Juan COULLAUT (Montpellier), Christophe DAUDET (Bordeaux), Thierry FERNANDEZ (Bordeaux), Radu FLOREA (Montpellier), Filipe GALVAO (Bron), David GOURION (Paris), Jorge LOPEZ CASTROMAN (Montpellier), David MAGALON (Marseille), Stéphane MOUCHABAC (Paris), Nazim NEKROUF (Besançon), Christian NETILLARD (Besançon), Antoine PELISSOLO (Créteil), Éric PEYRON (Lyon), Andréa PIERO (Grenoble), Julie RIEU (Toulouse), Ludovic SAMALIN (Clermont-Ferrand), Daniel SECHTER (Besançon), David SZEKELY (Monaco), Jean-Marc TALON (Besançon), Philippe VITTINI (Grenoble).

Abréviations

- AP1G : Antipsychotique de première génération
- AP2G : Antipsychotique de seconde génération
- CEDR : Centre expert dépression résistante
- CDT : *Carbohydrate Deficient Transferrin*
- CMP : Centre médico-psychologique
- CRP : *C-Reactive Protein*
- ECG : Électrocardiogramme
- ECT : Électroconvulsivothérapie
- EEG : Électroencéphalogramme
- HRSD : *Hamilton Rating Scale for Depression*
- IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
- MADRS : *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
- MMS : *Mini-Mental State Evaluation*
- NFS : Numération formule sanguine
- RFE : Recommandation formalisée d'experts

- rTMS : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- tDCS : *Transcranial Direct Current Stimulation*
- TSH : *Thyroid-Stimulating Hormone*
- TSHus : Hormone thyroïdostimulante ultrasensible
- VNS : *Vagus Nerve Stimulation*

Références

- [1] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- [2] Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population. *Encephale* 2005; 31(2):182-94.
- [3] Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, et al. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the national comorbidity survey. *J Affect Disord* 1997;45(1-2):19-30.
- [4] Holma KM, Holma IA, Melartin TK, et al. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):196-205.
- [5] Eaton WW, Shao H, Nestadt G, et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):513-20.
- [6] Ishak WW, Mirocha J, James D, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(1):51-60.
- [7] Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):22-33.
- [8] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
- [9] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(5):334-85.
- [10] Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Introduction and methods. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):506-9.
- [11] National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain), R.C. of P. Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. London: Royal College of Psychiatrists; 2010.
- [12] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343-96.
- [13] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder; 2010, http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/mdd.pdf.
- [14] Samalin L, Guillaume S, Courtet P, et al. Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians? *Compr Psychiatry* 2013;54(4):309-20.
- [15] Haute Autorité de Santé. Recommandations par consensus formalisé, 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf
- [16] Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al. Screening and management of bipolar disorders: methodology. *Encephale* 2010;36:579-85.
- [17] Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al. Screening and management of bipolar disorders: results. *Encephale* 2010;36:S86-102.
- [18] Samalin L, Abbar M, Courtet P, et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force: Formal consensus for the prescription of depot antipsychotics. *Encephale* 2013;39:189-203.
- [19] Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):1841-53.
- [20] Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatry Res* 2004;38(6):577-82.