



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Recommandations pour la pratique clinique

# Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte

Argumentaire

Avril 2007

Cette recommandation de bonne pratique a été suspendue dans l'attente de son actualisation

Service des recommandations professionnelles  
Service évaluation médico-économique et santé publique

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été validée par le Collège de la HAS en avril 2007

**HAS (Haute Autorité de santé)**

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2007. Haute Autorité de santé (HAS)

## Sommaire

---

Recherche documentaire .....	5
1 Sources d'information .....	5
2 Stratégie de recherche .....	5
Abréviations .....	10
Glossaire .....	11
Argumentaire .....	12
1 Introduction .....	12
1.1 Contexte des recommandations.....	12
1.2 Demandeur.....	12
1.3 Thème des recommandations.....	12
1.4 Cible des recommandations.....	13
2 Définitions et formes cliniques.....	17
2.1 Dépressions récidivantes et rechutes dépressives.....	17
2.2 Symptômes résiduels.....	19
2.3 Dépressions chroniques.....	20
3 Données épidémiologiques .....	20
3.1 Remarques préalables sur les données épidémiologiques relatives à la dépression. 20	
3.2 Données épidémiologiques descriptives relatives aux complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé.....	21
3.3 Évaluation de la prise en charge de la dépression récidivante .....	30
3.4 Synthèse des données épidémiologiques présentées.....	33
3.5 Mortalité.....	34
4 Facteurs de risque de chronicisation ou de récurrence .....	35
4.1 Données issues des revues générales, des recommandations et des revues systématiques.....	35
4.2 Données issues des études de cohorte .....	35
4.3 Conclusion.....	40
5 Évaluation du patient .....	41
5.1 Évaluation avant d'envisager un traitement préventif des récurrences.....	41
5.2 Évaluation en cas de symptômes résiduels.....	42

5.3	<i>Evaluation devant les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé potentiellement chronique</i> .....	42
5.4	<i>Evaluation du risque suicidaire</i> .....	43
5.5	<i>Conclusion</i> .....	44
6	Prise en charge d'un patient présentant une complication évolutive d'un épisode dépressif .....	45
6.1	<i>Introduction</i> .....	45
6.2	<i>Moyens thérapeutiques</i> .....	45
6.3	<i>Traitements médicamenteux</i> .....	57
6.4	<i>Autres moyens thérapeutiques</i> .....	72
6.5	<i>L'hospitalisation psychiatrique et ses indications</i> .....	73
7	Stratégie thérapeutique .....	74
7.1	<i>Symptômes résiduels</i> .....	74
7.2	<i>Dépression récidivante</i> .....	74
7.3	<i>Dépression chronique</i> .....	80
7.4	<i>Dépression saisonnière</i> .....	81
7.5	<i>Conclusion</i> .....	81
8	Prise en charge des sujets âgés.....	83
8.1	<i>Evaluation : particularités chez le sujet âgé</i> .....	83
8.2	<i>Moyens thérapeutiques</i> .....	83
8.3	<i>Stratégie thérapeutique</i> .....	85
9	Données économiques .....	87
9.1	<i>Coût de la maladie</i> .....	87
9.2	<i>Coût/efficacité des traitements de la dépression chronique ou récidivante</i> .....	90
10	Conclusion générale et propositions d'actions futures .....	95
	Annexe 1. Critères diagnostiques d'un EDC.....	97
	Annexe 2. Antidépresseurs commercialisés en France en 2006.....	99
	Références.....	101
	Participants.....	109

---

## Recherche documentaire

---

### 1 Sources d'information

Bases de données bibliographiques :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Autres sources :

- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés ;
- veille documentaire jusqu'au terme du projet

### 2 Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet et les chargés de projet. La stratégie de recherche dans les bases de données est construite en utilisant, pour chaque sujet et type d'étude, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU », « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'études. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. Le tableau ci-après présente la stratégie de recherche et les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nb. de ref.
<b>RECOMMANDATIONS</b>			
		01/95-12/05	91
Etape 1	(chroni*...depress* OU long*term...depress* OU recurrent*...depress* OU recidiv*...depress* OU relaps*...depress* OU rechut*...depress* OU depress*...persistante* OU persistent...depress* OU depress*... resistant* OU resistant*...depress* OU patent...depress* OU refractor*...depress* OU depress*...refractaire* OU intractable...depress* OU untreatable...depress* OU depress*...intraitable OU mask*...depression OU dysthym* OU double...depress*)/titre, résumé OU [depress*/titre OU (depression OU depressive disorder OU dysthymic disorder)/descripteur] ET [(recurr* OU recidiv* OU relaps* OU rechute* OU patent OU persistan* OU resistan* OU refractaire* OU refractory OU intractable* OU untreatable OU long-term)/titre OU (chronic disease OU drug resistance OU drug tolerance OU long-term care OU recurrence)/descripteur]		
ET			
Etape 2	guideline*/titre, descripteur, type de publication OU practice guideline*/descripteur, type de publication OU health planning guidelines/descripteur OU recommendation*/titre OU consensus development conference*/descripteur, type de publication OU consensus development conferences, NIH/descripteur, type de publication OU consensus conference/titre, résumé, descripteur OU consensus statement/titre, résumé		
<b>DEFINITION</b>			
<b>Tous types de documents</b>		01/95-12/05	99
Etape 1			
ET			
Etape 3	(definition* OU classification* OU nosolog* OU nosograph* OU boundaries OU boundary OU subtyp* OU categories OU category)/titre OU (depression/classification OU terminology OU classification)/descripteur		
<b>FACTEURS DE RISQUE DE CHRONICISATION</b>			
<b>Tous types de documents</b>		01/95-01/06	220
Etape 1			
ET			
Etape 4	risk factors/titre, résumé, descripteur OU clinical presentation/titre, résumé OU natural history/titre, résumé, descripteur OU disease progression/descripteur		
OU			
Etape 5	(depressive disorder/descripteur OU depress*/titre) ET (factor* of chronici*ation OU factor* in chronici*ation)/titre, résumé		
<b>DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL</b>			
<b>Tous types de documents</b>		01/95-12/05	124
Etape 1			
ET			
Etape 6	diagnosis,differential/descripteur		

<b>BILAN</b>		
<b>Tous types de documents</b>		01/95-12/05 139
Etape 1 ET Etape 7	(investigation OU recognition OU assessment OU assessing OU diagnos* OU checkup OU check*up)/titre OU (depression/diagnosis OU depressive disorder/diagnosis OU psychological tests OU personality assessment OU interview, psychological OU questionnaires OU psychiatric status rating scales OU diagnostic techniques, neurological OU medical history taking OU psychometrics OU early diagnosis)/descripteur	
<b>TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX</b>		
<b>Recommandations</b>		01/95-12/05 56
Etape 1 ET Etape 8	(depressive disorder/drug therapy OU antidepressive agents OU depression/drug therapy OU antidepressant agent)/descripteur OU (anti*depresseur* OU antidepresseur*)/titre	
ET Etape 2		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/95-12/05 66
Etape 1 ET Etape 8 ET Etape 9	meta*analysis/titre, descripteur, type de publication OU meta....analysis/titre, descripteur OU systematic* review*/titre, résumé	
<b>Revues générales</b>		01/95-12/05 133
Etape 1 ET Etape 8 ET Etape 10	review/type de publication, titre OU review literature/descripteur OU bibliographic review/descripteur	
<b>Essais cliniques</b>		01/95-12/05 83
Etape 1 ET Etape 8 ET Étape 11	randomized controlled trial*/descripteur, type de publication OU random*/titre OU (single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU random allocation OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study)/descripteur	
<b>Traitement par le lithium</b>		
<b>Recommandations</b>		01/95-05/06 17
Etape 12	(dysthym* OU double...depress* OU chroni*...depress* OU long*term*...depress* OU depress*...long...term* OU recurrent*...depress* OU recidiv*...depress* OU relaps*...depress* OU rechut*...depress* OU depress*...persistante* OU persistent...depress*)/titre OU depress*/titre ET (recurr* OU recidive* OU relaps* OU rechute* OU patent OU persist*nt*)/titre,résumé	
ET Etape 13 ET Etape 2	lithium/titre,descripteur	
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/95-05/06 16
Etape 12 ET Etape 13 ET Etape 9		
<b>Revues générales</b>		01/95-05/06 83
Etape 12 ET Etape 13 ET Etape 10		

<b>Essais cliniques</b> Etape 12 ET Etape 13 ET Etape 11	01/95-05/06	49
<b>Traitement par les omega-3</b>		
<b>Tous types de documents</b> Etape 12 ET Etape 14 N*3*fatty*acid*/titre,resume OU omega*3/titre,resume OU fatty acids, omega-3/descripteur	01/95-05/06	7
<b>Traitement par le millepertuis</b>		
<b>Tous types de documents</b> Etape 12 ET Étape 15 hypericum/titre, résumé, descripteur OU millepertuis/titre,resume OU (saint*john*wort OU saint*johnswort OU st*johnswort OU st*john*wort)/titre, résumé	01/95-05/06	25
<b>PSYCHOTHÉRAPIES</b>		
<b>Recommandations</b> Etape 1 ET Étape 16 (psychotherapy OU behavior therapy OU cognitive therapy OU socioenvironmental therapy)/descripteur OU (behavio*r therapy OU cognitive therapy)/titre, résumé ET Etape 2	01/95-12/05	18
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b> Étape 1 ET Etape 16 ET 9	01/95-12/05	7
<b>Revue générale</b> Etape 1 ET Etape 16 ET 10	01/95-12/05	64
<b>Essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 16 ET 11	01/95-12/05	82
<b>PHYSIOTHÉRAPIES</b>		
<b>Recommandations</b> Etape 1 ET Etape 17 (electroconvulsivotherap* OU electro-convulsivotherap* OU electrochoc* OU sismotherap*)/titre, résumé OU (convulsive therapy OU electroshock)/descripteur OU (deep brain stimulat* OU DBS)/titre,resume OU (vagus nerve stimulat*/titre, résumé OU vagus nerve/descripteur) OU (electric stimulation therapy OU electric stimulation OU electrostimulation therapy OU electrostimulation OU electrical stimulus)/descripteur ET Etape 2	01/95-12/05	3
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b> Etape 1 ET Etape 17 ET 9	01/95-12/05	2
<b>Revue générale</b> Etape 1 ET Etape 17 ET 10	01/95-12/05	52



<b>Essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 17 ET 11	01/95-12/05	34
<b>ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE</b>		
<b>Tous types de documents</b> Etape 1 ET Etape 18	education*...therapeut*/titre, résumé OU (patient education OU patient participation OU health education)/descripteur	01/95-12/05 59
<b>ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES</b>		
Etape 1 ET Etape 19	epidemiol*/titre,descripteur OU (prevalence OU incidence)/titre,resume,descripteur OU (register OU survey OU data collection OU health survey*)/descripteur OU depressive disorder/epidemiology/descripteur	01/85-12/05 86
OU Etape 20	(depressive disorder/epidemiology ET France)/descripteur OU depressive disorder/descripteur ET [epidemiol*/titre OU (epidemiology OU incidence OU prevalence)/descripteur] ET France/descripteur OU depressive disorder/descripteur ET France/epidemiology/descripteur	01/85-12/05 92
<b>ÉTUDES ÉCONOMIQUES</b>		
Étape 1 ET Étape 21	(cost* OU economic*)/titre OU (cost*illness OU burden*disease OU cost*effectiveness)/titre, résumé OU (cost OU cost allocation OU cost*benefit analysis OU cost control OU cost of illness OU cost savings OU cost sharing OU cost planning OU cost analysis OU cost effectiveness analysis OU financing cost OU budget* OU health care sector OU health care financing OU health care cost* OU health economics OU financing, government OU financial support OU health expenditures OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic aspect OU economics, hospital OU financial management, hospital OU hospital cost* OU hospital charge* OU hospital billing OU hospital finance OU hospital purchasing OU hospital running cost OU insurance, health OU social security OU social insurance OU pharmacoeconomics)/descripteur	01/95-12/05 91
<b>CAS PARTICULIER DE LA DEPRESSION SAISONNIERE</b>		
<b>Recommandations</b> Étape 22 ET Étape 2	seasonal affective disorder/descripteur OU (seasonal disorder OU seasonal depress* OU winter depress* OU depression saisonniere)/titre, résumé	01/95-03/06 13
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b> Étape 22 ET Etape 9		01/95-03/06 13
<b>Essais cliniques</b> Étape 22 ET Etape 11		01/95-03/06 67

## Abréviations

---

<b>Afssaps</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>ALD</b>	affection de longue durée
<b>Anaes</b>	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>APA</b>	<i>American Psychiatric Association</i>
<b>ATD</b>	antidépresseur
<b>AVCI</b>	années de vie corrigées de l'incapacité
<b>CANMAT</b>	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
<b>CBASP</b>	<i>Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy</i>
<b>CGI</b>	<i>Clinical Global Inventory</i>
<b>CIDIS</b>	version simplifiée (S) du <i>Composite Interview Diagnostic Schedule</i>
<b>CIM-10</b>	classification internationale des maladies
<b>CNAMTS</b>	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>ECT</b>	électroconvulsivothérapie
<b>EDC</b>	épisode dépressif caractérisé
<b>EDM</b>	épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé
<b>Eppm</b>	Enquête permanente de la prescription médicale
<b>HAD</b>	<i>Hospital Anxiety-Depression Scale</i>
<b>HDRS</b>	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
<b>IMAO</b>	inhibiteur de la mono-amine oxydase (MAO), sélectif ou non de MAO-A
<b>IRSN</b>	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
<b>ISRS</b>	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
<b>MADRS</b>	<i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>
<b>MINI</b>	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
<b>OR</b>	<i>odds-ratio</i>
<b>QALY</b>	<i>Quality Adjusted Life Year</i> (année de vie pondérée par la qualité de vie)
<b>RANZCP</b>	<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice</i>
<b>RR</b>	risque relatif
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
<b>TCC</b>	thérapie cognitivo-comportementale
<b>TIP</b>	thérapie interpersonnelle
<b>TMS</b>	stimulation magnétique transcrânienne
<b>WSBP</b>	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>

## Glossaire

---

Les modalités évolutives de l'état dépressif caractérisé (cf. *schéma 1*) ont été distinguées en plusieurs critères opérationnels définis à partir de données issues des études de suivi. Ils permettent d'individualiser les différentes étapes du traitement des troubles dépressifs ; traitement de l'accès, de consolidation et de maintien. Cette terminologie a été adoptée dans la plupart des pays du monde.

**La réponse** se manifeste par une amélioration significative du tableau clinique au décours d'une action thérapeutique.

**La rechute** correspond à la réapparition de la symptomatologie d'un épisode en cours. La rechute peut apparaître après la réponse ou après une période de rémission de moins de 6 mois. La réapparition des symptômes est suffisamment significative pour que l'état clinique du patient réponde à nouveau aux critères diagnostiques d'état dépressif caractérisé. Le traitement préventif de la rechute correspond au **traitement de consolidation**.

**La rémission complète** constitue l'évolution optimale à court terme. Elle est définie par une disparition de la symptomatologie dépressive pendant au moins 2 mois consécutifs (ou au plus 2 symptômes dépressifs d'intensité légère). Dans les études, la rémission complète correspond à un score inférieur ou égal respectivement à 7 et 10 aux échelles de dépression HDRS et MADRS).

**Le rétablissement** traduit la fin de l'épisode dépressif en cours. Il répond à une rémission d'une durée de plus de 6 mois (c'est-à-dire 6 mois après la disparition complète de la symptomatologie).

Les différents modes d'évolution morbide après un épisode dépressif correspondent aux complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé.

**La rémission partielle** correspond à une amélioration de l'état clinique suffisante pour que le patient ne réponde plus aux critères d'état dépressif caractérisé, mais certains symptômes persistent et le fonctionnement reste altéré. Ces situations pouvant être durables sont variées sur le plan clinique et fonctionnel. Elles sont regroupées actuellement sous le terme de **symptômes résiduels** qui rend compte de leur diversité mais aussi des liens évolutifs avec l'épisode dépressif.

**La récurrence** correspond à l'apparition d'un nouvel épisode dépressif caractérisé après consolidation, c'est à dire au-delà d'une période asymptomatique de 6 mois. Le traitement préventif de la récurrence correspond au **traitement de maintien**.

**La chronicité** correspond à plusieurs profils évolutifs qui ont en commun la persistance de symptômes invalidants pendant une durée d'au moins 2 ans consécutifs :

- persistance des critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé pendant au moins 2 années ;
- des récurrences avec persistance de symptômes résiduels entre les épisodes pendant au moins 2 années ;
- l'association d'un trouble dépressif majeur et d'un trouble dysthymique (double dépression) pendant au moins 2 années.

## Argumentaire

---

### 1 Introduction

#### 1.1 Contexte des recommandations

Tout épisode dépressif « majeur », c'est à dire caractérisé<sup>1</sup> peut évoluer favorablement. Cependant pour certains sujets les symptômes dépressifs persistent ou réapparaissent avec des conséquences parfois si sévères qu'elles justifient la mise en place de mesures préventives et/ou curatives. Ces complications évolutives sont fréquentes (cf. § Données épidémiologiques).

En France, peu d'études en ont mesuré l'impact, mais il semble que ces complications aient un retentissement important en termes d'état de santé et de qualité de vie du sujet et de son entourage et de coût pour la société. Le risque suicidaire spécifique à ces complications évolutives est mal connu, mais les troubles dépressifs, dans leur ensemble, restent la principale cause de suicide.

Au niveau mondial, ce sont essentiellement ces complications évolutives qui justifient que l'OMS considère que la dépression sera, en 2020, au deuxième rang des maladies en terme de cause d'incapacité, juste après les maladies cardio-vasculaires (1).

#### 1.2 Demandeur

L'élaboration de recommandations sur le thème des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) a été demandée à la Haute Autorité de santé par les 3 caisses d'assurance maladie (Cnamts, RSI-ex Canam et MSA). Ces recommandations s'inscrivent également dans le cadre du plan Psychiatrie et Santé mentale 2005-2008 mis en œuvre par le Ministère de la santé (2).

#### 1.3 Thème des recommandations

Ces recommandations font suite aux recommandations pour la pratique clinique élaborées sous l'égide de l'Anaes et publiées en 2002 sur la « Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire » (3).

Le groupe de travail a répondu aux questions suivantes :

1. Quels sont les différents types de complications évolutives d'un épisode dépressif et quelles en sont les définitions ? Trois complications potentielles d'un épisode dépressif caractérisé ont été prises en compte : la prévention des récurrences ou récurrences dépressives, la prise en charge des symptômes résiduels, la prise en charge des formes chroniques des épisodes dépressifs caractérisés. Ces 3 complications représentent chacune un « signal d'alerte » d'intensité croissante (de la prévention des récurrences chez un malade « à risque » à la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé chronique).
2. Quels sont les facteurs de risque de complications d'un épisode dépressif caractérisé, et quels sont ceux accessibles à une prise en charge ?
3. Quel est le bilan à effectuer devant ces complications, en vue de les prévenir ou de les traiter ?

---

<sup>1</sup> Le terme « caractérisé » a été préféré dans ces recommandations au terme « majeur », traduction inappropriée du terme anglo-saxon « major » qui ne préjuge pas en anglais de la sévérité de l'épisode dépressif. Les critères CIM-10 et DSM-IV TR de l'épisode dépressif caractérisé sont rappelés en annexe 1.

4. Quelle est la prise en charge à prévoir pour prévenir ou traiter les complications évolutives d'un épisode dépressif ? (place respective des traitements pharmacologiques, des psychothérapies et des ressources non médicales).

Pour répondre à ces questions ont été analysées et synthétisées les recommandations étrangères ou françaises sur la prise en charge de la dépression, après évaluation de la qualité de leur méthodologie d'élaboration. Les recommandations retenues et leurs caractéristiques sont résumées dans le *tableau 1* ci-après. Le groupe de travail s'est aussi appuyé sur les principales études d'évaluation des traitements publiées depuis ces recommandations.

Les troubles dépressifs suivants ont été exclus du champ de ces recommandations :

- les dépressions brèves récidivantes soit, pour la CIM-10 (4), les épisodes dépressifs récurrents de courte durée et pour le DSM-IV-TR (5), le trouble dépressif bref récurrent, d'une durée comprise entre 2 jours et 2 semaines ;
- les troubles dysthymiques où les symptômes n'atteignent jamais l'intensité des symptômes observés dans l'épisode dépressif caractérisé, bien que ce type de troubles recouvre en partie les EDC en rémission partielle ;
- les dépressions résistantes, car ces formes particulières de dépression, comme la dysthymie, mériteraient des recommandations spécifiques, compte tenu des problèmes thérapeutiques particuliers qu'elles posent ;
- les dépressions de l'enfant et de l'adolescent ;
- les complications évolutives des épisodes dépressifs liés à un trouble organique ou psychiatrique, bien que les comorbidités entre dépression et addictions, ou troubles anxieux, soient estimées comme fréquentes en pratique courante.

Les modalités de traitement de l'épisode dépressif isolé qui permettent de prévenir les rechutes, déjà traitées dans les recommandations de l'Anaes de 2002 (3), n'ont pas non plus été reprises dans ce texte.

Une évaluation économique a été prévue dans l'élaboration de ces recommandations pour, d'une part, estimer le coût des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en France, et, d'autre part, enrichir l'évaluation clinique des traitements d'une évaluation de type coût-efficacité.

Il existe des données sur le coût de la dépression, mais aucune étude récente permettant d'évaluer le coût des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en France n'a été identifiée. Concernant l'évaluation économique des traitements, la littérature disponible est insuffisante pour émettre des recommandations de prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé fondées sur des critères économiques.

Les données économiques analysées sont présentées dans un chapitre spécifique en fin de document.

## 1.4 Cible des recommandations

Ces recommandations sont destinées avant tout :

- aux médecins généralistes ;
- aux psychiatres ;
- aux psychologues.

Elles peuvent également être utiles :

- aux médecins d'autres spécialités, en particulier les médecins du travail ;
- et à tous les autres acteurs susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge d'un patient présentant une complication d'un épisode dépressif caractérisé, par exemple les travailleurs sociaux.

**Tableau 1.** Caractéristiques des recommandations internationales analysées dans ce document.

Organisme promoteur, pays, année de publication (référence)	Intitulé	Champ couvert par les recommandations	Recherche systématique de la littérature	Niveaux de preuve et gradation des recommandations	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture et validation externe
Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) France, 2006 (6)	Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte	Indications et modalités de mise en œuvre d'un traitement par antidépresseurs, y compris les modalités d'arrêt, dans l'EDC et la prévention de ses récurrences	Oui	Oui	Oui	Oui
APA ( <i>American Psychiatric Association</i> ) Etats-Unis, 2000 (7) Fochtmann et Gelenberg, Etats-Unis, 2005 (8)	<i>Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders. 2<sup>nd</sup> Edition. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders</i>	Recommandations initiales en 2000 et actualisation des recommandations en 2005 : choix des ATD (en particulier venlafaxine et mirtazapine), l'intérêt des TCC dans la réponse partielle aux ATD, le traitement du sujet âgé	Oui	Oui pour les recommandations initiales, Non pour l'actualisation	Oui pour les recommandations initiales, Non pour l'actualisation (panel d'experts psychiatres)	Oui (membres de l'APA, donc essentiellement des psychiatres)
SBU ( <i>The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ) Suède, 2004 (9)	<i>Treatment of depression. A systematic review</i>		Oui	Oui	Oui	Oui
NICE ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> ) Royaume-Uni, 2004 (10)	<i>Depression. Management of depression in primary and secondary care</i>	Prise en charge de l'ensemble des troubles dépressifs	Oui	Oui	Oui	Oui mise en ligne d'une version pré-finale et attente des commentaires

**Tableau 1 (suite).** Caractéristiques des recommandations internationales analysées dans ce document.

Organisme promoteur, pays, année de publication (référence)	Intitulé	Champ couvert par les recommandations	Recherche systématique de la littérature	Niveaux de preuve et gradation des recommandations	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture et validation externe
RANZCP <i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i> Australie et Nouvelle-Zélande, 2004 (11)	<i>Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression</i>	Evaluation de l'efficacité du traitement pharmacologique et psychothérapeutique (TCC, TIP) de la dépression	Oui	Non	Non	
WFSBP ( <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> ), 2002 (12)	<i>Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions</i>	Evaluation de l'efficacité du traitement pharmacologique et psychothérapeutique (phase de maintien) de l'EDC aigu et chronique et des troubles subdépressifs [trouble dysthymique, double dépression, et trouble dépressif non spécifié (trouble dépressif mineur, trouble dépressif bref récurrent)]	Oui	Oui	Oui <i>International Task Force</i>	Oui
Baldwin <i>et al.</i> , 2002 (13)	<i>Guidelines on depression in older people. Practising the evidence</i>	Recommandations pour le diagnostic et le traitement des troubles dépressifs chez le sujet âgé	Oui	Oui	Oui	

**Tableau 1 (suite et fin).** Caractéristiques des recommandations internationales analysées dans ce document

Organisme promoteur, pays, année de publication (référence)	Intitulé	Champ couvert par les recommandations	Recherche systématique de la littérature	Niveaux de preuve et gradation des recommandations	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture et validation externe
CANMAT ( <i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i> ) et APC ( <i>Association des Psychiatres du Canada</i> ) Canada, 2001 (14)	<i>Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs</i>	Recommandations incluant : I. Définition, prévalence, handicap ; II. Prise en charge ; III. Psychothérapies ; IV. Traitement pharmacologique ; V. Association ATD + psychothérapie ; VI. Populations spécifiques ; VII. Comorbidités	Oui	Oui	Oui	Oui
Anderson et Edwards Grande-Bretagne, 2001 (15)	<i>Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness</i>	Recommandations sur le choix d'un ISRS dans le traitement d'une dépression en fonction des facteurs propres à chaque patient	Oui	Oui	Oui	Oui ? membres de la <i>British Association for Psychopharmacology</i>
<i>American College of Physicians</i> et <i>American Society of Internal Medicine</i> États-Unis, 2000 (16)	<i>Clinical guidelines Part 1: pharmacologic treatment of acute Major depression and dysthymia</i>	Evaluation de l'efficacité du traitement pharmacologique de l'EDC aigu et de la dysthymie	Oui	Non	Non	
BAP ( <i>British Association for Psychopharmacology</i> ) Grande-Bretagne, 2000 (17)	<i>Evidence-Based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants</i>		Oui	Oui	Oui	Oui ? membres de la <i>British Association for Psychopharmacology</i>

EDC : épisode dépressif isolé ; ATD : antidépresseur ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; TIP : thérapie interpersonnelle ; ISRS : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine



## 2 Définitions et formes cliniques

Les définitions utilisées dans ce document ont été reprises de deux classifications : la CIM-10 (4) et le DSM-IV-TR (5). Ces deux classifications, issues de consensus pour tenter d'uniformiser les différentes définitions existantes, diffèrent assez peu sur les critères :

- d'absence de rémission de l'épisode dépressif caractérisé et donc de persistance de symptômes dits « résiduels » ;
- de récurrence.

Elles sont en partie arbitraires et correspondent plus à des critères généraux et statistiques qu'à une description du vécu subjectif des patients. La CIM-10, reconnue par la psychiatrie française, est utilisée pour les échanges internationaux, le DSM-IV-TR pour les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques. Le DSM-IV est également la seule classification internationale qui donne une définition des dépressions chroniques et de la dépression saisonnière.

### 2.1 Dépressions récidivantes et rechutes dépressives

#### 2.1.1 Récidive d'un épisode dépressif

La récurrence dépressive (aussi parfois appelée récurrence dans la traduction de la CIM-10 (4) comme dans celle du DSM-IV-TR (5)) est un mode évolutif fréquent de l'EDC comme le souligne la CIM-10 dans son introduction sur les troubles dépressifs :

« Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39) : ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants. »

Pour la CIM-10, le trouble dépressif récurrent (F33) correspond à un « Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs correspondant à la description d'un tel épisode (F32.-), en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendants d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (manie). Le trouble peut toutefois comporter de brefs épisodes caractérisés par une légère élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité (hypomanie), succédant immédiatement à un épisode dépressif, et parfois déclenchés par un traitement antidépresseur.

Les formes graves du trouble dépressif récurrent (F33.2 et F33.3) présentent de nombreux points communs avec des concepts antérieurs comme ceux de dépression maniaque-dépressive, de mélancolie, de dépression vitale et de dépression endogène. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois. Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus. Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire (F31.-).

Ce trouble dépressif récurrent (F33) comprend les épisodes récurrents de dépression :

- psychogène
- réactionnelle
- réaction dépressive
- trouble dépressif saisonnier,

à l'exclusion des épisodes dépressifs récurrents de courte durée (F38.1). »

Pour le DSM-IV-TR, le trouble dépressif majeur récidivant nécessite la présence des critères suivants (cf. *tableau 2*).

**Tableau 2.** Critères diagnostiques d'un EDC récidivant selon le DSM-IV-TR, d'après l'*American Psychiatric Association, 2003 (5)*.

- 
- A. Au moins deux EDC qui seront (...) considérés comme distincts s'ils sont séparés par une période d'au moins deux mois consécutifs pendant laquelle les critères d'un EDC ne sont pas remplis.
- 
- B. Les EDC ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizo-affectif et ne sont pas surajoutés à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant, ou à un trouble psychotique non spécifié.
- 
- C. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.
- 

Le caractère saisonnier n'est précisément défini que dans le DSM-IV-TR (cf. *tableau 3*).

**Tableau 3.** Critères diagnostiques d'un EDC saisonnier selon le DSM-IV-TR, d'après l'*American Psychiatric Association, 2003 (5)*.

- 
- A. Il existe une relation temporelle régulière entre la survenue des EDC (...) et une période particulière de l'année.
- 
- B. Présence d'au moins deux EDC au cours des deux dernières années, confirmant la présence d'une relation temporelle saisonnière selon la définition des critères A et B. Aucun EDC de caractère non saisonnier n'est survenu au cours de cette période.
- 
- C. Au cours de la vie entière du sujet, les EDC saisonniers sont nettement plus nombreux que les EDC non saisonniers.
- 

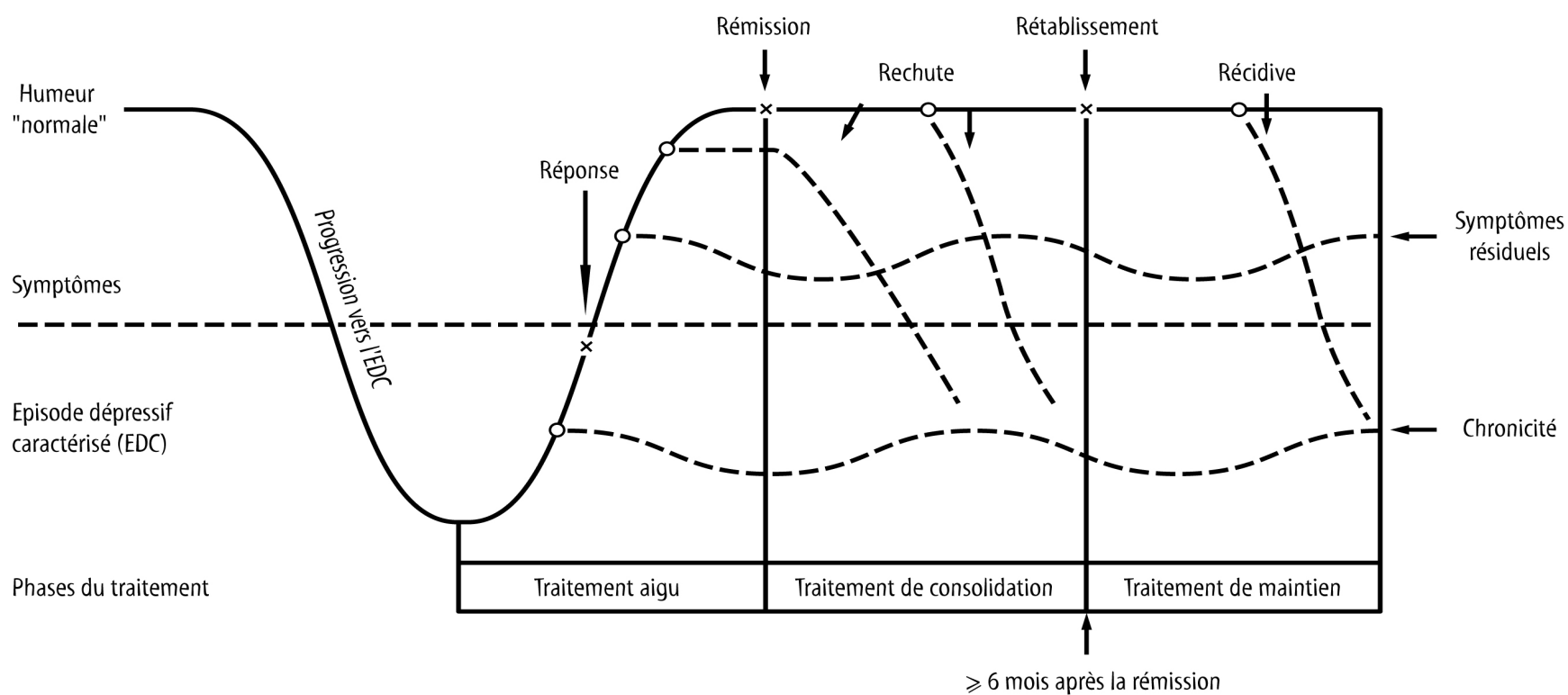
### 2.1.2 Distinction entre rechute et récurrence

La distinction entre rechute et récurrence est identique en psychiatrie et en médecine somatique. Elle est particulièrement pertinente dans le cadre des maladies infectieuses et des maladies évoluant par accès successifs. La rechute correspond à la réapparition des symptômes d'un même accès alors que la récurrence suppose l'apparition d'un nouvel accès après guérison de l'épisode précédent. Il s'agit donc d'une distinction essentiellement chronologique dont les limites sont arbitrairement définies à partir de l'histoire naturelle des accès dépressifs. L'observation des dépressions à l'époque préthérapeutique a en effet permis d'évaluer la durée moyenne d'un accès à 6 mois environ. Autrement dit, dans la majorité des cas, une dépression non traitée va persister 6 mois avant de guérir naturellement. Sous traitement, le retour des symptômes moins de 6 mois après la guérison apparente correspond donc à une rechute, alors que leur réapparition après six mois signe une récurrence. Cette distinction, si elle peut paraître artificielle, va en fait avoir des conséquences dans la pratique. La première est que la durée de traitement d'un accès doit être d'au moins 6 mois après guérison clinique (cf. recommandations Anaes sur la prise en charge d'un épisode dépressif isolé (3)). La deuxième concerne la recherche des causes de la réapparition des symptômes. S'il s'agit d'une rechute, on évoquera en premier lieu un problème d'observance alors que la récurrence nécessitera un bilan souvent plus complet et une conduite à tenir différente que ce document a pour but de préciser.

Cependant, la distinction n'est pas toujours aisée entre la récurrence et la rechute (cf. *schéma 1*), d'une part du fait du caractère souvent incomplet de la guérison clinique liée à la persistance d'un certain nombre de symptômes malgré une amélioration globale du tableau clinique (cf. § 2.2) ; on parle donc plus volontiers dans ce cadre de rémission que de guérison, d'autre part du fait de confusions terminologiques retrouvées dans de nombreuses études et parfois entretenues par des traductions insuffisamment rigoureuses (*relapse vs. recurrence* en anglais).

**Schéma 1.** Distinction entre rechute et récurrence, adapté d'après Kupfer, 1991 (18).

© 1991 Physicians Postgraduate Press, Inc.



## 2.2 Symptômes résiduels

Que l'on utilise des échelles qualitatives, bâties sur le DSM-IV-TR (5) ou la CIM-10 (4), définissant la dépression à partir de la présence d'un certain nombre de symptômes ou des échelles quantitatives la définissant par rapport à un score minimum (HDRS ou autre), la rémission est caractérisée par la diminution de l'intensité de la maladie en dessous d'un certain seuil arbitrairement choisi. On conçoit donc qu'il puisse exister des degrés d'amélioration variables, suivant un *continuum* entre une guérison totale et un état qui peut être encore cliniquement proche de celui d'un EDC. Les dépressions en rémission partielle sont donc définies par la persistance d'un certain nombre de symptômes dits résiduels qui peuvent s'avérer invalidants et contrastent avec le fonctionnement habituel de l'individu (ce qui permet théoriquement de faire la différence avec un trouble de la personnalité préexistant ou des effets indésirables du traitement).

Parmi ces symptômes, les plus caractéristiques semblent être :

- les troubles du sommeil, de l'alimentation et les troubles sexuels ;
- la sensation de fatigue ;
- l'anxiété psychique, ou physique ;
- la réactivité exagérée aux stress sociaux ;
- le pessimisme ;
- la baisse de l'estime de soi ;
- l'existence d'une dysphorie modérée, de difficultés d'investissement ;
- un manque de motivation ou un émoussement affectif.

On peut aussi observer l'apparition de modes de fonctionnement comme l'existence d'attitudes inadaptées ou la persistance de pensées négatives, susceptibles d'interagir négativement sur la qualité des relations interpersonnelles.

Parmi les troubles dépressifs, c'est peut-être pour les symptômes résiduels que la distinction entre le normal (remaniements de la personnalité induits par l'épisode dépressif) et le pathologique est la plus difficile à faire.

## 2.3 Dépressions chroniques

Selon le DSM-IV-TR (5), il s'agit d'épisodes dépressifs correspondant aux critères d'un EDC dont la symptomatologie persiste continuellement pendant une durée de 2 ans au moins.

Les EDC en rémission partielle ont été rapprochés des dépressions chroniques : en effet, il peut être observé pendant l'évolution d'un épisode dépressif caractérisé chronique de brèves périodes d'amélioration des symptômes, mais celles-ci sont transitoires et toujours inférieures à 2 mois.

## 3 Données épidémiologiques

### 3.1 Remarques préalables sur les données épidémiologiques relatives à la dépression

La réalité d'une pathologie à l'échelle d'une population peut être mesurée par l'épidémiologie. Le recueil de données sur l'état de santé d'une population est fondé sur des outils, qui sont un compromis entre leur capacité à refléter la réalité et la possibilité d'y soumettre une population suffisamment large pour interpréter les résultats à l'échelle de la population étudiée.

Le compromis défini à un moment donné est propre à la question posée dans une étude, en termes d'outil diagnostique, de mode de passation d'un questionnaire, d'informations recherchées, de population interrogée, d'analyse des données, etc. L'utilisation des résultats d'une étude dans un contexte différent n'est pertinente que si la question posée et les moyens mobilisés pour y répondre correspondent, au moins partiellement, au problème posé. Par exemple : caractéristiques de la population pour mesurer une prévalence, organisation des soins pour décrire une prise en charge...

La plupart des études épidémiologiques étudiant la dépression n'évaluent pas le caractère évolutif de cette pathologie. La dépression est définie dans les publications issues de ces études comme la présence des critères diagnostiques de la pathologie à un moment donné<sup>2</sup>, sans qu'il soit possible de distinguer s'il s'agit d'un épisode dépressif unique, de sa récurrence ou d'une persistance des symptômes sur une longue période. De la même façon, la présence de symptômes résiduels après un épisode dépressif caractérisé n'est généralement pas étudiée<sup>3</sup>. Cependant, quelques études évaluent la dynamique de la pathologie en posant des questions sur les antécédents dépressifs des patients souffrant de dépression.

Ce travail a pour objet la prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé. Afin d'assurer une cohérence à l'ensemble du document, le groupe de travail a choisi de ne retenir que les données épidémiologiques spécifiques à l'évolution de la dépression dans le temps. La seule exception à ce choix concerne la prévalence de la dépression en population générale, pour laquelle les données non spécifiques aux complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé sont présentées, afin de situer dans leur contexte les données liées à l'évolution de la dépression.

Le caractère évolutif de la dépression peut être mesuré de façon rétrospective, en recueillant auprès d'une population ses antécédents médicaux. Le suivi d'une population dans le temps,

---

<sup>2</sup> Les critères doivent être présents un temps minimum mais les études ne mesurent pas leur maintien au-delà de cette période nécessaire au diagnostic.

<sup>3</sup> Les symptômes résiduels ne peuvent être mesurés qu'en référence à un antécédent d'épisode dépressif majeur, ce qui semble difficile en dehors d'un suivi longitudinal des patients.

avec un recueil prospectif des informations relatives à son état de santé, permet également de décrire l'évolution d'une maladie. Ces études sont très lourdes à mettre en place et sont rarement réalisées.

Parmi les publications françaises identifiées par la recherche documentaire, deux études ont explicitement cherché à savoir si la dépression mesurée dans la population à un moment donné avait un caractère récurrent (19,20) et une étude a évalué la persistance de symptômes résiduels après traitement antidépresseur de patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (21). Aucune étude prospective sur des données françaises n'ayant été retrouvée, les études réalisées dans d'autres pays ont été recherchées. Trois études de cohorte correspondant à 6 publications – une américaine (États-Unis) (22-24), une canadienne (25,26) et une suisse (27) - ont suivi des patients pendant plusieurs années et ont évalué le caractère évolutif de la dépression.

### **3.2 Données épidémiologiques descriptives relatives aux complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé**

#### **3.2.1 Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale**

##### ► *Données de la littérature*

Sept études n'ont pas été retenues : lorsque la population étudiée était trop éloignée de la population générale française (28,29), lorsque la méthodologie était trop peu détaillée (30), lorsque le diagnostic n'était pas confirmé par un questionnaire validé spécifique de la dépression (31-34).

Six études reprises dans 7 publications ont été retenues pour l'évaluation de la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France (19,20,35-39).

La qualité méthodologique des études retenues est globalement satisfaisante. Cependant, l'étude ESEMeD/MHEDEA (35) présente un taux de participation inférieur à 50 % et un échantillon assez faible, ce qui est susceptible de biaiser ses résultats.

Les outils basés sur le *Diagnostic Interview Schedule* ont tendance à sous-évaluer la prévalence de la dépression. Par ailleurs, la définition de l'épisode dépressif caractérisé dans la classification DSM est plus restrictive que celle de l'épisode dépressif de la CIM, quelle que soit la version de ces classifications. La prévalence mesurée sur la base de la CIM est donc par définition plus forte que celle mesurée par le DSM (40). Enfin, dans les études sélectionnées, les résultats ont confirmé une prévalence plus élevée lorsqu'elle était mesurée à l'aide du MINI, comparée à la prévalence mesurée à partir du CIDIS.

La prévalence est naturellement plus importante lorsqu'elle est mesurée sur la vie entière puisqu'elle mesure à la fois les épisodes en cours et les épisodes passés résolus.

Selon la même logique, la prévalence mesurée au cours des 12 derniers mois devrait être plus forte que la prévalence mesurée au cours du dernier mois.

Les études ont mesuré des résultats contraires. Cette divergence peut être en partie expliquée par les outils ou les classifications utilisés.

Les données présentées dans les publications n'ont pas permis d'identifier d'autres motifs expliquant ces variations.

Les résultats n'ont pas montré une évolution de la prévalence mesurée au cours des 10 dernières années. Toutefois, le caractère transversal des études retenues ne permet pas de conclure définitivement sur ce point.

Au-delà des écarts entre les outils, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est ici mesurée à partir d'outils diagnostiques cliniques, qui privilégient une forte sensibilité, afin de ne pas passer à côté du diagnostic d'un patient effectivement malade. L'utilisation de ces outils dans les études épidémiologiques tend à surestimer la prévalence de la pathologie mesurée par rapport à ce que l'épidémiologie souhaiterait mesurer à l'échelle d'une population (41).

Les principales caractéristiques méthodologiques et les résultats des études retenues sont présentés dans le *tableau 4* ci-après.

► *Conclusion*

Dans les études analysées, à un moment donné, 6 à 12 % de la population française présentent les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé, lorsque ces symptômes sont mesurés entre les 15 derniers jours et la dernière année précédant l'enquête. Environ 20 % de la population sont touchés si l'étude est réalisée sur la vie entière. La variation de la prévalence est en partie expliquée par l'utilisation d'outils de mesure différents selon les études. Les femmes sont environ deux fois plus touchées que les hommes.

recommandation suspendue

**Tableau 4.** Caractéristiques des études retenues dans le rapport pour mesurer la prévalence de la dépression en population générale en France

Publication	Champ et année de l'étude	Population étudiée, échantillon	Diagnostic recherché*	Prévalence		
				hommes	femmes	total
Baromètre santé. Premiers résultats Inpes, 2006 (19)	2005	France, population générale, 12-75 ans (n = 30 514, n = 16 883 pour la santé mentale) refus ménage : 27-38 % refus individu : 5-7 % abandon : 8-10 %	Épisode dépressif caractérisé, léger, moyen ou sévère, récurrent, chronique ou unique au cours des 12 derniers mois CIDI <i>short form</i> – DSM-IV	EDC : 5,2 % à 1 an Récurrent : 2,2 % Chronique : 0,7 % Unique : 2,3 %	EDC : 10,4 % à 1 an Récurrent : 5,3 % Chronique : 1,6 % Unique : 3,5 %	EDC : 7,8 % à 1 an Récurrent : 3,7 % Chronique : 1,2 % Unique : 2,9 %
ESEMeD/MHEDEA Lépine <i>et al.</i> , 2005 (35)	6 pays européens dont la France (projet OMS)  2001-2003	France, population générale, 18 ans et plus (n = 2 894) Taux de participation : 45 %	EDM et dysthymie sur les 12 derniers mois et sur la vie entière WMH-CIDI 2000 – DSM-IV	4,5 % à 12 mois 14,9 % vie entière	7,4 % sur 12 mois 27,3 % vie entière	6,0 % à 12 mois 21,4 % vie entière
Enquête Santé mentale en population générale DREES, 2004 (20)	France (projet CCOMS et DREES)  1999-2003	Population générale, 18 ans et plus (n = 36 000)	EDM sur les 2 dernières semaines <b>Troubles dépressifs récurrents sur la vie entière</b> Dysthymie sur les 2 dernières années MINI* CIM-10	EDM : 8,9 % à 2 semaines  <b>récurrent : 4,5 %</b>	EDM : 13,0 % à 2 semaines  <b>récurrent : 6,7 %</b>	EDM : 11,0 % à 2 semaines  <b>récurrent : 5,6 %</b>
Enquête Santé et Protection Sociale CreDES, 1999 (36)	France  1996-1997	Population des assurés du régime général de sécurité sociale, 16 ans et plus (n = 18 289) refus : 18,1 % (1996) à 20,9 % (1997)	EDM sur 2 semaines au cours du dernier mois MINI* CIM-10 auto-administré <sup>§</sup> , comparé à la déclaration de l'enquête et à la prise d'antidépresseurs	7,3 % à 1 mois	16,2 % à 1 mois	11,9 % à 1 mois <sup>†</sup>
DEPRES Lépine <i>et al.</i> , 1997 (37)	6 pays européens dont la France  1994-1995	France, population générale, 15 ans et plus (n = 14 517)	Dépression majeure, dépression mineure, symptômes dépressifs, sur au moins 2 semaines au cours des 6 derniers mois MINI modifié	5,9 % à 6 mois	12,2 % à 6 mois	9,1 % à 6 mois

**Tableau 4 (suite).** Caractéristiques des études retenues dans le document pour mesurer la prévalence de la dépression en population générale en France.

Publication	Champ et année de l'étude	Population étudiée, échantillon	Diagnostic recherché*	Prévalence		
				hommes	femmes	total
Enquête Santé des Franciliens Kovess <i>et al.</i> , 1993 (38) Kovess, 1996 (39)	Ile-de-France <sup>‡</sup>	Ile-de-France, 18 ans et plus (n = 1 349 ménages soit 2 260 adultes) refus : 12,3 %	Dépression majeure (légère, moyenne ou grave), pendant 2 semaines au cours des 6 derniers mois et sur la vie entière CIDIS, DSM-III-R (et CIM-10)	3,3 % à 6 mois 12,4 % vie entière	8,2 % à 6 mois 24,9 % vie entière	5,9 % (6,3 %) à 6 mois 19,2 % (22,3 %) vie entière

\* Le diagnostic dont la prévalence est présentée ici est souligné

§ Les auteurs précisent que l'auto-administration du MINI, non prévue dans le développement initial de l'outil, a été validée sur 330 sujets aux Etats-Unis. L'auto-administration n'a semble-t-il pas été validée en France.

† La prévalence déclarée par les enquêtés, indépendamment du résultat du MINI, était elle de 6,3 %.

‡ L'enquête a été réalisée entre 1990 et 1996. L'année précise n'a pas été retrouvée dans les publications  
EDC : épisode dépressif caractérisé ; EDM : épisode dépressif majeur



### **3.2.2 Prévalence des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en population générale**

#### ► *Données de la littérature*

Deux études françaises ont évalué spécifiquement le caractère récurrent ou chronique de la dépression. Il s'agit d'une part de l'enquête « Santé mentale en population générale » (20), et d'autre part de l'étude « Baromètre santé 2005 » (19), dont les méthodologies ont été présentées dans le paragraphe précédent.

Dans l'enquête « Santé mentale en population générale » (20), les auteurs ont demandé aux personnes diagnostiquées comme dépressives si leur trouble était ou non récurrent.

La prévalence de la dépression était de 11,0 % dans la population générale. Cette dépression était récidivante dans la moitié des cas, soit 5,6 % de la population générale. Ces taux de dépression et de récurrence dépressive étaient respectivement de 8,9 % et 4,5 % chez les hommes et de 13,0 % et 6,7 % chez les femmes.

Cette enquête a fait apparaître que la dépression présentait un caractère récurrent pour la moitié des personnes diagnostiquées comme dépressives. La prévalence de la dépression en population générale était par ailleurs proche des résultats trouvés dans les études non spécifiques à la récurrence dépressive présentées dans le paragraphe précédent.

Dans l'étude « Baromètre santé 2005 » (19), le trouble dépressif récurrent était défini comme la présence d'au moins deux épisodes dépressifs caractérisés avec au moins deux mois entre les deux épisodes. Le trouble dépressif chronique était défini comme un épisode dépressif caractérisé durant au moins 2 ans.

La prévalence de la dépression était de 7,8 % dans la population générale. Cette dépression était récidivante dans presque la moitié des cas, soit 3,7 % de la population générale, et chronique dans environ 15 % des cas, soit 1,2 % de la population générale. Ces taux de dépression, de récurrence dépressive et de dépression chronique étaient respectivement de 5,2 %, 2,2 % et 0,7 % chez les hommes et de 10,4 %, 5,3 % et 1,6 % chez les femmes.

Cette étude a montré que la dépression présentait un caractère récurrent ou chronique pour presque les deux tiers des personnes diagnostiquées comme dépressives. La prévalence de la dépression en population générale se situait dans la fourchette basse des résultats trouvés dans les études non spécifiques à la récurrence dépressive présentées dans le paragraphe précédent.

Le caractère récurrent de la dépression n'était pas contrôlé dans ces études et était par nature soumis à un biais de mémorisation, ce qui est susceptible de modifier les résultats mesurés. Il est donc difficile d'évaluer le caractère récurrent de la dépression en population générale.

#### ► *Conclusion*

Pour une majorité de personnes souffrant d'épisode dépressif caractérisé dans deux études française en population générale, ce trouble est récidivant ou chronique.

### **3.2.3 Prévalence des symptômes résiduels après traitement d'un épisode dépressif caractérisé**

#### ► *Données de la littérature*

Une étude française a évalué spécifiquement la prévalence des symptômes résiduels après traitement d'un épisode dépressif caractérisé (21). Cette étude a été réalisée en 2002 auprès de 463 psychiatres libéraux exerçant en France métropolitaine. Chaque psychiatre devait

inclure 4 patients ayant présenté un épisode dépressif caractérisé et sous traitement antidépresseur depuis 8 à 12 semaines et sans comorbidité psychiatrique. Les symptômes dépressifs étaient mesurés à l'aide de l'*Hamilton Rating Scale for Depression* (HDRS), un score compris entre 8 et 17 définissant les symptômes résiduels.

Sur les 1 790 patients inclus, 549 présentaient un score inférieur à 8 (32 %), 792 un score définissant la présence de symptômes résiduels (46,7 %) et 354 un score supérieur à 18 (20 %). L'ancienneté moyenne de l'épisode au moment de la mise sous traitement était de 2,7 semaines (+/- 4 jours). Il s'agissait du premier épisode pour 46 % des patients, du deuxième pour 26 % des patients et du troisième ou plus pour 28 % des patients.

Afin de décrire la nature des symptômes résiduels, les auteurs ont évalué l'intensité de chaque symptôme dans la population concernée<sup>4</sup> : 65,4 % des patients présentaient un score modéré ou plus pour le symptôme d'humeur dépressive, 56,6 % pour l'anxiété psychique et 49,4 % pour la perte d'intérêt pour le travail et les activités (21).

Plusieurs études ont évalué la prévalence de la dysthymie en population générale. Aucune d'entre elles n'évaluait conjointement l'antécédent de dépression caractérisée. Il n'est donc pas possible de distinguer, dans la prévalence mesurée, la dysthymie sans antécédent de dépression des symptômes résiduels d'une dépression. Pour cette raison, ces études n'ont pas été retenues.

#### ► *Conclusion*

Dans une étude française, 47 % des patients traités pour un épisode dépressif caractérisé présentaient des symptômes résiduels après 8 à 12 semaines de traitement.

### **3.2.4 Suivi prospectif de patients dépressifs**

Aucune cohorte française suivant des patients souffrant de dépression sur plusieurs années n'a été retrouvée. Trois cohortes étrangères ont été identifiées. Chacune de ces études a fait l'objet de nombreuses publications.

#### ► *L'étude "Zurich Cohort Study"*

Cette étude a suivi de 1978 à 1999 une cohorte de 4 547 hommes et femmes âgés de 19 et 20 ans en 1978 et représentatifs de la population du canton de Zurich (Suisse). Les principaux résultats de cette étude portent sur l'évolution de la prévalence de la dépression dans le temps, plutôt que sur l'évolution de la maladie chez les patients dépressifs (27). Ces résultats ne correspondant pas au champ de cette recommandation, l'étude "*Zurich Cohort Study*" n'a pas été retenue pour évaluer l'évolution à long terme de la dépression.

#### ► *L'étude "Stirling County Study"*

Cette étude canadienne a dans un premier temps suivi une population représentative du comté de Stirling incluse en 1952 (n = 1 003). Suite à la réévaluation de l'échantillon en 1968, et compte tenu des décès intervenus au cours du suivi (24 % de l'échantillon initial), un nouvel échantillon représentatif de la population du comté de Stirling a été constitué en 1970 (n = 1 094). Le diagnostic de dépression a été évalué sur la base des critères du DSM-III-R à l'aide du programme informatique DPAX à partir des données collectées au cours du suivi (25). En 1992, le diagnostic de dépression a été conjointement évalué selon le programme DPAX et le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS), sur la base des réponses au *Structured Clinical Interview* du DSM-III-R (SCID). Une publication comparant ces deux méthodes diagnostiques a montré un faible niveau de concordance entre ces deux outils (26). Ce phénomène représente une limite telle dans la généralisation des données que les

---

<sup>4</sup> Les symptômes pouvaient être absents, d'intensité légère ou d'intensité modérée ou plus. La classification des symptômes s'appuie sur une méthodologie non présentée par les auteurs.

publications portant sur des données antérieures à 1992 n'ont pas été retenues. Aucune publication portant sur les données postérieures à 1992 et évaluant l'évolution de la dépression n'a été retrouvée. L'essentiel des publications récentes porte en effet sur l'évolution de la prévalence de la dépression dans le temps sans suivre spécifiquement le devenir des patients dépressifs.

► *L'étude "Collaborative Depression Study" du National Institute of Mental Health (NIMH)*

• Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle qui a suivi pendant plusieurs années une cohorte de patients souffrant de dépression caractérisée. Une publication présente la méthodologie générale de l'étude et ses premiers résultats (22) ; une autre évalue spécifiquement l'incidence des récurrences dépressives successives (23) ; la troisième publication présentée ici porte sur la récurrence dépressive après un intervalle long sans dépression (24).

L'étude observait l'évolution des patients sans intervention sur leur traitement. Le diagnostic initial de dépression était notamment évalué à l'aide du *Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)* et du *Research Diagnostic Criteria (RDC)*. Les patients étaient ensuite interrogés tous les 6 mois à l'aide du *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE)*. La guérison correspondait à une période d'au moins 8 semaines avec au maximum deux symptômes d'intensité légère. Lorsqu'une pathologie psychiatrique était identifiée, l'évolution de la maladie et les traitements suivis étaient mesurés sur une base hebdomadaire pendant toute la durée de l'étude. La comparaison des délais de survenue de récurrence ou d'amélioration entre les patients a été mesurée selon la technique d'analyse de survie, et la probabilité cumulée de récurrence était calculée par l'estimateur de Kaplan-Meier. De 1978 à 1981, 955 adultes souffrant de dépression et ayant recherché une prise en charge psychiatrique, ambulatoire ou hospitalière, dans un des 5 centres américains participant à l'étude<sup>5</sup> ont été inclus (22).

Les publications décrites ci-dessous ont étudié différents aspects de cette cohorte.

- Une publication présente la méthodologie de l'étude et les résultats relatifs aux 141 premiers patients inclus (22). L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque de récurrence en fonction des caractéristiques des patients. Cette publication a été retenue pour décrire la méthodologie générale du suivi de la cohorte. Les résultats intermédiaires sur les 141 premiers patients ne sont pas présentés, les résultats sur les durées de suivi plus longues (10 et 15 ans) ayant été jugés plus pertinents.
- Une autre publication a évalué le délai de survenue de plusieurs récurrences successives après un épisode dépressif caractérisé avec l'objectif de tester deux hypothèses : le risque de récurrence diminue lorsque le délai entre deux récurrences se prolonge, et chaque récurrence augmente le risque d'une récurrence supplémentaire. Cette analyse porte sur un suivi de 10 ans (23).
- Une autre publication (24) portant sur la même cohorte a analysé les données disponibles relatives aux 380 patients dépressifs qui ont guéri à un moment donné au cours des 15 années de suivi et à son sous-groupe de 105 patients pour lesquels la guérison a duré au moins 5 ans, afin d'identifier les facteurs prédictifs de récurrence. Les questions posées par les auteurs étaient : 1) quelle proportion de patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé va présenter une récurrence ? 2) l'âge, le nombre d'épisodes dépressifs caractérisés antérieurs, la présence d'une dépression secondaire sont-ils prédictifs d'une récurrence ? 3) quels critères cliniques et démographiques distinguent les patients restant en bonne santé 5 ans des patients présentant une récurrence ? 4) les patients ayant guéri pendant 5 ans présentent-ils de nouveaux épisodes dépressifs caractérisés ? 5) quel était le traitement antidépresseur des

---

<sup>5</sup> Boston, Chicago, Iowa City, New York, Saint Louis

patients ne présentant pas de récurrence pendant 5 ans ? Les résultats relatifs aux questions 2, 3 et 5 sont présentés dans le chapitre relatif aux facteurs de risque de récurrence.

► *Résultats*

Parmi les 955 adultes inclus dans l'étude de 1978 à 1981, 431 souffraient d'un épisode dépressif caractérisé, sans dysthymie, ni dépression chronique, ni antécédent d'épisode maniaque, d'hypomanie ou de troubles schizo-affectifs (23). Parmi les 431 patients dépressifs de la cohorte, 65 ont été exclus de l'analyse suite à l'apparition, au cours du suivi, de troubles bipolaires ou schizo-affectifs. Parmi les 366 patients restant, 318 ont guéri de leur premier épisode dépressif au cours des 10 années de suivi et présentaient un risque de récurrence<sup>6</sup>. Ces 318 patients constituent la population de l'étude sur les récurrences d'épisodes dépressifs caractérisés (23) dont les résultats sont présentés ci-après. À l'inclusion, les patients étaient hospitalisés pour 74 % d'entre eux. Il s'agissait d'un premier épisode dépressif caractérisé pour 38 % de la population et du second pour 24 %. Respectivement 13 % et 25 % de la population avaient eu 2 et 3 ou plus d'épisodes dépressifs caractérisés antérieurs à l'épisode dépressif caractérisé présent à l'inclusion.

Au cours des 10 ans de suivi, 34 patients sont décédés, 263 patients ont été suivis au moins 5 ans et 208 ont été suivis pendant les 10 ans de l'étude.

Parmi les 318 patients de l'étude, 202 ont présenté une récurrence.

Dans l'ensemble de la population de patients dépressifs, la probabilité cumulée de récurrence était de 25 % à 1 an, de 42 % à 2 ans et de 60 % à 5 ans.

Parmi les 202 patients ayant présenté une récurrence, 172 ont guéri et étaient à risque d'une seconde récurrence. Parmi ceux-ci, 115 patients ont présenté une seconde récurrence.

Après une première récurrence, la probabilité cumulée de récurrence était de 41 % à 1 an, de 59 % à 2 ans et de 74 % à 5 ans.

Pendant les 10 années de suivi, les patients de la cohorte ont présenté en moyenne deux épisodes récurrents après l'épisode index.

À chaque récurrence supplémentaire, la probabilité cumulée de récurrence augmentait, sans que la différence de probabilité entre les récurrences soit statistiquement significative.

Le délai médian de survenue de la première récurrence était de 150 semaines (IC à 95 % : -204 semaines). Ce délai était de 83 semaines (IC à 95 % : 60-108) pour la deuxième récurrence, de 77 semaines (IC à 95 % : 44-104) pour la troisième, de 68 semaines (IC à 95 % : 32-112) pour la quatrième et de 57 semaines (IC à 95 % : 28-88) pour la cinquième récurrence. Le délai médian de survenue de la première récurrence était donc significativement plus long que les suivants, qui n'étaient pas statistiquement différents entre eux.

Sur l'ensemble des récurrences, le risque de récurrence pendant les 6 mois suivant la résolution d'un épisode dépressif caractérisé était de 20 % (écart-type : 6). Si aucun épisode dépressif caractérisé n'était intervenu au cours de ces 6 premiers mois, le risque de récurrence au cours des 6 mois suivants (mois 7 à 12) descendait à 19 % (écart-type : 7), puis au cours des 6 mois suivants (mois 13-18) à 15 % (écart-type : 6), puis (mois 19-24) à 13 % (écart-type : 3), puis (mois 25-30) à 11 % (écart-type : 3), puis (mois 31-36) à 9 % (écart-type : 6).

L'analyse a également montré que le nombre d'épisodes dépressifs caractérisés au cours de la vie était significativement associé avec une récurrence au cours des 10 ans de suivi. Ainsi, le risque de récurrence augmentait de 16 % à chaque récurrence successive.

---

<sup>6</sup> Parmi les 48 patients qui n'ont pas guéri, 30 sont sortis de l'étude avant guérison, 18 ont été suivis 10 ans sans guérison.

Durant les 4 semaines précédant les trois premières récurrences, 47 à 50 % des patients n'avaient reçu aucun traitement médicamenteux. Durant les 4 semaines précédant les 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> récurrences, un tiers des patients n'avaient reçu aucun traitement médicamenteux (23).

Dans la population totale (n = 380) des patients ayant guéri de leur épisode dépressif caractérisé au cours des 15 années de suivi, 279 ont présenté une récurrence. Les 101 restant se répartissent entre 66 qui n'ont pas présenté de récurrence jusqu'à leur sortie de l'étude pour perte de vue, et 35 qui n'ont pas présenté de récurrence tout au long du suivi de 15 ans (24).

Au bout de 15 ans de suivi, le délai médian de survenue de la récurrence était de 132 semaines et la proportion cumulée de récurrences, selon la méthode de courbe de survie de Kaplan-Meier, était de 85 % sur l'ensemble de la population (n = 380).

Parmi les patients ayant présenté une récurrence (n = 279), il s'agissait d'une dépression pour 78 % d'entre eux. Les autres ont présenté un diagnostic différent à la récurrence : hypomanie, manie ou trouble schizo-affectif. La prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé index ne différait pas entre les deux groupes.

Les facteurs associés avec la survenue d'une récurrence sont présentés dans le chapitre sur les facteurs de risque de récurrence.

Dans le sous-groupe des patients en rémission pendant au moins 5 ans (n = 105), 52 patients (49 %) ont présenté une récurrence, 18 n'en ont pas présenté et ont été perdus de vue avant la fin du suivi, et 35 n'ont pas présenté de récurrence et ont été suivis pendant la totalité de l'étude. À l'intérieur du sous-groupe, aucune caractéristique clinique ou démographique ne différait entre le groupe ayant présenté une récurrence au-delà des 5 ans de rémission et le groupe n'en ayant pas présenté au-delà des 5 ans.

Le délai médian de survenue de la récurrence était de 394 semaines, soit 134 semaines au-delà des 5 ans de rémission. Parmi les patients ayant présenté une récurrence (n = 52), il s'agissait d'une dépression pour 90 % d'entre eux. Les autres ont présenté un diagnostic d'hypomanie lors de la récurrence. La prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé index ne différait pas entre les deux groupes (24).

#### ► *Analyse*

La population de la cohorte étudiée présentait des caractéristiques particulières susceptibles de limiter la généralisation des résultats. Notamment, la part de patients hospitalisés pour l'épisode en cours à l'inclusion était particulièrement élevée, ce qui ne correspond pas à la population habituellement prise en charge. Dans l'analyse du délai de survenue des récurrences, au fur et à mesure des récurrences, la taille de la population étudiée diminuait, pour deux raisons : les patients ne guérissant pas de leur épisode dépressif caractérisé étaient exclus de l'analyse sur le risque de récurrence et les patients ne présentant pas de récurrence étaient exclus de la population à risque d'une récurrence supplémentaire<sup>7</sup>. Enfin, dans l'analyse du délai de survenue de la récurrence, aucune analyse sur les traitements éventuellement entrepris et leur effet sur le devenir des patients n'a été menée (23).

Dans l'étude évaluant les facteurs prédictifs de récurrence, les traitements évalués portaient essentiellement sur les médicaments antidépresseurs, les données étant insuffisantes pour mesurer les autres modalités de traitement (24).

#### ► *Conclusion*

L'analyse d'une cohorte avec 10 ans de suivi montre que le risque de récurrence augmente au fur et à mesure des épisodes et que ce risque diminue au fur et à mesure que le délai sans épisode dépressif caractérisé s'allonge. Néanmoins, la population particulière des patients

---

<sup>7</sup> Dans l'analyse *a posteriori* des données, par exemple, les patients n'ayant présenté qu'une récurrence étaient de fait exclus de la population à risque d'une troisième récurrence.

de l'étude et la diminution de la population au fil du suivi nécessitent de prendre des précautions dans la généralisation de ces résultats. Les résultats relatifs aux facteurs de risque de récurrence sont présentés dans le chapitre correspondant.

### **3.3 Évaluation de la prise en charge de la dépression récidivante**

Une étude de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a évalué en 2004 le nombre de patients admis dans le système des affections de longue durée (ALD) au titre d'un épisode dépressif caractérisé (42)<sup>8</sup>.

Aucune autre publication mesurant le recours aux soins ou la consommation de soins des personnes souffrant de dépression récidivante ou chronique en France n'a été retrouvée.

La publication des premiers résultats de l'étude Baromètre santé 2005 présente des données de recours aux soins pour l'ensemble des patients dépressifs, sans distinguer s'il s'agit d'épisodes uniques, récurrents ou chroniques (19). Pour cette raison, ces résultats ne sont pas présentés.

Une étude observationnelle longitudinale du suivi des patients atteints de trouble dépressif unipolaire récurrent, en décrivant la population étudiée à l'inclusion, fournit une information sur la consommation de soins de patients souffrant de dépression chronique en rémission totale ou en rémission partielle (43).

Dans une autre étude réalisée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), les auteurs ont cherché à rapprocher la prescription d'antidépresseurs et le motif de cette prescription, en isolant notamment le trouble dépressif récurrent, ce qui donne également une information partielle sur la prescription d'antidépresseurs chez les patients souffrant de cette pathologie (44,45).

Il n'a pas été possible d'évaluer la prise en charge de l'ensemble de la population souffrant de dépression récidivante ou chronique, quel que soit son mode de prise en charge.

#### **3.3.1 Description des patients admis en affection de longue durée au titre d'un épisode dépressif**

L'étude réalisée par la Cnamts avait pour objectif de connaître le nombre de patients admis dans le système des affections de longue durée, en fonction du diagnostic posé par le médecin-conseil (42). L'étude portait sur les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie et reposait sur une analyse rétrospective des bases de données médicales et administratives. Pour chaque patient en ALD, le dernier diagnostic disponible, selon la Classification internationale des maladies CIM-10, a été recherché.

Au 31 octobre 2004, 6,56 millions de bénéficiaires du régime général étaient inclus dans le système des affections de longue durée, soit 11,9 % des bénéficiaires, au titre d'une ou plusieurs ALD (le taux moyen d'ALD par patient était de 1,14).

Les patients souffrant de complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé relèvent de l'ALD 23 « maladies psychiatriques de longue durée »<sup>9</sup>, à l'intérieur de laquelle plusieurs diagnostics peuvent être posés, dont celui d'« épisodes dépressifs ». Dès lors qu'il s'agit d'une affection de longue durée, ces troubles doivent être récurrents ou persistants et les patients concernés relèvent donc des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé.

---

<sup>8</sup> Les auteurs de l'étude ont également évalué la dépense par patient pour l'Assurance maladie de ces patients en ALD. Les données n'ayant pas été détaillées à l'intérieur de l'ALD « maladies psychiatriques de longue durée », ces données ne sont pas présentées.

<sup>9</sup> Ces affections comprennent les psychoses, les troubles de l'humeur récurrents ou persistants, les déficiences intellectuelles et les troubles graves du développement durant l'enfance, les troubles névrotiques sévères et les troubles graves de la personnalité et du comportement.

Au 31 octobre 2004, 896 028 personnes étaient en ALD pour « maladies psychiatriques de longue durée » pour le régime général, soit 1,6 % de la population protégée. Parmi celles-ci, 125 940 personnes présentaient un diagnostic d'« épisodes dépressifs ». Les femmes représentaient 71 % des bénéficiaires ; l'âge moyen des patients était de 53,7 ans et le taux annuel de décès était de 1,8 %<sup>10</sup>. Les épisodes dépressifs représentaient le 11<sup>e</sup> diagnostic d'ALD pour le régime général, et touchaient 1,9 % des personnes en ALD.

Les données relatives aux patients en affection de longue durée ne permettent pas de décrire tous les patients souffrant de complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé : l'entrée en affection de longue durée est justifiée par la présence d'un diagnostic, mais elle ne peut être accordée que si le patient ou son médecin traitant en fait la demande, et après accord du médecin-conseil de l'Assurance maladie. Il semblerait notamment qu'une seconde affection de longue durée ne soit pas systématiquement déclarée, lorsqu'un premier diagnostic donnait déjà droit à une exonération du ticket modérateur. L'étude présentait également des limites liées aux données manquantes de la base de données (erreurs de codage, déménagement du bénéficiaire ou erreur dans le codage du diagnostic).

### **3.3.2 Description de la prise en charge de patients atteints de trouble dépressif unipolaire récurrent**

Une étude observationnelle longitudinale du suivi des patients atteints de trouble dépressif unipolaire récurrent a été réalisée<sup>11</sup> (43). L'objectif principal de l'étude était d'identifier les différents facteurs participant aux prises de décision des médecins dans la prise en charge de cette population. Cependant, en décrivant la population étudiée à l'inclusion, cette publication fournit une information sur la consommation de soins de patients souffrant de dépression chronique en rémission totale ou en rémission partielle.

L'étude a porté sur 296 patients en rémission partielle et 300 en rémission totale, inclus dans l'étude par des psychiatres sélectionnés aléatoirement à partir de l'annuaire professionnel.

À l'inclusion, 75,7 % des patients suivaient un traitement psychothérapeutique dont 43,5 % de type thérapie interpersonnelle<sup>12</sup>, 29,3 % de type psychanalytique, 12,6 % de type thérapie cognitivo-comportementale et 14,6 % d'un autre type. Parmi les patients, 89,4 % suivaient un traitement pharmacologique par antidépresseur. Parmi l'ensemble des patients, 4,3 % étaient sous thymorégulateur. Les différences entre le groupe de patients en rémission partielle et le groupe de patients en rémission totale n'étaient pas significatives. Cette étude, par la nature du recrutement des patients, n'incluait que des malades régulièrement suivis par un psychiatre.

### **3.3.3 Prescription d'antidépresseurs dans le trouble dépressif récurrent**

Les auteurs ont cherché à rapprocher la prescription d'antidépresseurs et le motif de cette prescription, en isolant notamment le trouble dépressif récurrent (44,45). Pour cela, ils se sont fondés sur les données de l'enquête Eppm (enquête permanente sur la prescription médicale) d'IMS-Health entre décembre 1999 et novembre 2000 (12 mois). Compte tenu de la méthodologie du panel, la représentativité des médecins n'est pas parfaite et les résultats doivent être interprétés avec prudence<sup>13</sup>. Les données reprises dans la publication sont extrapolées à la France entière à partir du panel de l'Eppm.

---

<sup>10</sup> C'est à dire que 1,8 % des patients en ALD au titre d'un épisode dépressif sont décédés dans l'année qui a suivi l'étude, quelle que soit la cause de décès.

<sup>11</sup> Dans cette étude, le trouble unipolaire récurrent était défini par au moins 3 épisodes dépressifs majeurs antérieurs au sens du DSM-IV.

<sup>12</sup> Selon les experts, il s'agirait davantage d'une thérapie de soutien que d'une réelle thérapie interpersonnelle. Celle-ci répond à des critères très précis et est peu pratiquée en France à l'heure actuelle.

<sup>13</sup> L'enquête permanente sur la prescription médicale suit l'évolution des prescriptions des médecins libéraux, en recueillant notamment le motif de prescription, pendant 7 jours consécutifs quatre fois par an. Au moment de



Parmi les consultations ayant donné lieu à une prescription d'antidépresseurs, 58 % étaient liées à un diagnostic d'« épisode dépressif spécifique ». Le second diagnostic était les « troubles anxieux et dépressifs mixtes », qui représentaient 10 % des prescriptions d'antidépresseurs. Tous les autres diagnostics représentaient chacun moins de 5 % des motifs de prescriptions, le « trouble dépressif récurrent » représentant notamment 2 % des prescriptions.

Pour 75 % des prescriptions, il s'agissait du renouvellement d'une prescription antérieure. Les auteurs ont poursuivi cette analyse au sein des classes d'antidépresseurs. Le *tableau 5* montre la part de prescription de chaque type d'antidépresseur dans les diagnostics d'épisode dépressif spécifique, de dysthymie, de trouble dépressif récurrent et d'épisode dépressif sévère sans symptôme spécifique.

**Tableau 5.** Motif de prescription des antidépresseurs d'après la DREES, 2003 (44)

Classe thérapeutique	Episode dépressif spécifique	Dysthymie	Trouble dépressif récurrent	Episode dépressif sévère sans symptôme spécifique
Imipraminiques	42 %	6 %	3 %	2 %
Non IMAO non imipraminique	62 %	3 %	NS*	2 %
ISRS et ISRSNA	66 %	4 %	2 %	3 %
IMAO	54 %	NS	NS	NS
Normothymiques	13 %	9 %	NS	NS

\* NS : non significatif, le nombre de diagnostics était trop faible pour être extrapolé.

Lecture : par exemple, 42 % des imipraminiques sont prescrits pour un épisode dépressif spécifique.

Les auteurs ont également montré que 18 % des anxiolytiques, 12,5 % des hypnotiques et 10 % des neuroleptiques étaient prescrits pour le diagnostic principal d'épisode dépressif spécifique. Les auteurs n'ayant pas pu identifier les coprescriptions de psychotropes, il n'est pas possible de préciser si les psychotropes non antidépresseurs étaient associés à des antidépresseurs.

Les auteurs ont également recherché la répartition des prescriptions d'antidépresseurs en fonction du diagnostic. Les résultats relatifs à la dépression sont présentés dans le *tableau 6* ci-après.

l'étude, 835 médecins, dont 435 spécialistes, étaient interrogés, ce qui représente, pour une année, les ordonnances d'environ 2 000 médecins généralistes. Les données brutes sont extrapolées ensuite à la France entière. Les diagnostics ayant donné lieu à moins de 50 prescriptions annuelles dans l'échantillon sont classés comme non significatifs.



**Tableau 6.** Prescription des antidépresseurs selon le diagnostic de juin 2000 à mai 2001 d'après la DREES, 2003 (44).

Classe thérapeutique	Imipraminique	ISRS et ISRSNA	IMAO	Non IMAO non imipraminique	Normo-thymique	Total anti-dépresseur
Épisode dépressif spécifique	8 %	42 %	0 %	9 %	1 %	60 %
Dysthymie	10 %	32 %	1 %	6 %	8 %	56 %
Trouble dépressif récurrent spécifique	15 %	27 %	0 %	5 %	3 %	50 %
Épisode dépressif sévère sans symptôme spécifique	9 %	31 %	1 %	6 %	3 %	51 %

Lecture : par exemple, pour 8 % des épisodes dépressifs spécifiques la prescription a été un imipraminique.

Les patients souffrant d'épisode dépressif semblent ici plus fréquemment sous antidépresseur que les patients souffrant de trouble dépressif récurrent. Cet écart pourrait éventuellement s'expliquer par une sévérité différente de la pathologie selon le diagnostic, les critères diagnostiques du trouble dépressif récurrent n'atteignant pas nécessairement le niveau de sévérité nécessaire pour caractériser l'épisode dépressif.

La faible part du trouble dépressif récurrent dans la prescription des antidépresseurs suggère également qu'un certain nombre de récurrences d'épisodes dépressifs sont en réalité classés par les prescripteurs comme un épisode dépressif spécifique (44,45).

#### ► Conclusion

Au 31 octobre 2004, parmi les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie, 125 940 personnes étaient en affection de longue durée pour un diagnostic d'« épisodes dépressifs », soit 1,9 % des patients en ALD.

D'après 2 études sur la prise en charge des troubles récurrents, parmi les patients ayant recours aux soins, une majorité de ceux présentant un épisode dépressif récurrent sont traités par antidépresseur. Néanmoins, ces résultats demandent à être confirmés.

### 3.4 Synthèse des données épidémiologiques présentées

Dans les études analysées, à un moment donné, 6 à 12 % de la population française présentent les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé. Environ 20 % de la population sont touchés si l'on prend en considération la vie entière. La variation de la prévalence est en partie expliquée par l'utilisation d'outils de mesure différents selon les études.

Les femmes sont environ deux fois plus touchées que les hommes.

Pour une majorité de personnes souffrant d'épisode dépressif caractérisé dans les études de prévalence, ce trouble est récidivant ou chronique.

La prévalence des symptômes résiduels en France n'est pas connue.

Le risque de récurrence augmente au fil des épisodes et diminue lorsque le délai sans récurrence s'allonge.

Au 31 octobre 2004, parmi les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie, 125 940 personnes étaient en affection de longue durée pour un diagnostic d'« épisodes dépressifs », soit 1,9 % des patients en ALD.

Les données françaises sont insuffisantes pour évaluer la prise en charge des patients souffrant des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé.

Il n'y a pas de données pour mesurer l'impact des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en termes de qualité de vie et d'incapacité.

### 3.5 Mortalité

Les données identifiées sur l'épidémiologie du suicide, issues d'équipes françaises, comportent deux revues générales de 1991 et 1997 (46,47), un rapport de l'Institut national scientifique et de la recherche médicale (Inserm) datant de 2005 (48), ainsi que les éléments recueillis jusqu'en 2003 sur la base CépiDc<sup>14</sup>.

Les auteurs de la première publication (46) ont rappelé qu'en théorie, le suicide est de tous les comportements humains probablement le plus approprié pour les études épidémiologiques, tous les cas de la population pouvant être théoriquement connus et dénombrés.

En pratique, la nature suicidaire de certains décès reste ignorée ou incertaine : dans certaines sociétés, traditionnelles ou non, le suicide est dissimulé et un certain nombre de conduites « suicidaires » (comportements dangereux, négligences, parfois mortels) sont exclus des études épidémiologiques. Mais si le nombre de suicides reste probablement sous-estimé, les statistiques de cause de mortalité sont suffisamment précises pour repérer les groupes à risque de suicide.

Parmi ces risques, la dépression peut être tenue responsable de 60 % à 75 % des suicides, sans qu'on sache s'il s'agit de l'épisode dépressif caractérisé isolé ou d'une de ses complications. Et il est généralement admis que le suicide représente la principale cause de mortalité liée à la dépression puisqu'il est la cause de décès d'environ 15 % des patients déprimés, uni- ou bipolaires (46,47).

Selon la base de données CépiDc de l'Inserm, il y a eu 10 856 décès par suicide en France en 2003, soit 1,97 % des causes de décès. Ces suicides ont touché des hommes à 73,97 %.

En 2005, l'Inserm a réalisé une analyse de séries de cas et d'études cas-témoins mesurant l'apport de l'autopsie psychologique pour identifier les facteurs de risque de suicide. D'après cette analyse, 90 % des suicidés souffraient de pathologie mentale, alors que ce taux n'était que de 27 % chez les non-suicidés appariés. La dépression caractérisée semblait représenter la majorité des diagnostics, variant néanmoins de 30 à 90 % selon les études et la classe d'âge des victimes (48).

L'enquête Santé mentale en population générale, déjà citée dans le paragraphe sur la prévalence des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé (20), a fait l'objet d'une publication spécifique sur le risque suicidaire, évalué à l'aide du questionnaire MINI. Selon les résultats préliminaires de cette enquête (49), la prévalence du risque suicidaire global (léger, moyen ou élevé), est multipliée par 6,7 chez les personnes présentant un diagnostic d'épisode dépressif. Cette prévalence n'est pas augmentée chez les personnes présentant un diagnostic de dépression récurrente. Ces chiffres sont respectivement de 7,4 pour l'épisode dépressif et de 1,1 pour la dépression récurrente en ce qui concerne les risques suicidaires moyens et élevés. Les modalités de calcul de la régression logistique ne sont pas présentées dans la publication. Ces premières données sont insuffisantes pour interpréter les résultats de l'étude.

---

<sup>14</sup> Centre d'épidémiologie sur les causes de décès en France (Inserm) : <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr>

► *Conclusion*

Aucune étude réalisée à partir de données françaises ne mesure les causes de mortalité des patients présentant une complication évolutive d'un épisode dépressif caractérisé, en particulier une dépression récidivante ou chronique. Cependant, il est généralement admis que le suicide représente la principale cause de mortalité liée à la dépression.

## 4 Facteurs de risque de chronicisation ou de récurrence

### 4.1 Données issues des revues générales, des recommandations et des revues systématiques

Les recommandations de l'*American Psychiatric Association* (7) différencient les facteurs de risque de récurrence et ceux d'aggravation progressive (considérés comme chronicité). Pour la récurrence, le nombre d'épisodes préalables, l'existence d'une comorbidité psychiatrique ou organique, d'une dysthymie (spécifiquement citée), d'une symptomatologie résiduelle (EDC en rémission partielle) et les antécédents familiaux sont déterminants. Pour l'aggravation progressive, ce sont les antécédents suicidaires, l'existence d'une symptomatologie psychotique associée (F33.3 de la CIM-10) ou d'une grave altération du fonctionnement qui sont à retenir (tous critères de sévérité).

Pour le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* et l'*Association des Psychiatres du Canada* (14), la récurrence et la chronicisation sont aussi distinguées. Pour la récurrence, on retrouverait le sexe féminin, une longue durée d'évolution avant traitement, un nombre d'épisodes précédents  $\geq 3$ , le célibat, des antécédents d'hospitalisation (50 % de risque de réhospitalisation à 3 ans), une rémission incomplète, des critères de sévérité (symptômes psychotiques ou mélancoliques), une personnalité prémorbide limite ou dépendante. Pour la chronicisation, la durée de l'épisode, l'existence d'une double dépression, une personnalité prémorbide évitante, obsessionnelle compulsive ou auto-destructrice, des éléments d'atypicité (hypersomnie, etc.), un faible niveau socio-économique seraient en cause. Par ailleurs, le taux de guérison diminuerait avec l'augmentation de la durée de l'hospitalisation, l'existence d'un début précoce, d'un dysfonctionnement familial ou d'une comorbidité, ainsi qu'un nombre d'hospitalisations  $> 2$ .

Pour les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), l'existence d'une symptomatologie résiduelle serait un facteur de risque de récurrence alors que son absence serait un facteur de protection. De même, un âge supérieur à 60 ans pour un premier accès, l'existence de trois épisodes au moins en tout ou de deux en 5 ans, une récurrence rapide ( $< 1$  an), une symptomatologie résiduelle pendant le traitement ou la rémission, une double dépression (EDC surajouté à une dysthymie), des éléments de sévérité (suicide, symptômes psychotiques), des épisodes préalables longs, une rechute à l'arrêt du traitement, un abus de substance, une comorbidité avec des troubles anxieux, des antécédents familiaux de trouble dépressif majeur ou un début avant 30 ans seraient péjoratifs.

Les autres recommandations identifiées sont moins précises sur ces facteurs de risque.

### 4.2 Données issues des études de cohorte

► *Données issues de la cohorte du National Institute of Mental Health (NIMH)*

Deux études de cohorte prospectives récentes (23,24), avec des durées respectives de suivi de 10 ou 15 ans et un effectif important, méritent d'être détaillées. Elles ont utilisé toutes les deux les données du *NIMH Collaborative Program on the Psychobiology of Depression*. Leur méthodologie a été présentée dans le chapitre sur les données épidémiologiques descriptives.

La première, multicentrique, longitudinale et prospective (24), s'est attachée aux récurrences sur une période de 15 ans après guérison d'un trouble dépressif majeur. Elle comportait un effectif de 380 sujets sélectionnés sur 955 au départ. L'histoire clinique était évaluée à l'aide de la *Seasonal Affective Disorder Scale* (SADS) et les symptômes avec les *Research Diagnostic Criteria* (RDC). Ont été distingués deux groupes, le groupe dans son entier (n = 380) et un sous-groupe (n = 105) comportant des individus en rémission complète et étant restés asymptomatiques pendant une durée minimale de 5 ans. Globalement 85 % de l'échantillon ont souffert d'au moins une rechute mais seulement 58 % des sujets du sous-groupe à guérison prolongée. Entre le groupe ayant présenté une récurrence et le groupe n'en ayant pas présenté au cours du suivi, la durée de l'épisode à l'inclusion était significativement plus courte dans le groupe sans récurrence (50 semaines *versus* 68 semaines, *odds-ratio* OR = 1,11, IC à 95 % : 1,05-1,18). De même, les femmes ont été davantage touchées par la récurrence que les hommes (OR = 1,43, IC à 95 % : 1,10-1,86), et les célibataires que les personnes mariées (OR = 1,55, IC à 95 % : 1,14-2,10). Chaque épisode dépressif majeur supplémentaire avant l'inclusion était associé avec un risque plus fort de récurrence (OR = 1,18, IC à 95 % : 1,06-1,31).

Cette même étude (24) fait apparaître que les facteurs associés à une plus grande probabilité de récurrence sont le sexe féminin, le plus grand nombre d'épisodes précédant l'inclusion, le célibat et une durée plus longue de dépression avant l'inclusion. D'après cette étude, il semble que la différence de risque liée au sexe n'apparaît que sur un suivi suffisamment long. L'âge et le caractère primaire ou secondaire de la dépression n'étaient pas associés à un risque plus grand de récurrence, de même qu'aucun autre critère sociodémographique étudié, contrairement aux résultats d'études portant sur une période plus brève. Sur un plan plus clinique, l'existence de symptômes psychotiques ne paraissait pas non plus discriminante. Une explication à cette constatation pourrait être une meilleure sélection des sujets, en particulier l'exclusion de patients souffrants de trouble schizo-affectif. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que, selon d'autres de leurs travaux, non publiés, la persistance de symptômes résiduels après l'EDC index serait un facteur prédictif de récurrence plus fort que les caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion.

L'étude du sous-groupe tendrait à montrer que les facteurs de risque de récurrence reviennent à zéro au bout d'une période de 5 ans de guérison, c'est à dire que cette population ne différencierait plus statistiquement de patients « naïfs », malgré leurs antécédents. Par ailleurs, les auteurs notaient une proportion non négligeable de sujets qui guérissaient effectivement même après une longue période symptomatique (> 5 ans), mais aussi de sujets qui rechutaient après une guérison d'au moins 5 ans (24).

La seconde étude (23) s'est attachée à l'observation des récurrences multiples sur une période de 10 ans. Il s'agissait là aussi d'une étude naturaliste prospective et longitudinale. D'un effectif initial de 955, l'échantillon étudié était de 318 sujets guéris d'un précédent épisode après exclusions (âge  $\geq$  17 ans, absence de symptomatologie psychotique, QI > 70). L'histoire clinique était évaluée à l'aide de la SADS et les symptômes avec la RDC. Sur ces 318 sujets, 202 ont présenté au moins une récurrence soit environ deux tiers. Le taux de récurrence était en moyenne de deux épisodes sur les 10 ans (0,21 par an). Le risque de récurrence augmentait statistiquement à chaque épisode, de 16 % environ, et était donc multiplié par deux si le nombre de récurrences était de cinq. Au contraire, ce taux de récurrence diminuait régulièrement au fur et à mesure de l'augmentation de la durée de guérison ce qui est conforme aux observations des travaux antérieurs. Enfin l'intervalle entre deux épisodes était extrêmement variable. Ces constatations doivent toutefois être nuancées, d'une part par l'exclusion de fait des dépressions chroniques qui ne présentent pas, par définition, de rémission, d'autre part par la diminution progressive de la taille de l'échantillon, entre autres due à l'apparition d'une chronicisation, mais aussi à la prise en cause uniquement des EDC constitués excluant les dépressions d'intensité modérée, potentiellement handicapantes, ce qui avait tendance à minimiser le taux de récurrences. Par ailleurs les traitements étaient administrés sans randomisation ce qui diminuait la puissance des résultats du fait du

manque d'homogénéité. Enfin, un nombre non négligeable de patients ne recevait aucun traitement.

Une synthèse de ces deux travaux, uniques du fait de la durée exceptionnelle du suivi, tend à montrer la grande proportion de récurrences dans la dépression, ce qui est conforme aux observations antérieures. Elle limite à quatre le nombre de critères de prédiction d'une récurrence sans que l'on sache s'il s'agit de la conséquence d'un long suivi ou celle de biais signalés ou passés inaperçus. Le risque de récurrence semble bien diminuer au cours du temps mais ne disparaît jamais, cependant même des dépressions chroniques peuvent guérir malgré une évolution initiale apparemment désespérante. Ces constatations devraient logiquement entraîner des conséquences en termes de traitement et particulièrement sur la question de la durée des traitements d'entretien.

► *Données préliminaires de l'étude STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)*

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective dont l'objectif était de montrer si des facteurs démographiques, l'évolution de la dépression et ses caractéristiques cliniques étaient ou non des facteurs de risque de récurrence, en plus du nombre d'épisodes antérieurs. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un EDC non psychotique, tel qu'il est défini par le DSM-IV, avec un score  $\geq 14$  sur l'échelle de Hamilton à 17 items. Actuellement seuls les résultats sur les 1 500 premiers patients inclus ont été publiés (50). Les patients présentant une dépression récurrente étaient plus âgés, avaient un âge de début des troubles dépressifs plus précoce et avaient plus de risques d'avoir des antécédents familiaux de dépression que les patients présentant un premier épisode dépressif. Cependant, ces patients récurrents avaient moins de risque de présenter un épisode dépressif chronique et mentionnaient des épisodes dépressifs de plus courte durée que les patients dont c'était le 1<sup>er</sup> épisode (diminution de risque observée essentiellement chez les femmes). Ils déclaraient également plus de troubles de l'humeur, de troubles cognitifs et de symptômes somatiques, conséquences d'une plus grande sévérité des symptômes dépressifs chez ces patients récurrents.

► *Études plus spécifiquement centrées sur les facteurs de risque de récurrence*

Une étude américaine (51) a évalué l'influence des troubles psychosociaux et de la comorbidité sur la récurrence de l'anxiété généralisée, du trouble panique et de la dépression. De protocole naturaliste, longitudinal et prospectif, initiée en 1989 avec un suivi de 9 ans, elle a concerné 711 patients ambulatoires recrutés à partir de la population de l'*Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program (HARP)*. Les diagnostics étaient conformes aux critères du DSM-III-R (SCID et SADS-L), les facteurs psychosociaux étaient évalués grâce à la LIFE-UP. Sur ces 711 patients souffrant de troubles anxieux, 460 ont été retenus selon le critère de l'existence d'une période de rémission d'au moins 8 semaines. Concernant la dépression, une dégradation de n'importe lequel des critères psychosociaux étudiés était statistiquement associée à une augmentation du risque de récurrence. La population choisie (anxieux) ne permet cependant pas d'élargir ces données à d'autres situations.

La relation entre la sévérité d'un EDC et le risque de récurrence a été évaluée dans une étude danoise (52). La population étudiée correspondait à l'intégralité des sujets hospitalisés entre 1994 et 1999 au Danemark ayant reçu un diagnostic d'épisode dépressif isolé selon les critères de la CIM-10. Cette population, divisée en trois groupes selon la sévérité de l'épisode : faible (F 32-0, n = 1 103), modérée (F 32-1, n = 3 182) et sévère (F 32-2 et F 32-3, n = 2 914), a été suivie sur une période de 6 ans à la recherche d'une récurrence ou d'un suicide. Les groupes étaient comparables en termes de sexe, l'âge moyen du groupe « sévère » était supérieur à celui des deux autres. Les résultats montrent une augmentation du risque de récurrence, comme du risque suicidaire, parallèle à l'augmentation de la sévérité

dépressive de l'accès. Malgré les habituelles limitations dues tant au protocole naturaliste qu'au choix de patients hospitalisés, la taille de l'effectif et la durée du suivi rendent ces résultats crédibles.

Une étude espagnole s'est attachée à comparer l'influence de plusieurs facteurs de risque sur la survenue de récurrences dépressives (53). La population suivie sur un mode naturaliste comptait 139 patients, suivis pendant 4 ans. Le diagnostic d'EDC a été réalisé conformément aux critères du DSM-III-R (SCID). L'évaluation mensuelle a été effectuée après 2 semaines de rémission totale (HDRS < 8) ou partielle (HDRS comprise entre 8 et 13). Un changement de traitement était proposé si la rémission restait partielle au bout de 3 mois. Les facteurs de risque étudiés étaient l'intensité de l'épisode, l'âge du patient, le nombre d'épisodes antérieurs et la présence d'une rémission partielle. Ce dernier facteur s'est avéré un puissant prédicteur de rechute (91,4 % de rechutes si rémission partielle *versus* 51,3 % si rémission totale). La régression de l'effectif au cours de l'étude (perdus de vue) et la non-évaluation de la compliance au traitement viennent pondérer ces résultats.

Une étude finlandaise (54) a recherché les relations entre comorbidité et durée d'un épisode dépressif sur le risque de récurrence. Il s'agit d'une étude naturaliste portant sur 269 patients hospitalisés ou ambulatoires souffrant d'un nouvel épisode dépressif au sens du DSM-IV (SCAN 2 et HDRS). Le suivi s'est étalé sur 18 mois à l'aide de la mesure de nombreux facteurs de risque potentiels. À l'issue de l'étude, 38 % de la population avaient présenté une récurrence (patients porteurs d'une symptomatologie chronique exclus). Deux facteurs de risque principaux étaient significativement associés aux récurrences : la sévérité de l'épisode index et l'existence d'une comorbidité psychiatrique. Ces constatations sont conformes à celles d'études précédentes mais le protocole unicentrique et naturaliste ainsi que la relativement faible taille de l'échantillon limitent sa significativité.

Une étude hollandaise (55) a recherché les différences pouvant exister entre des patients en rémission d'une récurrence dépressive et des patients en rémission de leur premier EDC concernant des caractéristiques cognitives, physiologiques ou psychologiques. Cent deux patients ambulatoires, en rémission d'un épisode dépressif survenu moins de 6 mois avant leur évaluation, ont été répartis en deux groupes selon leurs antécédents dépressifs (récurrent ou non). On a mesuré le taux de cortisol urinaire, une tâche cognitive correspondant à l'attribution d'émotions à des voix énonçant des phrases neutres en fonction du ton employé et à une mesure de personnalité névrotique. Le groupe de patients récurrents avait un taux de cortisol urinaire supérieur à celui du groupe premier EDC. Les femmes du groupe récurrent montraient une tendance à une interprétation émotionnelle plus négative que les autres à la tâche auditive. Ces mesures étaient indépendantes les unes des autres et ne pouvaient s'expliquer par le caractère névrotique ou la présence de symptômes résiduels. Aucune différence concernant la mesure de la personnalité n'était mesurable entre les groupes. Bien que la méthodologie ne permette pas de tirer des relations de causalité, ces résultats suggèrent une différence cognitive chez les patients récurrents susceptible de favoriser le développement d'épisodes dépressifs ultérieurs.

Une étude américaine a évalué les relations entre persistance d'altérations psychosociales et récurrence d'un EDC (56). Cette étude naturaliste, multicentrique (5 centres), a évalué des patients unipolaires dépressifs provenant de la population recrutée pour le *NIMH – Collaborative Depression Study* (CDS) destinée à évaluer l'évolution dépressive sur une période de 15 ans. Le recrutement a été réalisé entre 1978 et 1981. Au total 290 sujets sur 955 initialement sélectionnés, âgés de plus de 17 ans, au QI > 70, sans trouble organique ou signe psychotique ont été évalués. L'étude du fonctionnement psychosocial a été réalisée sur 4 axes : travail, relations interpersonnelles, activités d'ordre récréatif et sensation de satisfaction globale grâce à l'échelle LIFE. Un EDC était recherché à chaque évaluation (20 en 15 ans). La persistance d'altérations psychosociales, que la guérison de l'épisode soit considérée comme partielle ou totale, par ailleurs était statistiquement associée au risque de récurrence. Le ratio d'1,12 observé signifie que la majoration d'un point au score de l'échelle



utilisée correspond à une augmentation de 12 % du risque de récurrence. De plus le long intervalle entre les évaluations peut avoir contribué à sous-estimer le nombre de récurrences. Quelques biais potentiels peuvent limiter ces constatations. Il s'agit d'abord d'une étude naturaliste observationnelle sans contrôle du traitement. Il est donc possible que ses résultats ne soient pas transposables à une population chez qui une prévention correcte aurait été mise en place. Par ailleurs le recrutement en centres universitaires de malades hospitalisés ne permet pas de généraliser les conclusions à une population générale de patients dépressifs. La persistance d'altération du fonctionnement psychosocial pourrait cependant être un indicateur de risque de récurrence indépendamment de celle d'autres symptômes résiduels ou en leur absence.

La variabilité de la symptomatologie résiduelle a été évaluée en fonction du type de traitement d'entretien ainsi qu'en tant que facteur de risque de récurrence (57). Cent quatorze patients désignés pour recevoir un traitement d'entretien ont été répartis au hasard entre 4 groupes différents par le traitement d'entretien administré (imipramine seule, imipramine et thérapie interpersonnelle, thérapie interpersonnelle seule et aucun traitement actif). La présence et la variabilité des symptômes résiduels ont été mesurées à l'aide de l'HADRS et de la *Global Assessment Scale* (GAS). Le suivi a duré 3 ans avec une fréquence mensuelle. Il n'a été noté aucune différence statistique entre les groupes sur le plan de la présence ou de la valeur moyenne des symptômes résiduels pris en tant que variable continue. Cependant le risque de récurrence était supérieur dans les groupes où il existait le plus de pics symptomatiques (définis comme un score HADRS  $\geq 8$ ). Le traitement pharmacologique serait associé à une plus longue durée de rémission peut-être du fait de la plus faible variabilité des symptômes résiduels.

Le caractère prédictif du nombre d'épisodes sur la survenue de récurrences dépressives a été étudié sur une population de patients bi- ou unipolaires (58). Quatre cent six patients (220 bipolaires et 186 unipolaires dépressifs), admis à l'hôpital universitaire de Zürich entre 1959 et 1963, ont été suivis jusqu'en 1997. Ce travail utilise les modèles de fragilité (*frailty*) afin de considérer la propension individuelle à la rechute et cherche à éviter certains biais d'études comparables (surreprésentation des patients à récurrences multiples au cours de la progression de l'étude par non-prise en compte de la mortalité dans l'analyse statistique). Le taux de récurrences paraît bien significativement augmenter à chaque nouvel épisode, pour un individu donné, même après ajustement de la fragilité propre à cet individu, mais comme les auteurs ne distinguent pas les résultats selon qu'il s'agit des patients uni- ou bi-polaires, l'extrapolation aux seuls patients unipolaires est difficile.

► *Études plus spécifiquement centrées sur les facteurs de risque de chronicité*

Une étude hollandaise (*Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study* ou NEMESIS) a cherché à évaluer la fréquence et les facteurs de risque d'évolution chronique d'un EDC dans la population générale (59). De protocole prospectif, avec randomisation dans la population générale âgée de 18 à 64 ans, elle a été réalisée en 3 vagues successives (1996, 1997 et 1999). Les diagnostics ont été réalisés selon les critères du DSM-III-R grâce au CIDI. Au total 7 076 individus ont été recrutés en vue d'un suivi de 2 ans, 4 796 d'entre eux ont pu être évalués lors des 3 vagues. La durée et la sévérité des EDC nouvellement constitués ont été rétrospectivement évaluées. Globalement, la durée moyenne des EDC était de 3 mois, cependant 20 % des patients souffrant d'EDC n'étaient toujours pas guéris au bout de 24 mois. La sévérité de l'épisode et l'existence d'une comorbidité dysthymique étaient significativement associées à une évolution chronique.

Toujours dans le cadre de l'étude NEMESIS, le même auteur a cherché à affiner la recherche de facteurs de risque de chronicité (60). De protocole comparable à la précédente (estimation rétrospective de la durée de l'accès, CIDI DSM-III-R, etc.), l'évaluation comportait une plus large batterie d'échelles afin de prendre en compte des données démographiques, sociales et cliniques plus détaillées. Deux cent cinquante individus ont donc été évalués.

Quatre facteurs de chronicité ont été identifiés, 3 sont d'ordre clinique : sévérité de l'épisode index, durée des épisodes précédents et comorbidité physique chronique, le dernier facteur étant le manque de soutien social. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant le sexe, l'âge pourrait être en cause mais son augmentation était aussi associée à une plus grande fréquence d'événements de vie négatifs ne permettant pas de conclure.

Ces deux études pèchent cependant du fait de l'évaluation rétrospective des EDC et de la faible durée du suivi.

► *Autres facteurs de risque définis par le groupe de travail*

Le groupe de travail a mentionné un certain nombre d'autres facteurs de risque, non retrouvés dans les études épidémiologiques, mais qui d'après son expérience clinique lui semble importants à prendre en compte :

- prise en charge inadaptée du 1<sup>er</sup> épisode, y compris une compliance insuffisante du patient au traitement, ou une non-prise en compte d'événements de vie du patient qui ont précipité l'apparition du 1<sup>er</sup> épisode ;
- facteurs de risque précoces (séparations ou traumatismes précoces, y compris la perte d'un parent, d'un frère ou d'une sœur même s'il s'agit d'une mort *in utero*) ;
- comorbidités persistantes, en particulier le trouble anxieux généralisé ;
- addictions, y compris le tabagisme ;
- environnement familial, social, professionnel insuffisant ou « pathogène ».

### 4.3 Conclusion

La littérature ne permet pas de définir de manière probante quels sont les facteurs de risque de récurrence ou de chronicité et de les distinguer des facteurs de risque de survenue d'un EDC ou de troubles dépressifs en général. Il est également possible que certains des facteurs de risque de récurrence soient différents des facteurs de risque de chronicité.

Cependant un certain nombre de facteurs sont liés de manière statistiquement significative à la survenue de récurrences ou à un passage à la chronicité :

- sexe féminin ;
- durée de l'évolution de la maladie : durée des épisodes dépressifs préalables ainsi que leur nombre et leur espacement (au moins 2 EDC en 4 ans en plus de l'épisode en cours) ;
- formes sévères d'épisode dépressif caractérisé (suicidalité, symptômes psychotiques) ;
- persistance de symptômes résiduels pendant le traitement ou la rémission.

D'autres facteurs pourraient également jouer un rôle, la relation n'étant pas retrouvée dans toutes les études :

- âge > 60 ans ou < 30 ans pour un premier accès ;
- récurrence rapprochée (< 1 an) de l'épisode dépressif caractérisé isolé ;
- antécédents familiaux d'épisode dépressif caractérisé ;
- prise en charge inadaptée ou observance insuffisante du patient aux soins lors du 1<sup>er</sup> épisode dépressif caractérisé et/ou des suivants ;
- non-prise en compte d'événements de vie du patient qui ont précipité l'apparition du 1<sup>er</sup> EDM et/ou des EDM suivants ;
- rechute à l'arrêt du traitement, même si celui-ci a été bien conduit ;
- facteurs de risque précoces (traumatismes, séparations, ou deuils précoces, par exemple la perte d'un parent, d'un frère ou d'une sœur) ;
- troubles anxieux et troubles de la personnalité ;
- addictions, y compris le tabagisme ;
- environnement familial, psychosocial, professionnel insuffisant ou « stressant » ;
- contexte économique précaire.



Tous ces facteurs sont à prendre en compte dans l'évaluation d'un patient présentant une complication évolutive d'un épisode dépressif caractérisé.

## 5 Evaluation du patient

Cette évaluation a pour but de définir les meilleures modalités d'accompagnement et de prise en charge du patient quelle que soit la complication évolutive d'un épisode dépressif à prévenir ou à traiter. Elle a été définie par accord professionnel du groupe de travail et du groupe de lecture. Elle doit être centrée sur le patient, ses représentations, croyances et connaissances, son niveau d'information, son environnement familial, le contexte psychosocial et économique et ses possibilités d'adaptation à sa propre vie. Il est recommandé qu'elle soit réalisée en partie ou en totalité par un psychiatre.

Deux types d'éléments d'évaluation ont été proposés par accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture :

- ceux communs aux 3 types de complications évolutives (prévention des récurrences dépressives, prise en charge des symptômes résiduels, prise en charge des formes chroniques des épisodes dépressifs caractérisés) ;
- ceux spécifiques à chacune de ces complications.

### 5.1 Évaluation avant d'envisager un traitement préventif des récurrences

Cette évaluation est indiquée à la fin du traitement d'une récurrence dépressive.

Il est proposé d'évaluer :

- l'absence de symptômes résiduels ou de prodromes d'un nouvel épisode, et en particulier l'absence d'idées suicidaires ;
- les facteurs de risque de récurrence, y compris les antécédents familiaux de troubles dépressifs ;
- l'histoire des troubles dépressifs :
  - pour le premier épisode : le ou les facteurs déclenchants éventuels, le mode de début (brutal ou progressif, la progressivité orientant plutôt vers un processus réactionnel), l'âge du patient au début, la sévérité et la durée des symptômes, la nature de la rémission (avec ou sans symptômes résiduels),
  - pour les épisodes ultérieurs éventuels : le nombre d'épisodes caractérisés, leur sévérité, leur durée, leur espacement dans le temps (tendance à l'augmentation ou à la réduction des périodes de rémission entre les épisodes) ;
- quel que soit l'épisode : le retentissement sur la qualité de vie et l'adaptation sociale du patient, sur son entourage, les hospitalisations éventuelles pour dépression, les tentatives de suicide éventuelles ;
- les modalités de la prise en charge antérieure des troubles dépressifs (médicaments et/ou psychothérapie, et dans les 2 cas : nature, durée, efficacité, tolérance, adhésion du patient au traitement), en particulier pour le dernier épisode ;
- le fonctionnement du patient entre les épisodes ;
- les troubles associés qui, s'ils sont présents, sont à prendre en compte dans le choix du traitement :
  - les comorbidités psychiatriques : en particulier les troubles de la personnalité et les troubles anxieux,
  - l'alcoolisme et les autres addictions,
  - les comorbidités somatiques (par exemple les troubles vasculaires, endocriniens, en particulier l'hypothyroïdie ou les maladies neurologiques dégénératives),
  - et dans le cas particulier du sujet âgé, les troubles cognitifs, l'altération de l'état général, une insuffisance hépatique et/ou rénale ;
- les traitements en cours pour prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse ;

- l'environnement familial, le niveau de soutien psychosocial (appartenance ou pas à un groupe), le contexte économique et professionnel ;
- l'organisation de la personnalité, par exemple personnalité dépendante, hypersensibilité aux événements, labilité de l'humeur, et l'estime de soi ;
- l'efficacité cognitive du patient et ses capacités d'adaptation : niveau de contrôle interne, stratégie d'ajustement à l'adversité, capacités à demander de l'aide.

## 5.2 Évaluation en cas de symptômes résiduels

Devant la persistance de symptômes résiduels, étant donné les difficultés à distinguer le normal du pathologique, il est recommandé de les évaluer en tenant compte :

- du fonctionnement prémorbide du patient ;
- de leur retentissement sur la qualité de vie du sujet et de son entourage.

Il est donc proposé d'évaluer :

- le type de symptômes résiduels ;
- leur chronologie d'apparition (existence au début de l'épisode dépressif ou apparition pendant ou au décours du traitement), pour apprécier la part respective des symptômes résiduels, des effets indésirables du traitement et les remaniements durables induits par l'épisode dépressif caractérisé ;
- leur sévérité (présence d'idées suicidaires, retentissement sur la qualité de vie du patient, son adaptation sociale et professionnelle et sur son entourage) ;

et, comme pour la prévention des récurrences :

- l'histoire des troubles dépressifs ;
- les modalités de la prise en charge antérieure des troubles dépressifs en particulier pour le dernier épisode ;
- le fonctionnement du patient entre les épisodes ;
- les troubles associés qui, s'ils sont présents, sont à prendre en compte dans le choix du traitement (comorbidités psychiatriques et somatiques, alcoolisme et autres addictions et dans le cas particulier du sujet âgé, troubles cognitifs, altération de l'état général, insuffisance hépatique et/ou rénale, risque d'interactions médicamenteuses) ;
- les traitements en cours ;
- l'environnement familial, le niveau de soutien psychosocial (appartenance ou pas à un groupe), le contexte économique et professionnel ;
- l'organisation de la personnalité, et l'estime de soi ;
- l'efficacité cognitive du patient et ses capacités d'adaptation.

## 5.3 Evaluation devant les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé potentiellement chronique

Il est proposé d'évaluer :

- le nombre et l'intensité des symptômes dépressifs afin d'affirmer le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé ;
- la durée des symptômes afin de distinguer une dépression réellement chronique d'épisodes dépressifs récurrents, avec ou sans symptômes résiduels entre les épisodes ;
- le risque suicidaire, et les moyens mis en place pour sa prévention : un risque particulièrement élevé (crise suicidaire d'urgence élevée<sup>15</sup>) justifie une hospitalisation en urgence, y compris sans le consentement du patient selon les termes de la loi du 27 juin 1990 (62) ;
- la participation iatrogène, y compris par l'automédication, à la chronicisation des symptômes dépressifs ;

---

<sup>15</sup> Selon la définition issue de la conférence de consensus réalisée en 2000 par la Fédération française de psychiatrie sous l'égide de l'Anaes (61) ; les critères de définition de l'urgence de la crise suicidaire sont rappelés dans le *tableau 8*.

- le retentissement sur la qualité de vie du patient (y compris des éventuels bénéfices secondaires), son adaptation sociale et professionnelle, et le retentissement sur son entourage ;
- et, comme pour la prévention des récurrences et l'évaluation des symptômes résiduels :
- l'histoire des troubles dépressifs ;
  - les modalités de la prise en charge antérieure des troubles dépressifs en particulier pour le dernier épisode ;
  - le fonctionnement du patient entre les épisodes ;
  - les troubles associés qui, s'ils sont présents, sont à prendre en compte dans le choix du traitement (comorbidités psychiatriques et somatiques, alcoolisme et autres addictions et dans le cas particulier du sujet âgé, troubles cognitifs, altération de l'état général, insuffisance hépatique et/ou rénale, risque d'interactions médicamenteuses) ;
  - les traitements en cours ;
  - l'environnement familial, le niveau de soutien psychosocial (appartenance ou pas à un groupe), le contexte économique et professionnel ;
  - l'organisation de la personnalité, et l'estime de soi ;
  - l'efficacité cognitive du patient et ses capacités d'adaptation.

C'est cette évaluation qui va permettre de distinguer un épisode dépressif caractérisé chronique non ou mal traité d'un même épisode qui reste chronique alors qu'il a été bien traité. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une forme de dépression résistante, hors du champ de ces recommandations.

## 5.4 Evaluation du risque suicidaire

Reconnaître la crise suicidaire repose sur l'appréciation des critères décrits dans le *tableau 7*.

**Tableau 7.** Les manifestations de la crise suicidaire, d'après la Fédération française de psychiatrie, 2000 (61).

Manifestations initiales	Ultérieurement
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue, anxiété, tristesse, pleurs, irritabilité et agressivité</li> <li>• Troubles du sommeil</li> <li>• Perte du goût aux choses, sentiment d'échec et d'inutilité, mauvaise image de soi et sentiment de dévalorisation</li> <li>• Impuissance à trouver des solutions à ses propres problèmes, troubles de la mémoire</li> <li>• Perte d'appétit ou boulimie</li> <li>• Ruminations mentales</li> <li>• Appétence alcoolique et tabagique</li> <li>• Retrait par rapport aux marques d'affection et au contact physique, isolement...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Désespoir, souffrance psychique intense</li> <li>• Réduction du sens des valeurs, cynisme</li> <li>• Goût pour le morbide, recherche soudaine d'armes à feu. Une accalmie suspecte, un comportement de départ sont des signes de très haut risque</li> <li>• Facteurs de vulnérabilité : dépression, affections psychiatriques déjà existantes, facteurs de personnalité, alcoolisme et toxicomanie, histoire familiale individuelle, événements de vie douloureux (déplacement, perte d'un être cher, conflits...)</li> </ul>

Six éléments permettent d'apprécier la dangerosité et l'urgence de la crise :

1. Le niveau de souffrance : désarroi ou désespoir, repli sur soi, isolement relationnel, sentiment de dévalorisation ou d'impuissance, sentiment de culpabilité.
2. Le degré d'intentionnalité : idées envahissantes, ruminations, recherche ou non d'aide, attitude par rapport à des propositions de soins, dispositions envisagées ou prises en vue d'un passage à l'acte (plan, scénario).
3. Les éléments d'impulsivité : tension psychique, instabilité comportementale, agitation motrice, état de panique, antécédents de passage à l'acte, de fugue ou d'actes violents.

4. Un éventuel élément précipitant : conflit, échec, rupture, perte, etc.
5. La présence de moyens létaux à disposition : armes, médicaments, etc.
6. La qualité du soutien de l'entourage proche : capacité de soutien ou inversement renforcement du risque (familles « à transaction suicidaire ou mortifère »).

Selon le jury de la conférence de consensus, 3 degrés d'urgence peuvent être distingués (cf. *tableau 8*).

**Tableau 8.** Les degrés d'urgence selon la Fédération française de psychiatrie, 2000 (61).

Urgence faible	Urgence moyenne	Urgence élevée
<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• est dans une relation de confiance établie avec un praticien ;</li> <li>• désire parler et est à la recherche de communication ;</li> <li>• cherche des solutions à ses problèmes ;</li> <li>• pense au suicide mais n'a pas de scénario suicidaire précis ;</li> <li>• pense encore à des moyens et à des stratégies pour faire face à la crise ;</li> <li>• n'est pas anormalement troublé mais psychologiquement souffrant.</li> </ul>	<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• présente un équilibre émotionnel fragile ;</li> <li>• envisage le suicide. Son intention est claire ;</li> <li>• a envisagé un scénario suicidaire mais dont l'exécution est reportée ;</li> <li>• ne voit de recours autre que le suicide pour cesser de souffrir ;</li> <li>• a besoin d'aide et exprime directement ou indirectement son désarroi ;</li> <li>• est isolé.</li> </ul>	<p>Le patient en crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• est décidé, a planifié le passage à l'acte prévu pour les jours qui viennent ;</li> <li>• est coupé de ses émotions, rationalise sa décision ou est très émotif, agité, troublé ;</li> <li>• est complètement immobilisé par la dépression ou dans un état de grande agitation ;</li> <li>• dont la douleur et la souffrance sont omniprésentes ou complètement tuées ;</li> <li>• a un accès direct et immédiat à un moyen de se suicider ;</li> <li>• a le sentiment d'avoir tout fait et tout essayé ;</li> <li>• est très isolé.</li> </ul>

En dehors de la situation de dangerosité et d'urgence élevée définie ci-dessus, toute autre situation doit être évaluée au cas par cas.

## 5.5 Conclusion

Chez un patient ayant été traité pour un ou plusieurs épisodes dépressifs, l'apparition de complications évolutives ou d'une chronicisation des troubles justifie une réévaluation approfondie de la situation d'ensemble. Un véritable engagement est nécessaire car des processus de répétition et de chronicisation génèrent chez le patient et chez le médecin résignation et découragement. Le patient doit prendre conscience des effets réellement délétères de cette évolution sur sa vie et sur celle de son entourage. Le médecin, après une nouvelle analyse diagnostique, doit concevoir, avec l'aide du patient, un projet de traitement tenant compte de la dimension sociale et associant le plus souvent prévention biologique et prévention psychothérapique.

À l'occasion de ce nouveau bilan, il apparaît souvent que certaines comorbidités (somatiques, troubles psychiatrique et troubles de personnalité) n'ont pas été identifiées, que certains leviers thérapeutiques n'ont pas été utilisés (exemples : prise en compte de facteurs liés à l'environnement familial et au milieu professionnel).

## **6 Prise en charge d'un patient présentant une complication évolutive d'un épisode dépressif**

### **6.1 Introduction**

La complexité de cette prise en charge, qui s'inscrit souvent sur le long terme, justifie que la coordination des soins soit assurée préférentiellement par un psychiatre. Il est recommandé la mise en place d'un plan de traitement établi après concertation entre le médecin généraliste et le psychiatre. Les autres spécialistes, en particulier le médecin du travail et l'entourage, peuvent également être impliqués, avec l'accord du patient.

La consultation psychiatrique est donc recommandée :

- pour réaliser ou compléter l'évaluation initiale du patient ;
- avant la mise en œuvre d'un nouveau plan de traitement, surtout si un psychiatre n'a pas été consulté pour le traitement du (ou des) épisode(s) dépressif(s) caractérisé(s) antérieur(s) ;
- et à la fin de ce traitement.

### **6.2 Moyens thérapeutiques**

#### **6.2.1 L'information**

Selon le groupe de travail et le groupe de lecture, cette information fait partie intégrante des moyens thérapeutiques à mettre en œuvre devant une complication évolutive d'un EDC.

Comme pour toute maladie et en particulier celles qui évoluent dans la durée, les questions de l'accès aux soins et de l'information à propos de la maladie et de ses traitements sont primordiales. Elles conditionnent en grande partie l'observance du patient et la qualité du service médical rendu.

L'information du patient (et parfois de son entourage avec l'accord de la personne malade) participe à une démarche de soins et d'accompagnement.

L'information doit être adaptée en tenant compte du fonctionnement et de la personnalité du patient. Elle doit être en adéquation avec son environnement familial et social. Il faudra tenir compte des représentations, croyances et connaissances du patient à propos de sa maladie et des traitements dont il est déjà informé.

Les différentes possibilités de traitements (médicamenteux ou psychothérapeutiques) doivent être à nouveau explicitées en tenant compte des résultats antérieurs.

Les limites éventuelles des traitements et les recours en cas d'efficacité insuffisante d'un 1<sup>er</sup> traitement doivent être expliqués au patient dans le cadre de la relation thérapeutique.

tiendra compte des dires de la personne malade (éventuellement de son entourage) afin d'adapter les prescriptions et de préparer au mieux leur changement éventuel et leur arrêt.

Il est proposé d'informer le patient et si nécessaire son entourage, avec l'accord du patient, des possibilités de soutien dans le champ social et associatif. Dans ce cadre, 3 associations peuvent être utiles :

- l'association France-Dépression ;
- la Fédération nationale d'(ex) patients en psychiatrie (Fnap-Psy) ;
- l'Union nationale des amis et familles de malades psychiques (Unafam).

### 6.2.2 La relation d'aide et la gestion des symptômes

Selon le groupe de travail, on peut schématiquement distinguer 2 niveaux de la prise en charge de la dépression chronique et récidivante : l'information et la relation d'aide s'inscrivant dans une prise en charge commune à tous les professionnels de santé et les psychothérapies structurées du domaine du psychiatre ou du psychologue. La création d'une relation d'aide ou de soutien est primordiale pour assurer la continuité d'une prise en charge qui s'inscrit dans la durée.

Certains points de l'entretien avec le patient comme l'écoute, la reformulation, favorisent une bonne relation empathique, et la mobilisation du patient vers le changement nécessite de guider et motiver le patient. Le médecin ou le psychologue pourra aussi insister sur certains aspects de bien-être comme l'activité physique, le maintien de relations avec l'extérieur, les activités de plaisir, la réduction des substances toxiques, l'équilibre du sommeil et de l'alimentation, etc.

Le soutien peut également être proposé à l'entourage, pour éviter l'épuisement des aidants naturels.

Cette relation d'aide est un « soutien à plusieurs » et peut mobiliser, avec l'accord du patient, des ressources autres que le médecin généraliste, le psychiatre ou le psychologue : l'entourage, d'autres professionnels de santé, les associations d'usagers de santé, les travailleurs sociaux.

Par accord professionnel du groupe de travail et du groupe de lecture, il est recommandé que les professionnels de santé soient formés aux techniques relationnelles et d'accompagnement psychologique adaptées à un patient présentant une complication évolutive d'un épisode dépressif caractérisé.

### 6.2.3 La gestion des symptômes et l'éducation thérapeutique

Selon le groupe de travail, pour le professionnel de santé confronté à la dépression chronique et récidivante la prescription médicamenteuse et le suivi médical usuel seuls apparaissent parfois insuffisants pour traiter ou prévenir les complications d'un EDC. Une éducation thérapeutique serait probablement un élément majeur de la prise en charge de ces patients en soins primaires. Malheureusement, il n'a pas été publié d'études sur l'éducation thérapeutique en France dans le domaine spécifique des complications évolutives d'un EDC, et les expériences anglo-saxonnes publiées sont limitées à la prise en charge de l'EDC isolé et/ou ne sont pas transposables au contexte de soins français.

Des techniques inspirées des thérapies cognitives et comportementales peuvent être proposées aux patients afin de mieux gérer le stress et de modifier les symptômes cognitifs émotionnels et comportementaux associés. Ces techniques de gestion du stress et de l'anxiété associent thérapies cognitives, résolution de problème, techniques de relaxation, exposition, affirmation de soi, etc. Le patient peut les pratiquer par lui-même dans une approche de « *self help* » thérapie avec l'aide du médecin ou d'autres supports (ouvrages, CD, etc).

Dans d'autres systèmes de santé comme au Royaume-Uni, l'information et la psycho-éducation sont pratiquées par des paramédicaux ou des éducateurs en santé dans le cadre du réseau de soins prescrits par le médecin généraliste. Ces programmes structurés proposent différents supports, presque toujours un manuel destiné au patient (*self help book*) et parfois des informations sur des vidéos ou des programmes interactifs *via* des CD Rom ou l'Internet. Les interventions des professionnels sont limitées à quelques contacts directs et des contacts téléphoniques. Les intervenants sont formés et supervisés par un psychiatre référent.

Une étude randomisée contrôlée a été réalisée au Royaume-Uni dans un contexte de « soins primaire » chez 194 patients considérés comme à haut risque de récurrence en fonction de leurs antécédents psychiatriques. Elle a comparé une intervention qualifiée par les auteurs de « faible intensité » (2 consultations, un suivi téléphonique et 4 courriers personnalisés pour connaître le devenir des patients) chez 194 patients à un suivi habituel, pendant un an. L'intervention a associé :

- une éducation thérapeutique destinée à une meilleure gestion des symptômes dépressifs et au renforcement de la motivation à une prise de décision partagée entre le soignant et le patient pour la mise en route et la poursuite d'un traitement de maintien ;
- des stratégies de prise en charge de type cognitivo-comportemental.

Parmi les 194 patients ayant bénéficié de cette intervention, la majorité des patients ont suivi en totalité ou en partie le plan de prévention tel qu'il était défini (gestion des symptômes dépressifs, participation à différentes activités sportives, sociales ou de loisirs, mise en place de stratégies de « coping » pour faire face aux difficultés professionnelles ou personnelles) : 97 % sont venus à une consultation, 93 % aux 2 prévues, 50 % se sont engagés à un « auto-suivi » hebdomadaire et 33 % à un « auto-suivi » quotidien. Mais 48 % seulement ont retournés les 4 courriers de suivi. De plus, 72 % de ces patients à 6 mois et 62 % à 12 mois poursuivaient leur traitement antidépresseur. On peut penser que ces modifications comportementales et cette bonne compliance au traitement pourraient aboutir à une diminution du risque de rechute ou de récurrence. Mais cette hypothèse est à vérifier par des études ultérieures (63).

Une revue des études contrôlées montre que l'information et le soutien au patient par des éducateurs formés, comparés à un suivi usuel, diminuent significativement à 6 mois les symptômes anxieux et dépressifs chez des patients vus dans un contexte de soins primaires. En revanche à 12 mois la différence n'est plus significative (64,65).

Selon le groupe de travail et le groupe de lecture, des programmes structurés d'éducation thérapeutique, individuelle ou en groupe, devraient être développés en France pour les patients atteints de troubles dépressifs qui se compliquent car ils ont montré leur efficacité en prévention des récurrences dans les pays anglo-saxons.

#### **6.2.4 Les psychothérapies structurées**

##### ► *Généralités*

Il existe plusieurs modalités psychothérapeutiques très différentes tant par leur support théorique que par leur pratique ou par la formation requise. Selon le groupe de travail et le groupe de lecture, il est recommandé que le médecin généraliste en connaisse les principes de base afin d'aider son patient à s'orienter vers une psychothérapie qui lui convienne et afin de pouvoir donner à l'entourage du patient, avec son accord, des éléments d'information. La demande du patient est indispensable et il faut prendre en compte les facteurs de résistance à ce type de thérapie.

Plusieurs prises en charge psychothérapeutiques faisant référence à différentes théories peuvent être proposées de façon associée ou séquentielle aux différents temps.

##### ► *L'information sur les psychothérapies*

Avant d'orienter un patient vers un spécialiste en vue d'une psychothérapie structurée quel que soit son type (TCC, psychodynamique, systémique...), il importe de l'informer du principe et du déroulement et ainsi favoriser son adhésion.

##### ► *Les différents types de psychothérapies structurées*

Différentes modalités psychothérapeutiques structurées ont été proposées dans la prise en charge du patient déprimé. Ce sont les thérapies cognitives et comportementales qui ont donné lieu aux plus d'études de validation. Les thérapies d'inspiration psychanalytique ou psychodynamique sont largement pratiquées mais sont plus difficilement évaluables de façon standardisée. Des approches systémiques comme les thérapies familiales ou de couple sont proposées en pratique mais seules les thérapies interpersonnelles ont fait l'objet d'études contrôlées. Ces différentes techniques n'ont pas les mêmes objectifs, les TCC ont pour objectif principal les symptômes psychocomportementaux et émotionnels, les thérapies psychodynamiques sont plus orientées vers les conflits psychologiques récents et anciens et l'approche systémique sur l'interaction du sujet avec la famille et les différents entourages du patient.

Toutes ces approches et toutes ces techniques ne sont pas entièrement comparables et ne peuvent être opposées. Dans le cadre de la dépression chronique et récidivante il importe de mieux définir la place et les recommandations les concernant.

- Les thérapies cognitives et comportementales (TCC)

En traitement aigu, la TCC s'étend sur 12 à 26 séances de fréquence hebdomadaire. En traitement d'entretien elle peut être proposée sur 6 mois à 1 an à raison d'une séance mensuelle.

Il s'agit d'une thérapie structurée visant à faire disparaître les symptômes et les problèmes actuels. La démarche est éducative et le patient est acteur. Le thérapeute informe le patient du principe, des objectifs et du déroulement de la thérapie. Le patient participe sous forme d'exercices concrets soit en consultation, soit par des tâches assignées entre les séances. Le principe de la thérapie cognitive repose sur la base de la théorie des schémas cognitifs. Le schéma cognitif contient toutes nos croyances qui guident les pensées, les émotions et les comportements face aux situations de la vie. L'objectif de la thérapie va consister à changer la vision négative de soi-même, du monde et du futur qui correspond au schéma du déprimé. À partir du questionnement socratique, base de la technique qui enseigne un raisonnement déductif, les pensées sont identifiées et modifiées. Lors d'un état de tristesse passager, les patients ayant déjà eu plusieurs épisodes dépressifs ont tendance à réactiver automatiquement des pensées ou des émotions négatives qui peuvent déclencher une rechute. La thérapie cognitive vise la mise au jour de ce mode de fonctionnement de l'esprit et favorise la construction d'une nouvelle attitude à l'égard des pensées et émotions négatives. En complément la thérapie vise à augmenter la fréquence des activités qui apportent un sens de la maîtrise et du plaisir, et aider à faire face à des symptômes et des problèmes et ce qui les déclenche, en lien avec la dépression. Des techniques comportementales ont pour objet la réduction des symptômes anxieux et phobiques souvent associés (relaxation, exposition, affirmation de soi, etc.).

- Les psychothérapies d'inspiration psychanalytique ou thérapies psychodynamiques

Selon le groupe de travail, dans la dépression la tendance à la rechute comme la guérison incomplète peuvent résulter de la non-élaboration d'une perte passée inaperçue, d'une culpabilité restée inconsciente, d'une inhibition résultant d'une conflictualité non analysée, ou d'une absence de remaniement des investissements exposant le sujet aux mêmes causes que celles ayant déclenché sa dépression. S'il était classique de déconseiller une psychanalyse au cours d'une dépression mélancolique (d'intensité sévère) du fait de l'extrême pénibilité du travail psychique, en revanche une guérison incomplète avec sa symptomatologie résiduelle, un moment de rémission symptomatique après un épisode, voire le décours même d'une dépression chronique si elle est d'intensité légère ou moyenne permettent l'engagement d'un travail psychothérapeutique le plus souvent conjointement à un traitement médicamenteux.

Certains auteurs (66) soulignent l'intérêt d'un déroulement en deux phases. Le premier temps contemporain de l'existence d'une inhibition importante est caractérisé par l'accent



mis sur le « setting », c'est-à-dire l'installation d'une ambiance qui permette au patient d'éprouver un certain réconfort, de tester la fiabilité et la disponibilité du thérapeute, et de mobiliser la confiance minimale nécessaire à l'abord de la conflictualité. Une certaine directivité peut être requise. Une attention particulière est portée au risque de suicide qui en général traduit l'effondrement de l'estime de soi. Cette phase ne doit pas être séparée artificiellement de celle dans laquelle sont abordées les problématiques conscientes et inconscientes du sujet tandis que s'ouvre un champ de significations là où tout apparaissait obtusion et répétition. Les psychothérapies peuvent être focales. L'accent est alors mis de façon délibérée sur les problématiques de deuil pathologique, de culpabilité et d'agressivité inconscientes, et de blessure narcissique. Parfois les modalités transférentielles renseignent utilement sur la prévalence de tel ou tel conflit. En général la relation thérapeutique contribue à dégager le malade de son identification pathologique, favorise la relance et le remaniement des investissements, et tempère le masochisme. Mais une psychothérapie voire une psychanalyse standard peuvent être mises en œuvre à l'occasion d'une dépression, de son début comme de sa fin, sans que la technique en soit sensiblement modifiée. La plainte dépressive est alors considérée comme un symptôme parmi d'autres, et l'orientation du traitement guidée par des considérations générales sur la structure de la personnalité.

En France, comme l'a montré une enquête publiée en 2004, les psychothérapies psychanalytiques sont une référence pour 70 % des 447 psychiatres de l'échantillon interrogé (67,68).

- Les psychothérapies visant à gérer les émotions

La relaxation est associée à beaucoup de programmes de TCC et s'avère utile sur la réduction des symptômes anxieux et émotionnels associés bien qu'il n'existe aucune preuve sur son efficacité seule.

- Les psychothérapies systémiques

Les thérapies familiales et de couple au même titre que les thérapies interpersonnelles peuvent dans certains cas trouver une indication lorsque les symptômes dépressifs sont en partie maintenus par des conflits interpersonnels et que le contexte s'adapte bien à une approche systémique.

- Les autres psychothérapies : thérapie interpersonnelle (TIP) et thérapie intégrative

La TIP se penche sur les changements marquant le contexte interpersonnel du malade et sur leurs rapports avec l'apparition du trouble de l'humeur. L'hypothèse fondamentale veut que le fait de s'attaquer aux problèmes d'ordre relationnel, qu'ils soient des facteurs déclenchants ou des conséquences de la dépression, se traduira par la réduction des symptômes dépressifs. Le thérapeute encourage le malade à s'exprimer du point de vue affectif, particulièrement à ce qui a trait aux émotions suscitées par un deuil ou l'effritement des rôles sociaux. La TIP englobe également d'autres stratégies, notamment l'analyse du blocage de la communication avec les proches, la résolution de problème en vue de régler des différends et l'entraînement aux habiletés sociales afin de réduire l'isolement (69).

Une autre forme de thérapie intégrative (*Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy* (CBASP)), comprenant à la fois des éléments théoriques et pratiques des thérapies cognitives et comportementales et des thérapies interpersonnelles, développée spécialement pour les patients présentant une dépression chronique et a fait l'objet de quelques études. Ces thérapies ne sont pas disponibles en France.

► *Efficacité des différentes formes de psychothérapies en phase aiguë du traitement sur la prévention des complications évolutives*

- Comparaison antidépresseurs-psychothérapies en traitement de consolidation sur la prévention des rechutes/récidives précoces

Une étude de 2005 (70) a montré l'effet prolongé de la thérapie cognitive (TC) après arrêt du traitement par comparaison à l'interruption des antidépresseurs, effet comparable à celui observé après poursuite des antidépresseurs. Dans cette étude 104 patients ayant répondu soit à la TC soit aux antidépresseurs dans un essai contrôlé ont été comparés sur une période de 12 mois. Les patients traités par TC recevaient 3 séances d'entretien et les patients ayant reçu les antidépresseurs ont été randomisés en 2 groupes, l'un continuant le traitement l'autre recevant un placebo. Les patients ayant bénéficié d'une TC rechutaient ou récidivaient significativement moins dans les 12 mois que les patients ayant arrêté les médicaments (31 % vs 76 %,  $p = 0,004$ ) et ne rechutaient ou ne récidivaient pas plus que les patients ayant poursuivi le traitement médicamenteux (31 % vs 47 %,  $p = 0,2$ ).

Ces résultats suggèrent un effet plus durable des TCC sur la prévention des rechutes ou des récurrences précoces sur une période de 1 an quand elles sont utilisées comme traitement aigu d'un épisode dépressif, par rapport à un traitement aigu par antidépresseurs. À l'arrêt de la TCC, suivi parfois de quelques séances de rappel, le taux de rechutes ou de récurrences précoces est équivalent à celui des patients ayant répondu aux antidépresseurs chez qui le traitement antidépresseur est maintenu.

- Association antidépresseurs-psychothérapies

Une étude contrôlée randomisée datant de 1992 (71) chez 107 patients présentant un EDC, dont 64 % d'EDC récidivants, a comparé l'efficacité en traitement aigu (3 mois) de l'imipramine, d'une thérapie cognitive, ou de l'association des 2. À l'issue des 3 mois, le pourcentage de répondeurs parmi l'ensemble des patients, après analyse en intention de traiter, ne différait pas significativement entre les 3 groupes : imipramine (53 %), TC (50 %) et traitement combiné par imipramine + TC (75 %) (cf. *tableau 9*).

Dans la 2<sup>e</sup> phase de l'étude (72), pour les patients sous imipramine seule après randomisation, l'imipramine a été arrêtée au bout d'1 an ou maintenue. Le suivi à 2 ans a montré un taux de rechutes ou de récurrences plus bas chez les patients ayant été traités initialement par TC seule ou combinée à un antidépresseur, sans différence significative entre les 2 modalités de traitement ni avec l'imipramine seule, que l'antidépresseur ait été arrêté au bout d'1 an ou non (cf. *tableau 9*).

- Conclusion

Pour la phase aiguë du traitement, l'association antidépresseurs et psychothérapie de type TCC ne semble pas apporter un gain significatif en terme de réponse comparativement aux antidépresseurs ou à la psychothérapie seule (on observe cependant une augmentation de 10 à 30 % du taux de réponse).

En revanche il semble que les traitements associant thérapie de type TCC et antidépresseurs soit en traitement aigu soit en traitement de consolidation présentent un intérêt pour la prévention des rechutes ou des récurrences précoces.

**Tableau 9.** Présentation des essais thérapeutiques des traitements aigus associant antidépresseurs et psychothérapies.

Auteur, année (référence)	Type d'étude	Population (nombre et caractéristiques des patients inclus)	Intervention (I)	Critères de jugement	Résultats	Commentaires (description des biais potentiels)
Hollon <i>et al.</i> , 1992 (71)	Essai randomisé contrôlé	107 patients présentant un EDC dont 64 ayant terminé le traitement	-thérapie cognitive -imipramine -thérapie cognitive et imipramine	Taux de réponse à 12 semaines (score composite intégrant les scores HDRS-17 items, RDS, BDI et MMPI-D)  BDI : un score de 16 ou plus définit la rechute ou la récurrence	Analyse en intention de traiter et analyse en sous-groupe des patients présentant un EDC sévère : pas de différence significative entre le % de répondeurs dans le groupe thérapie cognitive + imipramine, thérapie cognitive seule ou imipramine seule : arrêt IMI (50 %), IMI poursuite (32 %), TC (21 %) (différences non significatives)	
Evans <i>et al.</i> , 1992 (72)	Essai randomisé contrôlé	Suivi pendant 2 ans de 38 des 50 patients répondeurs de l'étude précédente détaillée ci-dessus	-groupe 1 : arrêt de l'imipramine à 1 an (10 patients) -groupe 2 : poursuite de l'imipramine au-delà de 1 an (11 patients) -groupe 3 : arrêt de la thérapie cognitive à 12 semaines (10 patients) -groupe 4 : arrêt de la thérapie cognitive et de l'imipramine à 12 semaines (13 patients)	BDI : un score de 16 ou plus définit la rechute ou la récurrence	Taux de rechute à 2 ans (pas de différence significative entre les 4 groupes) : -groupe 1 : arrêt de l'imipramine à 1 an : 50 % -groupe 2 : poursuite de l'imipramine au-delà d'un an : 32 % -groupe 3 : arrêt de la thérapie cognitive à 12 semaines : 21 % -groupe 4 : arrêt de la thérapie cognitive et de l'imipramine à 12 semaines : 15 % Une thérapie cognitive en traitement aigu, seule ou associée à l'imipramine, réduisait de moitié le risque de rechute ou de récurrence (différence non significative)	Petite taille de l'échantillon des répondeurs, et donc des différents groupes suivis

HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* ; RDS : *Raskin Depression Scale* ; BDI : *Beck Depression Inventory* ; MMPI-D : *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*—sous-échelle dépression ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; TC : thérapie cognitive ; IMI : imipramine

### **6.2.5 Efficacité de différentes formes de psychothérapies après traitement de la phase aiguë par antidépresseurs**

Trois études (73-75) ont montré une efficacité des psychothérapies (TCC et TC) après la phase aiguë de traitement antidépresseur chez des patients déprimés en rémission totale ou partielle dans la prévention des rechutes ou récurrences (cf. *tableau 10*).

Une étude contrôlée randomisée (73) a été réalisée chez 40 patients afin de déterminer si une TCC, visant à traiter les symptômes résiduels, pouvait avoir un effet sur le taux de rechutes ou de récurrences. Les patients ayant présenté un EDC qui avaient répondu favorablement à un traitement aigu de 3 mois par antidépresseurs ont été randomisés en 2 groupes de 20 patients chacun, l'un recevant une TCC destinée à diminuer plus spécifiquement leur anxiété et leur irritabilité (TCC dont les modalités ne sont pas détaillées dans la publication), l'autre un suivi clinique « usuel ». Les patients ont été suivis 6 ans. Au terme des 6 ans de suivi, 50 % des patients du groupe TCC et 75 % des patients du groupe « suivi usuel » avaient présenté une rechute ou une récurrence dépressive, définie par la survenue d'un EDC. La différence n'était pas significative ( $p = 0,006$ ), mais la taille de l'échantillon étudié était limitée.

Une deuxième étude contrôlée randomisée a été réalisée par la même équipe également chez 40 patients traités avec succès pour un EDC par des antidépresseurs arrêtés progressivement (74). Les patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevant une TCC de 20 séances hebdomadaires, accompagnée d'une thérapie dite « de bien être » et de conseils pour modifier leur mode de vie, l'autre bénéficiant d'un suivi clinique « usuel », comme dans l'étude précédente. Ces patients avaient présenté au moins 3 EDC, y compris l'épisode traité avec succès. À l'issue de 2 ans de suivi, 25 % des patients du groupe TCC avaient rechuté ou récidivé, comparativement à 80 % des patients ayant bénéficié d'un suivi usuel. Les résultats du suivi à 4 ans montrent un risque de rechute ou de récurrence de 35 % pour les patients du groupe TCC *versus* 80 % pour les patients du groupe « suivi usuel ». Après 6 ans de suivi, il a été retrouvé 40 % de rechutes ou de récurrences dans le groupe TCC et 90 % dans le groupe suivi usuel ( $p = 0,001$ ). Il est à noter que cette étude, comme la précédente, portait sur un échantillon limité.

Une troisième étude contrôlée randomisée (75) a comparé, chez des patients traités par antidépresseurs et présentant des symptômes résiduels, l'efficacité d'une TCC à celle d'un suivi usuel. À l'issue des 6 ans de suivi, 60 % des patients du groupe TCC étaient en rémission *versus* 46 % dans le groupe ayant bénéficié d'un suivi usuel, avec des taux de rechutes ou de récurrences de 35 % après TCC *versus* 29 % avec suivi usuel. Environ 60 % des patients recevaient un traitement antidépresseur au terme de l'étude.

En conclusion, chez les patients en rémission totale ou partielle d'un épisode dépressif, une psychothérapie de type TCC, proposée de façon séquentielle à l'issue d'un traitement par antidépresseurs, pourrait réduire le risque de rechute ou de récurrence et faciliter l'interruption des traitements antidépresseurs, y compris chez des patients ayant déjà présenté une ou plusieurs récurrences dépressives caractérisées.

**Tableau 10.** Présentation des essais thérapeutiques des traitements par psychothérapie après le traitement aigu.

Auteur, année, référence	Type d'étude	Population (nombre et caractéristiques des patients inclus)	Intervention (I)	Contrôle (C)	Critères de jugement	Résultats	Commentaires (description des biais potentiels)
Fava <i>et al.</i> , 1998 (73) Italie	Essai contrôlé randomisé	40 patients	TCC (durée totale et nombre de séances non précisés) visant à réduire les symptômes résiduels à type d'anxiété et d'irritabilité	Suivi habituel	% de rechute ou de récurrence (survenue d'un EDC)	À 6 ans de suivi on retrouve 50 % de rechutes dans le groupe TCC et 75 % dans le groupe suivi habituel (NS)	Taille de l'échantillon limitée
Fava <i>et al.</i> , 2004 (74) Italie	Essai contrôlé randomisé	40 patients Dépression récidivante (minimum de 3 épisodes) répondeurs à un traitement antidépresseur en rémission depuis 10 semaines minimum	TCC 20 séances Sevrage progressif antidépresseurs	Suivi habituel Sevrage progressif antidépresseur	CID ( <i>Clinical Interview for Depression</i> )	À 6 ans de suivi on retrouve 40 % de rechutes dans le groupe TCC et 90 % dans le groupe suivi habituel (NS)	Taille de l'échantillon limitée
Paykel <i>et al.</i> , 1999 (76) Paykel <i>et al.</i> , 2005 (75) Royaume - Uni	Essai contrôlé	158 Dépression en rémission partielle	Traités par antidépresseur TC (20 semaines)	Suivi clinique	BDI HDRS	TCC plus antidépresseur 29 % de rechutes vs traitement usuel 35 % de rechutes. À 6 ans 60 % en rémission vs 46 %	

EDC : épisode dépressif caractérisé ; TC : thérapie cognitive ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; NS : non significatif ; BDI : *Beck Depression Inventory* ; HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale*

I

### **6.2.6 Efficacité des psychothérapies comme traitement de consolidation ou de maintien**

Une première étude de Jarrett *et al.* (77) a montré qu'après l'arrêt d'une TCC de 3 à 4 mois le taux de rechutes et de récurrences est de 45 % à 8 mois, 50 % à 1 an et 74 % à 2 ans. Après poursuite de la TCC le taux diminuait à 20 % à 8 mois, 27 % à un an et 36 % à 2 ans (cf. *Tableau 11* ci-après). Les résultats de cette étude non contrôlée ont conduit les auteurs à proposer une étude contrôlée (78) : 156 patients présentant une dépression récidivante selon le DSM-IV, ayant répondu (HDRS  $\leq$  9) à 20 séances de TCC ont été randomisés en 2 groupes : soit 8 mois de poursuite de la TCC (10 séances), soit un suivi habituel (évaluation sans TCC), puis suivi pendant 16 mois supplémentaires. À 8 mois la différence était significative pour le groupe ayant suivi une TCC (taux de rechutes ou de récurrences de 10 % vs 31 %). À 24 mois, l'âge de début des troubles dépressifs et la qualité de la rémission pendant la phase aiguë influençaient les résultats : chez les patients ayant un début précoce, le traitement de consolidation augmentait le taux de rechutes ou de récurrences de 16 % à 67 %. Lorsque les patients étaient en rémission instable lors de la phase aiguë, la TCC continue diminuait le taux de rechutes de 37 % vs 62 % chez les patients suivis de façon habituelle.

Des résultats analogues sont retrouvés avec les thérapies interpersonnelles. Frank *et al.* (79) ont suivi pendant 3 ans des patients présentant une dépression récidivante (au moins 3 épisodes) après un traitement aigu associant imipramine et TIP. Trois traitements de maintien étaient comparés après randomisation : imipramine seule, imipramine + TIP (mensuelle) et placebo sans TIP. Le risque de rechute ou de récurrence était significativement diminué chez les patients recevant de l'imipramine avec ou sans TIP, sans différence significative entre les patients ayant été traités par imipramine seule ou par l'association imipramine et TIP.

Une autre étude (80) du même groupe chez des sujets âgés de 70 ans et plus présentant une dépression récidivante en rémission totale ou partielle après une phase de traitement associant paroxétine et thérapie interpersonnelle montre qu'à 2 ans seul le maintien de la paroxétine prévient les rechutes dépressives contrairement à la TIP seule.

Des résultats analogues ont été retrouvés avec l'association nortriptiline et TIP chez le sujet âgé, mais l'étude n'est pas détaillée car la nortriptiline n'est pas disponible en France (81).

En conclusion, l'association simultanée d'un antidépresseur et de psychothérapie pendant la phase de maintien ne semble pas apporter un avantage comparativement à la poursuite du traitement antidépresseur seul. Selon une revue générale, une approche séquentielle des deux stratégies médicamenteuse et psychothérapeutique en tenant compte des phases de la maladie semble meilleure qu'une approche simultanée (82). Il apparaît que la poursuite d'une psychothérapie en phase de consolidation après une réponse thérapeutique semble diminuer le risque de rechute et de récurrence.

**Tableau 11.** Présentation des essais contrôlés randomisés des traitements d'entretien par association psychothérapie-antidépresseurs.

Auteur, année, lieu de l'étude (référence)	Population (nombre et caractéristiques des patients inclus)	Intervention (I)	Contrôle (C)	Critères de jugement	Résultats	Commentaires (description des biais potentiels)
Jarrett <i>et al.</i> , 2001 (78)	156 Dépression récidivante DSM-IV	TCC 20 séances Traitement d'entretien 8 mois (10 séances)		HDRS $\leq$ 9	Le taux de rechutes diffère significativement : 10 % vs 31 %	
Frank <i>et al.</i> , 1990 France (79)	127 Dépression récidivante (minimum de 3 épisodes)	Patients répondeurs (HDRS $\leq$ 7) à IMI (150-300 mg/j) + TIP Suivi sur 3 ans phase d'entretien Imipramine + suivi Placebo + suivi TIP + placebo TIP + imipramine 3 ans 1 séance/mois		HDRS-17	Maintien du traitement combiné supérieur à TIP seule mais équivalent à IMI seul	
Reynolds <i>et al.</i> , 2006 (80)	116 patients sujets de plus de 70 ans	Paroxétine + TIP Paroxétine + suivi Placebo + suivi TIP + placebo		HDRS-17	A 2 ans le taux de rechute est de 35 % traitement combiné, 37 % ATD et suivi clinique, 68 % placebo et psychothérapie et 58 % placebo et suivi clinique	

HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* ; TIP : thérapie interpersonnelle ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; IMI : imipramine ; ATD : antidépresseur

### 6.2.7 Modalités d'arrêt d'une psychothérapie

Les modalités précises d'arrêt dépendent du type de psychothérapie utilisée, du thérapeute et des souhaits du patient. Quelle que soit la thérapie utilisée, la fin de la prise en charge est une phase thérapeutique à part entière.

Il est recommandé :

- d'informer le patient des modalités d'arrêt en début ou en cours de traitement ;
- de planifier cet arrêt avec lui :
  - l'informer des éventuelles difficultés à venir, des possibilités de fluctuations thymiques ultérieures ;
  - prévoir éventuellement un espacement progressif des consultations avant l'arrêt ;
  - et rester particulièrement disponible après celui-ci.

### 6.2.8 Conclusion

Il existe plusieurs modalités psychothérapeutiques très différentes tant pour leur support théorique que pour leur pratique ou pour la formation requise. Il est recommandé que le médecin généraliste en connaisse les principes de base afin d'aider son patient à s'orienter vers une psychothérapie qui lui convienne et afin de pouvoir donner à l'entourage du patient, avec son accord, des éléments d'information. La demande du patient est indispensable et il faut prendre en compte les facteurs de résistance à ce type de thérapie.

La littérature actuellement disponible ne permet pas de proposer des recommandations à fort niveau de preuve pour les psychothérapies dans la prise en charge des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé. Il est rappelé que les psychothérapies n'ont pas toutes les mêmes objectifs et que pour certaines comme les thérapies psychodynamiques, difficiles à évaluer, il reste à définir une méthodologie d'évaluation adaptée.

Les thérapies de type cognitivo-comportemental (TCC) seules ou en association avec les antidépresseurs ont fait l'objet de 3 essais contrôlés randomisés dans la prévention des récurrences d'un épisode dépressif caractérisé et d'un essai contrôlé randomisé dans le traitement des symptômes résiduels.

Il n'existe pas d'études sur l'efficacité des thérapies psychodynamiques (que ce soit sur les thérapies psychodynamiques brèves qui durent de 3 mois à 6 mois voire 1 an ou sur les thérapies qui se prolongent sur plusieurs années) dans cette indication.

D'autres modalités psychothérapeutiques font partie de l'offre de soins mais n'ont pas toujours été validées dans cette indication, comme les thérapies systémiques ou les thérapies conjugales et familiales, ou sont encore peu ou non accessibles en France, comme les thérapies interpersonnelles. Quand elles sont accessibles, elles peuvent répondre à des situations particulières.

L'option psychothérapeutique est particulièrement proposée lorsque coexistent des troubles de la personnalité, des conflits psychologiques actuels ou anciens, des difficultés interpersonnelles ou que le patient exprime la demande d'une aide de ce type.



## 6.3 Traitements médicamenteux

### 6.3.1 Les antidépresseurs

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes (6) :

- les imipraminiques, tricycliques ou non ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ;
- les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MOA-A ;
- les « autres antidépresseurs » (de mécanisme pharmacologique différent).

Les différentes classes d'antidépresseurs, leurs indications respectives, les voies d'administration et les posologies sont détaillées en *annexe 2*.

#### ► Prévention des épisodes dépressifs récidivants

- Données issues d'une revue systématique

Une revue systématique de la littérature de 2003 (83) a repris 31 études randomisées, publiées jusqu'au 31 décembre 2000, qui ont comparé un traitement de maintien par antidépresseurs à un placebo chez 4 410 patients qui avaient répondu au traitement initial. Le maintien d'un traitement par antidépresseurs a réduit de 70 % (IC à 95 % : 62-78 %) le risque de rechute ou de récurrence (OR : 0,3 - IC à 95 % : 0,22-0,38,  $2p^{16} < 0,00001$ ).

Le taux moyen de rechute ou de récurrence était de 14 % sous antidépresseurs, toutes classes confondues, sans différence statistiquement significative entre les différentes classes, *versus* 41 % sous placebo. L'efficacité du traitement semblait persister quand il était maintenu jusqu'à 36 mois, mais dans la plupart des études retenues, il était limité à 12 mois.

En termes de tolérance, le nombre de sorties d'essai était significativement plus élevé chez les patients sous antidépresseurs que chez les patients sous placebo (18 % *versus* 15 % respectivement, OR : 1,3 - IC à 95 % : 1,07-1,59,  $2p < 0,00001$ ), ce qui permet de supposer que chez les patients observants, le traitement de maintien était encore plus efficace. La réduction du risque de rechute ou de récurrence semblait indépendante du risque préalable de récurrence ou de rechute, de la durée du traitement initial ou de la durée du traitement de maintien. Les principaux résultats sont détaillés dans le *tableau 12* ci-après.

- Données sur la poursuite du traitement de maintien au-delà de 3 ans

Seul un essai contrôlé randomisé (84) a démontré l'efficacité de la prolongation d'un traitement de maintien par l'imipramine 2 ans au-delà des 3 ans initialement prévus, mais chez un petit nombre de patients (11 patients sous imipramine, 9 patients sous placebo) encore suivis et n'ayant pas présenté de rechute ou de récurrence à l'issue de la période initiale de 3 ans (cf. *tableau 13* ci-après).

---

<sup>16</sup> 2p car il a été réalisé un test bilatéral

**Tableau 12.** Efficacité des antidépresseurs (ATD) en prévention des rechutes ou des récurrences : revue systématique des essais randomisés en double aveugle *versus* placebo antérieurs à 2000, pour le traitement de maintien, d'après Geddes *et al.*, 2003 (83).

Nombre d'études retenues	Méthodologie commune aux études retenues	Molécules testées	Durée du traitement de maintien (mois)	Résultats	Commentaires
31 essais dont 20 dans la dépression récidivante, ayant inclus au total 4 410 patients	Phase 1 : traitement d'attaque et de continuation en ouvert ayant duré selon les études : 1 à 2 mois 4 à 6 mois ou plus de 12 mois  Phase 2 : essai randomisé en double aveugle ATD contre placebo en traitement de maintien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRSN (2 essais) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- milnacipran</li> <li>- réboxétine</li> </ul> </li> <li>• IMAO (3 essais) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- phénelzine</li> <li>- miansérine</li> <li>- nomifensine</li> </ul> </li> <li>• Imipraminiques (15 essais) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- nortriptyline</li> <li>- amitriptyline</li> <li>- imipramine</li> <li>- désipramine</li> <li>- dosulépine</li> <li>- maprotiline</li> </ul> </li> <li>• ISRS (10 essais) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sertraline</li> <li>- paroxétine</li> <li>- citalopram</li> <li>- fluoxétine</li> <li>- fluvoxamine</li> </ul> </li> <li>• Autres ATD (1 essai) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- néfazodone</li> </ul> </li> </ul>	6 (7 essais) 12 (11 essais) 18 (3 essais) 24 (6 essais) 36 (4 essais)	<p>Taux de rechutes/récurrences vs placebo :</p> <p>IRSN : 19 %, PL : 35 %  IMAO : 21 %, PL : 86 %  imipraminiques : 25 %, PL : 57 %  ISRS : 15 %, PL : 37 %  Autres ATD : 20 %, PL : 39 %</p> <p>Taux moyen de rechutes/récurrences (toutes classes confondues) :</p> <p>ATD : 18 %, PL : 41 %  OR : 0,3 (IC 95 % : 0,22-0,38, 2p* &lt; 0,00001)</p> <p>Taux de 1<sup>re</sup> rechutes-récurrences :</p> <p>- entre 0 et 12 mois :  ATD : 19 %, PL : 60 %, réduction du risque : 81 %, 2p* &lt; 0,00001</p> <p>- entre 12 et 36 mois :  ATD : 10 %, PL : 29 %, réduction du risque : 77 %, 2p* = 0,0003</p> <p>La durée de traitement en pré-randomisation n'a pas significativement modifié le taux de rechutes ou de récurrences. Le taux d'arrêt de traitement avec le traitement actif était significativement plus élevé qu'avec le placebo pour d'autres raisons que les rechutes ou les récurrences.</p>	<p>Toutes les classes ont démontré une efficacité comparable. Il semble que l'effet ATD persiste au moins 36 mois selon une analyse de 6 essais ayant duré 24 à 36 mois. Les études ont été menées essentiellement en psychiatrie chez des patients ayant un haut risque de rechute ou de récurrence.</p> <p>La distinction entre rechute/récurrence n'est pas explicite dans l'étude. Normalement, seules les rechutes sont envisagées, mais étant donné la durée du traitement de maintien dans certaines études, la prévention des récurrences est prise en compte. Il existe une hétérogénéité statistiquement significative entre les études concernant les critères diagnostiques, les ATD, et les critères de rechute-récurrence, mais il est probable que la réduction du risque soit indépendante de ces critères, l'effet entre les études étant cohérent. Par ailleurs, la méthodologie des études (étude en double aveugle après plusieurs mois de traitement en ouvert), plus que la maladie elle-même, a probablement conduit des patients à arrêter le traitement actif, ce qui a pu contribuer à augmenter le taux de rechutes/récurrences.</p>

ATD : antidépresseurs ; IRSN : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; PL : placebo ; OR : *odds-ratio* ; \* : 2p car test bilatéral.

**Tableau 13.** Efficacité de l'imipramine en traitement prolongé sur la prévention des récurrences (essai contrôlé randomisé en double aveugle *versus* placebo pour le traitement de maintien)

Auteur, année (référence)	Molécule testée et posologie	Modalités de l'essai	Nombre et caractéristiques des patients inclus	Durée du traitement de maintien	Critères de jugement	Efficacité % de récurrences, délai des récurrences	Tolérance
Kupfer <i>et al.</i> , 1992 (84)	Imipramine (avec ou sans psychothérapie interpersonnelle pendant la phase 1) à la dose moyenne de 200 mg/j	Essai mené en 2 phases : Phase 1 : maintien de 3 ans pour tous les patients Phase 2 : extension de traitement (imipramine <i>versus</i> placebo) pour 2 ans supplémentaires pour les patients sans rechutes ni récurrences pendant la phase 1	128 dans la phase 1 20 dans la phase d'extension -11 sous imipramine -9 sous placebo	5 ans	Rechute ou récurrence : HDRS $\geq$ 15 Raskin $\geq$ 7	Délai moyen d'apparition des récurrences imipramine : 99,4 semaines placebo : 54 semaines (p = 0,006)	Non précisée

HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale*

- Données issues des études postérieures à 2000

Quatre molécules ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées *versus* placebo postérieures à celles retenues dans la revue systématique sus-citée (83) en traitement de maintien pour prévenir les récurrences d'un EDC : la fluoxétine, la tianeptine, la venlafaxine et la sertraline. Ces études sont détaillées dans les *tableaux 14* et *15* ci-après.

L'étude réalisée avec la fluoxétine 20mg/j en traitement de maintien pendant 48 semaines (85) et l'étude réalisée avec la tianeptine en traitement de maintien pendant 16,5 mois (86) sont résumées dans le *tableau 14*.

La sertraline et la venlafaxine ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire » (87,88). Les résumés des études (89,90) figurent dans le *tableau 15*.

L'étude de Lépine *et al.* (90), randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la sertraline 50 mg et 100 mg *versus* placebo dans la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.

Les patients avaient présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 années précédant l'étude. Un épisode index (dernier épisode dépressif majeur) était survenu dans les 6 mois précédant l'inclusion. Les patients avaient été traités par un autre antidépresseur que la sertraline pendant au moins 4 mois. La période de randomisation était précédée d'une période sous placebo de 2 mois.

Les patients répondant aux critères de rémission de l'épisode dépressif ont été randomisés pour une période de traitement en double aveugle de 18 mois : sertraline (50 ou 100 mg/j) ou placebo. Les critères de rémission étaient définis par :

- présence de deux critères de dépression au maximum, selon la classification DSM-IV, à l'exclusion de l'humeur dépressive et de la diminution marquée de l'intérêt ;
- un maximum de 2 à la somme des deux premiers items de l'échelle MADRS.

Les critères de jugement étaient le taux de récurrences dépressives et le délai de survenue d'une récurrence dépressive définie par l'apparition de symptômes nécessitant la mise en route d'un traitement antidépresseur, les échelles DSM-IV, CGI et MADRS ayant été cotées, ou l'apparition d'un épisode dépressif remplissant les critères du DSM-IV (à l'exception du critère temporel).

Les données de 299 patients ont été analysées. Seuls les résultats portant sur le dosage de 50 mg retenu pour l'indication sont présentés dans le *tableau 15*.

Dans cette étude (90), l'analyse des courbes de survie a montré, chez des patients ayant présenté au moins trois épisodes dépressifs en 4 ans, un taux de récurrences dépressives dans le groupe sertraline 50 mg/j inférieur à celui observé dans le groupe placebo ( $p = 0,004$ ). Le délai de survenue des récurrences dépressives a été plus tardif dans le groupe sertraline.

L'étude de Montgomery *et al.* (89), randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine *versus* placebo dans la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble dépressif majeur récurrent.

À l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-III-R depuis au moins un mois, un score HAMD-21 items minimal de 19 et une amélioration de ce score inférieure ou égale à 20 % au cours d'une période de pré-inclusion sous placebo. Les patients avaient présenté au moins un épisode dépressif majeur au cours des 5 années précédant l'étude avec un intervalle libre d'au moins 6 mois avec l'épisode actuel.

Après une période de traitement en ouvert de 6 mois par venlafaxine (100 à 200 mg/j), les patients répondant aux critères de rémission de l'épisode dépressif ont été randomisés pour une période de traitement en double aveugle de 12 mois : venlafaxine (50 à 200 mg/j) ou placebo. Les critères de rémission étaient définis par :

- un score HAMD-21  $\leq$  12 à 2 mois ;
- pas de score HAMD-21  $\geq$  20, pas plus de 2 scores HAMD-21  $>$  10 et pas de score CGI-s  $\geq$  4 pendant une période de 2 à 6 mois.

Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients ayant présenté une récurrence dépressive définie par un score au moins égal à 4 à l'échelle CGI-s à 18 mois. Les critères secondaires étaient les variations du score de l'échelle HAMD-21 items, du score MADRS et du score d'amélioration globale de l'échelle CGI.

Ont été inclus 495 patients dans l'étude. Les données de 235 patients répondant aux critères de rémission de l'épisode dépressif ont été analysées pour la période de traitement double-aveugle de 12 mois : venlafaxine (n = 109) ou placebo (n = 116).

Cinquante-six patients (50 %) ont terminé la période double aveugle dans le groupe venlafaxine et 30 patients (24 %) dans le groupe placebo.

Afin de soustraire de l'analyse les éventuelles rechutes précoces survenues dans le groupe placebo à l'arrêt du traitement en ouvert par venlafaxine, une analyse en sous-groupes des patients ayant été traités au moins 28 jours pendant la période randomisée a été réalisée. Les probabilités cumulées de récurrences ont été de 21 % dans le groupe venlafaxine et de 52 % dans le groupe placebo.

Une analyse *post-hoc* a été réalisée chez les patients « en rémission stable » définie par un score HAMD-17  $<$  8 pendant les 2 derniers mois de la période « en ouvert ». Le critère de récurrence était défini par un score CGI-s  $\geq$  4 et un score HAMD-17 final  $\geq$  18. Les derniers scores HAMD-17 évalués étaient restés constants ou avaient augmenté. Cette analyse a montré des probabilités cumulées de récurrences de 11 % dans le groupe venlafaxine et de 28 % dans le groupe placebo.

Dans cette étude (89), l'analyse des courbes de survie a montré, chez des patients ayant présenté au moins un épisode dépressif dans les 5 dernières années, au décours d'un épisode dépressif majeur traité par venlafaxine, une probabilité de récurrence dépressive à 1 an moins élevée sous venlafaxine que sous placebo. Des critiques méthodologiques concernant le choix de la population incluse, les définitions de la rémission de l'épisode index et de la récurrence dépressive peuvent être émises. Les analyses *post-hoc* ont cependant montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale de l'étude.

**Tableau 14.** Efficacité de la fluoxétine et de la tianeptine en prévention des récurrences (essais contrôlés randomisés en double aveugle *versus* placebo pour le traitement de maintien).

Auteur, année (référence)	Molécule testée et posologie	Modalités de l'essai	Nombre et caractéristiques des patients inclus	Durée du traitement de maintien	Critères de jugement	Efficacité % de récurrences, délai des récurrences	Tolérance
Gilaberte <i>et al.</i> , 2001 (85)	Fluoxétine 20 mg/j	Essai mené en 2 phases : - Phase 1 : fluoxétine en ouvert 32 semaines - Phase 2 : fluoxétine <i>versus</i> placebo en traitement de maintien pour tous les patients en rémission complète après la phase 1	140 patients avec un EDC (selon les critères du DSM-III-R) récidivant ( $\geq 1$ épisode précédent dans les 5 dernières années), en rémission complète ont été inclus dans la phase 2 : - fluoxétine : 70 - placebo : 70	48 semaines	Taux de récurrences et délai d'apparition des récurrences	Taux de récurrences : - fluoxétine : 20 % - placebo : 40 %, $p=0,01$  Délai d'apparition des récurrences fluoxétine : 295 jours placebo : 192 jours, $p=0,002$	Pas de différence significative entre les 2 groupes, sauf pour l'anxiété (taux d'anxiété supérieur dans le groupe placebo : 30 % <i>versus</i> 12,9 %, $p = 0,013$ test du Chi 2)
Dalery <i>et al.</i> , 2001 (86)	Tianeptine à la dose de 37,5 mg/j	Essai mené en 2 phases : - Phase 1 : étude ouverte maintien de 3 ans pour tous les patients - Phase 2 : extension de traitement (imipramine <i>versus</i> placebo) pour 2 ans supplémentaires pour les patients sans rechutes ni récurrences pendant la phase 1	268 patients avec un EDC modéré ou sévère (selon les critères du DSM-III-R) récidivant ( $\geq 1$ épisode précédent dans les 5 dernières années), dont 185 patients répondeurs randomisés (population analysée en ITT) avec 111 sous tianeptine et 74 sous placebo. 173 patients « répondeurs stricts » (score HDRS < 15 et diminué par 2 par rapport à l'inclusion ; population analysée « per-protocol »	16,5 mois après la réponse (traitement de consolidation et de maintien) soit une durée totale de traitement de 18 mois	-rechute (avant 6 mois post-randomisation), ou -récidive (après 6 mois post-randomisation), - définies par un score HDRS $\geq 15$ ou un score CGI-s $\geq 4$	Dans la population « ITT », taux de rechutes/récurrences à 18 mois : - tianeptine : 16 % - placebo : 36 % ( $p = 0,002$ )  Analyse « secondaire » de l'apparition des récurrences en fonction du temps : % de patients sans récurrence en fonction du temps : différence NS pour la population « ITT3 », $p = 0,036$ en faveur de la tianeptine dans la population « répondeurs stricts »	Pas de différence significative du nombre global d'effets indésirables « émergents » entre les 2 groupes

ITT : intention de traiter ; HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* ; CGI-s : *Clinical Global Improvement-score* ; EDC : épisode dépressif caractérisé

**Tableau 15.** Efficacité de la sertraline et de la venlafaxine en prévention des récurrences (essais contrôlés randomisés en double aveugle *versus* placebo pour le traitement de maintien).

Auteur, année (référence)	Molécule testée et posologie	Modalités de l'essai	Nombre et caractéristiques des patients inclus	Durée du traitement de maintien	Critères de jugement	Efficacité % de récurrences, délai des récurrences	Tolérance
Lépine <i>et al.</i> , 2004 (90) Afssaps, 2003 (87)	Sertraline 50 mg/j	Essai mené en 2 phases : - Phase 1 : placebo en ouvert pendant 2 mois pour confirmer la rémission complète et sa stabilité - Phase 2 : sertraline, 50 ou <i>versus</i> placebo en traitement de maintien pour tous les patients encore en rémission (complète après la phase 1)	Sertraline 50 mg : 95 Placebo : 99	18 mois	Récurrence définie par un EDC selon le DSM-IV ou des symptômes nécessitant la prescription d'un ATD	% de récurrences : sertraline 50 mg : 16,9 %, PL : 33,3 % (p=0,008)  Délai* d'apparition des récurrences sertraline 50 mg : 414 jours, PL : 80 jours (p = 0,005)	Arrêts de traitement pour effets indésirables : Sertraline 50 mg : 9 %, PL : 2,9 %  Effets indésirables les plus fréquents dans le groupe sertraline : anxiété, syndrome grippal
Montgomery <i>et al.</i> , 2004 (89) Afssaps, 2004 (88)	Venlafaxine à libération immédiate 100 à 200 mg/j	Essai mené en 2 phases : - Phase 1 : venlafaxine en ouvert (attaque 8 semaines + continuation 12 semaines) - Phase 2 : venlafaxine <i>versus</i> placebo en traitement de maintien pour tous les patients en rémission complète après la phase 1	235 (≥ 1 EDC dans les 5 ans précédents) venlafaxine : 109 placebo : 116	1 an	Récurrence : score CGI-s ≥ 4	% de récurrences : venlafaxine : 22 %, PL : 55 % (p < 0,001)  Arrêts de traitement : venlafaxine 50 % ; PL : 76 % Motif d'arrêt le plus fréquent : efficacité insuffisante (venlafaxine : 48 %, PL : 21 %)	Arrêts de traitement pour effets indésirables : venlafaxine : 7 %, PL : 5 %  Effets indésirables les plus fréquents dans le groupe venlafaxine : céphalées, nausées, pharyngite

\*délai pour lequel un seuil de 15 % des patients ont récidivé ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; CGI-s : *Clinical Global Improvement-score* ; HAMD-21 : échelle de Hamilton-module depression à 21 items ; NS : non significatif ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; ATD : antidépresseur ; PL : placebo

- Données de la revue systématique de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)

L'AHRQ a publié en 2007 les résultats d'une revue systématique sur l'efficacité et l'efficience des antidépresseurs de seconde génération dans le traitement pharmacologique de la dépression de l'adulte (91). Seuls les résultats sur l'efficacité ont été retenus dans ce paragraphe. Pour répondre aux 2 questions suivantes :

- les antidépresseurs diffèrent-ils dans leur efficacité pour maintenir une réponse ou une rémission ?
- pour les adultes sous antidépresseurs pour un syndrome dépressif et qui ont rechuté (en phase de consolidation) ou ont récidivé (en phase de maintien), est-ce que les antidépresseurs « de remplacement » ont une efficacité différente pour prévenir les rechutes ou les récurrences ?

Vingt-sept études ont été retenues, dont 3 comparant 2 molécules actives et 24 une molécule active à un placebo, 14 en prévention des récurrences dont 2 comparant 2 molécules actives et 12 une molécule active à un placebo.

La conclusion de l'AHRQ sur l'intérêt de ces molécules dans la prévention des rechutes ou des récurrences (maintien de la rémission) est la suivante : « Dans 3 comparaisons directes, il n'a pas été montré de différence significative entre la fluoxétine et la sertraline, la fluvoxamine et la sertraline, et la trazodone<sup>17</sup> et la venlafaxine. Les 11 études de prévention des récurrences comparant un antidépresseur<sup>18</sup> à un placebo montrent des résultats concordants en faveur de l'efficacité des antidépresseurs. Les tailles d'effets étaient concordantes entre les différentes molécules.

- Le cas particulier du sujet âgé

Dans le cas particulier du sujet âgé, 2 études contrôlées randomisées *versus* placebo ont démontré l'efficacité d'un traitement de maintien pendant 3 ans avec la nortriptyline, seule ou en association avec une psychothérapie interpersonnelle, dans la prévention des récurrences chez le sujet de plus de 59 ans (81,92). Mais la molécule n'étant pas disponible en France, les études ne sont pas détaillées ici.

Une étude méthodologiquement discutable, car réalisée en ouvert, a comparé l'efficacité de la paroxétine à celle de la nortriptyline en prévention des récurrences d'un EDC chez 59 patients âgés (38 patients sous paroxétine, 21 sous nortriptyline) en rémission complète après traitement d'un EDC (93,94). Ces 59 patients constituaient le sous-groupe en rémission complète issu de l'échantillon initial des 116 patients inclus. Les taux moyens de rechutes/récurrences (16 % sous paroxétine *versus* 10 % sous nortriptyline) et les délais moyens avant rechute/récurrence (60,3 semaines sous paroxétine *versus* 58,8 semaines sous nortriptyline) n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes pendant la durée de l'essai, soit 18 mois. Selon les auteurs, les symptômes résiduels étaient moins fréquents et moins intenses et les effets secondaires étaient moins fréquents sous traitement de continuation et de maintien sous nortriptyline, mais la différence n'était pas significative.

Chez 116 patients de plus de 70 ans, une étude contrôlée randomisée *versus* placebo ou psychothérapie interpersonnelle seule (80) a démontré l'efficacité d'un traitement de

---

<sup>17</sup> Non commercialisée en France

<sup>18</sup> Les molécules étudiées sont les suivantes : bupropion (commercialisé en France uniquement dans l'indication « sevrage tabagique », citalopram, escitalopram, fluoxétine, mirtazapine, néfazodone (non commercialisée en France), paroxétine, imipramine, sertraline et venlafaxine.



maintien par paroxétine seule ou associée à une psychothérapie interpersonnelle pendant 2 ans (risque relatif de récurrence sous paroxétine : 2,4 ; IC à 95 % 1,4-4,2).

- Conclusion

Les antidépresseurs étudiés dans cette indication ont démontré :

- un effet prophylactique sur les récurrences significativement supérieur au placebo (2 fois moins de récurrences) ;
- une efficacité comparable quelle que soit la classe ;
- pour les ISRS et IRSN, une tolérance supérieure à celle des imipraminiques.

La durée du traitement de maintien et du suivi des patients dans la plupart des essais retenus est de 1 an. Quelques rares essais ont démontré l'efficacité d'un traitement de maintien de 3 ans. Un seul a démontré l'efficacité d'un traitement de maintien par l'imipramine pendant 5 ans.

En France seules la sertraline et la venlafaxine ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec l'indication « prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble dépressif unipolaire ».

► *Les symptômes résiduels*

L'optimisation du traitement antidépresseur en cas de réponse partielle après 4 à 8 semaines d'un traitement initial par antidépresseur a été recommandée par l'Anaes en 2002 (3), par accord professionnel, compte tenu du peu d'études disponibles.

En cas de réponse partielle ou de persistance de symptômes résiduels, il peut donc être proposé :

- d'augmenter la dose, (la relation entre efficacité clinique et concentration plasmatique est probable pour les imipraminiques et la venlafaxine, non démontrée pour les ISRS, bien que certaines études aient montré l'intérêt d'augmenter les doses chez les patients qui présentent un épisode dépressif sévère) ;
- de changer d'antidépresseur et de choisir un antidépresseur d'une autre classe, ou, en cas d'impossibilité, un autre antidépresseur de la même classe ;
- d'associer une psychothérapie (cf. § 7.2.4).

Une revue systématique de la littérature réalisée entre 1966 et 2002 (95) a repris les données sur l'efficacité de certains antidépresseurs en traitement spécifique des différents types de symptômes résiduels.

La fluoxétine a montré une action anti-asthénisante chez des patients traités pour un EDC dans un essai contrôlé *versus* placebo. Le bupropion et la venlafaxine sont considérés comme « stimulants », mais il n'existe que peu de données publiées pour le démontrer (3 cas publiés montrant l'intérêt du bupropion dans la fatigue liée aux ISRS et un cas pour la venlafaxine).

Les ISRS en général ont montré une action anxiolytique. En France, seules la paroxétine, la venlafaxine et l'escitalopram ont obtenu l'AMM dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG).

► *Dépression chronique*

Dans la dépression chronique, 2 molécules, l'imipramine et la sertraline, ont été comparées et étudiées en traitement de continuation (16 semaines) et de maintien (18 mois après la phase de continuation), une fois obtenue la rémission des symptômes dépressifs (96-101). Le devenir des patients au-delà de la fin du traitement de maintien n'est pas connu. Cette étude n'a pas inclus que des EDC chroniques, mais également selon les cas des dysthymies ou des « doubles dépressions » (EDC compliquant une dysthymie). Selon les conclusions des auteurs, la sertraline et l'imipramine (pas de différence significative entre les 2

molécules) ont montré une efficacité précoce (dès 4 semaines de traitement) sur l'amélioration du fonctionnement psychosocial chez les patients. Le taux de réponse aux antidépresseurs a été égal ou légèrement inférieur à celui obtenu lors d'un EDC isolé, non chronique. L'étude est détaillée dans le *tableau 16* ci-après.

Deux études, l'une avec la néfazodone (102), seule ou en association avec une psychothérapie, et l'autre avec la désipramine (103), n'ont pas été retenues car ces molécules ne sont pas disponibles en France.

En conclusion, l'imipramine et un ISRS (la sertraline) ont prouvé leur efficacité dans la dépression chronique, dès le traitement de la phase aiguë, même si le taux de réponse initiale paraît plus faible que lors d'un EDC isolé. Cette efficacité se maintient en phase de continuation, puis en phase de maintien pour la sertraline<sup>19</sup>. Mais cette dernière est, dans la seule étude retrouvée, de relativement courte durée (18 mois) et le devenir des patients au-delà n'est pas connu.

---

<sup>19</sup> Il n'a pas été trouvé de publication donnant les résultats du traitement de maintien avec l'imipramine.

**Tableau 16.** Efficacité des antidépresseurs (ATD) dans la dépression chronique (essai contrôlé randomisé en double aveugle *versus* placebo pour le traitement de maintien).

Auteur, année, référence	Molécule testée et posologie	Modalités de l'essai Biais	Nombre et caractéristiques des patients inclus	Durée du traitement	Critères de jugement	Efficacité	Tolérance
Keller <i>et al.</i> , 1998 (96)	Sertraline 50 mg à 200 mg/jour	Essai mené en 3 phases : - Phase 1 : sertraline <i>versus</i> imipramine ( <i>ratio</i> 2 : 1 et <i>cross-over</i> en cas d'inefficacité)	635 (21 à 65 ans) dans la phase 1 (EDC chronique ou double dépression)	Phase 1 : 12 semaines	HAM-D CGI	À la fin de la phase 1: taux de réponse en phase aiguë et de continuation : pas de différence significative entre sertraline et imipramine	Nombre de sorties d'essai pour effets indésirables significativement plus élevé sous imipramine en phase 1 que sous sertraline (6,3 % <i>versus</i> 12 %)
Rush <i>et al.</i> , 1998 (97)	<i>versus</i> imipramine 50 mg à 300 mg/jour	- Phase 2 : continuation chez les répondeurs en phase 1 par sertraline ou imipramine	386 dont 376 évaluables et 16 en rémission partielle dans la phase 2	Phase 2 : 16 semaines	Evaluation du fonctionnement psychosocial : LIFE	À la fin de la phase 2 : pas de différence significative du taux de rechutes entre sertraline et l'imipramine	
Miller <i>et al.</i> , 1998 (98)		- Phase 3 : traitement de maintien en cas d'efficacité en phase 1 et 2	121 dans la phase 3, randomisés entre sertraline ou placebo	Phase 3 : 76 semaines (18 mois)	SAS-SR SF-36 Q-LES-Q	À la fin de la phase 3 : récurrence sous sertraline 6 %, <i>versus</i> 19 % sous placebo (p = 0,002)	Pas de différence significative en phase 2 entre imipramine et sertraline, ni en phase 3 entre sertraline et placebo
Koran <i>et al.</i> , 2001 (99)		-imipramine pour les patients répondeurs à l'imipramine				Amélioration significative du fonctionnement psychosocial dès la 4 <sup>e</sup> semaine de traitement et chez 58 % des patients sous sertraline à la fin de la phase de consolidation (mais scores inférieurs aux scores des patients non déprimés pour 84 % des patients à la fin de cette phase)	
Kocsis <i>et al.</i> , 2002 (100)		-sertraline <i>versus</i> placebo pour les patients répondeurs à la sertraline					
		Pas de placebo* pour les phases 1 et 2 Les résultats avec l'imipramine en phase 3 ne sont pas publiés					

HAM-D : échelle de Hamilton, module dépression ; CGI : *Clinical Global Improvement* ; SF-36 : *Medical Outcome Study Short Form 36 items* ; SAS-SR : *Social Adjustment Scale (Self-Rated)* ; LIFE : *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation* ; Q-LES-Q : *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* ; EDC : épisode dépressif caractérisé

\* Les auteurs justifient l'absence de placebo par le fait que la dépression chronique n'est pas placebo-sensible.

► *Tolérance des antidépresseurs*

Selon les dernières recommandations de bonne pratique de l'Afssaps (6) sur le bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, les effets indésirables des antidépresseurs sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie, dose-dépendants, transitoires. Deux types d'effets indésirables, somatiques et psychiques, ont été distingués.

- Effets somatiques

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés aux effets pharmacologiques des différentes classes :

- effets anticholinergiques des imipraminiques : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), confusion (effets centraux). L'Afssaps a rappelé que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate) ;
- effet antihistaminique des imipraminiques : somnolence ;
- effets sérotoninergiques des ISRS et IRSN : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.

Des effets cardio-vasculaires peuvent également survenir :

- du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques et antagonistes adrénergiques alpha-1, les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ;
- les IMAO engendrent une hypotension permanente et posturale ;
- la venlafaxine, pour des posologies élevées, peut augmenter la pression artérielle.

D'autres effets somatiques ont été décrits tels que prise de poids, symptômes sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (sous ISRS), risque de saignements (sous ISRS et venlafaxine).

Selon l'Afssaps, il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début de traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation (6).

- Effets psychiques

Pour les effets psychiques, il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple).

Tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. Chez ces derniers, les antidépresseurs sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an), l'utilisation d'antidépresseurs en monothérapie étant alors à éviter.

La survenue de symptômes tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

### 6.3.2 Les autres médicaments « adjuvants » en cas de symptômes résiduels

Deux revues systématiques de la littérature dont l'une a déjà été citée (95,104) ont repris les données disponibles, souvent de faible niveau de preuve, sur l'intérêt des médicaments spécifiques des symptômes résiduels qui pourraient être associés au traitement antidépresseur.

#### ► *Fatigue*

Le modafinil, associé à un traitement antidépresseur, pourrait avoir une certaine efficacité, mais il n'a fait l'objet, dans la dépression, que d'une étude rétrospective et une étude ouverte (95).

#### ► *Troubles sexuels*

Le sildéfanil seul, sans antidépresseurs associés, a montré son efficacité, à la fois sur les symptômes dépressifs et sur la qualité de vie, dans une étude contrôlée *versus* placebo chez 152 hommes présentant des troubles sexuels et des symptômes dépressifs. Il aurait également un intérêt en cas de dysfonction érectile chez l'homme ou d'anorgasmie chez la femme sous traitement antidépresseur.

Le bupropion et la mirtazapine, qui peuvent jouer un rôle antagoniste vis-à-vis des effets indésirables des antidépresseurs, pourraient éventuellement améliorer les troubles sexuels des patients sous antidépresseurs (95).

#### ► *Anxiété*

Les benzodiazépines semblent efficaces à court terme, mais le maintien de leur efficacité dans le temps et leur tolérance à long terme limitent leur utilisation.

Une étude (105), reprise dans la revue systématique de Menza *et al.* (95), a montré l'efficacité du clonazepam, ajouté au traitement antidépresseur dans des « dépressions prolongées », mais traitées de manière « sub-optimale ».

La buspirone, anxiolytique avec des propriétés antidépressives, et les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine) se sont montrés efficaces ajoutés aux antidépresseurs dans le traitement des dépressions résistantes (hors champ de ces recommandations) mais leur intérêt pour le traitement des symptômes résiduels n'est pas prouvé. Dans le cas particulier des antipsychotiques atypiques, il n'est pas certain que leur efficacité dans les dépressions résistantes soit liée à une action anxiolytique.

D'autres molécules utilisées dans différents types de troubles anxieux ( $\beta$ -bloquants, et éventuellement la gabapentine) pourraient avoir un intérêt.

#### ► *Troubles du sommeil*

Une étude randomisée contrôlée chez 190 patients dépressifs en réponse partielle après un traitement par ISRS (score = 8 à l'échelle HAM-D), traités par zolpidem ou placebo pendant 4 semaines (106), a montré une efficacité statistiquement significative du zolpidem sur la durée et la qualité du sommeil et sur la qualité de l'éveil. L'effet sur la qualité de vie globale du patient n'a pas été étudié.

► *Autres symptômes résiduels*

Il n'a pas été trouvé de données dans la littérature permettant de proposer un traitement pour d'autres types de symptômes résiduels, tels que la démotivation, les difficultés de concentration, les troubles de mémoire, l'anhédonie.

### 6.3.3 Le lithium

► *Efficacité du lithium sur la prévention des récurrences dépressives et du suicide*

Deux méta-analyses (107,108), dont une faite par la *Cochrane Collaboration*, ont montré que le lithium, seul ou associé à l'imipramine (1 seul essai retenu dans la méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* (108)), était plus efficace que le placebo pour prévenir les récurrences dépressives en cas de dépression unipolaire (la différence n'était statistiquement significative que dans l'une des 2 méta-analyses (107)). Par ailleurs, la méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* (108) soulignait l'absence de comparaison entre lithium et autres traitements actifs en prévention des récurrences de dépression unipolaire.

Les données sur son efficacité sur la prévention du suicide dans le cadre de la dépression unipolaire sont contradictoires : une étude randomisée contrôlée de 1996 *versus* carbamazépine a montré une réduction significative du nombre de suicides et de tentatives de suicide sous lithium (109) alors qu'une méta-analyse plus récente (108), déjà citée, n'a pas démontré ce rôle antisuicidaire (mais le nombre de décès, de suicides et de comportements suicidaires était faible dans les données retenues par cette méta-analyse).

Selon la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), le but du traitement est d'obtenir une lithémie de 0,5 à 0,8 mmol/l (mEq/L) 12 heures après la dernière prise de lithium. Ce dosage optimal peut varier de 0,4 à 1 mmol/l (mEq/L) selon les patients, en fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelle. Ces lithémies sont habituellement atteintes avec des posologies quotidiennes (en 1 ou 2 prises) de 800-900 mg à 1 200-1 500 mg de carbonate de lithium chez les patients jusqu'à 60 ans. Au-delà de cet âge, des posologies de 400-450 mg à 800-900 mg sont recommandées<sup>20</sup>. Les formes à libération prolongée sont probablement mieux tolérées. Chez certains patients, une seule prise quotidienne favoriserait la compliance et réduirait la fréquence des effets indésirables.

En conclusion, l'efficacité du lithium en traitement de maintien pour prévenir les récurrences dépressives, dans le cadre de la dépression unipolaire, est probable. Son rôle dans la prévention du suicide est controversé. Selon le groupe de travail, le lithium peut être recommandé, après échec des antidépresseurs et/ou de la psychothérapie seuls, en association avec l'un ou les 2 types de traitement plutôt que seul.

► *Tolérance à long terme du lithium*

La crainte de survenue d'une insuffisance rénale est un des freins principaux à l'utilisation à long terme du lithium. Selon les données retenues par la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), l'atteinte tubulaire liée au lithium n'est pas associée à une diminution significative du débit de filtration glomérulaire. Les atteintes glomérulaires liées au lithium sont rares et sont indépendantes de la durée du traitement. Après 10 ans ou plus de traitement, une augmentation de la créatinémie n'est retrouvée que dans une « faible » proportion de patients. Après 15 ans de traitement, les atteintes glomérulaires et tubulaires sont plus fréquentes.

---

<sup>20</sup> Chez les patients asiatiques, les posologies quotidiennes recommandées sont plus basses : 600 à 1 000 mg.

Les autres effets indésirables du lithium sont listés ci-dessous (12). Ils sont habituellement dose-dépendants et peuvent être prévenus ou atténués par une diminution modérée de la posologie ou par un changement de forme galénique, et en cas de persistance malgré l'adaptation posologique, par un traitement spécifique :

- tremblements des mains ( $\beta$ -bloquants) ;
- hypothyroïdie (L-thyroxine-L-T4) ;
- diminution de la capacité de concentration maximale des urines (hyposthénurie) avec polyurie et polydipsie (information sur les risques de déshydratation et prévention, réduction de la dose de lithium jusqu'à la plus petite dose possible, changement de forme galénique, administration en 1 seule prise quotidienne, modification de l'heure de prise) ;
- prise de poids (mesures hygiéno-diététiques) ;
- effets gastro-intestinaux tels que nausées, dyspepsie, selles molles (prise de lithium au moment des repas, changement de forme galénique ou réduction de la dose de lithium) ;
- plus rarement, troubles de mémoire, ralentissement mental (réduction de la dose de lithium).

Selon la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), l'effet indésirable le plus difficile à traiter est la polyurie. Si elle persiste sous une forme sévère l'administration d'un diurétique épargneur du potassium (amiloride), voire d'un thiazidique (en tenant compte des risques d'hypokaliémie), peut être envisagée.

#### 6.3.4 Conclusion

Les antidépresseurs suivants peuvent être recommandés en prévention des récurrences de l'EDC car ils ont démontré un effet prophylactique sur les récurrences significativement supérieur au placebo (2 fois moins de récurrences) (niveau de preuve 1 pour les molécules suivantes : sertraline, venlafaxine, niveau de preuve 2 pour les molécules suivantes : amitriptyline, maprotiline, dosulépine, imipramine, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, milnacipran, miansérine, tianeptine). Les autres antidépresseurs peuvent être proposés par accord professionnel. L'efficacité est comparable quelle que soit la classe. La tolérance des ISRS et IRSN est supérieure à celle des imipraminiques.

Dans la dépression chronique, une seule étude a montré l'efficacité de la sertraline et de l'imipramine.

En revanche, il n'existe que peu de données dans la littérature sur la conduite à tenir en cas de réponse partielle au traitement antidépresseur ou de symptômes résiduels après traitement initial. En cas de réponse partielle, il existe un accord professionnel pour recommander l'optimisation du traitement antidépresseur et/ou l'adjonction d'une psychothérapie. En complément des antidépresseurs, le modafinil en cas d'asthénie, le zolpidem, pour les troubles du sommeil, le sildénafil, le bupropion et la mirtazapine dans les troubles sexuels, le clonazépam et éventuellement la buspirone et les benzodiazépines pourraient être proposés. La meilleure stratégie à adopter : optimisation du traitement initial ou traitement spécifique des symptômes résiduels ou association des 2 n'est pas définie dans la littérature disponible.

En cas de prescription d'antidépresseurs ou d'autres molécules, il est souhaitable, avec l'accord du patient, que les différents médecins prescripteurs et les psychothérapeutes puissent se tenir mutuellement informés de l'évolution. Les divers prescripteurs doivent se concerter, informer le patient, et ne pas interrompre d'autorité un traitement sans discussion préalable. Les coprescriptions, pas seulement chez le sujet âgé, exposent à un risque iatrogène.



## 6.4 Autres moyens thérapeutiques

### 6.4.1 Le millepertuis

Le millepertuis est traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Il n'a pas été identifié de données sur son efficacité dans le traitement de la dépression chronique ou la prévention des récurrences. Selon une revue générale de 2001 (110), il n'existe que 2 essais sur l'efficacité du millepertuis dans le traitement de la dépression saisonnière. Ces 2 essais n'ont pas été retenus, compte tenu de leurs biais méthodologiques (manque de puissance pour l'un (111), absence de randomisation pour l'autre (112)).

### 6.4.2 La luminothérapie

L'efficacité de la luminothérapie a été étudiée par 2 revues systématiques, avec méta-analyse des données retenues. Une étude « pilote » a étudié le rôle potentialisateur éventuel sur la luminothérapie d'une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) adaptée à la dépression saisonnière.

La première revue systématique (113), réalisée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* en 2004 au sujet des dépressions non saisonnières, a repris les données de 20 études, dont la majorité a utilisé la luminothérapie en traitement adjuvant des antidépresseurs, de la privation de sommeil ou des 2. La qualité méthodologique de ces études a été considérée comme « pauvre » par la *Cochrane Collaboration*. La réponse au traitement était meilleure dans les groupes traités par luminothérapie, mais la différence avec le groupe contrôle n'était pas statistiquement significative (ce résultat est basé sur des études où, pour la plupart, la durée de traitement ne dépassait pas 8 jours). En se limitant aux études de bonne qualité méthodologique, aux études où la luminothérapie était mise en œuvre le matin, ou à celles ayant inclus des patients ayant déjà répondu favorablement à un traitement par la privation de sommeil, la différence devenait statistiquement significative (respectivement, DMS<sup>21</sup> : - 0,90, IC à 95 % : - 1,5 à - 0,31, DMS : - 0,38, IC à 95 % : - 0,62 à - 0,14 et DMS : - 1,02, IC à 95 % : - 1,60 à - 0,45). L'hypomanie était statistiquement plus fréquente dans le groupe traité par luminothérapie (risque relatif : 4,91, IC à 95 % : 1,66-14,46, nombre de sujets à traiter pour voir un effet indésirable : 8, dans la dépression saisonnière).

La deuxième revue systématique (114) a revu l'efficacité de la luminothérapie dans l'ensemble des troubles de l'humeur. Dans la dépression saisonnière, elle a conclu à l'efficacité de la luminothérapie (8 études, taille d'effet 0,8, IC à 95 % : 0,6-1,08) et du simulateur d'aube (5 études, taille d'effet 0,73, IC à 95 % : 0,37-1,08). Dans la dépression non saisonnière, elle a conclu à l'efficacité de la luminothérapie seule (3 études, taille d'effet 0,53, IC à 95 % : 0,18-0,89), mais pas à son efficacité comme traitement adjuvant aux antidépresseurs (3 études, taille d'effet 0,01, IC à 95 % : 0,36-0,34).

Une étude « pilote » randomisée contrôlée chez 23 patients atteints de dépression saisonnière (115) a comparé l'efficacité de la luminothérapie seule (10 000 lux pendant 45 minutes 2 fois par jour, entre 6 et 9 heures et entre 18 et 21 heures) à celle d'une TCC de groupe adaptée à la dépression saisonnière et à celle de l'association luminothérapie-TCC de groupe. Elle a montré une diminution significative des scores de dépression, quel que soit le traitement reçu, sans différence statistiquement significative entre les traitements, ce qui n'est pas surprenant compte tenu du très faible nombre de patients par type de traitement. Pour l'hiver suivant, les auteurs ont montré une tendance, non statistiquement significative, à une moindre sévérité des symptômes sous TCC, particulièrement quand elle était associée à

---

<sup>21</sup> DMS : différence moyenne standardisée



la luminothérapie. Ces résultats préliminaires sont à confirmer par une étude contrôlée randomisée sur un plus grand nombre de patients et avec un groupe contrôle.

En conclusion, la luminothérapie et le simulateur d'aube sont efficaces dans la dépression saisonnière. Le rôle potentialisateur éventuel d'une TCC adaptée à la dépression saisonnière est à confirmer. Dans la dépression non saisonnière, la luminothérapie, surtout appliquée le matin, seule ou associée à la privation de sommeil, est également efficace mais son rôle potentialisateur des antidépresseurs n'est pas démontré. L'hypomanie est un effet indésirable non négligeable de la luminothérapie.

### 6.4.3 L'électroconvulsivothérapie

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), a repris les données des séries de cas ou des cas isolés publiés sur l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie en traitement de maintien après un EDC : une électroconvulsivothérapie périodique, de maintien, peut être proposée aux patients qui ont répondu à ce type de traitement en phase aiguë, en particulier pour ceux chez qui un traitement de maintien par antidépresseur est contre-indiqué ou a échoué. Dans ce cadre, une séance mensuelle ou 2 est recommandée. Compte tenu des données publiées, les risques à long-terme d'une électroconvulsivothérapie « de maintien » ne sont pas connus.

Selon le *National Institute for Clinical Excellence* (10), dans la mesure où les bénéfices et les risques à long terme de l'électroconvulsivothérapie ne sont pas clairement établis, cette technique n'est pas recommandée comme traitement de maintien en prévention des récurrences d'un EDC.

### 6.4.4 Les oméga-3

Dans une étude pilote non randomisée mais en double aveugle, 20 patients (dont 17 femmes) ont reçu un ethyl ester d'acide eicosapentanoïque (E-EPA) en plus de leur traitement de maintien par antidépresseurs. Une réduction significative du score à l'échelle de Hamilton a été observée chez les patients sous E-EPA, dès la 3<sup>e</sup> semaine de traitement. Ces résultats préliminaires demandent à être confirmés avant de pouvoir justifier de l'intérêt des oméga-3 en traitement adjuvant des antidépresseurs utilisés en prévention des récurrences d'EDC (116).

## 6.5 L'hospitalisation psychiatrique et ses indications

À tous les stades de la prise en charge d'une complication évolutive d'un épisode dépressif, une consultation psychiatrique voire une hospitalisation psychiatrique peuvent être recommandées.

Selon les recommandations de l'Anaes sur l'épisode dépressif isolé (3), l'hospitalisation en milieu psychiatrique est recommandée dans les cas suivants (*accord professionnel*) :

- en cas de risque suicidaire correspondant à la crise suicidaire « d'urgence élevée » selon les propositions de la conférence de consensus de 2000 sur la crise suicidaire (61), toute autre situation devant être évaluée au cas par cas ; il peut être nécessaire de recourir aux dispositions de la loi du 27 juin 1990 relative aux droits et à la protection des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux et à leurs conditions d'hospitalisation (62) ;
- dans certaines formes sévères, en cas de symptômes psychotiques ou somatiques sévères associés ;
- à chaque fois qu'une situation particulière l'exige : un soutien social ou familial insuffisant ou « dépassé », l'impossibilité de maintenir les nombreux contacts

nécessaires à la réassurance du patient, l'insuffisance de réponse au traitement en sont des exemples.

Selon le groupe de travail, dans le contexte des complications évolutives d'un EDC, les indications d'une hospitalisation en milieu psychiatrique sont les suivantes : elle est recommandée en premier lieu en cas de crise suicidaire d'urgence élevée. En dehors de la crise suicidaire, en particulier dans l'épisode dépressif caractérisé chronique, elle est proposée :

- pour évaluer une situation complexe ;
- dans des situations où l'accueil en milieu spécialisé peut avoir un aspect curatif ;
- pour une rupture nécessaire avec le milieu familial ou pour donner au patient et/ou à son entourage un moment de répit ;
- en cas de difficultés de surveillance du patient en ambulatoire ;
- en cas de changement de traitement (changement de forme galénique, passage à un traitement par voie intraveineuse ou changement de modalités de traitement).

## 7 Stratégie thérapeutique

### 7.1 Symptômes résiduels

Ces symptômes résiduels semblent en effet à l'origine, en tout cas pour certains d'entre eux, de menaces de récurrences.

Il est utile de distinguer les symptômes résiduels « à risque » de ceux qui constituent une simple gêne et sont bien tolérés.

Il est utile de les comparer aux symptômes antérieurs à la dépression, d'évaluer leur conséquence sur la qualité de vie, de s'assurer qu'ils ne sont pas iatrogènes ou liés à une autre pathologie, de proposer des mesures d'hygiène de vie. Des approches cognitives peuvent réduire leur intensité, certaines thérapeutiques biologiques sont proposées, mais le bénéfice/risque de leur usage doit être soigneusement pesé.

### 7.2 Dépression récidivante

Chez le patient qui présente un nouvel épisode dépressif majeur, la question qui se pose concerne la mise en place d'un traitement de maintien.

Le traitement de maintien, institué après les deux premières phases du traitement (phase aiguë initiale et phase de consolidation), a pour objectif de prévenir un nouvel EDC, le suicide et le développement de la chronicité.

#### 7.2.1 Traitement de maintien par antidépresseurs

► *Indications du traitement de maintien*

L'indication du traitement de maintien varie en fonction des recommandations retenues dans cet argumentaire (cf. *tableau 17* ci-après).

**Tableau 17.** Indications du traitement de maintien<sup>22</sup>.

Recommandations	Indication du traitement de maintien
<i>American Psychiatric Association, 2000 (7)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de récurrences</li> <li>• Nombre, fréquence et sévérité des épisodes antérieurs</li> <li>• Comorbidités</li> <li>• Persistance de symptômes dysthymiques entre les épisodes</li> <li>• Sévérité des épisodes (suicidalité, caractéristiques psychotiques, altérations fonctionnelles sévères)</li> <li>• Effets indésirables au cours de la phase de consolidation</li> <li>• Préférences du patient</li> </ul>
<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, 2003 (117)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 3 dans les 5 ans précédents</li> <li>• ou plus de 5 épisodes consécutifs</li> <li>• ou moins d'épisodes récurrents mais des facteurs de risque de rechutes et de récurrences persistants</li> </ul>
<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2002 (12)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 3 épisodes dépressifs (EDC)</li> <li>• ou taux élevé de récurrences (ex. : 2 épisodes dans les 5 ans)</li> </ul>
<i>National Institute for Clinical Excellence, 2004 (10)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 épisodes récents ou plus</li> <li>• avec altération fonctionnelle significative)</li> </ul>
<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, 2004 (11)</i>	<p>Éléments clés de la décision thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs psychologiques, sociaux et culturels contribuant à la dépression</li> <li>• Type, sévérité et durée de la dépression</li> </ul>
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2006 (6)	<p>Le traitement de maintien est particulièrement indiqué dans le trouble dépressif majeur unipolaire chez les sujets ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 dernières années :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• si ceux-ci ont été rapprochés et/ou sévères (notamment : risque suicidaire, caractéristiques psychotiques et incapacités fonctionnelles)</li> <li>• surtout lorsque existent des symptômes résiduels, des pathologies associées, des antécédents familiaux de dépression.</li> </ul>

EDC : épisode dépressif caractérisé

Selon la majorité des recommandations, le traitement de maintien est indiqué chez le patient ayant présenté un nombre de récurrences ≥ 3 ou un taux élevé de récurrences dans les 5 ans. En dehors de ces indications, le traitement recommandé est le même que pour l'EDC isolé (3).

► *Modalités du traitement de maintien*

Selon le *National Institute for Clinical Excellence* (10), les antidépresseurs peuvent contribuer efficacement à réduire la fréquence des récurrences lorsqu'ils sont maintenus au long cours :

- proposer aux patients ayant fait 2 récurrences récentes ou plus, avec un retentissement fonctionnel significatif pendant les épisodes d'EDC, de poursuivre leur traitement antidépresseur pendant 2 ans ;

<sup>22</sup> Le traitement d'un EDC isolé comporte 2 phases, la phase aiguë, dont l'objectif est la rémission des symptômes, et la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir la rechute de l'épisode. En cas de trouble dépressif récidivant, s'ajoute éventuellement une phase de maintien, dont l'objectif est la prévention des récurrences.

- au cours de la phase de maintien, le traitement devra faire l'objet d'une réévaluation prenant en compte l'âge, les comorbidités et autres facteurs de risque dans la décision de poursuivre le traitement pendant 2 ans ;
- en phase de maintien, le traitement devra être prescrit à la dose efficace utilisée en phase d'attaque ;
- les patients ayant eu de nombreuses récurrences et qui sont sous traitement associant lithium et antidépresseur dans une stratégie d'augmentation devront conserver ce traitement pendant au moins 6 mois ;
- chez ces patients, s'il s'avère nécessaire d'interrompre un médicament, le lithium sera de préférence arrêté ;
- le lithium n'est pas recommandé en monothérapie dans le traitement préventif des récurrences dépressives.

► *Choix de l'antidépresseur*

Toutes les recommandations préconisent la même molécule que celle utilisée au cours de la phase d'attaque et de consolidation si elle a été efficace.

En France, la sertraline et la venlafaxine ont obtenu l'indication « prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire ».

► *Posologie de l'antidépresseur et durée du traitement de maintien (cf. tableau 18 ci-après)*

Pour la phase de maintien d'un traitement par antidépresseur, toutes les recommandations préconisent d'administrer l'antidépresseur à une posologie identique à celle utilisée durant la phase d'attaque et de consolidation. En revanche, la durée du traitement de maintien varie entre 1 à 5 ans selon les recommandations. Un traitement à vie est préconisé chez les patients à haut risque de récurrences.

recommandation suspendue

**Tableau 18.** Posologie et durée du traitement de maintien.

Recommandations	Posologie	Durée
<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2002 (12)</i>	Dose identique à celle qui a été efficace lors de la phase aiguë et de consolidation	3 ans pour les patients ayant des antécédents d'EDC récidivants (au moins 1 épisode dans les 5 ans) ou dont la guérison de l'épisode est difficile. 5 ans ou à vie pour les patients à haut risque de récurrences, en particulier ceux chez lesquels 2 ou 3 tentatives d'arrêt de leur traitement ont été suivies de récurrences dans l'année. Il est prouvé que les patients qui maintiennent leur traitement à dose pleine pendant 5 ans sont ceux qui récidivent le moins.
<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, 2003 (117)</i>	La posologie doit être la même que celle utilisée durant la phase d'attaque	Le traitement préventif doit être maintenu au moins 2 ans chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• âge avancé ;</li> <li>• épisodes psychotiques ;</li> <li>• épisodes chroniques ;</li> <li>• épisodes fréquents (<math>\geq 2</math> en 5 ans) ;</li> <li>• épisodes résistants au traitement ;</li> <li>• épisodes sévères.</li> </ul> Traitement à vie chez ceux qui ont présenté au moins 3 épisodes récurrents
<i>National Institute for Clinical Excellence, 2004 (10)</i>	Posologie identique à celle qui a été efficace lors de la phase aiguë	2 ans
<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, 2004 (11)</i>	Pas de données	1 <sup>er</sup> épisode : maintenir le traitement au moins 1 an  Plusieurs épisodes : traiter plus de 3 ans avec un suivi tous les 3 mois (arrêt éventuel si risque réduit)
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2004 (9)</i>	Pas de données	Un traitement prophylactique d'une durée d'au moins 3 ans réduit de moitié le risque de récurrences chez les patients qui ont des épisodes fréquents ou sévères
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2006 (6)	Pas de données	Le traitement de maintien est particulièrement indiqué dans le trouble dépressif majeur unipolaire chez les sujets ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 dernières années : <ul style="list-style-type: none"> <li>- si ceux-ci ont été rapprochés et/ou sévères (notamment : risque suicidaire, caractéristiques psychotiques et incapacités fonctionnelles)</li> <li>- surtout lorsque existent des symptômes résiduels, des pathologies associées, des antécédents familiaux de dépression.</li> </ul>

EDC : épisode dépressif caractérisé

► *Modalités d'arrêt du traitement de maintien par antidépresseur*

Selon la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), trois phénomènes peuvent être observés à l'arrêt d'un traitement prolongé par antidépresseurs :

- la récurrence (réapparition des symptômes dépressifs d'origine) ;
- le rebond (réapparition des symptômes dépressifs d'origine, mais plus sévères) ;
- le syndrome de sevrage.

Les modalités d'arrêt suivantes ont été définies par l'Afssaps en 2006 (6).

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement (recommandation de grade A). Le syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt, ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue. Elle sera généralement comprise entre 1 et 6 mois (recommandation de grade C), par exemple :

- traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;
- traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Le syndrome de sevrage ou syndrome d'arrêt apparaît dans les jours suivant l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine, et dure moins d'une semaine en moyenne.

Les symptômes les plus habituels sont :

- anxiété, irritabilité, tension nerveuse ;
- cauchemars et autres troubles du sommeil ;
- sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et autres troubles neurosensoriels ;
- syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, frissons).

Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec les symptômes dépressifs ou anxieux.

Les facteurs de risque potentiels de syndrome de sevrage sont : une posologie élevée, une durée de traitement prolongée, un arrêt brutal du traitement, et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

La conduite à tenir est de :

- rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes ;
- réinstaurer temporairement, si nécessaire, la posologie antérieure d'antidépresseur ;
- puis assurer un sevrage du traitement encore plus progressif.

Il est également recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

Les modalités d'arrêt du traitement prophylactique proposées par l'Afssaps et les autres recommandations internationales sont résumées dans le *tableau 19* ci-après.

**Tableau 19.** Modalités d'arrêt du traitement de maintien.

Recommandations	Modalités d'arrêt
<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2002 (12)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• informer le patient des risques de récurrence et l'éduquer à reconnaître les signes précoces de récurrence</li> <li>• 3 phénomènes peuvent être observés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la récurrence (réapparition des symptômes dépressifs d'origine)</li> <li>- le rebond (réapparition des symptômes dépressifs d'origine, mais plus sévères)</li> <li>- le syndrome de sevrage</li> </ul> </li> <li>• arrêt en 4 à 6 mois après un traitement de maintien</li> <li>• surveillance clinique étroite pendant la phase d'arrêt et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt où le risque de rechute est maximal</li> <li>• en cas de réapparition d'un EDC pendant ou après la phase d'arrêt, reprendre le traitement d'emblée à la dose thérapeutique antérieure</li> </ul>
<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, 2003 (117)</i>	La posologie doit être diminuée lentement pour éviter les symptômes de sevrage (recommandation de grade C)
<i>National Institute for Clinical Excellence, 2004 (10)</i>	<p>Tous les patients sous ATD doivent être informés que bien que les ATD ne soient pas associés à des phénomènes de tolérance et d'addiction, des symptômes de sevrage peuvent apparaître à l'arrêt du traitement, lors de l'oubli de l'ATD ou éventuellement lors de la réduction des doses. Ces symptômes sont en général modérés et limités mais peuvent occasionnellement être sévères, en particulier lorsque l'ATD est arrêté brutalement</p> <p>Si lithium associé : arrêt préalable du lithium.</p>
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2004 (9)</i>	<p>L'arrêt brutal des ISRS ou des ATD peut causer des symptômes sévères de sevrage (niveau de preuve 2), mais ces symptômes n'indiquent pas de dépendance dans la mesure où les symptômes de dépendance sont absents</p> <p>Le traitement devra être arrêté progressivement sur plusieurs semaines</p>
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2006 (6)	<p>L'arrêt du traitement sera toujours progressif et programmé avec le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement &lt; 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;</li> <li>• traitement &gt; 1 an : arrêt en quelques mois, avec réduction par exemple tous les mois d'1/4 de la dose journalière</li> </ul>

EDC : épisode dépressif caractérisé ; ATD : antidépresseur ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Ainsi, selon toutes les recommandations, il est nécessaire d'arrêter progressivement tout antidépresseur prescrit plus de 1 an (en 4 à 6 mois) et de suivre de près le patient pendant le sevrage et les 6 mois suivants.

► *Conduite à tenir en cas de réapparition de symptômes dépressifs sous traitement de maintien*

Selon la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (12)*, il est nécessaire :

- de rechercher :
  - un abus de substance,
  - une maladie somatique,
  - une non observance du traitement,
  - des événements de vie,

- d'optimiser le traitement ;
- de proposer une psychothérapie ;
- de changer de traitement en l'absence d'amélioration.

► *Amélioration de l'observance*

Certains « messages » spécifiques ont prouvé leur efficacité dans ce domaine : la manière et le moment de prendre les médicaments, le délai avant que les effets positifs du traitement ne se fassent sentir, la nécessité de la poursuite du traitement même après amélioration, et le besoin de prendre un avis médical avant d'arrêter le traitement. Enfin, le patient doit avoir la certitude qu'il aura la réponse à toutes les questions ou problèmes qui pourront se poser. Des problèmes sévères ou durables de non-observance peuvent sous-tendre des conflits psychologiques ou une psychopathologie pour lesquels une psychothérapie doit être envisagée (3).

### **7.2.2 Traitement de maintien par psychothérapie seule ou associée à un antidépresseur**

Selon le *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (11), en cas de traitement de maintien par antidépresseur, il est recommandé d'adjoindre 6 à 8 séances de TCC ou TIP avec une séance trimestrielle pendant 2 à 3 ans.

Selon le *National Institute for Clinical Excellence* (10) :

- les psychothérapies structurées peuvent contribuer efficacement à réduire la fréquence des récurrences lorsqu'elles sont maintenues au long cours ;
- les TCC doivent être envisagées chez les patients avec dépression récidivante qui ont rechuté ou qui expriment leur préférence pour ce type de traitement, ou ayant des ATCD de rechutes et peu d'effets des autres traitements ;
- les TCC devraient être envisagées en traitement de maintien chez les patients avec dépression modérée ou sévère qui ont répondu à un autre traitement mais qui ne souhaitent pas poursuivre leur traitement et qui ont un niveau de risque de rechute significatif ;
- les TCC basées sur les fonctions cognitives et pratiquées en groupe doivent être envisagées chez les patients qui vont bien en général mais qui ont eu au moins 3 récurrences, ce type de traitement réduisant significativement les rechutes (grade B).

Selon le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (117), l'adjonction d'une psychothérapie à un antidépresseur n'est pas recommandée pour prévenir la récurrence car l'association n'a pas fait la preuve de sa supériorité sauf chez les patients âgés, chez lesquels l'association nortriptyline-thérapie interpersonnelle peut réduire le taux de rechutes en comparaison aux traitements seuls, et chez les patients ayant été traités par l'association pendant la phase d'attaque ; cependant, ni la molécule ni la thérapie interpersonnelle ne sont disponibles en France. Une psychothérapie par TCC est recommandée en 2<sup>e</sup> intention.

## **7.3 Dépression chronique**

Selon le *National Institute for Clinical Excellence* (10), il est recommandé de proposer une association antidépresseurs et TCC et un soutien socio-professionnel :

- chez un homme ayant une dépression chronique et n'ayant pas répondu à un ISRS, d'envisager un imipraminique, ses effets secondaires étant mieux supportés chez l'homme ;
- chez les patients ayant une dépression chronique qui souhaitent bénéficier d'un support social, de proposer un soutien amical une fois par semaine pendant 2 à 6 mois, par un volontaire formé, en association au traitement pharmacologique ou psychologique ;



- chez les patients dont la dépression est à l'origine de leur perte d'emploi et de leur désinsertion sociale depuis longtemps, un programme de rééducation peut les aider à faire face à leurs difficultés.

Selon le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (117), il est recommandé de traiter une dépression chronique en 1<sup>re</sup> intention, par une association antidépresseurs et psychothérapie ou par antidépresseur seul (néfazodone, non disponible en France, ou sertraline), en 2<sup>e</sup> intention par une TCC seule.

Selon la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (12), il est nécessaire de traiter une dépression chronique par un traitement initial d'une durée et à une posologie qui permettent la rémission des symptômes et de poursuivre par un traitement de continuation et de maintien qui a montré son efficacité en prévention des rechutes et des récurrences. Il est également rappelé que l'association néfazodone et thérapie intégrative (non disponibles en France) s'est révélée efficace lors d'un essai clinique dans l'EDC (102) et que l'association psychothérapie-antidépresseurs pourrait donc bénéficier à certains patients atteints d'EDC chronique.

Selon l'*American Psychiatric Association* (7), il peut être envisagé une psychanalyse pour rechercher les facteurs psychologiques à la base de la pérennisation de la dépression.

#### 7.4 Dépression saisonnière

D'après une revue générale sur la dépression saisonnière (118), la première option est la luminothérapie qui reste le traitement de choix de la dépression saisonnière. La réponse clinique est habituellement obtenue au bout de 1 à 2 semaines de traitement. Elle peut être mise en œuvre au domicile du patient. Même si la tolérance à long terme de la photothérapie sur le plan ophtalmologique semble bonne, les patients à risque de lésions rétinienne peuvent être adressés à un ophtalmologiste avant la mise en route du traitement.

En deuxième option, en cas d'échec ou de refus par le patient d'une luminothérapie, le traitement est celui d'un épisode dépressif caractérisé (118).

Il est également possible de combiner la luminothérapie aux antidépresseurs. En cas d'hospitalisation, une chambre bien éclairée est recommandée. En dernier recours, une électroconvulsivothérapie peut être indiquée (118).

#### 7.5 Conclusion

##### ► Stratégie de prévention des récurrences de l'EDC

Une psychothérapie destinée à prévenir ces récurrences est proposée aux patients ayant présenté :

- 1 épisode dépressif caractérisé dans les 4 ans précédents, en plus de l'épisode en cours
- ou
- 1 seul épisode, plus éloigné dans le temps en plus de l'épisode en cours, voire seulement l'épisode en cours mais qui présentent un cumul de facteurs de risque de récurrence (cf. § 4).

Un traitement de maintien par antidépresseurs, associé ou non à une psychothérapie, est recommandé pour tous les patients :

- ayant présenté au moins 2 épisodes dépressifs caractérisés dans les 4 ans précédents, en plus de l'épisode en cours,
- ou

- ayant présenté au moins 2 épisodes plus espacés dans le temps, en plus de l'épisode en cours, mais qui présentent un cumul de facteurs de risque de récurrence (cf. § 4).

En cas d'association antidépresseurs-psychothérapie, la psychothérapie peut être réalisée ou non par le médecin prescripteur des antidépresseurs.

Le lithium peut être recommandé, après échec des antidépresseurs et/ou de la psychothérapie seuls (grade C) en association avec l'un ou les 2 types de traitements.

Quels que soient la durée et le type de traitement de maintien envisagés, il est recommandé de réévaluer au minimum une à deux fois par an le rapport bénéfice/risque de son maintien par rapport à son arrêt.

Dans le cas particulier de la dépression saisonnière, la luminothérapie est recommandée en 1<sup>re</sup> intention. En cas d'échec, la prise en charge est celle d'un épisode dépressif caractérisé (psychothérapie et/ou antidépresseurs), avec si besoin la mise en œuvre d'un traitement de maintien en prévention des récurrences (accord professionnel).

► *Stratégie de prise en charge des symptômes résiduels*

La disparition des symptômes résiduels n'est pas un but en soi, et la réponse thérapeutique n'est pas toujours médicamenteuse.

Il est recommandé :

- en 1<sup>re</sup> intention, d'optimiser le traitement existant : associer ou intensifier une psychothérapie et/ou augmenter la posologie de l'antidépresseur, quand la molécule le permet ;
- en 2<sup>e</sup> intention, de changer d'antidépresseur ;
- enfin, d'utiliser, en complément du traitement existant, un traitement spécifique du type de symptômes résiduels, pour une courte durée si possible respectant la durée de prescription recommandée par l'AMM.

► *Stratégie de prise en charge de la dépression chronique*

Il est recommandé en 1<sup>re</sup> intention une association psychothérapie-antidépresseurs pour une durée de traitement de 18 mois à 2 ans après rémission des symptômes (accord professionnel).

Comme pour le traitement préventif des récurrences, il est recommandé, en cas de traitement de maintien par antidépresseurs :

- d'utiliser la molécule qui a permis d'obtenir la rémission des symptômes de l'épisode dépressif, à la posologie qui s'est révélée efficace pour traiter cet épisode (accord professionnel) ;
- de réévaluer au minimum une fois par an le rapport bénéfice/risque du maintien du traitement par rapport à son arrêt.

Le lithium peut être recommandé, après échec des antidépresseurs et/ou de la psychothérapie seuls (niveau de preuve 3) en association avec l'un ou les 2 types de traitements.

## 8 Prise en charge des sujets âgés

### 8.1 Evaluation : particularités chez le sujet âgé

Selon le groupe de travail, l'évaluation d'une complication évolutive d'un épisode dépressif caractérisé est particulièrement difficile chez le sujet âgé, compte tenu :

- des comorbidités somatiques associées, qui peuvent masquer les symptômes dépressifs ou les aggraver ;
- de l'attribution au vieillissement « normal », des symptômes dépressifs caractérisés ou résiduels.

Ces difficultés diagnostiques peuvent expliquer les retards au diagnostic, le risque de sous-diagnostic des symptômes résiduels, la prévalence élevée des formes récidivantes et chroniques chez le sujet âgé, avec leurs complications (handicap fonctionnel, suicide).

Outre les éléments déjà cités au § 5, il est rappelé qu'il est particulièrement important de rechercher chez le sujet et âgé :

- des comorbidités somatiques masquant les symptômes dépressifs ou associées à eux ;
- des troubles cognitifs ;
- une altération de l'état général ;
- une insuffisance hépatique et/ou rénale ;
- un risque d'interactions médicamenteuses surtout en cas de prescription d'antidépresseur.

### 8.2 Moyens thérapeutiques

La qualité de l'information et l'établissement d'une relation d'aide sont primordiaux : il est particulièrement recommandé de s'assurer ou de mettre en place un soutien social adapté au sujet âgé.

#### 8.2.1 Les psychothérapies chez le sujet âgé

Selon des recommandations spécifiques à la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé (13), un âge supérieur à 65 ans n'empêche pas de débiter une psychothérapie, quels qu'en soient le type ou la durée initialement prévue. Il a été montré que les TCC peuvent être aussi efficaces chez les sujets âgés que chez les plus jeunes, sans modifications majeures.

#### 8.2.2 Les antidépresseurs chez le sujet âgé

##### ► Efficacité

La nortriptyline et la paroxétine ont montré leur efficacité en traitement de maintien pour prévenir les récurrences dépressives chez le sujet âgé.

Selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (117), le choix de la molécule est surtout lié à la tolérance de l'ATD en raison de la vulnérabilité du sujet âgé.

##### ► Tolérance

Selon les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (117), les imipraminiques et les IMAO induisent des effets anticholinergiques (constipation, rétention urinaire, difficultés d'accommodation, altérations cognitives ou délires), une hypotension orthostatique (qui peut provoquer chutes et fractures de hanche en raison de l'ostéoporose sous-jacente). De plus les ATD peuvent aggraver un bloc de branche (plus fréquent chez le sujet âgé) et sont plus dangereux en cas d'overdose, laquelle peut survenir

par inadvertance chez les seniors ayant des troubles cognitifs. C'est pourquoi, les ATD et IMAO ne sont recommandés qu'en 2<sup>e</sup> voire en 3<sup>e</sup> intention chez les sujets âgés.

Les ISRS et les nouveaux ATD ont également des effets indésirables. Des syndromes de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), des syndromes extrapyramidaux et une augmentation des fractures de hanche ont été décrits. La fluoxétine a une demi-vie longue, ce qui diminue son intérêt en traitement de 1<sup>re</sup> intention chez le sujet âgé. Les ISRS affectent le cytochrome P450 (CYP), induisant ainsi des interactions médicamenteuses significatives.

Selon les recommandations du *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (11), les sujets âgés sous ISRS sont particulièrement exposés au risque d'hyponatrémie.

Selon des recommandations spécifiques à la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé (13), en cas de prescription d'antidépresseur chez un sujet âgé, quelle que soit la durée du traitement, il est rappelé que les imipraminiques tels que l'amitryptiline, l'imipramine, la doxépine sont à éviter. Si une de ces molécules est prescrite, il est recommandé de vérifier l'absence d'hypotension orthostatique et de pratiquer un électrocardiogramme. Les ISRS sont préférés surtout en cas de comorbidités.

En cas de traitement par antidépresseurs, pour une durée  $\geq 1$  an, le citalopram, la dosulépine et la paroxétine peuvent être recommandés (grade B). Les autres molécules non imipraminiques peuvent être proposées (accord professionnel), en sachant qu'il existe peu de données sur le milnacipran chez le sujet âgé.

Enfin, il n'est pas recommandé de réduire la posologie de l'antidépresseur pour un traitement de maintien chez un sujet âgé car cela pourrait compromettre l'effet préventif de la molécule sur les récurrences d'EDC (accord professionnel).

Selon l'Afssaps (6), sauf cas particuliers, les ISRS, IRSN, et les « autres antidépresseurs » (cf. *annexe 2*) sont recommandés en 1<sup>re</sup> intention, en sachant qu'il existe peu de données sur le milnacipran chez le sujet âgé. Un traitement par imipraminique ne doit pas être utilisé en 1<sup>re</sup> intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans. En cas de traitement par antidépresseurs, pour une durée  $\geq 1$  an, le citalopram, la dosulépine et la paroxétine peuvent être recommandés (grade B). Enfin, le traitement doit être initié à une dose plus faible que la posologie préconisée chez le sujet adulte plus jeune. La réponse thérapeutique peut être plus lente. Mais il est recommandé, pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé et pour le traitement de maintien éventuel, d'atteindre et de maintenir une posologie identique à la posologie préconisée chez l'adulte. Sinon, l'effet préventif de la molécule sur les récurrences d'épisode dépressif caractérisé pourrait être compromis.

L'hypotension orthostatique et les troubles d'équilibre sont les complications les plus fréquentes chez la personne âgée. Un risque d'hyponatrémie existe avec les ISRS et se trouve majoré en cas de coprescription avec un diurétique. Un syndrome confusionnel, des convulsions et des chutes peuvent donc survenir. Chez tout sujet âgé traité par antidépresseur, il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement et de surveiller l'ionogramme sanguin et la pression artérielle. Comme chez l'adulte, le risque de saignements peut être augmenté lors d'un traitement par ISRS ou venlafaxine. Le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé avec notamment une augmentation des effets des anticoagulants oraux (AVK) et du risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

► *Conclusion*

Sauf cas particuliers, les ISRS, IRSN, et les « autres antidépresseurs » sont recommandés en 1<sup>re</sup> intention, en sachant qu'il existe peu de données sur le milnacipran chez le sujet âgé. Un traitement par imipraminique ne doit pas être utilisé en 1<sup>re</sup> intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans. En cas de traitement par antidépresseurs, pour une durée  $\geq 1$  an, le citalopram, la dosulépine et la paroxétine peuvent être recommandés (grade B).

L'adaptation posologique éventuelle du traitement antidépresseur doit être plus prudente que chez le sujet adulte plus jeune. La réponse thérapeutique peut être plus lente. Si un imiprimanique ou la miansérine ou la tianeptine est utilisée, la posologie de départ ou la posologie recommandée chez le sujet de plus de 70 ans est la moitié (les 2/3 pour la tianeptine) de la posologie préconisée chez l'adulte plus jeune. Mais, quelles que soient la molécule et la posologie de départ utilisée, il est recommandé, pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé et pour le traitement de maintien éventuel, d'atteindre et de maintenir la posologie préconisée par le résumé des caractéristiques du produit. Sinon, l'effet préventif de la molécule sur les récurrences d'épisode dépressif caractérisé pourrait être compromis.

L'hypotension orthostatique et les troubles d'équilibre sont les complications les plus fréquentes chez la personne âgée. Un risque d'hyponatrémie existe avec les ISRS et se trouve majoré en cas de coprescription avec un diurétique. Un syndrome confusionnel, des convulsions et des chutes peuvent donc survenir. Chez tout sujet âgé traité par antidépresseur, il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement et de surveiller l'ionogramme sanguin et la pression artérielle. Comme chez l'adulte, le risque de saignements peut être augmenté lors d'un traitement par ISRS ou venlafaxine. Le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé avec notamment une augmentation des effets des anticoagulants oraux (AVK) et du risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

### 8.2.3 Electroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie peut être proposée, en dernier recours car ses bénéfices ne diminuent pas chez les sujets âgés, mais elle ne devrait pas être indiquée dans les troubles de l'humeur survenant chez les sujets déments, ce qui justifie un bilan clinique et paraclinique préalable avant sa réalisation chez tout sujet âgé (accord professionnel).

## 8.3 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique définie par les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (117), est la suivante

- en 1<sup>re</sup> intention : moclobémide ou citalopram, bupropion, fluvoxamine, mirtazapine, néfazodone, paroxétine, sertraline, venlafaxine ;
- en 2<sup>e</sup> intention :
  - Fluoxétine,
  - ISRS ou psychothérapie brève (TCC ou thérapie interpersonnelle : 8 à 12 séances) ;
- en phase de maintien, les sujets âgés doivent poursuivre leur ATD au moins 2 ans.

Selon les recommandations du *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (11), il y a peu d'études chez le sujet très âgé et particulièrement fragile, contrairement au sujet âgé, mais les principes sont les mêmes : commencer par une dose faible et augmenter progressivement la posologie.

Selon une revue générale française (119), la rapidité des récurrences et leur taux élevé après 70 ans soulignent l'intérêt d'un traitement prolongé et de sa surveillance chez ces patients.

Le traitement antidépresseur doit être administré à dose efficace, en tenant compte des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement qui tendent souvent à augmenter les effets indésirables, et des interactions avec d'autres médicaments chez des patients souvent polymédicamentés : chez le sujet âgé, il est donc recommandé de privilégier les produits à demi-vie courte et :

- à faible fixation protéique ;
- à faible volume de distribution, à faible lipophilie ;
- à faible potentiel d'interaction médicamenteuse ;
- à faible risque en cas de surdosage.

Le traitement doit être maintenu au moins 1 à 3 ans pour prévenir les rechutes et la chronicisation.

Tous les antidépresseurs sont efficaces chez le sujet âgé, le choix repose plutôt sur leur tolérance : ISRS ou moclobémide sont les produits recommandés en 1<sup>re</sup> intention.

Une bonne connaissance des tableaux spécifiques et de la neurobiologie de la dépression chez le sujet âgé est à développer pour optimiser sa prise en charge.

Enfin, selon des recommandations spécifiques à la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé (13) :

- selon les données disponibles actuellement, un traitement de continuation est indiqué pour au moins 12 mois après la rémission d'un épisode dépressif caractérisé, il peut être prolongé en cas de récurrence ;
- les antidépresseurs suivants : nortriptyline, dosulépine, citalopram et paroxétine ont montré leur efficacité dans la prévention des récurrences chez le sujet âgé ;
- il n'y a pas de consensus sur la durée optimale du traitement de maintien y compris sur son éventuel maintien à vie.

A partir de ces données, les recommandations sont les suivantes (13) :

- les patients âgés présentant un premier épisode dépressif doivent poursuivre le traitement qui a conduit à la rémission des symptômes à la même posologie pendant 12 mois ;
- ceux qui présentent un épisode récurrent doivent bénéficier de la même stratégie, avec une appréciation des facteurs de risque de récurrence encore présents à la fin des 12 mois du traitement de continuation ;
- pour les patients à haut risque de récurrences, le traitement doit être maintenu au moins 3 ans, voire indéfiniment.

### 8.3.1 Conclusion

Il n'est pas recommandé de stratégie thérapeutique particulière pour une complication évolutive d'un épisode dépressif caractérisé chez les sujets âgés, sauf pour la prescription d'un traitement de maintien pour prévenir les récurrences d'un épisode dépressif caractérisé : en cas de récurrence, il peut être proposé un traitement de consolidation de 12 mois après rémission de l'épisode dépressif caractérisé, soit un traitement un peu plus long que chez l'adulte jeune.

À l'issue de ce traitement, l'intérêt d'une prolongation par un traitement de maintien est à discuter en fonction du cumul de facteurs de récurrence et du rapport bénéfice/risque du traitement.

## 9 Données économiques

### 9.1 Coût de la maladie

Selon le choix du groupe de travail, seules les données spécifiques aux complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé, récurrence, symptômes résiduels ou chronicisation, en France, ont été recherchées.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information<sup>23</sup> (PMSI) en psychiatrie est actuellement en cours d'expérimentation. Il n'a pas été possible de présenter des données exhaustives ou représentatives de la prise en charge hospitalière des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en France.

Le coût de la maladie vise à valoriser monétairement la consommation de ressources et l'impact de la maladie.

On distingue deux types de coûts : les coûts directs (consultations, médicaments, hospitalisation...) sur lesquels se concentrent la majorité des publications, et les coûts indirects (perte de revenu lié à l'absentéisme, baisse de productivité...) qui sont parfois valorisés.

Le coût direct d'une maladie peut être estimé à partir des dépenses de santé globales dont une partie est attribuée au diagnostic recherché. Cette approche nécessite de pouvoir quantifier l'importance relative d'un diagnostic par rapport à un autre dans l'activité de soins. Ce coût peut également être mesuré à partir du recueil individuel des consommations de soins des patients malades, qui sont ensuite valorisées puis extrapolées à l'ensemble de la population malade et éventuellement comparées à des données similaires dans une population indemne de la maladie.

En général, ces coûts ne mesurent que le coût de la prise en charge des patients ayant effectivement recours aux soins pour cette pathologie. Ils ne permettent pas de mesurer le coût de la pathologie non prise en charge, sauf à réaliser une étude spécifique, comparant la consommation de soins dans une population malade et traitée, dans une population malade et non traitée et dans une population non malade.

Enfin, le coût d'une pathologie ou d'une prise en charge est variable selon la perspective retenue : il peut s'agir d'un coût pour un établissement de santé, d'un coût pour l'Assurance maladie, pour un patient ou encore pour la société dans son ensemble.

#### ► *L'étude de coût des dépressions récidivantes*

Une publication (120) a estimé le coût médical direct des dépressions récidivantes au niveau national, le coût médical direct de deux épisodes dépressifs pour un patient selon son traitement et le coût médical direct de la dépression récidivante pour un patient sur la vie entière. Les auteurs ont également estimé les coûts indirects de la dépression récidivante. La publication présentait des coûts en francs français. Tous les coûts présentés ont été convertis en euros, sans actualisation.

L'analyse repose sur les données issues de l'enquête Insee-Credes sur la santé et les soins médicaux réalisée en 1991-1992 qui évaluait plus spécifiquement la dépression (121). L'échantillon comportait 7 701 ménages, dont un membre au moins était affilié au régime général, soit 20 416 individus. La prévalence de la pathologie était déclarée par l'enquêté, à partir d'une liste de maladies, et corrigée au cours de l'enquête par les médecins en fonction

---

<sup>23</sup> Cf. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (<http://www.atih.sante.fr>)



de la consommation médicale et de la nature des traitements pharmaceutiques en cours. La prévalence de la dépression était estimée à partir des termes utilisés par les enquêtés et ne correspondait pas à un diagnostic médical selon les classifications habituellement utilisées. De très nombreuses questions étaient posées aux enquêtés, et notamment aux enquêtés qui se sont déclarés dépressifs<sup>24</sup>.

Dans la première approche, macroéconomique, les auteurs (120) ont repris la prévalence mesurée en 1991-1992 par l'enquête Insee-Credes (121), soit 4,7 % de la population générale. Ils ont retenu une proportion (issue de la littérature) de dépressions récidivantes de 60 à 80 % des cas de dépressions, ce qui a permis d'estimer une population française souffrant de dépression récidivante comprise entre 1,6 et 2,1 millions de personnes. Les dépenses médicales liées au traitement de la dépression sont également issues de l'enquête décennale Insee-Credes (121). Cette enquête évaluait le coût annuel du traitement de la dépression à 480 € par patient. Les auteurs (120) ont ainsi valorisé les coûts médicaux liés à des épisodes dépressifs récidivants en 1991 en France entre 772 et 1 030 millions d'euros, soit 0,8 à 1,1 % de la dépense nationale de santé.

Dans une seconde approche, micro-économique, les auteurs (120) ont évalué le coût médical direct de la dépression récidivante à partir des hypothèses suivantes, issues de la littérature : une durée moyenne de l'épisode de 5,6 mois et un intervalle moyen entre deux épisodes de 3,5 ans. La durée de traitement variait de 6 à 8 semaines pour la phase aiguë, de 4 à 6 mois pour la consolidation et jusqu'à plusieurs années pour la phase de maintien. Les auteurs ont évalué ce coût pour trois cas cliniques : le patient non traité, le patient traité en phase aiguë et de consolidation et le patient traité en maintien. Les coûts médicaux utilisés étaient issus d'un relevé de consommation de soins non publié et n'étaient pas détaillés. Pour deux épisodes, le coût médical direct était ainsi de 519 € pour le patient non traité, de 2 063 € pour un patient traité pour deux épisodes et de 2 404 € pour un patient traité à long terme. La ventilation des coûts est présentée dans le *tableau 20* ci-après.

**Tableau 20.** Coût moyen par patient en euros pour deux épisodes en fonction du traitement d'après Le Pen *et al.*, 1999 (120).

	Patients non traités	Patients traités à court terme*	Patients traités à long terme <sup>†</sup>
1 <sup>er</sup> épisode récurrent			
<i>coûts médicaux</i>	259	757	757
<i>traitements antidépresseurs</i>	-	274	1 646
2 <sup>e</sup> épisode récurrent			
<i>coûts médicaux</i>	259	757	-
<i>traitements antidépresseurs</i>	-	274	-
Total	519	2 063	2 404

\* traitement de l'épisode (phase aiguë et de consolidation) ; <sup>†</sup> traitement de maintien

© 1999 CMPMedica

Dans une troisième approche, les auteurs (120) ont extrapolé les données cliniques de l'approche micro-économique et le coût annuel de la maladie issu de l'enquête Insee-Credes (121) pour calculer un coût sur la vie entière, selon l'âge moyen au premier épisode. La prévalence de la maladie était limitée à 10 % sur la vie entière et les coûts étaient actualisés

<sup>24</sup> Compte tenu des limites liées au contrôle du diagnostic de dépression, cette étude n'a pas été retenue pour mesurer la prévalence de la dépression en France.



au taux de 5 %. Le coût ainsi obtenu variait de 490 € pour un patient dont le premier épisode interviendrait à 75 ans à 17 758 € pour un patient dont le premier épisode interviendrait à 20 ans.

Pour calculer le coût indirect de la dépression récidivante, les auteurs ont repris le coût indirect de la dépression publié par ailleurs. Ils lui ont attribué un coefficient de 60 à 80 %, correspondant à la part de dépression récidivante dans la dépression retenue dans l'approche macro-économique. Le coût indirect de la dépression récidivante était ainsi mesuré entre 473 à 640 millions d'euros pour la société.

Ces trois approches permettent d'estimer le coût de la dépression récidivante. Néanmoins, elles présentent des limites fortes devant conduire à une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Dans l'approche macro-économique, la prévalence mesurée était issue de données déclarées et était inférieure à toutes les prévalences mesurées dans les enquêtes mentionnées dans le chapitre épidémiologique validant le diagnostic par un questionnaire *ad hoc*<sup>25</sup>. Les coûts médicaux par patient dépressif étaient calculés à partir des mêmes données et sont donc soumis à un biais similaire, consistant à mesurer le coût de la maladie pour des patients dont les troubles ne correspondent pas aux critères diagnostiques utilisés dans ce document.

L'approche micro-économique ne détaillait pas l'origine et la définition des coûts médicaux et ne précisait pas chez les patients traités, à l'exception des médicaments antidépresseurs, s'il s'agissait de coûts liés à la dépression ou de coûts totaux.

La durée du traitement de maintien n'est pas précisée par les auteurs, et son coût n'a pas été actualisé. Le résultat n'a fait l'objet d'aucune étude de sensibilité, alors que d'une part, la durée de traitement est une variable significative dans le calcul du coût et que d'autre part, les coûts des deux stratégies comparées, traitement court *versus* traitement long, sont proches.

Par ailleurs, la durée moyenne d'un épisode dépressif caractérisé et la fréquence de la récurrence n'ont fait l'objet d'aucune étude de sensibilité.

Dans le modèle d'extrapolation, aucune étude de sensibilité n'a été réalisée. De plus, l'espérance de vie ne semble pas être spécifique des personnes dépressives, ce qui est susceptible d'entraîner un biais dans l'étude.

Cette évaluation comporte également les biais propres à l'enquête Insee-Credes (121) sur laquelle elle s'appuie, tenant essentiellement au caractère déclaratif du diagnostic de dépression : l'autodéclaration génère un biais dans la mesure de la prévalence et dans la mesure de la dépense de soins associée au diagnostic de dépression.

#### ► Conclusion

Aucune étude récente ne permet d'évaluer le coût des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé en France.

---

<sup>25</sup> L'enquête Santé et protection sociale, réalisée par le Credes sur les données de 1996-1997 (36) et ayant mesuré simultanément la prévalence de la dépression déclarée par les enquêtés et à l'aide du questionnaire CIM-10, a également montré que ces deux méthodologies n'identifiaient pas les mêmes patients comme dépressifs. Nous avons fait le choix de présenter les données portant sur un diagnostic de dépression correspondant à des critères validés par un questionnaire *ad hoc*.

## 9.2 Coût/efficacité des traitements de la dépression chronique ou récidivante

Aucune recommandation évaluant les traitements des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé sur des critères économiques n'a été retrouvée.

Douze publications portant sur l'évaluation économique de la prise en charge des complications évolutives de l'épisode dépressif caractérisé ont été trouvées.

Une publication de nature méthodologique n'a pas été retenue (122). Une étude portant sur des patients souffrant de troubles de l'humeur unipolaires ou bipolaires, sans analyse spécifique des patients avec trouble unipolaire, n'a pas été retenue (123).

Une étude évaluant la prévention primaire de la dépression chez des patients présentant des symptômes dépressifs sous le seuil de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-IV n'a pas été retenue (124).

Une étude n'a pas été retenue car les caractéristiques des patients à l'inclusion s'apparentaient davantage à une dépression résistante au traitement, hors champ de cette recommandation, qu'à une dépression récidivante (125). Une étude a été menée chez des patients dépressifs depuis 6 mois à 5 ans, sans précision sur les antécédents d'épisode dépressif caractérisé. La puissance de l'étude s'étant révélée insuffisante *a posteriori* pour montrer une différence significative sur les traitements évalués, cette étude n'a pas été retenue dans l'analyse (126,127).

Les 6 autres publications (128-133) portaient sur 5 études évaluant la prise en charge de patients souffrant de dépression récidivante. Les caractéristiques méthodologiques et les principaux résultats de ces études sont présentés dans le *tableau 21*.

**Tableau 21.** Caractéristiques des études économiques retenues dans le document pour évaluer les traitements de la dépression chronique ou récidivante.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Effectif	Critères d'évaluation	Perspective/ source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Kamlet <i>et al.</i> , 1995 (128)	Modélisation sur la vie entière à partir d'un essai clinique EDC (HDRS et Raskin score) + ATCD d'au moins 2 EDC, dont le dernier < 2,5 ans Etats-Unis	Après EDC, TIP (n = 26) vs TIP + pbo (n = 26) vs imipramine (n = 28) vs TIP + imipramine (n = 25) vs pbo (n = 23) Suivi 3 ans	Délai de survenue d'une récurrence Survie et qualité de vie Coût médical direct/QALY	Sociétale	Tous traitements améliorent la qualité de vie, pas la survie <u>Vs pbo :</u> Imipramine - cher TIP +/- imipramine C/E (2 136\$ à 4 494\$/QALY) <u>Vs TIP :</u> Imipramine - cher TIP + imipramine C/E (1 715\$ à 32 730\$/QALY) <u>Vs imipramine :</u> TIP + imipramine + coûteux	Durée de l'EDC, pondération de la qualité de vie, coût de l'épisode, probabilité de suicide Imipramine devient C/E vs pbo ou vs TIP	Hypothèses du modèle très simples par rapport à la réalité Pas de prise en compte du risque accru de récurrence au fil des récurrences Faible effectif clinique
Olfson <i>et al.</i> , 1998 (129)	Analyse linéaire et multivariée de BDD Patients hospitalisés avec dépression récidivante (CIM-9) Etats-Unis	ECT dans les 5 premiers jours (n = 1 039) Vs ECT après 5 jours (n = 715) Vs pas d'ECT (n = 20 570)*	Durée de séjour Coût du séjour	Données de l'échantillon hospitalier	Pour les patients avec dépression récidivante, l'ECT dans les 5 premiers jours est associé avec une DS et un coût inférieur, toutes choses égales par ailleurs. Ce résultat est encore plus fort pour les dépressions récidivantes avec éléments psychotiques	NA	Objectif principal de l'étude : décrire l'utilisation de l'ECT Sélection possible des patients qui reçoivent l'ECT Hôpitaux publics généraux non fédéraux Pas d'info sur le médecin et le type d'ECT

\*Pour 437 patients, la date de l'ECT n'était pas connue.

EDC : épisode dépressif caractérisé ; HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* ; ATCD : antécédent ; TIP : thérapie interpersonnelle ; pbo : placebo ; C/E : coût-efficace ; BDD : base de données ; ECT : électroconvulsivothérapie ; DS : durée de séjour ; NA : non apprécié

**Tableau 21 (suite).** Caractéristiques des études économiques retenues dans le document pour évaluer les traitements de la dépression chronique ou récidivante.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Effectif	Critères d'évaluation	Perspective/ source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Nuijten <i>et al.</i> , 1998 (130)	Modèle/ERC (fluvoxamine vs pbo) et (litt tricycl. vs pbo) Patients EDC France	Ttt 18 mois fluvoxamine vs ttt 6 mois ATD tricyclique Suivi 18 mois	Coût médical direct par patient Temps sans dépression	AM et sociétale Litt/BDD	Fluvoxamine - coûteux et + efficace que le ttt par ATD tricyclique	Non (dose fluvo, tx rechute tric, tx rechute et récurrence fluvo, CTJ tric)	Comparaison indirecte, litt et ERC de référence vs placebo non publié*
Lafuma <i>et al.</i> , 1999 (131)	Modèle/ERC + litt + experts Patients en rémission (HDRS ≤ 8) d'au moins 1 EDC index (6 m-2,5 ans) France	(n = 214) Suivi psychiatre + milnacipran 50 mg vs suivi psychiatre Suivi 12 mois	Taux de récurrence Coûts médicaux directs Coût par QALY	AM	La prévention chez les patients présentant peu de symptômes résiduels ou à fort risque d'hospitalisation en cas de récurrence présentait un coût de 3 640 €/QALY	Taux d'hospitalisation en cas de récurrence Symptômes résiduels	Valeur max. du taux d'hospitalisation non reprise La prévention est - coûteuse par QALY gagnée quand le risque de récurrence est moindre Faible effectif de l'étude <i>princeps</i> et pas d'info sur le nb de patients dans le sous-groupe
Dardennes <i>et al.</i> , 2000 (132)							
Simon <i>et al.</i> , 2002 (133)	Essai contrôlé randomisé ATCD d'au moins 3 EDC en 5 ans ou dysthymie, pas d'EDC à l'inclusion Etats-Unis	Prise en charge habituelle (n = 192) vs prise en charge habituelle + programme spécifique de prévention de la récurrence (n = 194) Suivi 12 mois	Nombre de jours sans dépression Dépenses de soins incrémentables pour dépression sur 12 mois	Assurance maladie (comptabilité de l'Assurance)	N = 386 Meilleur suivi des patients dans le groupe intervention (88 % vs 76 %) À 12 mois, pas de différence significative sur le nb de jours sans dépression Coût dépression + élevé pour le groupe intervention mais pas de différence sur les dépenses totales	Variation du seuil définissant le jour sans dépression	Coûts et soins très dépendants du contexte local Résultats recueillis sur les patients non sortis de l'étude et différence significative de participation entre le groupe intervention et le groupe soins usuels

\* poster de congrès

EDC : épisode dépressif majeur ; HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* ; ATCD : antécédent ; TIP : thérapie interpersonnelle ; vs : *versus* ; pbo : placebo ; QALY : *quality-adjusted life year* ; ttt : traitement ; C/E : coût-efficace ; BDD : base de données ; CIM : Classification internationale des maladies ; DS : durée de séjour ; ERC : essai randomisé contrôlé ; litt : littérature ; ATD : antidépresseur ; tx : taux ; CTJ : coût de traitement journalier ; BDI : *Beck Depression Inventory* ; MG : médecin généraliste ; TS : tentative de suicide ; Pec : prise en charge ; TC : thérapie cognitive ; Tricycl : tricyclique ; AM : Assurance maladie

Parmi les cinq études retenues (ayant donné lieu à 6 publications) une étude a consisté en une analyse linéaire et multivariée des données d'une base d'information hospitalière (129), trois comportaient une modélisation fondée sur un essai clinique et des données de la littérature (128,130-132), et une étude a consisté en un essai contrôlé randomisé avec recueil des soins remboursés par l'Assurance maladie (133).

L'étude menée sur la base de données hospitalières avait pour objectif principal de décrire l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez des patients hospitalisés avec un diagnostic principal de dépression récidivante (129). Parmi les patients ayant reçu l'ECT, une analyse a été faite selon le délai de sa réalisation, avant ou après le 5<sup>e</sup> jour d'hospitalisation. L'étude a montré que, toutes choses égales par ailleurs<sup>26</sup>, les patients ayant reçu l'ECT dans les 5 premiers jours présentaient une durée de séjour et un coût de séjour inférieurs aux patients ayant bénéficié de l'ECT plus tardivement ou n'en ayant pas bénéficié. Néanmoins, les auteurs précisent qu'aucune information n'était disponible sur la sévérité des symptômes, l'éventuelle résistance au traitement, le type d'ECT utilisé et la formation du médecin ayant pris en charge le patient, ce qui limite la portée de l'étude dans le cadre de la recommandation.

Trois études (ayant donné lieu à 4 publications) portaient sur une modélisation économique (128,130-132). Dans ce cadre, les auteurs ont défini les états de santé possibles dans la pathologie étudiée, le coût associé à chaque état et les probabilités de transition d'un état à un autre, pour différentes stratégies de prise en charge et pendant un nombre de cycles définis. Une cohorte fictive de patients était ensuite « passée » dans le modèle et changeait périodiquement d'état de santé selon les probabilités définies. À l'issue des cycles de transition, l'état de santé et les coûts générés dans chaque groupe de patients étaient comparés.

La première étude de modélisation (128), réalisée dans un contexte nord-américain, a évalué le rapport coût/utilité, soit le coût supplémentaire pour la société et le bénéfice de santé supplémentaire, en termes de survie et de qualité de vie, de trois stratégies de maintien de la dépression récidivante : une thérapie interpersonnelle, un traitement médicamenteux par imipramine, et l'association de ces deux traitements. Le modèle était appliqué jusqu'au décès des patients. Le résultat était exprimé en coût par année de vie gagnée, pondérée par la qualité de vie. Les données de l'étude sont issues des résultats d'un essai clinique comparant pendant 3 ans les trois traitements. Trois états étaient définis dans le modèle : 1) non déprimé sous traitement de maintien, 2) déprimé ou 3) décédé. Les probabilités de passage d'un état à l'autre en fonction du traitement étaient issues de l'essai cité et de la littérature. La qualité de vie était évaluée pour chaque état en fonction de la présence ou non de dépression et variait selon le traitement suivi. Les coûts retenus étaient les coûts médicaux directs selon une perspective sociétale.

À l'issue de la modélisation, il est ressorti que, par rapport au placebo, le traitement par imipramine seule était une stratégie dominante : le traitement améliorait la qualité de vie et entraînait des économies. Selon les auteurs, la thérapie interpersonnelle, associée ou non avec l'imipramine, était coût-efficace (c'est-à-dire que le coût supplémentaire de cette prise en charge est acceptable par rapport à son bénéfice supplémentaire). Par rapport à la thérapie interpersonnelle, l'imipramine était coût-efficace. Par rapport à l'imipramine seule, l'association imipramine + thérapie interpersonnelle était plus coûteuse et n'apportait pas de bénéfice supplémentaire significatif.

---

<sup>26</sup> L'analyse multivariée incluait également la race, l'âge, l'assurance, le lieu de vie (quartier et revenu moyen), la taille de l'hôpital, le type d'hôpital (universitaire ou non), les comorbidités organiques, la démence ou la consommation de produits psycho-actifs.

Dans l'analyse de sensibilité, les auteurs ont noté que les résultats étaient globalement robustes. Seul le traitement par imipramine n'était plus générateur d'économie mais devenait coût-efficace (plus efficace pour un coût supplémentaire acceptable) par rapport au placebo, lorsque tous les facteurs sensibles étaient modifiés dans un sens défavorable au traitement. Néanmoins, cette étude présente des limites importantes : l'essai clinique de référence porte sur un nombre faible de patients ( $n = 128$ ), le modèle repose sur des hypothèses très simples par rapport à la réalité : il ne comporte notamment que trois états de santé possibles sur l'ensemble de la vie, et ne distingue pas le risque de récurrence en fonction des antécédents du patient. Par ailleurs, la qualification d'une stratégie comme coût-efficace repose sur l'acceptabilité d'un seuil (le plus souvent en termes de coût par QALY<sup>27</sup>), par rapport à une situation de référence. Les résultats des auteurs correspondent au seuil généralement accepté dans le contexte nord-américain. En France, ce seuil, définissant un coût acceptable pour un bénéfice donné, n'est ni connu, ni utilisé.

La deuxième modélisation (130), réalisée dans un contexte de soins français, a comparé, sur une durée de 18 mois, un traitement continu par fluvoxamine avec un traitement de 6 mois par antidépresseur tricyclique<sup>28</sup>. Les états de santé définis dans le modèle étaient 1) non déprimé non traité, 2) non déprimé sous traitement de maintien, 3) déprimé et traité, 4) déprimé et hospitalisé. Les probabilités de passage d'un état à l'autre étaient issues de différentes sources : données publiées, essai non publié et avis d'experts. Les critères mesurés dans l'étude étaient le coût médical direct par patient dans une perspective Assurance maladie et sociétale et le temps passé sans dépression. L'étude a montré que le traitement par fluvoxamine était plus efficace et moins coûteux que le traitement par antidépresseur tricyclique.

Néanmoins, l'étude principale sur laquelle repose la modélisation n'est pas publiée. L'étude est également fondée sur une comparaison indirecte des stratégies thérapeutiques dans le cadre de la prévention des récurrences, les traitements n'ayant été comparés directement que dans la phase aiguë de l'épisode dépressif caractérisé.

La troisième étude de modélisation est une étude de coût-utilité (131,132), dans un contexte français, qui a comparé sur une durée de 12 mois la prise en charge par un psychiatre, avec ou sans traitement par milnacipran, de patients non dépressifs, ayant un antécédent d'au moins un épisode dépressif caractérisé et dont le dernier était survenu entre 6 mois et 2,5 ans plus tôt.

Le modèle a défini quatre états de santé : 1) rémission avec suivi, 2) rémission sans suivi, 3) récurrence (avec le rang de la récurrence), 4) décès par suicide. Les probabilités de transition étaient issues de l'essai de référence, correspondant au cadre du modèle, de la littérature et d'avis d'experts. Le critère d'évaluation de la stratégie était le coût supplémentaire par QALY gagnée. Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez les patients présentant peu de symptômes résiduels. La publication présentait des coûts en francs français. Tous les coûts présentés ont été convertis en euros, sans actualisation.

La modélisation montre que, par rapport à l'absence de traitement, le traitement de maintien présentait un coût par QALY de 3 640 € chez les patients présentant peu de symptômes résiduels et pour lesquels le risque d'hospitalisation en cas de récurrence était élevé.

En se référant à une publication du ratio coût/utilité considéré comme acceptable en France pour l'hémodialyse (60 980€ par an), les auteurs de l'étude ont conclu à une prévention coût-

---

<sup>27</sup> QALY : *Quality-Adjusted Life Year* : année de vie pondérée par la qualité de vie.

<sup>28</sup> Les auteurs ont retenu une durée de traitement de 6 mois, selon les pratiques habituelles en France.

efficace dans un sous-groupe de patients présentant peu de symptômes résiduels et à risque d'hospitalisation élevé en cas de récurrence. Néanmoins, parmi ces patients, dont l'effectif n'est pas connu, la différence de qualité de vie n'était pas cliniquement significative<sup>29</sup>. Dès lors, le calcul d'un ratio coût/utilité semble peu pertinent.

Enfin, la dernière étude est un essai contrôlé randomisé américain portant sur des patients ayant un antécédent d'au moins trois épisodes dépressifs caractérisés en 5 ans ou dysthymiques, sans être dépressifs à l'inclusion (133). L'étude a comparé sur 12 mois la prise en charge habituelle des patients à la prise en charge habituelle complétée par un programme spécifique de prévention des récurrences<sup>30</sup>. Les coûts étaient recueillis du point de vue de l'Assurance maladie, en distinguant les coûts spécifiques à la dépression et les coûts totaux.

Au bout des 12 mois de suivi, davantage de patients étaient restés dans l'étude dans le groupe ayant suivi le programme spécifique (88 % vs 76 %,  $p = 0,002$ ). Le nombre de jours sans dépression n'était pas différent d'un groupe à l'autre mais l'analyse n'a porté que sur les patients ayant suivi l'étude jusqu'à son terme.

Le coût spécifique des soins pour dépression était plus élevé dans le groupe avec intervention, et la différence de coût correspondait à peu près au coût du programme d'intervention. Sur les coûts totaux, aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes. Les auteurs précisent néanmoins que la puissance de l'étude était insuffisante pour montrer une différence significative sur ce dernier point.

La plupart des études retenues portent sur une durée trop courte (6 à 18 mois) pour évaluer l'efficacité réelle des stratégies thérapeutiques dans la prévention des récurrences. Par ailleurs, toutes les études comportent des biais limitant leur généralisation.

#### ► *Conclusion*

La littérature disponible ne permet pas d'émettre des recommandations de prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif fondées sur des critères économiques.

## **10 Conclusion générale et propositions d'actions futures**

La fréquence et les difficultés à diagnostiquer précocement les complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé justifient que se développent :

- des études épidémiologiques et économiques sur les complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé ;
- l'évaluation de tous les antidépresseurs en traitement de maintien au-delà de 1 an-18 mois ;
- l'évaluation des psychothérapies, quel que soit leur type, au-delà de 1 an de suivi ;
- des actions de formation des différents professionnels de santé impliqués au diagnostic précoce et la prévention des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé, en particulier en milieu gériatrique ;
- des études sur les thérapies psychodynamiques dans les complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé, en définissant une méthodologie d'évaluation adaptée ;
- des actions d'information sur les troubles dépressifs et leurs éventuelles complications auprès du grand public ;

---

<sup>29</sup> La différence de score est d'une valeur très faible, qui correspond à une différence clinique de très faible ampleur.

<sup>30</sup> Le programme associait la remise de supports d'information (livre, cassette vidéo), 2 visites visant à encourager l'adhésion au traitement, 3 rendez-vous téléphoniques et 4 courriers personnalisés.

- des actions d'éducation thérapeutique structurée pour les patients qui présentent des troubles dépressifs qui se compliquent et leur entourage. De tels programmes ont montré leur efficacité en prévention des récives dans les pays anglo-saxons ;
- des actions visant à renforcer les liens professionnels entre médecins généralistes, psychiatres et psychologues dans le but d'optimiser les parcours de soins proposés aux patients.

recommandation suspendue



## Annexe 1. Critères diagnostiques d'un EDC

---

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-IV-TR, d'après l'*American Psychiatric Association*, 2003 (5)

---

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex. pleure). NB. Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- 2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

---

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

---

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

---

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament), ou d'une affection médicale générale (p. ex. hypothyroïdie).

---

E Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

---

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10, d'après Boyer *et al.*, 1999 (41), repris dans les recommandations de l'Anaes sur la « Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire », 2002 (3).

---

A. Critères généraux (obligatoires)

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

---

B. Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

- (1) (1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.
- (2) (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- (3) (3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

---

C. Présence d'au moins 1n des 7 symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

- (1) (1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
- (2) (2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
- (3) (3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
- (4) (4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
- (5) (5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
- (6) (6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.
- (7) (7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

---

© 1999 Masson

## Annexe 2. Antidépresseurs commercialisés en France en 2006

Ce tableau est issu des recommandations de l'Afssaps de 2006 portant sur les médicaments antidépresseurs (6)

Famille	DCI	Indications de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés. - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé).	75	75-150	250
	Amoxapine Défanyl®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	100	100-400	
	Amitriptyline Elavil® Laroxyl®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés).	75	75-150	
	Maprotiline Ludiomil®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.	75	75-150	
	Dosulépine Prothiaden®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	75	75-150	
	Doxépine Quitaxon®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	25-50	100-300 IVL : 100-150	
	Trimipramine Surmontil®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	75	75-150	
	Imipramine Tofranil®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.	75	75-150	

© 2006 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte

(Suite)

ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séropram®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé et solution buvable).	20 10	20-60 20-30	60
	Escitalopram Séroplex®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie - Trouble anxiété sociale « phobie sociale ».	10 5 75	10-20 10 75	20 20
	Fluoxétine Prozac®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.	20 20	20-60 20-60	
	Fluvoxamine Floxyfral®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.	50-100 50	100-300 100-300	300
	Paroxétine Deroxat® Divarius®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.	20 20 10	20-50 20-40 20-40	60
	Sertraline Zoloft®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire. - Troubles obsessionnels compulsifs.	50 50 50-200	50-200 50 50-200	60
IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ixel®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.		100	
	Venlafaxine Effexor®  Effexor® LP 75 mg Trevilor LP®	- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.  - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.  - Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois. - Trouble anxiété sociale « phobie sociale ».	75  75 10	75-150 EDC sévère : 150-225 75-150 EDC sévère : 150-225 75-150 5-20	375 (hôpital)
IMAO sélectif A	Moclobémide Moclamine®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.	300	300-600	
Autres antidépresseurs	Miansérine Athymil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	30	30-90	
	Mirtazapine Norset®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	15	15-45	
	Tianeptine Stablon®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		37,5	

© 2006 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

## Références

---

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
2. Ministère de la santé et des solidarités. Psychiatrie et santé mentale 2005-2008 2005. <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sante\\_mentale/plan\\_2005-2008.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sante_mentale/plan_2005-2008.pdf)> [consulté le 28/11/2005]
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Service des recommandations et références professionnelles. Paris: Anaes; 2002.
4. Organisation mondiale de la santé. Troubles de l'humeur (affectifs) (F30-F39). In: CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: OMS; 1993. p. 351-8.
5. American Psychiatric Association. Troubles de l'humeur. In: DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé. Paris: Masson; 2003. p. 399-491.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Saint-Denis: Afssaps; 2006.
7. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed. Arlington: APA; 2000.
8. Fochtmann LJ, Gelenberg AJ. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 2nd edition. *Focus* 2005;3(1):34-42.
9. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Treatment of depression. A systematic review. Stockholm: SBU; 2004.
10. National Institute for Clinical Excellence. Depression. Management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004.
11. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(6):389-407.
12. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(2):69-86.
13. Baldwin RC, Chiu E, Katona C, Graham N. Management. In: Baldwin RC, Chiu E, Katona C, Graham N, ed. Guidelines on depression in older people. Practising the evidence. London: Martin Dunitz; 2002. p. 57-93.
14. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Association des psychiatres du Canada. Lignes directrices cliniques pour le traitement des troubles dépressifs. *Can J Psychiatry* 2001;46(Suppl 1):5S-90S.
15. Anderson IM, Edwards JG. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Adv Psychiatr Treat* 2001;7(3):170-80.
16. American College of Physicians, American Society of Internal Medicine, Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Pharmacologic treatment

of acute major depression and dysthymia. *Ann Intern Med* 2000;132(9):738-42.

17. British Association for Psychopharmacology, Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2000;14(1):3-20.

18. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5 Suppl):28-34.

19. Lamboy B. Les troubles dépressifs et leur prise en charge. In: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, ed. *Baromètre santé 2005. Premiers résultats*. Saint-Denis: Inpes; 2006. p. 69-76.

20. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale : premiers résultats de l'enquête *Santé mentale en population générale*. *Etudes et Résultats* 2004;(347).

21. Mouchabac S, Ferreri M, Cabanac F, Bitton M. Symptômes résiduels après traitement antidépresseur d'un épisode dépressif majeur : observatoire réalisé en pratique ambulatoire de ville. *L'Encéphale* 2003;29(5):438-44.

22. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983;250(24):3299-304.

23. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):229-33.

24. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1000-6.

25. Murphy JM. Depression in the community: findings from the Stirling County Study. *Can J Psychiatry* 1990;35(5):390-6.

26. Murphy JM, Monson RR, Laird NM, Sobol AM, Leighton AH. A comparison of diagnostic interviews for depression in the Stirling County Study. Challenges for psychiatric epidemiology. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):230-6.

27. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, Ajdacic-Gross V, Eich D, Rössler W, et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2005;14(2):68-76.

28. Lépine JP, Lellouch J. Etude épidémiologique des troubles dépressifs et anxieux dans une population générale. *Ann Méd Psychol* 1993;151(9):618-23.

29. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry* 2004;184:147-52.

30. Lecrubier Y, Boyer P, Lepine JP, Weiller E. Results from the Paris Centre. In: Üstün TB, Sartorius N, ed. *Mental illness in general health care: an international study*. Chichester: Wiley; 1995. p. 211-25.

31. Lecomte T. Les sujets dépressifs : prévalence, caractéristiques et consommation médicale. *L'Encéphale* 1996;22(Suppl 1):33-8.

32. Khlaf M, Sermet C, Le Pape A. Increased prevalence of depression, smoking, heavy drinking and use of psycho-active drugs among unemployed men in France. *Eur J Epidemiol* 2004;19(5):445-51.

33. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl 420):28-37.

34. Piletta-Zanin S. La chronicisation des troubles dépressifs sévères dans une population générale de la cinquantaine. *Cah Psychiatr Genevois* 1993;(14):103-20.
35. Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, *et al.* Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale* 2005;31(2):182-94.
36. Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé, Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression. France 1996-1997. Paris: CreDES; 1999.
37. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:19-29.
38. Kovess V, Gysens S, Chanoit PF. Une enquête de santé mentale : l'enquête Santé des Franciliens. *Ann Méd Psychol* 1993;151(9):624-8.
39. Kovess V. Travaux français. In: *Epidémiologie et santé mentale*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1996. p. 81-120.
40. Kovess V. *Epidémiologie et santé mentale*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1996.
41. Boyer P, Dardennes R, Even C, Gaillac V, Gérard A, Lecrubier Y, *et al.* Dépression et santé publique. Données et réflexions. Paris: Masson; 1999.
42. Weill A, Vallier N, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C, *et al.* Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie en 2004. *Prat Organ Soins* 2006;37(3):173-88.
43. Gérard A, Pélioso A, Falissard B, Goussiaume G, Millet V. Patients en rémission partielle ou totale d'un Episode Dépressif Majeur dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent : description de la population incluse dans l'étude ECLAIR. *L'Encéphale* 2005;31(2):174-81.
44. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Amar E, Balsan D. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. Document de travail. Paris: ministère des Affaires sociales, du Travail et de la Solidarité ; ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées; 2003.
45. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Amar E, Balsan D. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. *Etudes et Résultats* 2004;(285).
46. Bourgeois M, Facy F, Rouillon F, Verdoux H. Epidémiologie du suicide. *Encycl Méd Chir Psychiatrie* 1997;37-397-A20.
47. Bertschy G, Vandiel S. Les liens entre suicide et dépression. Aspects épidémiologiques. *L'Encéphale* 1991;17:33-6.
48. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. Paris: Inserm; 2005.
49. Omnes C, Vaiva G, Philippe A, Rouillon F, Roelandt JL. Risque suicidaire dans l'enquête Santé mentale en population générale : premiers résultats. *Information Psychiatrique* 2005;81(4):308-12.
50. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, *et al.* Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 2006;40(1):59-69.
51. Rodriguez BF, Bruce SE, Pagano ME, Keller MB. Relationships among psychosocial functioning, diagnostic comorbidity, and the recurrence of generalized anxiety disorder,

panic disorder, and major depression. *J Anxiety Disord* 2005;19(7):752-66.

52. Kessing LV. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-6.

53. Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gastó C. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord* 2004;82(2):291-6.

54. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(6):810-9.

55. Bos EH, Bouhuys AL, Geerts E, van Os TWDP, van der Spoel ID, Brouwer WH, *et al.* Cognitive, physiological, and personality correlates of recurrence of depression. *J Affect Disord* 2005;87(2-3):221-9.

56. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Mueller TI, Coryell W, Shea MT, *et al.* Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Compr Psychiatry* 2004;45(6):423-30.

57. Karp JF, Buysse DJ, Houck PR, Cherry C, Kupfer DJ, Frank E. Relationship of variability in residual symptoms with recurrence of major depressive disorder during maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 2004;161(10):1877-84.

58. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(5):339-44.

59. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from the Netherlands Mental Health

Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002;181:208-13.

60. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004;81(3):231-40.

61. Fédération française de psychiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19 et 20 octobre 2000. Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris.

62. Loi n°90-527 du 27 juin 1990 relative aux droits et à la protection des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux et à leurs conditions d'hospitalisation. *Journal Officiel* 1990;30 juin:7664.

63. Ludman E, von Korff M, Katon W, Lin E, Simon G, Walker E, *et al.* The design, implementation, and acceptance of a primary care-based intervention to prevent depression relapse. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):229-45.

64. Bower P, Rowland N, Hardy R. The clinical effectiveness of counselling in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2003;33(2):203-15.

65. Corney R, Simpson S. Thirty-six month outcome data from a trial of counselling with chronically depressed patients in a general practice setting. *Psychol Psychother* 2005;78(Pt 1):127-38.

66. Bergeret J. La dépression et les états limites. Paris: Payot; 1992.

67. Lehembre O. Psychiatres au travail. Qui sommes-nous ? Que faisons-nous ? Une enquête du Syndicat des psychiatres français et de l'Association française de psychiatrie. *Lettre Psychiatr Fr* 2004;(131):9-14.



68. Lehembre O. Psychiatres au travail. Les psychiatres aujourd'hui et les psychothérapies. Suite de l'enquête sur l'exercice libéral. Lettre Psychiatr Fr 2004;(132):17-23.
69. Rounsaville BJ, Weissman M, Klerman GL, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic Books; 1984.
70. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, *et al.* Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. Arch Gen Psychiatry 2005;62(4):417-22.
71. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, *et al.* Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. Arch Gen Psychiatry 1992;49(10):774-81.
72. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, *et al.* Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Arch Gen Psychiatry 1992;49(10):802-8.
73. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. Am J Psychiatry 1998;155(10):1443-5.
74. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. Am J Psychiatry 2004;161(10):1872-6.
75. Paykel ES, Scott J, Cornwall PL, Abbott R, Crane C, Pope M, *et al.* Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. Psychol Med 2005;35(1):59-68.
76. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, *et al.* Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1999;56(9):829-35.
77. Jarrett RB, Basco MR, Risser R, Ramanan J, Marwill M, Kraft D, *et al.* Is there a role for continuation phase cognitive therapy for depressed outpatients? J Consult Clin Psychol 1998;66(6):1036-40.
78. Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. A randomized clinical trial. Arch Gen Psychiatry 2001;58(4):381-8.
79. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, *et al.* Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1990;47(12):1093-9.
80. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, *et al.* Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 2006;354(11):1130-8.
81. Reynolds CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, *et al.* Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years. JAMA 1999;281(1):39-45.
82. Petersen TJ. Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. J Psychopharmacol 2006;20(3 Suppl):19-28.
83. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, *et al.* Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003;361(9358):653-61.
84. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, *et al.* Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1992;49(10):769-73.
85. Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, *et al.*

Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):417-24.

86. Dalery J, Dagens-Lafont V, de Bodinat C. Efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(Suppl. 1):S39-47.

87. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ZOLOFT 50 mg, gélules (Boîtes de 28). ZOLOFT 50 mg, gélules (Boîtes de 30). Avis de la Commission de la transparence du 29 octobre 2003. Saint-Denis: Afssaps; 2003.

88. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. EFFEXOR 25 mg, comprimé, B/30. EFFEXOR 50 mg, comprimé, B/30. EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée, B/30. EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée, B/30. Avis de la Commission de la transparence du 19 mai 2004. Saint-Denis: Afssaps; 2004.

89. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):328-36.

90. Lépine JP, Caillard V, Bissesse JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):836-42.

91. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Rockville: AHRQ; 2007.

92. Reynolds CF, Miller MD, Pasternak RE, Frank E, Perel JM, Cornes C, *et al.* Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):202-8.

93. Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, *et al.* Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety* 2001;13(1):38-44.

94. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, *et al.* A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 20):16-20.

95. Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):516-23.

96. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RMA, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, *et al.* The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):598-607.

97. Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, Harrison WM, Miceli RJ, *et al.* The treatment of chronic depression, part 1: study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):589-97.

98. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, *et al.* The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):608-19.

99. Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, *et al.* Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord* 2001;65(1):27-36.

100. Kocsis JH, Schatzberg A, Rush AJ, Klein DN, Howland R, Gniwesch L, *et al.* Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression

with sertraline vs placebo. Arch Gen Psychiatry 2002;59(8):723-8.

101. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, *et al.* Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression. A randomized controlled trial. JAMA 1998;280(19):1665-72.

102. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, *et al.* A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med 2000;342(20):1462-70.

103. Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC, Leon AC, Miller NL, Gniwesch L, *et al.* Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. Arch Gen Psychiatry 1996;53(9):769-74.

104. Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. J Psychopharmacol 2006;20(3 Suppl):29-34.

105. Morishita S, Aoki S. Clonazepam in the treatment of prolonged depression. J Affect Disord 1999;53(3):275-8.

106. Asnis GM, Chakraborty A, Duboff EA, Krystal A, Londborg PD, Rosenberg R, *et al.* Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. J Clin Psychiatry 1999;60(10):668-76.

107. Souza FGM, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. Br J Psychiatry 1991;158:666-75.

108. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;Issue 3.

109. Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of

prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. Pharmacopsychiatry 1996;29(3):103-7.

110. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol 2001;53(5):583-600.

111. Kasper S, Zivkov M, Roes KCB, Pöls AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. Eur Neuropsychopharmacol 1997;7(2):115-24.

112. Wheatley D. *Hypericum* in seasonal affective disorder (SAD). Curr Med Res Opin 1999;15(1):33-7.

113. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;Issue 2.

114. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, *et al.* The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. Am J Psychiatry 2000;162(4):656-62.

115. Rohan KJ, Lindsey KT, Roecklein KA, Lacy TJ. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. J Affect Disord 2004;80(2-3):273-83.

116. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry 2002;159(3):477-9.

117. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Kennedy SH, Lam RW, Morris B. Clinical guidelines for depressive disorders. Summary of recommendations relevant to

family physicians. *Can Fam Phys* 2003;49(APR.):489-91.

118. Partonen T, Lönnqvist J. Seasonal affective disorder. A guide to diagnosis and management. *CNS Drugs* 1998;9(3):203-12.

119. Bonin-Guillaume S, Blin O. Thérapeutiques biologiques de la dépression du sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004;2(Suppl 1):S61-8.

120. Le Pen C, Lilliu H, Maurel F. Le coût des dépressions récurrentes. *Neuro-psy* 1999;14(4):168-71.

121. Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé, Le Pape A, Lecomte T. Aspects socio-économiques de la dépression. Evolution 1980-81 / 1991-92. Paris: CreDES; 1996.

122. Launois R, Payet S. Evaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récurrences. *Neuropsych News* 2004;(Spec):57-67.

123. Dardennes R, Lafuma A, Watkins S. Traitement préventif des troubles de l'humeur : comparaison coût-efficacité du lithium et de la carbamazépine. *L'Encéphale* 1999;25(5):391-400.

124. Smit F, Willemse G, Koopmanschap M, Onrust S, Cuijpers P, Beekman A. Cost-effectiveness of preventing depression in primary care patients. Randomised trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:330-6.

125. Scott J, Palmer S, Paykel E, Teasdale J, Hayhurst H. Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Cost-effectiveness study. *Br J Psychiatry* 2003;182:221-7.

126. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-

effectiveness of counselling patients with chronic depression. *Health Technol Assess* 2000;4(36).

127. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med* 2003;33(2):229-39.

128. Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. *Control Clin Trials* 1995;16(1):17-40.

129. Olfson M, Marcus S, Sackeim HA, Thompson J, Pincus HA. Use of ECT for the inpatient treatment of recurrent major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):22-9.

130. Nuijten M, Hadjadjeba L, Evans C, van den Berg J. Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France. *Pharmacoeconomics* 1998;14(4):433-45.

131. Lafuma A, Dardennes R, Fagnani F, Pribil C, Bisserte JC, Berdeaux G. Evaluation médico-économique de milnacipran dans la prévention des épisodes dépressifs. *L'Encéphale* 1999;25(5):401-7.

132. Dardennes RM, Lafuma A, Fagnani F, Pribil C, Bisserte JC, Berdeaux G. Economic assessment of a maintenance treatment strategy in prevention of recurrent depressive disorder. *Value Health* 2000;3(1):40-7.

133. Simon GE, von Korff M, Ludman EJ, Katon WJ, Rutter C, Unutzer J, *et al.* Cost-effectiveness of a program to prevent depression relapse in primary care. *Med Care* 2002;40(10):941-50.

## Participants

---

### Sociétés savantes et associations professionnelles

- Association française de psychiatrie, association membre de la Fédération française de psychiatrie
- Collège de médecine générale
- Société de documentation et recherche de médecine générale
- Société de l'information psychiatrique, association membre de la Fédération française de psychiatrie

### Comité d'organisation

Dr Christian EVEN, psychiatre, Paris  
Dr Olivier LEHEMBRE, psychiatre,  
Valenciennes  
Dr Suzanne PARIZOT, psychiatre, Lyon

Pr Frédéric ROUILLON, psychiatre, Paris  
Dr Louis VELUET, médecin généraliste,  
psychanalyste, Palaiseau

### Groupe de travail

Pr Pierre THOMAS, psychiatre, Lille - président du groupe de travail  
Dr Marc WEILL, psychiatre, Paris – chargé de projet  
Dr Dominique SERVANT, psychiatre, Lille – chargé de projet  
Dr Christine GEFFRIER d'ACREMONT, chef de projet, HAS, Saint-Denis  
Mme Véronique RAIMOND, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin  
généraliste, Le Cannet-des-Maures  
M. Hervé ALLAIN, pharmacologue, Rennes  
Dr Antoine BESSE, psychiatre, Mantes-la-Jolie  
Mme Nicole BETRENCOURT, psychologue -  
psychothérapeute, Neuilly-sur-Seine  
Dr Nathalie DUMARCET, Afssaps, Saint-Denis  
Dr Alain-Michel GERARD, psychiatre, Paris  
Mme Françoise HARRIBEY, psychologue, Paris  
M. Emmanuel NOUYRIGAT, Afssaps, Saint-Denis  
Dr Bernard ODIER, psychiatre, Paris

M. Bernard QUATELAS, psychologue, Nîmes-  
Saint-Césaire  
Dr Claude ROSENZWEIG, médecin généraliste,  
Gévezé  
Dr Pascale SANTANA, médecin généraliste,  
Paris  
Dr Dominique SERVANT, psychiatre, Lille  
Dr Éric TANNEAU, psychiatre, Paris  
Dr Anne-Marie TAVART-ARANEDER, médecin  
du travail, Bordeaux  
Dr Patrice VAN AMERONGEN, neuro-  
psychiatre retraité, Noisy-le-Roi

### Groupe de lecture

Dr Jean-Yves ALEXANDRE, psychiatre, Saint-  
André-le-Lille  
Pr Jean-François ALLILAIRE, psychiatre, Paris  
Dr Isabelle AUBIN-AUGER, médecin  
généraliste, Soisy-sous-Montmorency  
Pr Jean-Michel AZORIN, psychiatre, Marseille  
Dr Jacques BARBIER, psychiatre, Reims  
Pr Franck-Jean BAYLE, psychiatre, Paris  
Dr Jacques BIRGE, médecin généraliste, Boulay  
Dr Patrice CHARBIT, psychiatre, Paris

Pr Emmanuelle CORRUBLE, psychiatre, Le  
Kremlin-Bicêtre  
Dr Jean-Pierre DEBRUILLE, neuro-psychiatre,  
Lunéville  
Dr Éric DRAHI, médecin généraliste, Saint-  
Jean-de-Bray  
Dr François FRETE, médecin conseil, Amiens  
Dr Philippe GARCIA, médecin du travail, Saint-  
Malo  
Dr Nicole GARET-GLOANEC, pédopsychiatre,  
Nantes

Dr Christian GAY, psychiatre, Garches  
Dr Jacques GLIKMAN, psychiatre, Épinay-sur-Seine  
Pr Michel GOUEMAND, psychiatre, Lille  
Dr David GOURION, psychiatre, Paris  
Dr Guy GOZLAN, psychiatre, Paris  
Mme Brigitte GUINOT-NADAL, psychologue clinicienne, Limoges  
Dr Luc-Christophe GUILLERM, psychiatre, Guipanas  
Dr Joelle GUILHOT, CNAMTS, Paris  
Dr Brigitte HABABOU, psychiatre, Grenoble  
Dr Yves HEMERY, psychiatre, Morlaix  
Dr Patrick HERRMANN, médecin généraliste, Ebersheim  
Dr Vincent HULIN, médecin généraliste, Laventie  
Dr Yves LE NOC, médecin généraliste, Nantes  
Dr Christian MICHEL, médecin généraliste, Strasbourg  
Mme Évelyne, MOLLARD, psychologue, Lyon  
Pr Robert MOULIAS, gériatre, Paris  
Dr Philippe NICOT, médecin généraliste, Panazol  
Pr Jean-Pierre OLIE, psychiatre, Paris  
Dr Jean-Loup PECQUEUX, médecin généraliste, Épinal  
Dr Antoine PELISSOLO, psychiatre, Paris

M. Daniel PINCHENZON, médecin conseil, Bagnolet  
Pr Louis PLOTON, gérontologue-psychiatre, Bron  
Dr Frédéric RAFFAITIN, psychiatre, Paris  
M. Stéphane ROY, psychologue, Vierzon  
Pr Stéphane RUGINEK, psychiatre, Villeneuve d'Ascq  
Dr Christian SPADONE, psychiatre, Paris  
Dr Marie-Madeleine STOCKER, médecin du travail, Saint-Nazaire  
Dr Patrick STOESSEL, psychiatre, La Celle-Saint-Cloud  
Dr Alice TOUZAA, gynécologue, Aix-en-Provence  
Dr Philippe TRUNET, médecin généraliste, La Réole  
Dr Jean-Pierre VALLEE, médecin généraliste, Colleville Montgomery  
Pr. Daniel WIDLOCHER, psychiatre retraité, Paris  
Mme Stéphanie WOOLEY, présidente de l'association France-Dépression, Paris  
Dr Philippe ZERR, médecin généraliste, Levallois-Perret

recommandation Supplémentaire