

Psychiatrie et travail

Les dépressions résistantes

Jérôme HOLTZMANN

fondation
fonda**mental**

Conflits d'intérêts

Honoraires, frais de déplacement, consultant, conférencier:

Bristol Myers Squibb, Lundbeck, Servier

Introduction

- † Prévalence: 6,9 % (Wittchen et al, 2011)
- † Absence de réponse à 1^{er} traitement: 30 à 50% (Gaynes, 2009)
- † Résistance: 15 à 30% (Thase, 2011)

- † Problématique individuelle
- † Problème de santé publique

Introduction

- † Multiplicité des définitions pour une même entité
- † Insuffisance des publications
- † Approche différente entre chercheurs et cliniciens

**Aucune définition théorique claire actuellement
= appréhension difficile dans la pratique quotidienne**

Définition

- ❖ **Quatres aspects communément développés**
 - Définition de la résistance
 - Facteurs de résistance
 - Définition de sa sévérité
 - Définition de son évolutivité

- ❖ **Modèle sur deux axes (Fleck, 2005)**
 - Approche catégorielle
 - Approche dimensionnelle

Approche catégorielle

❖ Les fondements de la résistance

Insuffisance de réponse à un traitement malgré:

- Posologie adéquate
- Durée suffisante
- Observance

Approche catégorielle

❖ Les fondements de la résistance

Insuffisance de réponse à un traitement malgré:

- Posologie adéquate
- Durée suffisante
- Observance

❖ Pseudo-résistance

- Erreur diagnostique (Li et al, 2012)
- Qualité insuffisante des essais pris en compte

Approche dimensionnelle

- ❖ Définition en fonction d'un seuil
- ❖ Détermination d'un niveau de sévérité

Définition dimensionnelle

❖ **A quel nombre d'essai est fixé la résistance?**

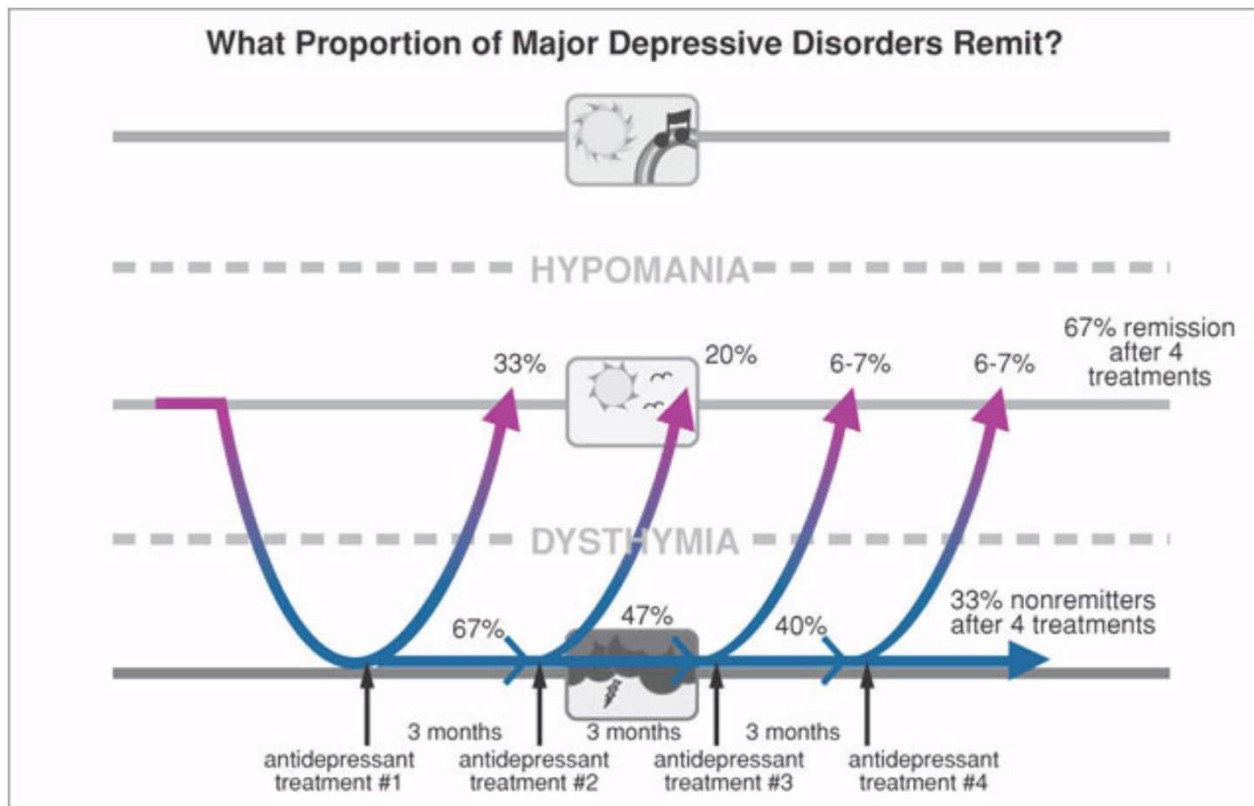
- Publications internationales (Berlim and Turecki)
- HAS

} 2

Définition dimensionnelle

- ❖ A quel nombre d'essai est fixé la résistance?
 - Publications internationales (Berlim and Turecki)
 - HAS

} 2

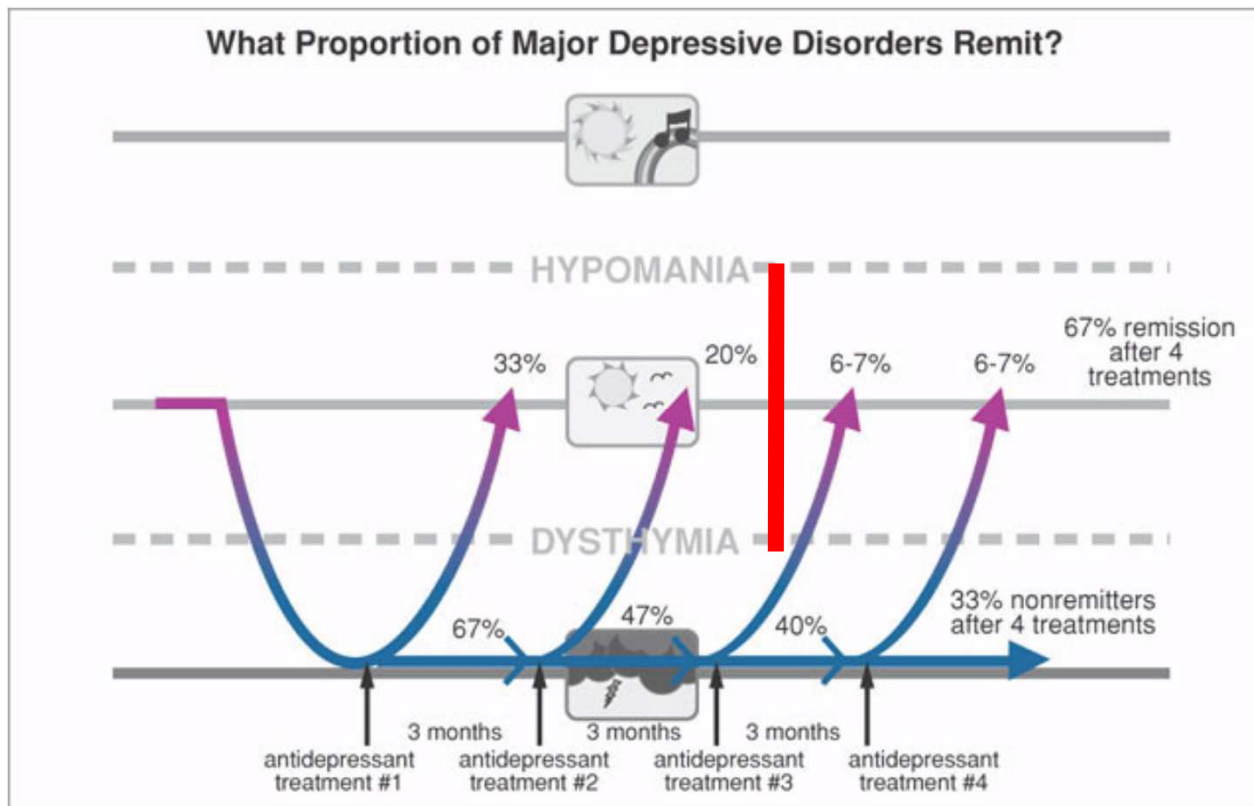


STAR*D, Rush, 2006

Définition dimensionnelle

- ❖ A quel nombre d'essai est fixé la résistance?
 - Publications internationales (Berlim and Turecki)
 - HAS

} 2



STAR*D, Rush, 2006

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

- ❖ **Socio-démographiques**
- ❖ **Cliniques**
- ❖ **Pharmacologiques**

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

- Sexe
- Age
- Statut marital
- Précarité sociale
- Bas niveau de scolarisation, éducation

❖ Cliniques

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

❖ Cliniques

- Caractéristiques du trouble dépressif
- Comorbidités psychiatriques
- Comorbidités somatiques
- Facteurs psychologiques

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

❖ Cliniques

- Caractéristiques du trouble dépressif
 - Antécédents familiaux
 - Intensité de l'épisode
 - Éléments psychotiques
 - Nombre de traitements tentés
 - Délai d'instauration du traitement
- Comorbidités psychiatriques
- Comorbidités somatiques
- Facteurs psychologiques

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

❖ Cliniques

- Caractéristiques du trouble dépressif
- Comorbidités psychiatriques
 - Anxiété
 - Syndrome de stress post-traumatique
 - TOC
 - Addictions
 - Troubles de personnalité
- Comorbidités somatiques
- Facteurs psychologiques

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

❖ Cliniques

- Caractéristiques du trouble dépressif
- Comorbidités psychiatriques
- Comorbidités somatiques
 - Troubles endocriniens
 - Troubles métaboliques
 - Douleurs chroniques
 - Troubles cardio-respiratoires
 - Troubles neurologiques
- Facteurs psychologiques

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

❖ Cliniques

- Caractéristiques du trouble dépressif
- Comorbidités psychiatriques
- Comorbidités somatiques
- Facteurs psychologiques
 - Evènements de vie négatifs
 - Dysfonctionnement sphère professionnelle
 - Dysfonctionnement sphère familiale

❖ Pharmacologiques

Facteurs de résistance (Berlim, 2008)

❖ Socio-démographiques

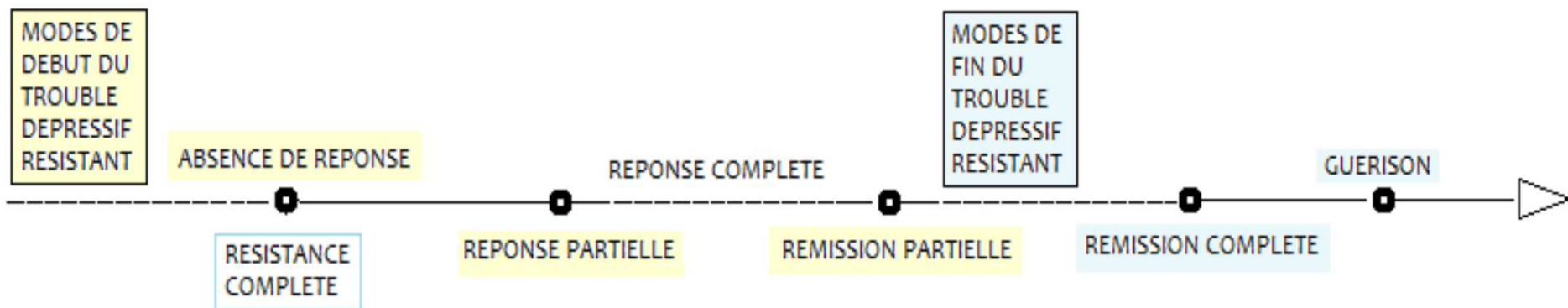
❖ Cliniques

❖ Pharmacologiques

- Pharmacocinétique
- Interactions médicamenteuses
- Traitements dépressogènes

Approche dynamique

- ❖ Objectif du traitement: la rémission complète
- ❖ Evaluation dimensionnelle dans le temps



Fava, 2003

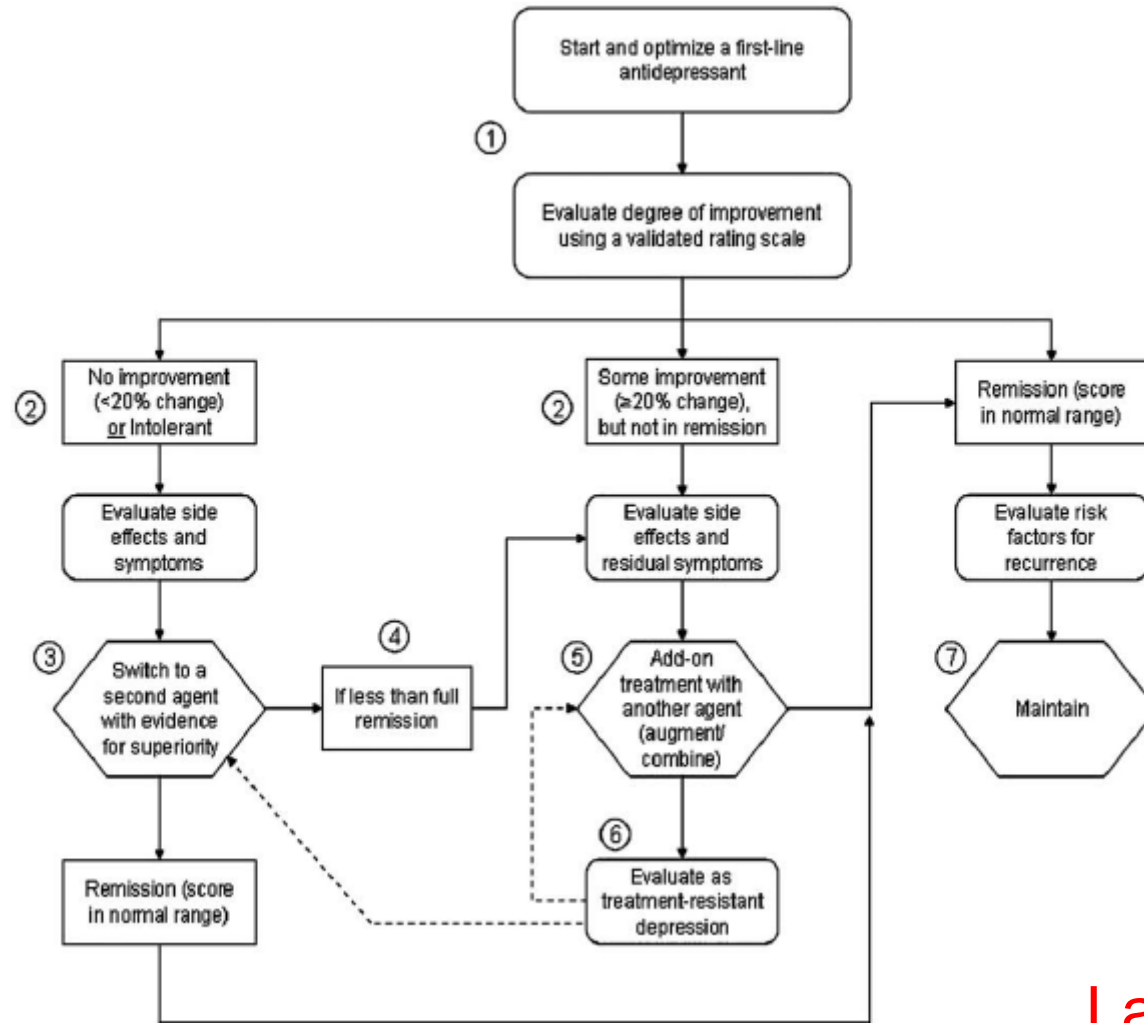
Evolution de la dépression résistante

- ❖ Patients TRD en rémission
 - ❖ A 10 ans : 40% de rémission
 - ❖ Et à 1 an après rémission : 80% de récurrence
 - ❖ Rémission associée à : faible qualité de vie, augmentation de la mortalité

- ❖ Mortalité (Mueller et al, 2006)
 - ❖ 13 à 32% entre 4 et 8 ans

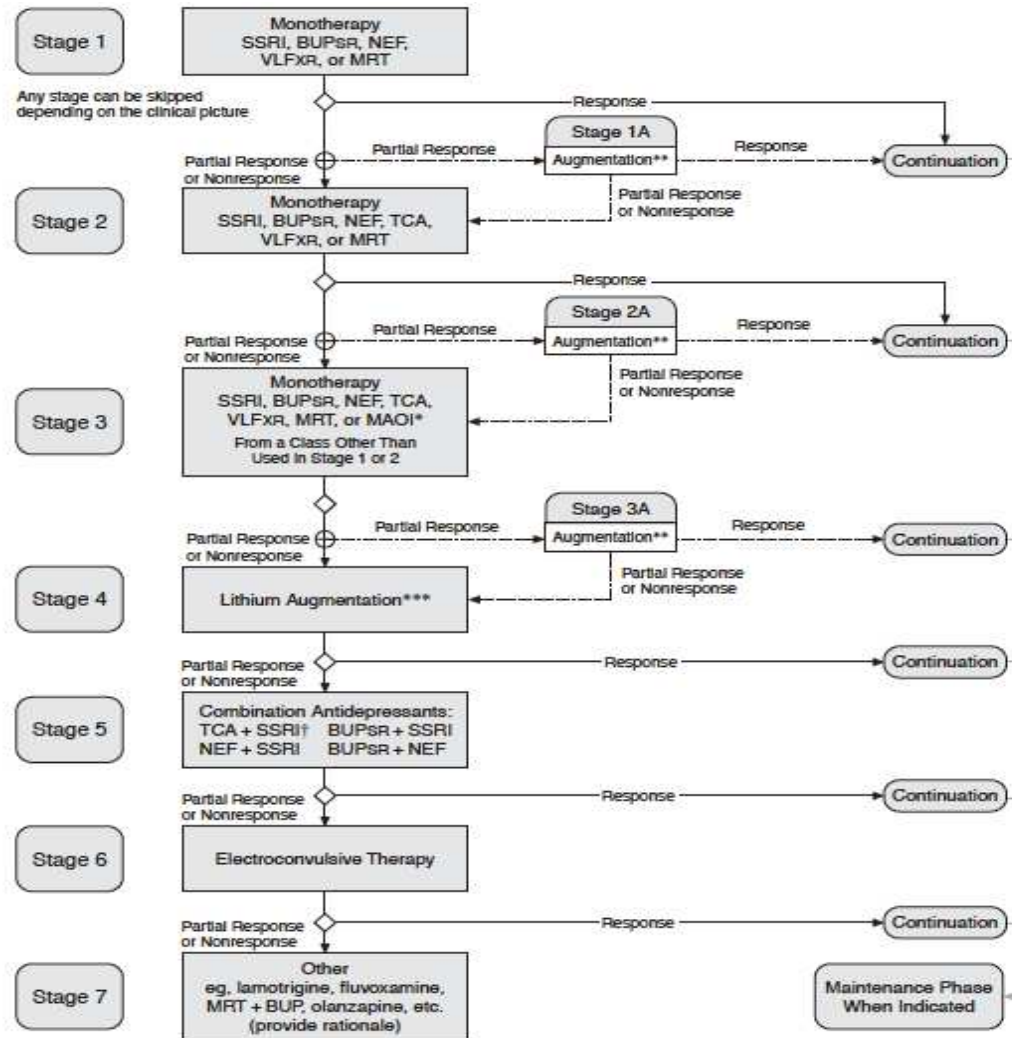
Fekadu et al, 2009

Un seul guideline proposé



Lam et al, 2009

Peu d'algorithmes proposés



** potentialisation par Lithium, hormones thyroïdiennes, buspirone

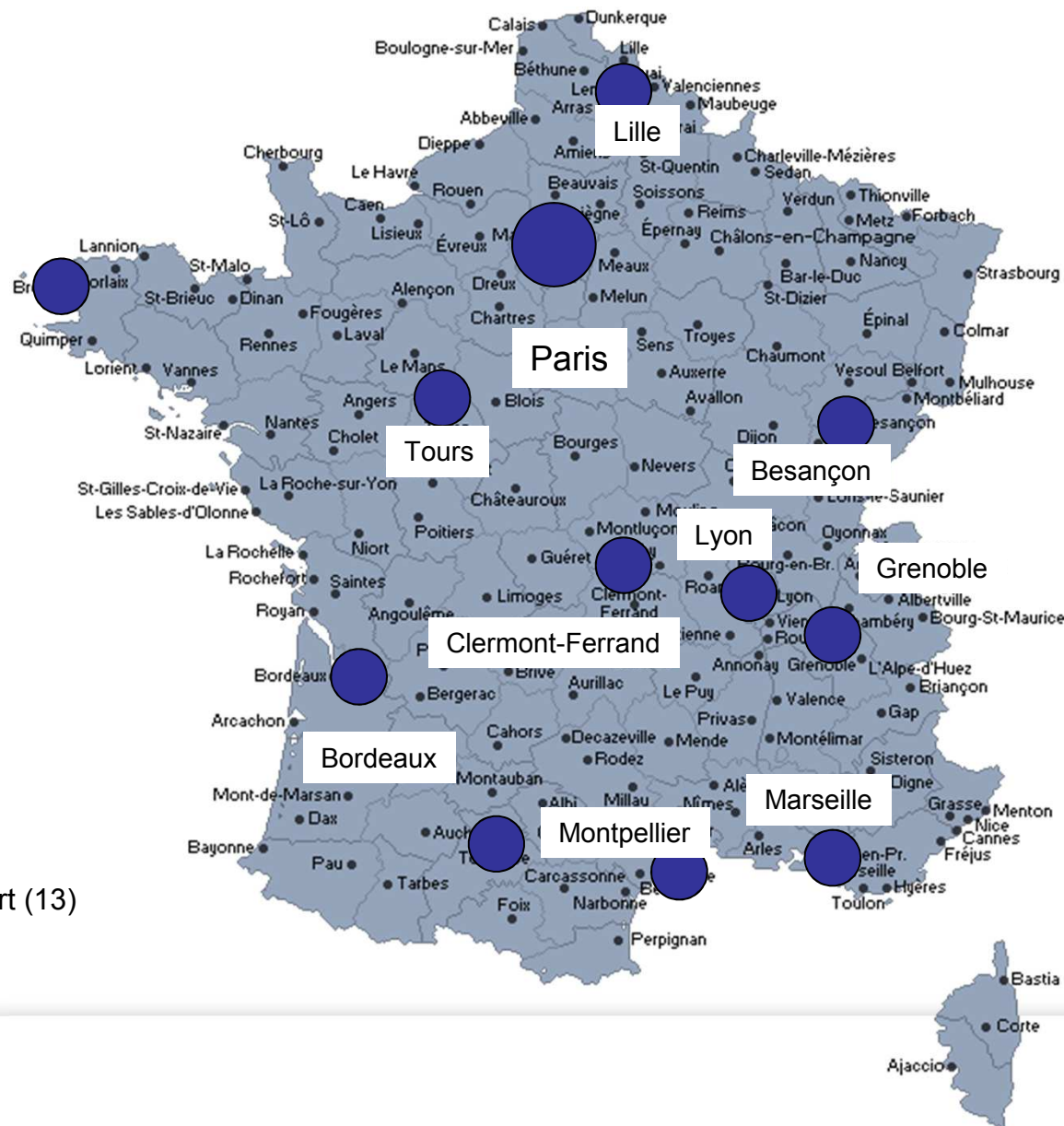
Trivedi et al, 2006

RFE françaises

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

L'Encéphale 43 (2017) 4S1-4S24

Réseau des CEDR fondé en 2012



Paris :
Créteil
Fernand-Widal

● Centres Expert (13)

Bilan CEDR en HDJ

- ❖ Analyse de la résistance
- ❖ Propositions concernant les facteurs de risque
- ❖ Propositions thérapeutiques adaptées selon les recommandations et la clinique
- ❖ Mise à disposition du plateau technique du service (ECT, HDJ, HC)
- ❖ Propositions en concertations avec les médecins désignés par le patient

Soins et Recherche dans la clinique de psychiatrie

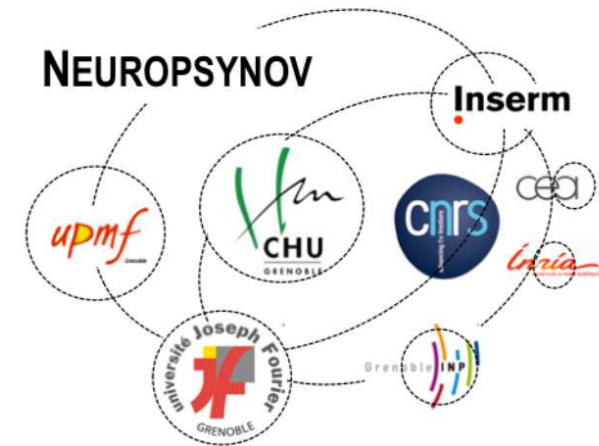
Neurostimulation and Innovations in Refractory Neuro-Psychiatric Diseases

❖ Projet de soin:

- Filière de soins organisée par discipline
- Evaluation multimodale
- Staff multidisciplinaire
- Cohorte

❖ Projet de recherche

- Identification des boucles cortico-sous corticales
- Compréhension des mécanismes sous-jacents
- Développement de nouveaux soins



Axe Dépression Résistante

❖ Projet de soin:

- Filière de soins s'appuyant sur le CEDR
- Evaluation multimodale: évaluation psychophysique, électrophysiologique (CHU, GIN, LPNC)
- Cohorte de patients

❖ Projet de recherche

- Identification des boucles cortico-sous corticales
- Compréhension des mécanismes sous-jacents à l'ECT, SCP, rTMS (GIN Equipes 1 et 11, LPNC)
- Développement de nouveaux soins:
 - Stratégie médicamenteuses innovantes:
 - Ketamine, eTCC
 - Education thérapeutique
 - Optimisation protocoles rTMS par EEG
 - Stimulation Cérébrale Profonde

Electroconvulsivothérapie

❖ Traitement de référence de la dépression résistante:

- Plus de 50% d'efficacité
- Développée il y a plus de 70 ans
- Evolution de la technique et du soin mais empirique

❖ Mécanismes d'action?

- Hypothèse « anticonvulsivante » (Sackeim et al, 1999)
- Effets « neuroplastiques » (Holtzmann et al, 2007)

La dépression résistante

- ❖ Problème diagnostique/thérapeutique du quotidien
- ❖ Nécessite un investissement clinique pour la définir, proposer une stratégie thérapeutique, la suivre
- ❖ Contact: cedr@chu-grenoble.fr ou 04 76 76 53 83

Approche dimensionnelle:

❖ Plusieurs échelles à notre disposition (Ruhe et al, 2012)

- The Antidepressant Treatment History Form (Sackeim et al, 1990)
- The Thase and Rush Model of Staging Treatment Resistance (Thase et al, 1997)
- The European Staging Method (Souery et al, 1999)
- The Massachusetts General Hospital Staging Method (MGH-s, 2003)
- The Maudsley Staging Model (Fekadu et al, 2009)

The Thase and Rush Model of Staging Treatment Resistance (Thase et al, 1997)

Stage I	Failure of at least 1 adequate trial of 1 major class of antidepressants
Stage II	Failure of at least 2 adequate trials of at least 2 distinctly different classes of antidepressants
Stage III	Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a TCA
Stage IV	Stage III resistance plus failure of an adequate trial of an MAOI
Stage V	Stage IV resistance plus a course of bilateral ECT

- Simplicité d'utilisation
- Implicite induit une stratégie thérapeutique
- Pas de définition d'un essai
- Pas de possibilité d'association/potentialisation
- Pas d'autres traitements que pharmacologiques

The Maudsley Staging Model (Fekadu et al, 2009)

Parameter/Dimension	Parameter specification	Score
Duration	Acute (≤ 12 months)	1
	Sub-acute (13-24 months)	2
	Chronic (> 24 months)	3
Symptom severity (at baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	- Mild	2
	- Moderate	3
	- Severe without psychosis	4
Treatment failures ^d	- Severe with psychosis	5
	Level 1: 1-2 medications	1
Antidepressants ^d	Level 2: 3-4 medications	2
	Level 3: 5-6 medications	3
	Level 4: 7-10 medications	4
	Level 5: > 10 medications	5
Augmentation	Not used	0
	Used	1
Electroconvulsive therapy	Not used	0
	Used	1
Total		3-15

- Prise en compte de paramètres cliniques
- Possibilité de l'utiliser comme un outil à 3 dimensions
- Pas de prise en compte des autres types de traitements
- Pourrait inclure fonctionnement et facteurs de risques psychosociaux

Limites

❖ Approche prospective

Limites

- ❖ Approche prospective
- ❖ Approche épidémiologique, sociale, psychologique (Jenkins et al, 2012)

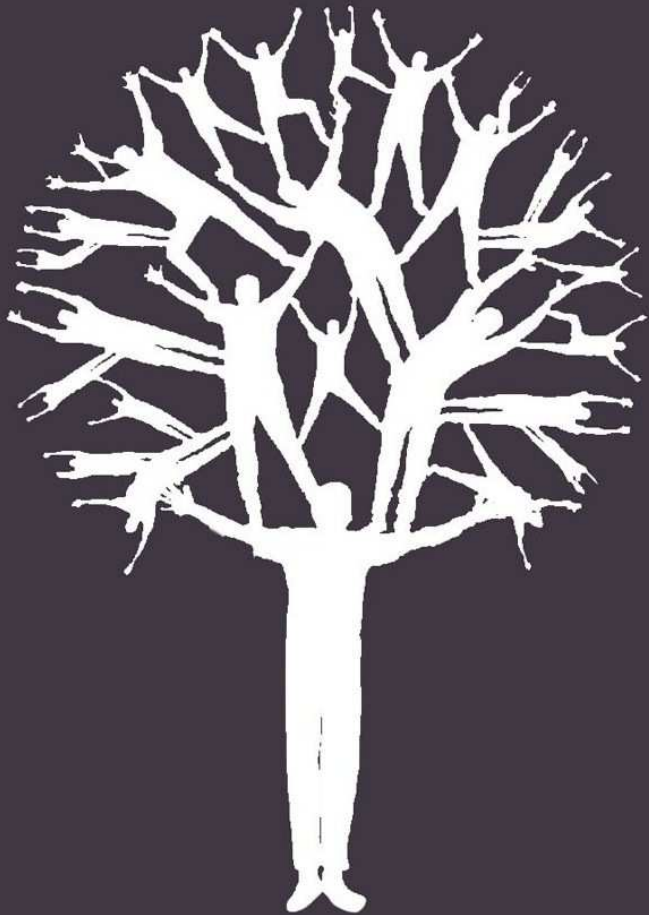
Limites

- ❖ **Approche prospective**
- ❖ **Approche épidémiologique, sociale, psychologique** (Jenkins et al, 2012)
- ❖ **Approche « biologique »**
 - Difficulté d'intégration à la clinique
 - Nombreux apports dans différents domaines
 - Exemple: la Stimulation Cérébrale Profonde (Mayberg et al, 2005)

La dépression résistante

- ❖ Problème diagnostique/thérapeutique du quotidien
- ❖ Nécessite un investissement clinique pour la définir et la suivre
- ❖ Intérêt de centres spécialisés dans les réseaux de soins

fondation
fonda**mental**



**Dépression résistante :
comment mieux faire ?**

**Congrès Français
de Psychiatrie
Nice, 2013**

Limites des modèles de prédiction (Trivedi, 2013)

