



HAL
open science

La dépression atypique, revue de la littérature, enjeux cliniques et thérapeutiques

Julien Chakiba

► **To cite this version:**

Julien Chakiba. La dépression atypique, revue de la littérature, enjeux cliniques et thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00967410

HAL Id: dumas-00967410

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00967410v1>

Submitted on 28 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux Segalen
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2013

N°3113

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2013 par

Julien CHAKIBA

Né le 03/06/1985 à Talence (33)

LA DÉPRESSION ATYPIQUE

**REVUE DE LA LITTÉRATURE,
ENJEUX CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Co-directeur de thèse

Monsieur le Docteur Camille GOUZIEN

Membres du jury

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD
Monsieur le Docteur Jean-Marie BONNIN
Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE

Président
Rapporteur
Juge

REMERCIEMENTS

À mes parents. Cette thèse est l'aboutissement de mes études, mais elle est également le résultat de votre éducation et de votre accompagnement. Vos conseils, votre soutien, et votre bienveillance ont donné du fruit, et aujourd'hui mes pensées et mes prières vont vers vous.

À Fabien. Le meilleur grand frère du monde. Du cartable rue Saint-Genès à la Golf de Saint-Nazaire, merci d'être celui sur qui je peux toujours compter.

À Stéphanie. Tu m'as accompagné, de l'apprentissage de la lecture à l'autel de mon mariage. Merci d'être une grande sœur aussi attentionnée.

À Vincent, Enzo, Éva et Estelle. À vous tous qui agrandissez la famille et la rendez encore plus joyeuse.

À l'ensemble de la famille Chakiba. Dispersés mais soudés, vous êtes toujours là les uns pour les autres.

À Nicolas, Sandrine, Grégoire, Henri, Étienne, Pierre, Sylvie et Ludmilla. Vous m'avez entouré de votre affection et soutenu tout au long de ce travail de thèse, merci !

À Camille. Ton soutien lors de la préparation de ma thèse a été précieux. Tout au long de nos études j'ai pu admirer ta redoutable intelligence et ton extraordinaire amour pour ceux que tu soignes. C'est ce qui fait de toi un jeune médecin d'exception. Partager ma vie avec toi est le plus grand bonheur qui soit et j'en rends grâce chaque jour.

À Élise. La préparation de cette thèse a été contemporaine de tes premiers instants de vie. On ne pourrait imaginer de meilleures conditions de travail tant tu as illuminé l'écriture de chacune de ces pages ! À toi ma petite fille je dédie cet ouvrage.

À Maïté, Charles et Matthieu. Vous êtes mes témoins, toujours présents dans les grands moments de ma vie, bons ou mauvais. C'est une chance immense de vous compter parmi mes amis.

À Claire et Emmanuel. Vos vies m'éclairent. Quelle joie que vous m'entouriez au long de mon chemin !

À Clarisse. Coloc, co-interne, co-référente... et super amie ! C'est une grande joie de pouvoir être témoin de ton engagement avec Grégoire, et j'ai toute foi en toi pour accompagner la vie de ma fille. La prochaine étape ? Ça doit être *la* clinique je pense...

À l'ensemble de mes amis.

À tous ceux qui m'ont accompagné sur le chemin de la médecine et de la psychiatrie.

À l'ensemble des enseignants et des maîtres de stage de l'Université Bordeaux Segalen et du CHU de Bordeaux. À ceux qui ont enrichi ma vie d'étudiant : les membres de l'association des étudiants en médecine de Bordeaux et particulièrement son directeur, Monsieur Hervé Savidan, et les membres de la fanfare Los Teoporos.

Au Professeur Michel Amouretti et au Père Jacques Faucher. À chaque rencontre avec un homme ou une femme malade je suis inspiré par la richesse de ce que vous avez partagé avec nous.

Au Docteur Mikaël Desroches. Les 6 mois passés au 4^{ème} m'ont donné la chance d'être témoin de ton engagement auprès des patients. Tu as grandement influencé ma relation avec les personnes malades. Merci.

À mes maîtres de stage qui, au cours de mon internat, m'ont accueilli dans leurs services, m'ont enseigné, guidé et soutenu : le Docteur Françoise Cottanceau, le Docteur Michèle Laffitte, le Docteur Emmanuel Augeraud, le Docteur Laurent Glénisson, les Professeurs Hélène Verdoux, Bruno Aouizerate et Marc Auriacombe, le Docteur Stéphanie Bioulac ainsi que le Docteur François Bridier.

Au Docteur Olivier Doumy. Ta pratique de la psychiatrie est un exemple permanent pour moi. Tu associes une grande rigueur du raisonnement clinique à une approche empathique et bienveillante de la relation avec la personne malade. Tu t'es toujours rendu disponible, et je ne compte plus ce que j'ai pu apprendre grâce à toi. Merci.

Au Docteur Bernard Antonioli. Vous m'accordez une grande confiance en me permettant de débiter ma carrière dans votre service. C'est avec un grand plaisir que j'envisage mes futures fonctions dans le pôle de psychiatrie générale universitaire. Je souhaite ici vous témoigner ma profonde reconnaissance.

À l'ensemble des Professeurs de psychiatrie de Bordeaux. Vous partagez la même affection pour la rigueur du raisonnement clinique et de la stratégie thérapeutique. La grande qualité de vos enseignements est une chance pour les internes de notre filière.

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu la joie de travailler. Mention spéciale pour le CERPAD, C3, le pôle d'addictologie, le CMPEA de Lormont et le SUHEA.

À mes jeunes amis psychiatres : Guillaume, Marion et leurs petits princes, Béatrice, Antoine (*zaï zaï, zaï zaï ; tmtc*) et Mathieu.

À notre rapporteur,

Monsieur le Docteur Jean-Marie BONNIN

Psychiatre

Clinique Anouste, Bordeaux

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le garant de ce travail.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement de la thérapie cognitive et comportementale de la dépression. Votre expertise dans ce domaine, votre engagement et votre intérêt pour les travaux de vos jeunes confrères font de vous un rapporteur de choix.

Veillez trouver ici le profond témoignage de mon respect et de ma reconnaissance

À nos juges,

Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du Pôle Universitaire d'Addictologie

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

J'ai eu le plaisir d'être interne dans votre service. Ce semestre a été l'un des plus enrichissants de mon parcours. J'ai pu y apprécier la qualité de votre enseignement de l'addictologie ; ce que j'y ai appris m'accompagnera tout au long de ma carrière.

Vous avez accepté de juger cette thèse, je souhaite vous témoigner mon respect et ma reconnaissance.

À nos directeurs,

Monsieur le Docteur Camille GOUZIEN

Chef de clinique des universités

Assistant des hôpitaux

Pôle de Psychiatrie générale et universitaire

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et d'avoir été un directeur de thèse si efficace.
Ta capacité à rapidement clarifier les concepts et à donner des orientations toujours justes ont été de grands atouts.

C'est une chance pour moi d'avoir l'opportunité de continuer à travailler avec toi.

Sois assuré de mon respect et de ma reconnaissance

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pôle de Psychiatrie générale et universitaire

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé avec compréhension et efficacité.

Merci pour la rigueur, la générosité et la bienveillance de votre enseignement de la psychiatrie. Votre accompagnement et vos conseils ont grandement enrichi le parcours de mon internat. C'est une chance d'avoir pu en bénéficier.

La confiance que vous me témoignez en m'accueillant dans votre service m'honore.
J'envisage avec plaisir de pouvoir devenir un de vos collaborateurs.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

À notre président

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du Pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Vous m'honorez aujourd'hui en présidant cette thèse.

J'ai eu la chance de bénéficier de la richesse de votre enseignement de la psychiatrie de l'enfant. Je vous remercie pour votre soutien et vos conseils tout au long de mon internat.

En représentant les internes j'ai pu être témoin de la disponibilité et de la clairvoyance avec lesquelles vous assumez vos fonctions de coordonnateur du DES de psychiatrie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

Table des matières

Table des matières.....	9
Abréviations utilisées.....	12
Introduction générale.....	13
I. Généralités à propos de la dépression atypique.....	15
I. 1. Définitions.....	16
I. 1. 1. La définition du DSM.....	16
I. 1. 2. La dépression atypique dans la CIM-10.....	19
I. 1. 3. La dépression atypique pour la psychiatrie française.....	20
I. 2. Genèse et développement du concept de dépression atypique.....	21
I. 2. 1. Le concept original de West et Dally.....	21
I. 2. 2. La dysphorie hystéroïde.....	24
I. 2. 3. Le groupe « Columbia ».....	27
I. 3. Epidémiologie.....	28
I. 3. 1. Prévalence et caractéristiques sociodémographiques de la dépression atypique.....	28
I. 3. 2. Âge de survenue et profil évolutif de la dépression atypique.....	30
I. 3. 3. Comorbidités et complications.....	31
I. 3. 4. L'association de la dépression atypique à des antécédents traumatiques.....	32
I. 4. Spécificités biologiques de la dépression atypique.....	33
I. 4. 1. Mesure des altérations de l'activité de l'axe corticotrope.....	34
I. 4. 2. La recherche d'une différence génotypique.....	39
I. 4. 3. L'étude de la neurotransmission sérotoninergique.....	41
I. 4. 4. Les explorations neurofonctionnelles.....	43
I. 5. L'évaluation psychométrique utilisée dans la dépression atypique.....	51
I. 5. 1. Evaluations non spécifiques de la dépression.....	51
I. 5. 2. Evaluations psychométriques de la dépression.....	54
I. 5. 3. Evaluations psychométriques spécifiques de la dépression atypique.....	55
I. 6. Conclusion.....	58
II. Travaux et controverses au sujet de la dépression atypique.....	59
II. 1. Les travaux de l'équipe de Duke.....	60
II. 1. 1. Identification de deux sous types A et V.....	60
II. 1. 2. Les douleurs chroniques dans la dépression atypique.....	61
II. 1. 3. La sensibilité au rejet comme dimension de la dépression.....	62

II. 2.	Les travaux de l'équipe Australienne.....	64
II. 2. 1.	La critique de la définition du DSM des caractéristiques atypiques.....	64
II. 2. 2.	La proposition d'inclure des caractéristiques anxieuses dans les critères diagnostiques	66
II. 2. 3.	La sensibilité au rejet	68
II. 3.	La coopération San Diego – Italie.....	69
II. 3. 1.	Travaux sur la définition du DSM-IV	69
II. 3. 2.	L'inclusion de la dépression atypique dans le spectre de la bipolarité.....	71
III.	Moyens thérapeutiques évalués dans la dépression atypique	76
III. 1.	Les antidépresseurs.....	77
III. 1. 1.	Les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO).....	77
III. 1. 2.	Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)	85
III. 1. 3.	Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline.....	88
III. 1. 4.	Les inhibiteurs de la recapture de la dopamine	89
III. 1. 5.	Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-1A.....	89
III. 2.	L'électroconvulsivothérapie (ECT)	90
III. 3.	Les thérapies cognitives et comportementales	90
III. 4.	Les autres moyens thérapeutiques.....	91
III. 4. 1.	Le chrome.....	91
III. 4. 2.	Le modafinil.....	92
IV.	Discussion	94
IV. 1.	L'intégration de la dépression atypique dans la nosographie psychiatrique.....	95
IV. 1. 1.	Définir la dépression atypique	95
IV. 1. 2.	L'approche catégorielle de la dépression oppose la dépression atypique à la dépression mélancolique	99
IV. 1. 3.	Une approche dimensionnelle de la dépression avec des caractéristiques atypiques	103
IV. 2.	L'appartenance au spectre bipolaire	104
IV. 2. 1.	L'inclusion de la dépression atypique dans le spectre bipolaire par Akiskal et Benazzi	104
IV. 2. 2.	Le lien entre dépression atypique et bipolarité vu par les autres équipes.....	105
IV. 3.	Traiter la dépression atypique.....	106
IV. 3. 1.	La place des inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase dans le traitement de la dépression atypique.....	106
IV. 3. 2.	Les antidépresseurs modernes recommandés malgré un faible niveau de preuve	110
IV. 3. 3.	Les perspectives de traitement de la dépression atypique.....	111

Conclusion générale	113
Annexes	116
1. Echelle Globale de Fonctionnement (EGF)	116
2. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	117
3. Echelle de depression d'Hamilton (HAM-D ou HDRS) à 17 items.....	120
4. Items supplémentaires de l'HAMD pour la dépression atypique	121
5. Atypical Depression Rating Scale Guide Book	126
Bibliographie.....	132
SERMENT MÉDICAL.....	143

Abréviations utilisées

- 5-HTT : 5-Hydroxy-Tryptamine
- ^{99m}Tc : Technétium 99m
- ACTH : adrénocorticotrophine
- ADDS : Atypical Depression Diagnostic Scale
- BA : Aires de Brodmann
- BDI : Brief Depression Inventory
- CGI : Clinical Global Impressions
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- CIM-10 : Classification Internationale des Maladies dans sa dixième édition
- CRF : Corticotropin-Releasing Factor
- DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- ECT : Électroconvulsivothérapie
- EDM : Épisode Dépressif Majeur
- EGF : Echelle Globale de Fonctionnement
- GAF : Global Assessment of Functioning scale
- HAM-D : Hamilton Depression.
- HDRS : Hamilton Depression Rating Scale
- HMPAO : Hexa-Méthyl-Propylène-Amine-Oxime
- IMAO : Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
- IRD : Inhibiteurs de la Recapture de la Dopamine
- IRN : Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline
- IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine
- ISRN : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline
- L-DOPA : Levodopa
- MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- MAO : Mono Amine Oxydases
- NESARC : National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SCL-90R : Symptom Check-List
- SIGH-ADS : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement
- SIGH-SAD : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders
- SPECT : *Single-Photon Emission Computed Tomography*
- TAG : Trouble Anxiété Généralisée
- TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale
- TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

Introduction générale

Le trouble dépressif majeur est une affection courante atteignant plus de 350 millions de personnes dans le monde, de tous âges, de tous niveaux socio-professionnels et de toutes nationalités[1].

La dépression majeure est définie classiquement comme la survenue et la persistance au moins quinze jours et tout au long de la journée, d'une tristesse de l'humeur et d'une perte d'intérêt ou de plaisir. Les autres symptômes de la lignée dépressive sont une diminution de l'appétit, une insomnie, une fatigue, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi et des troubles de la concentration, pouvant à leur paroxysme conduire au suicide.

L'essor de la psychopharmacologie dans les années cinquante a fait naître un nouveau concept à opposer à la définition classique de la dépression dans la nosographie anglo-saxonne : la dépression atypique. Au départ elle était définie uniquement par l'observation de patients déprimés répondant mieux aux antidépresseurs inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase qu'aux tricycliques. Le concept de dépression atypique a ensuite connu de grands changements dans la seconde moitié du vingtième siècle, avant de devenir consensuelle dans la quatrième version du manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, abrégé DSM-IV) en 1994.

La dépression atypique se définit par des épisodes dépressifs avec une humeur réactive aux évènements positifs, une augmentation du temps de sommeil, de l'appétit, une sensation de lourdeur des membres, ainsi qu'une sensibilité au rejet.

Cette définition est actuellement discutée du fait des progrès dans la compréhension des mécanismes biologiques des troubles de l'humeur et de l'évolution des possibilités de traitement de la dépression depuis la fin du vingtième siècle. C'est pourquoi nous proposons, pour ce travail de thèse, de détailler par une revue de la littérature scientifique exhaustive l'état actuel des connaissances concernant la dépression atypique et ses spécificités thérapeutiques, pour ensuite discuter la question de son positionnement nosographique au sein des troubles de l'humeur et les perspectives thérapeutiques.

I. Généralités à propos de la dépression atypique

I. 1. Définitions

Le terme de dépression atypique peut avoir plusieurs significations cliniques. Pour cette thèse nous nous intéressons à sa définition anglo-saxonne selon la quatrième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, abrégé DSM-IV) et reprise dans le DSM-V. Les sens du terme de dépression atypique dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et pour la psychiatrie française sont également présentés dans ce chapitre.

I. 1. 1. La définition du DSM

La version actuelle du DSM-V [2] présente la dépression atypique en tant que spécification additionnelle au diagnostic d'épisode dépressif majeur. L'épisode peut s'intégrer dans un trouble dépressif majeur ou dans un trouble bipolaire de type I ou II. La spécification peut également s'ajouter au diagnostic de trouble dysthymique. L'atypicité est opposée dans le DSM à « une présentation « endogène » plus classique de la dépression » [3]. Les auteurs rajoutent que le terme ne désigne pas un sous-type rare ou inhabituel.

Les deux critères d'atypicité ainsi retenus sont : 1) la présence d'une réactivité de l'humeur (Critère A) ; 2) la présence de 2 symptômes parmi les quatre suivants (Critère B) : une augmentation de l'appétit ou une prise de poids, une hypersomnie, une impression de membres en plomb et la présence régulière, au long cours, d'une sensibilité extrême au rejet dans les relations interpersonnelles. Ces caractéristiques doivent dominer le tableau clinique au moins deux semaines (ou deux années pour le trouble dysthymique).

La spécification « avec caractéristiques atypiques » ne peut s'appliquer si le même épisode dépressif majeur remplit les critères des caractéristiques mélancoliques ou catatoniques (Figure I-1).

Critères de spécification pour caractéristiques atypiques

Spécifier si :

Avec caractéristiques atypiques (peut s'appliquer quand ces caractéristiques prédominent pendant les deux semaines les plus récentes de l'épisode dépressif majeur d'un Trouble dépressif majeur ou d'un Trouble bipolaire I ou Trouble bipolaire II, quand un Épisode dépressif majeur actuel est le type le plus récent (épisode thymique, ou quand ces caractéristiques prédominent pendant les deux années les plus récentes d'un Trouble dysthymique ; si l'Épisode dépressif majeur n'est pas actuel, la spécification s'applique si les caractéristiques ont prédominé durant n'importe quelle période de 2 semaines).

A. Réactivité de l'humeur (c.-à-d. les événements positifs réels ou potentiels améliorent l'humeur).

B. Deux des caractéristiques suivantes :

- (1) prise de poids ou augmentation de l'appétit significative
- (2) hypersomnie
- (3) membres « en plomb » (c.-à-d. sensation de lourdeur, « de plomb » dans les bras et les jambes)
- (4) la sensibilité au rejet dans les relations est un trait durable (c.-à-d. qu'elle n'est pas limitée aux épisodes de trouble thymique) qui induit une altération significative du fonctionnement social ou professionnel.

C. Ne répond pas aux critères avec caractéristiques mélancoliques ou avec caractéristiques catatoniques au cours (lu même épisode).

FIGURE I-1 DEFINITION DES CRITERES DE SPECIFICATION DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR OU D'UN EPISODE DYSTHYMIQUE, D'APRES LA TRADUCTION FRANÇAISE DU DSM-IV-TR.

La réactivité de l'humeur est un critère obligatoire dans le DSM. Elle y est définie comme la capacité à se sentir mieux lorsque quelque chose d'agréable se produit. Le patient peut redevenir euthymique pendant des périodes prolongées si les circonstances extérieures restent favorables. Cette réactivité de l'humeur s'oppose à l'humeur constamment triste de la dépression mélancolique.

L'augmentation de l'appétit peut être directement exprimée par le patient ou se manifester par une augmentation de la prise de nourriture ou un gain de poids d'au moins deux kilogrammes. L'hypersomnie peut correspondre soit à une augmentation de la durée du sommeil nocturne (au moins deux heures de plus qu'avant la dépression), soit à une somnolence diurne (totalisant au moins dix heures de sommeil par jour). Ces deux symptômes sont désignés comme des symptômes neurovégétatifs inversés, pour signifier leur opposition à l'anorexie et à l'insomnie de la dépression classique.

Les membres en plomb correspondent à une sensation de lourdeur, de pesanteur, habituellement au niveau des bras et des jambes. La durée retenue par le DSM est d'au minimum une heure par jour.

Contrairement aux autres critères d'atypicité, la sensibilité au rejet dans les relations interpersonnelles est un facteur trait, qui apparaît précocement dans la vie et persiste à l'âge adulte. La sensibilité au rejet est présente indépendamment des états dépressifs mais peut être exacerbée par ceux-ci. Elle peut également jouer le rôle de facteur précipitant des épisodes. Les problèmes résultants de la sensibilité au rejet doivent être suffisamment importants pour induire une altération du fonctionnement. Les relations sociales peuvent être chaotiques avec des ruptures fréquentes et une impossibilité d'entretenir des relations stables et durables. Les réactions à la critique peuvent être excessives et inadaptées. La peur du rejet peut induire un évitement à engager des relations. Un lien possible avec la personnalité évitante, l'anxiété sociale et l'anxiété de séparation est décrit dans le DSM.

La définition de la dépression atypique dans le DSM est donc construite à l'opposé de la dépression dite classique ou endogène, représentée dans l'ouvrage par la dépression avec caractéristiques mélancoliques (Tableau I-1).

Symptôme	Atypique	Non-atypique
Réactivité de l'humeur	Présente (amélioration de l'humeur en réponse à des événements positifs)	Absente
Poids/Appétit	Prise de poids ou hyperphagie	Perte de poids ou anorexie
Sommeil	Augmentation de la durée du sommeil au cours de la journée	Insomnies avec réveils matinaux précoces
Activité psychomotrice	Sensation de lourdeur des membres, de membres en plomb	Ralentissement psychomoteur ou agitation
Personnalité/Contenu des idées	Sensibilité au rejet non limitée aux épisodes dépressifs	Culpabilité excessive durant les épisodes dépressifs
Variation diurne	Aggravation des symptômes plutôt le soir	Tristesse de l'humeur plus intense le matin

TABLEAU I-1 COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES EPISODES DEPRESSIFS AVEC ET SANS CARACTERISTIQUES ATYPIQUES. D'APRES SINGH 2006[4].

I. 1. 2. La dépression atypique dans la CIM-10

La Classification Internationale des Maladies dans sa dixième édition (CIM-10)[5] mentionne le diagnostic de dépression atypique dans le groupe « autres épisodes dépressifs » avec le code F32.8. Ce diagnostic ne dispose pas de critère précis. Il est proposé d'y classer les syndromes dépressifs ne correspondant pas aux critères d'un épisode dépressif caractérisé. Les épisodes concernés peuvent comprendre des symptômes dépressifs transitoires, des symptômes dépressifs légers associés à une fatigue ou à des douleurs persistantes d'origine non organique.

La CIM-10 se rapproche ici plus du sens commun du terme « atypique ». Les caractéristiques mélancoliques ne sont pas plus mentionnées dans la classification, et correspondraient au diagnostic d'épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques (code F32.2).

I. 1. 3. La dépression atypique pour la psychiatrie française

L'adjectif « atypique » apparaît en 1808 dans le Dictionnaire universel de la langue française de P.C.V. Boiste[6]. Il a été utilisé pour la première fois dans le domaine de la médecine pour décrire des « maladies à périodes irrégulières ». Il a par la suite été utilisé pour désigner tout phénomène n'ayant pas de type régulier ou ne représentant pas le type commun.

Dans la tradition psychiatrique française, la dépression atypique est considérée comme appartenant au spectre psychotique, avec une réponse thérapeutique positive à des doses faibles de neuroleptiques[7].

Yves Pélicier (1983) dans *La Maladie dépressive* :

La dépression paranoïde (dépression atypique) comporte en général, au premier plan, des aspects projectifs ; il s'agit d'idées de référence ou de persécution, le délire apparaît ici comme le résultat de la mutation d'une culpabilité douloureuse en conscience d'un châtement. L'auto-accusation est relayée par la dénonciation. Dans certains cas, surtout au cours des psychoses délirantes aiguës, la dépression s'accompagne d'idées de dépersonnalisation, de changement corporel, d'incommunication, etc. Dans les pays anglo-saxons, on utilise parfois le terme de dépression atypique pour désigner les affections qui répondent aux IMAO et résistent aux électrochocs ou aux antidépresseurs tricycliques (West et Dally, 1959). Ce n'est pas l'usage en France. »

Dans le Manuel de psychiatrie rédigé par Henri Ey, Paul Bernard et Charles Brisset au chapitre : « Poussées aiguës de schizophrénie », les auteurs évoquent des « états dépressifs atypiques » dans lequel ils mentionnent les symptômes suivants : tristesse, inertie, idées et tentatives de suicide, culpabilité et idées délirantes hypochondriaques. Il s'agit de sujets jeunes avec d'autres symptômes psychotiques : troubles du cours de la pensée, barrages, stéréotypies, émoussement des affects, hallucinations et idées délirantes[8].

Le manuel rédigé par P.M. Llorca et collaborateurs en 2005 et consacré aux troubles psychotiques place la dépression atypique dans le champ clinique de la schizophrénie[9]. Ce respect de la tradition psychiatrique française se voit aussi dans une description similaire d'états maniaques atypiques (Tableau I-2).

Principales caractéristiques d'un état dépressif atypique

Idées de persécution marquées
Automutilations
Hallucinations
Tentatives de suicides « bizarres » (émasculation)

Principales caractéristiques d'un état maniaque atypique

Troubles psychomoteurs de type agitation catatonique
Incohérence idéique, négativisme, agressivité
Troubles du langage et de la pensée
Stéréotypes
Etrangeté du vécu
Activité hallucinatoire et délirante

TABLEAU I-2 CRITERES D'ATYPICITE POUR LA DEPRESSION ET LA MANIE. D'APRES LLORCA ET AL., 2005.

Le manuel de psychiatrie de J.D. Guelfi et collaborateurs évoque l'atypicité comme une « frontière » entre la schizophrénie et la dépression sans plus de détail[10]. L'encyclopédie médico-chirurgicale de psychiatrie ne mentionne nulle part l'existence d'une dépression atypique[11].

Les ouvrages français de psychiatrie consacrés à la dépression ne font ainsi pas allusion au modèle anglo-saxon de dépression atypique, alors que la littérature de langue anglaise est encore très riche sur ce sujet, ce que Marc Bourgeois a appelé un « Gap Atlantique »[12].

I. 2. Genèse et développement du concept de dépression atypique

I. 2. 1. Le concept original de West et Dally

C'est de façon contemporaine à la découverte et au développement des premières chimiothérapies antidépressives que l'équipe d'E.D. West et P.J. Dally (1959), de l'hôpital Saint Thomas à Londres, publiaient pour la première fois une nosographie de l'atypicité.

En 1959 West et Dally ont rapporté dans le British Medical Journal l'observation de la propriété et de l'efficacité antidépressive de l'iproniazide, une molécule dérivée de l'isoniazide, un antituberculeux dont les propriétés antidépressives avaient été découvertes par hasard en 1952. L'efficacité de l'iproniazide dans la dépression ayant

déjà été démontrée en 1958 par d'autres auteurs, l'intérêt des travaux de West et Dally était l'identification d'un sous-groupe clinique de patients dépressifs plus fréquemment répondeurs, qu'ils définissaient alors comme souffrant de dépression atypique[13].

Ces patients étaient plus souvent anxieux, et leur humeur conservait sa réactivité aux événements de vie positifs ou négatifs. Un diagnostic d'hystérie avait fréquemment été porté par les psychiatres consultés précédemment par ces patients, et des diagnostics de conversion hystérique étaient retrouvés dans leurs antécédents. L'asthénie était une plainte fréquente, associée à des troubles du sommeil (Tableau I-3).

* : significatif, $p < 0.05$ (test χ^2)	Ont répondu à l'iproniazide	N'ont pas répondu
Nombre de patients	58	43
Age moyen	41 +/- 12.2 ans	47 +/- 11.8 ans
Durée de la maladie	30 +/- 2.9 mois	24 +/- 21 mois
Antécédents familiaux de maladie mentale	36.2%	30.2%
Culpabilité excessive	17.2%	44.2%*
Aggravation matinale	20.7%	48.8%*
Aggravation vespérale	20.7%	2.3%*
Insomnie	72.4%	60.4%
Réveil précoce	17.2%	48.8%*
Hypochondrie	37.9%	37.2%
Ralentissement	22.4%	23.2%
Dépersonnalisation	31%	23.2%
Phobies	44.8%	23.2%*
Conversions hystériques	7.2%	0%
Tremblements	29.3%	7%*
Symptômes cardio-vasculaires	77.6%	41.8%
Symptômes digestifs	44.8%	27.9%
Autres plaintes somatiques	79.3%	72%
Antécédent d'ECT	63.2%	86%
Dépression aggravée par les ECT	22.2%	8.1%*

TABLEAU I-3 ANALYSE DES SYMPTOMES DE 101 CAS CONSECUTIFS DE DEPRESSION TRAITES PAR IPRONIAZIDE. TRADUCTION A PARTIR DE WEST 1959.

Par ailleurs, des symptômes dits « classiques » de la dépression n'étaient pas retrouvés : la culpabilité, les réveils matinaux précoces ou encore la diminution de l'intensité des symptômes au cours de la journée. De plus, ces patients avaient une réponse thérapeutique à l'électroconvulsivothérapie (ECT) plus faible et des effets indésirables cognitifs et mnésiques plus fréquents que les sujets non répondeurs.

Les auteurs ont choisi d'illustrer leur découverte par un cas clinique :

The patient, a married woman, had been a cheerful and stable woman until 10 years previously. Since then she had become depressed and anxious, unable to cope with her work, and had at times seemed bewildered and depersonalized. She had been afraid to go out alone, and for the last two years her husband has had to do the shopping for her. Emotional stresses of any kind, and particularly the thought of leaving the house, provoked attacks of Raynaud's phenomenon in the hands and feet, and a severe tachycardia. There was a strong family history of Raynaud's phenomenon. She had also become convinced that she had severe heart disease. She had been in mental hospitals several times and had been diagnosed as an "atypical depression." No treatment had helped her, and E.C.T. had made her feel unreal. Her symptoms had become so chronic and so disabling that modified leucotomy was being considered. After starting treatment with iproniazid, 150 mg. a day, she improved dramatically in four days. Within 10 days she was able to go out alone without fear and to travel on buses and trains, which she had not been able to do for the past two years. Raynaud's phenomenon also no longer showed itself under stress; whether this is due to a specific autonomic effect of iproniazid or to the improved emotional state is not clear. Stopping iproniazid led to the quick return of all her symptoms. These cleared up as soon as the drug was given again. She is now leading a completely normal life on 50 mg. twice a day.

« La patiente, une femme mariée, avait été heureuse et d'un fonctionnement équilibré jusqu'à il y a 10 ans. Depuis elle est devenue déprimée et anxieuse, incapable d'assurer son travail, et a parfois montré des signes de perplexité et de dépersonnalisation. Elle avait peur de sortir seule de chez elle, et depuis deux ans son époux devait faire les courses pour elle. L'anxiété, et particulièrement la pensée de devoir sortir de son domicile, provoquaient des poussées de syndrome de Raynaud aux mains et aux pieds ainsi qu'une tachycardie. Il y avait une histoire familiale de syndrome de Raynaud bien établie. Elle s'était convaincue qu'elle souffrait d'une grave maladie cardiaque. Elle avait été hospitalisée dans des instituts psychiatriques à plusieurs reprises, et avait été diagnostiquée comme souffrant d'une « dépression atypique ». Aucun traitement ne l'avait aidée et les séances d'ECT avaient provoqué des épisodes de dépersonnalisation. Ses symptômes étaient devenus si chroniques et invalidants qu'une lobotomie avait été envisagée. Après avoir commencé un traitement par Iproniazide, à 150mg par jour, elle s'est alors améliorée radicalement en quatre jours. En 10 jours elle était capable de sortir de son domicile seule sans anxiété et de voyager en bus ou en train, ce qu'elle n'était plus en mesure de faire depuis deux ans. Les phénomènes de Raynaud ne sont plus produits lors des épisodes d'anxiété; que cela soit dû à un effet spécifique de l'iproniazide sur le système nerveux autonome ou à une amélioration de l'état émotionnel reste encore à déterminer. L'arrêt de l'iproniazide a rapidement entraîné une réapparition de tous ses symptômes. Ces derniers ont alors cédé à la réintroduction du médicament. Elle mène actuellement une vie parfaitement normale avec une prescription de 50mg d'iproniazide deux fois par jour. »

Pour illustrer leur concept original de dépression atypique les auteurs ont donc choisi une femme pour laquelle ils décrivent une réponse thérapeutique rapide à l'iproniazide d'un trouble résistant aux ECT et où l'anxiété est au premier plan. Elle est décrite comme ayant une humeur dépressive accompagnée d'anxiété, mais aucun autre symptôme de la lignée dépressive n'est noté. Au contraire, les épisodes brutaux de « phénomène de Raynaud » (qui pourraient correspondre à des acroparesthésies) et de tachycardie évoquent le concept moderne d'attaques de panique. La récurrence de ces épisodes associée à la peur de sortir de son domicile et les nombreux évitements correspondraient dans la nosographie actuelle des troubles anxieux au diagnostic de trouble panique avec agoraphobie[14].

Le concept de dépression atypique a donc été décrit par West et Dally sans inclure de symptômes végétatifs inversés (hypersomnie et hyperphagie) dans la définition originale.

La dépression atypique de West et Dally (1959)

- Réactivité de l'humeur
- Anxiété plus fréquemment associée aux symptômes dépressifs
- Absence de variation nyctémérale de l'intensité des symptômes
- Culpabilité moins fréquente
- Meilleure réponse thérapeutique avec l'Iproniazide.
- Moins bonne réponse thérapeutique avec l'ECT.

I. 2. 2. La dysphorie hystéroïde

En 1969, D.F. Klein et J.M. Davis de l'université New-Yorkaise de Columbia enrichissent le concept d'atypicité en y soulignant l'importance d'une altération de la dimension interpersonnelle[15]. Les patients concernés sont en majorité des femmes, qui semblent souffrir d'épisodes dépressifs répétés survenant dans les suites de situations entraînant un sentiment de rejet. En dehors des épisodes dépressifs, ces patientes recherchent l'approbation et l'attention de leurs pairs, pouvant ainsi conduire à des comportements exagérés de séduction. Cette entité nosologique baptisée

dysphorie hystéroïde est alors considérée par ses auteurs comme un sous-type de la dépression atypique décrite par West et Dally.

M.R. Liebowitz, également de l'université de Columbia, s'est ensuite associé à Klein pour décrire en 1979 chez ces patients des symptômes neurovégétatifs appelés « inversés », du fait de leur polarité symptomatique opposée aux symptômes végétatifs classiquement décrits dans le syndrome dépressif : l' hypersomnie, l'hyperphagie et l'augmentation de l'appétence pour les aliments sucrés et le chocolat, associées à une prise de poids[16].

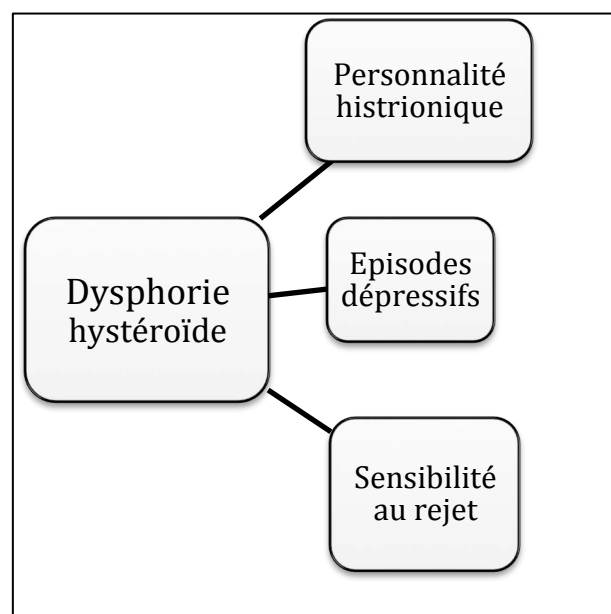


FIGURE I-2 LA TRIADE DIAGNOSTIQUE DE LA DYSPHORIE HYSTEROÏDE. ADAPTE DE LIEBOWITZ 1979.

L'association de : 1) traits de personnalité histrionique ; 2) d'une sensibilité au rejet ; et 3) d'épisodes dépressifs constituait alors la triade diagnostique de la dysphorie hystéroïde de Liebowitz [17] (Figure I-2).

La validité de concept de la dysphorie hystéroïde a été cependant remise en question par Robert L. Spitzer (psychiatre et président de la task-force chargé de la rédaction du DSM III en 1980). En 1982 il contestait la validité convergente de la dysphorie hystéroïde en ne retrouvant aucune corrélation entre la présence de la triade symptomatique de Liebowitz et celle de symptômes atypiques[18]. De même, A.R. Beeber démontrait l'absence de validité divergente de la dysphorie hystéroïde en observant une corrélation entre la dysphorie hystéroïde et le trouble de la personnalité

borderline[19]. En réponse à ces critiques, l'équipe de Columbia a défendu la validité du modèle de dysphorie hystéroïde en critiquant la méthodologie des travaux de Spitzer, notamment l'absence d'expérience clinique des investigateurs dans le diagnostic de dysphorie hystéroïde ainsi que l'insuffisance des tests statistiques conduits [20].

Dans un essai contrôlé comparant l'efficacité d'un antidépresseur Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase (IMAO), la phénelzine à celle d'un antidépresseur tricyclique, l'imipramine [21], un sous-groupe de patients répondant aux critères de dysphorie hystéroïde montrait une réponse antidépressive à la phénelzine supérieure à celle obtenue avec l'imipramine, plaidant ainsi en faveur d'une bonne validité externe du concept de dysphorie hystéroïde. Cependant cette spécificité de la réponse thérapeutique concernait en réalité l'ensemble des patients souffrant de dépressions atypiques, et la répliation de ces travaux par ces mêmes auteurs [22-24], bien que confirmant la validité du diagnostic, a amené ces derniers à contester son existence en tant que sous-type de la dépression atypique.

Le concept de dysphorie hystéroïde de D.F. Klein et M.R. Liebowitz a considérablement enrichi la sémiologie du concept de dépression atypique de nouveaux symptômes tels que les symptômes végétatifs inversés et la sensibilité au rejet dans les relations interpersonnelles. En revanche sa spécificité nosographique au sein de la dépression atypique telle que définie par West et Dally n'a jamais pu être démontrée par ses auteurs.

La dysphorie hystéroïde de D.F. Klein, J.M. Davis et M.R. Liebowitz (1979)

- Sous type de la dépression atypique de West et Dally.
- Sensibilité excessive au rejet, recherche d'approbation, attitudes de séduction.
- Augmentation de la durée du sommeil.
- Augmentation de l'appétit.

I. 2. 3. Le groupe « Columbia »

Le groupe « Columbia » désigne une collaboration de psychiatres de l'université de Columbia à New York : D.F. Klein, J.M. Davis, F.M. Quitkin et M.R. Liebowitz qui ont développé le concept de la dysphorie hystéroïde ; ainsi que J.W. Stewart et P.J. McGrath. Ensemble, ils ont défini les caractéristiques atypiques qui ont été présentées dans la quatrième édition du DSM en 1994.

Le concept de West et Dally de la dépression atypique a été modifié : la dimension anxieuse qui était au premier plan dans la description originale a été écartée. Dans une revue sur les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) en 1979, F.M. Quitkin et collaborateurs avaient déjà critiqué une confusion faite, selon eux, entre la dépression atypique et le trouble panique agoraphobie dans l'article original de 1959. Les auteurs ont alors privilégié la réactivité de l'humeur comme critère principal. L'asthénie qui était initialement décrite est reprise par la sensation de membres en plomb.

La dysphorie hystéroïde ne pouvant être individualisée, les deux concepts ont été fusionnés. Les symptômes végétatifs inversés et la sensibilité au rejet ont intégré la définition de la dépression atypique. Le résultat des travaux du groupe Columbia est la définition des caractéristiques atypiques des épisodes dépressifs majeurs ou du trouble dysthymique dans le DSM (Figure I-1).

Les caractéristiques atypiques de la dépression selon le groupe Columbia

- Spécificateur pour un épisode dépressif ou un épisode dysthymique.
- Un critère indispensable : la conservation de la réactivité de l'humeur.
- L'intégration de symptômes végétatifs inversés : augmentation de la durée du sommeil et de l'appétit
- L'intégration de la sensibilité au rejet comprise auparavant dans la définition de la dysphorie hystéroïde
- La transformation de l'asthénie de West et Dally en sensation de membres en plomb

I. 3. Epidémiologie

I. 3. 1. Prévalence et caractéristiques sociodémographiques de la dépression atypique

Les plus récentes études épidémiologiques nous apprennent qu'au cours de sa vie, un Américain aurait une probabilité égale à 19% de développer un épisode dépressif majeur (prévalence vie entière)[25].

Selon les études, 15 à 40% des patients souffrant de trouble dépressif majeur ou de dysthymie répondent aux critères de spécification « caractéristiques atypiques » [26-37] (Tableau I-4). Selon F.M. Quitkin, cette prévalence pourrait être largement sous-estimée[14], les auteurs extérieurs au groupe Columbia ayant défini la présence de caractéristiques atypiques dans leurs études sans se baser sur la présence exhaustive de tous les critères requis dans le DSM-IV pour établir le diagnostic (Tableau I-5). En effet, la sensibilité au rejet était le critère le plus souvent négligé bien qu'elle semble être un signe clinique fortement associé à la présence des autres critères d'atypicité [38]. De plus, la prévalence des caractéristiques atypiques associées à la dépression serait plus importante dans les études portant sur des échantillons de patients ambulatoires plutôt qu'hospitalisés [33].

L'estimation de la prévalence de la dépression atypique la plus récente dans la population américaine a été faite à partir de l'analyse des données issues de la cohorte NESARC (pour National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions). Il s'agit d'un échantillon de 43000 individus représentatifs de la population des Etats-Unis. La prévalence vie-entière d'un épisode dépressif majeur avec caractéristiques atypiques était de 10,23%, alors que les épisodes sans caractéristique atypique représentaient 6,31%. La définition de la dépression atypique était cependant simplifiée, un seul critère parmi l'hyperphagie ou l'hypersomnie étant suffisant [39]. La dépression atypique était plus fréquente chez les femmes, ce qui avait été auparavant observé par d'autres auteurs [29, 40, 41].

Auteurs	Taille de l'échantillon	Prévalence (en %)
Alpert 1997	243	28.4
Angst 2002	4547	24
Asnis 1995	99	26
Benazzi 1999	203	31
Derecho 1996	21	33.3
Horwath 1992	662	15.7
Kendler 1996	1029	26.9
Levitan 1997	8116	17.2
Lonquist 1994	209	25.4
Mezzich 1987	3455	3.6
Nierenberg 1998	396	42
Robertson 1996	109	29
Robinson 1985	169	30.3
Sullivan 1998	2836	36.6
Sotsky 1999	119	25.2
Thase 1991	211	16
Zisook 1993	175	36

TABLEAU I-4 RESUME DES ETUDES OU ONT ETE RAPPORTES DES TAUX DE PREVALENCE DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'EPISODES DEPRESSIFS MAJEURS. ADAPTE DE QUITKIN 2002.

Auteurs	Critères de dépression atypique	Prévalence (en %)
Horwath 1992	Hypersomnie, hyperphagie	15.7
Levitan 1997	Hypersomnie, hyperphagie	27.2
Kendler 1996	Hypersomnie, hyperphagie	26.9
Sullivan 1998	Hypersomnie, hyperphagie, agitation psychomotrice	36.6
Asnis 1995	Hypersomnie, hyperphagie, membres en plomb, sensibilité au rejet	29
Robertson 1996	Hypersomnie, hyperphagie, membres en plomb, sensibilité au rejet	29
Zisook 1993	Hypersomnie, hyperphagie, fatigue	36
Angst 2002	Hypersomnie, hyperphagie	24

TABLEAU I-5 PREVALENCE DE LA DEPRESSION ATYPIQUE EN FONCTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES UTILISES. D'APRES QUITKIN 2002.

I. 3. 2. Âge de survenue et profil évolutif de la dépression atypique

Les travaux de l'équipe de l'Université de Columbia, chargé de la rédaction du chapitre « troubles de l'humeur » du DSM-IV, rapportaient un âge de début du trouble dépressif avec caractéristiques atypiques plus précoce que pour celui avec caractéristiques mélancoliques[42]. De même, la prévalence de la dépression avec caractéristiques atypiques entre 18 et 29 ans était supérieure à celle de la dépression mélancolique [39].

L'évolution vers un trouble dépressif majeur chronique était plus fréquente dans les épisodes dépressifs atypiques par rapport aux épisodes dépressifs mélancoliques [43, 44]. On peut souligner ici la robustesse de ces résultats, la réplication de ces travaux par des groupes différents [29, 45-48], mais aussi portant sur de plus grandes cohortes[41, 49, 50] ayant amené les mêmes conclusions (Tableau I-6).

Auteurs	Âge de survenue (années)	Chronicité
Stewart 1993		
Dépression atypique	17 +/- 27	227 +/- 215 mois
Mélancolie	32 +/- 17	46 +/- 102 mois
Posternak 2002		
Dépression atypique	23 +/- 12	349 +/- 726 semaines
Dépression non-atypique	27 +/- 14	205 +/- 414 semaines
Perugi 1998		
Dépression atypique	23 +/- 8	13 +/- 16 mois
Pas de groupe de comparaison		
Angst 2002		
Dépression atypique	12.4	136/365 jours
Dépression autre	15.1	95/365 jours

TABLEAU I-6 ÂGE DE SURVENUE DES TROUBLES ET CHRONICITE DE LA DEPRESSION ATYPIQUE. D'APRES STEWART 2007.

Plusieurs équipes ont utilisé des études épidémiologiques pour observer les caractéristiques des récurrences dépressives après un épisode de dépression atypique. Une publication de 1996 d'A.A. Nierenberg rapportait l'étude d'un échantillon de 32 patients en rémission d'un épisode dépressif majeur, avec ou sans caractéristiques atypiques [51]. Lors des rechutes ou des récurrences dépressives, 76% présentaient des symptômes neurovégétatifs similaires à leur premier épisode. Ces travaux ont été répliqués par M.B. Kendler et collaborateurs, qui rapportaient des symptômes neurovégétatifs similaires au premier épisode dans 73% des cas [50]. J. Angst et

collaborateurs ont souhaité comparer les patients ayant souffert d'un premier épisode dépressif avec ou sans caractéristiques atypiques, en utilisant les critères du DSM-IV. Ils rapportaient que la première récurrence dépressive s'accompagnait de caractéristiques atypiques dans 65% des cas quand le premier épisode avait été une dépression atypique, et 25% des cas quand les caractéristiques atypiques n'avaient pas été présentes lors du premier épisode [41, 52].

I. 3. 3. Comorbidités et complications

La dépression atypique se caractérise par son association fréquente à d'autres troubles psychiatriques [45, 49, 52-54] (Figure I-3).

Ainsi, la dépression atypique serait associée de façon plus importante que la dépression non atypique à plusieurs troubles anxieux [41, 47], avec notamment un risque d'association avec le trouble anxieux généralisé et la phobie sociale multiplié par deux [41, 47]. Aussi, une forte prévalence de la phobie sociale en population souffrant de dépression atypique a été retrouvée par V. Agosti et J.W. Stewart (20%) [55], de même que par J.E. Alpert et collaborateurs (26%) [26], ainsi que G. Perugi et collaborateurs (15%) [46].

De plus, la dépression atypique a été retrouvée plus fréquemment associée que la dépression sans caractéristiques atypiques à des troubles du comportement alimentaire tels que le *binge eating disorder* (27% contre 10%, respectivement) et la boulimie (10% contre 1,5%, respectivement) [41, 47]. Dans l'étude de M.A. Posternak et M. Zimmerman la boulimie était deux fois plus fréquente chez les patients souffrant de dépression avec caractéristiques atypiques que chez les patients sans caractéristiques atypiques, mais cette différence n'était pas significative [45].

Les études épidémiologiques ont également lié la dépression atypique à un plus grand taux de tentatives de suicide que les dépressions non atypiques (respectivement 35% contre 20% pour Angst et al 2002 [41]). Des données similaires sont retrouvées dans la cohorte NESARC (13% contre 8%) [39].

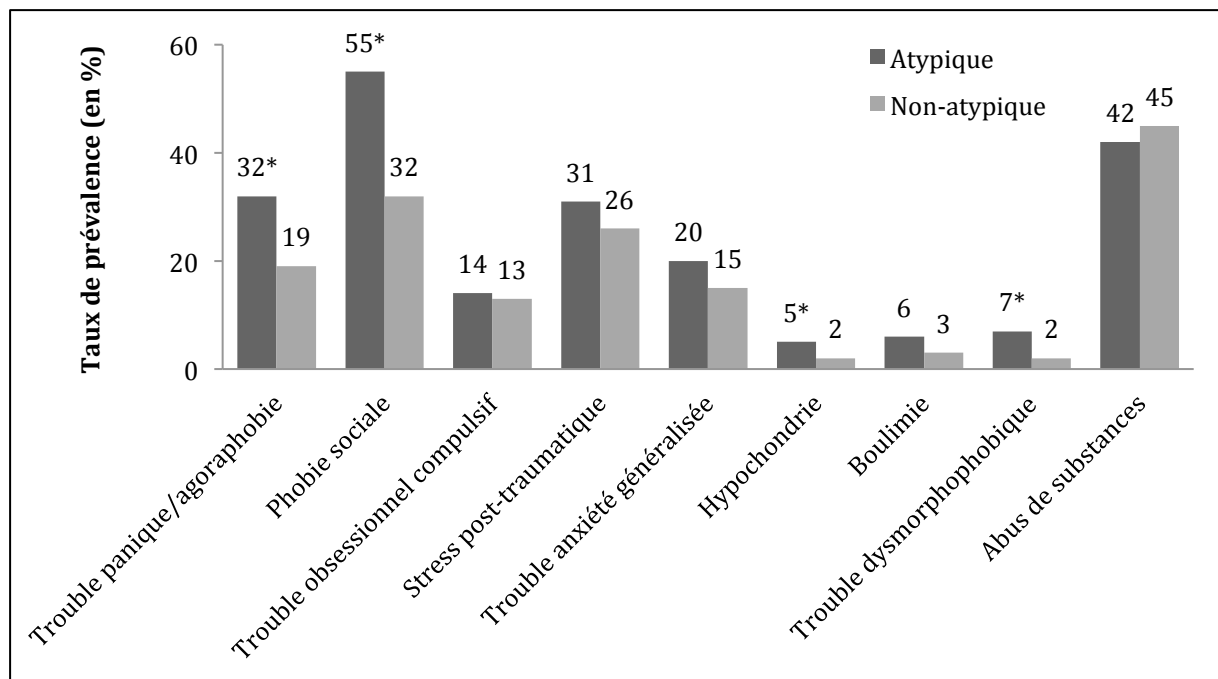


FIGURE I-3 TAUX DE PREVALENCE VIE-ENTIERE DES COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PATIENTS DEPRIMES AVEC ET SANS CARACTERISTIQUES ATYPIQUES. ADAPTE DE THASE 2007, A PARTIR DES DONNEES DE POSTERNAK 2002. * : $p < 0.05$.

I. 3. 4. L'association de la dépression atypique à des antécédents traumatiques

L'association entre événement traumatique précoce et dépression est une donnée scientifique déjà bien établie, comme en témoignent les nombreuses revues de la littérature sur le sujet [56, 57]. Bien qu'une étude isolée avait permis à ses auteurs de retrouver un risque plus élevé de développer une dépression endogène (c'est-à-dire avec caractéristiques mélancoliques) en cas d'antécédents traumatiques chez les sujets concernés[58], un plus grand nombre d'études concluaient à l'inverse à une association en faveur de la dépression non-endogène [49, 59-61].

Plusieurs auteurs ont mis en évidence des caractéristiques communes entre le stress post-traumatique et la dépression atypique. Les symptômes neurovégétatifs dits « inversés », propres à la dépression avec caractéristiques atypiques étaient fréquemment retrouvés chez des sujets déprimés ayant subi des violences dans l'enfance [49, 61]. De plus le stress post-traumatique, comme la dépression atypique, serait associé à un plus grand risque de chronicisation du trouble dépressif majeur [62].

Une étude rétrospective américaine portant sur une cohorte de 300 patients souffrant de dépression a été conduite par Amy Withers et collègues de l'Université de Columbia [63]. Les auteurs visaient à mettre en évidence une association statistique entre antécédent d'événement traumatique et survenue d'un épisode dépressif majeur avec caractéristiques atypiques. Par rapport aux patients souffrant de dépression non atypique, ceux qui souffraient de dépression atypique étaient significativement plus nombreux à avoir un événement traumatique dans leurs antécédents (27% contre 14% [63]) (Tableau I-7).

Sexe	Dépression atypique			Dépression non-atypique			Statistique
	Total	Événement traumatique	%	Total	Événement traumatique	%	
Masculin	26	13	50.0	97	24	24.7	P=.013
Féminin	69	37	53.6	98	36	36.7	P=.030

TABLEAU I-7 PRESENCE D'UN EVENEMENT TRAUMATIQUE AU COURS DE LA VIE, EN FONCTION DU SOUS-TYPE DEPRESSIF ET DU SEXE. ADAPTE D'AMY WITHERS 2013.

Les auteurs ont également rapporté une survenue plus fréquente d'événements traumatiques après le premier épisode dépressif atypique (29% contre 16% après un premier épisode dépressif mélancolique). Les auteurs expliquaient ces résultats par la présence plus fréquente de relations interpersonnelles plus chaotiques et de styles d'attachements ambivalents chez les patients souffrant de dépression atypique. Il faut cependant signaler la faiblesse de cette hypothèse au vu de l'absence d'association statistique retrouvée par les auteurs entre la sensibilité au rejet, facteur-trait caractéristique des patients souffrant de dépression atypique, et la présence d'un éventuel événement traumatique avant ou après le premier épisode dépressif.

I. 4. Spécificités biologiques de la dépression atypique

Afin de défendre la validité du concept de dépression atypique, un axe majeur d'études a été la recherche de spécificités biologiques. Les données biologiques au sujet de la dépression atypique s'articulent autour de quatre domaines : la mesure des altérations de l'activité de l'axe corticotrope, la recherche d'une différence génotypique, l'étude de la neurotransmission sérotoninergique et les explorations neurofonctionnelles. La plupart des études fournissent des données permettant de différencier la dépression atypique de la dépression mélancolique.

I. 4. 1. Mesure des altérations de l'activité de l'axe corticotrope

I. 4. 1. 1. Altérations fonctionnelles de l'axe corticotrope dans la dépression

L'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, autrement appelé axe corticotrope, est un système physiologique neuroendocrinien responsable de la réponse physiologique au stress (Figure I-4). Dans l'hypothalamus la corticolibérine (corticotropin-releasing factor, ou CRF) est sécrétée par le noyau paraventriculaire, situé le long du troisième ventricule, pour être libérée dans le système porte hypophysaire. Le CRF stimule au niveau des cellules corticotropes de l'adénohypophyse la sécrétion d'adrénocorticotrophine (en anglais adrenocorticotrop hormone, ou ACTH).

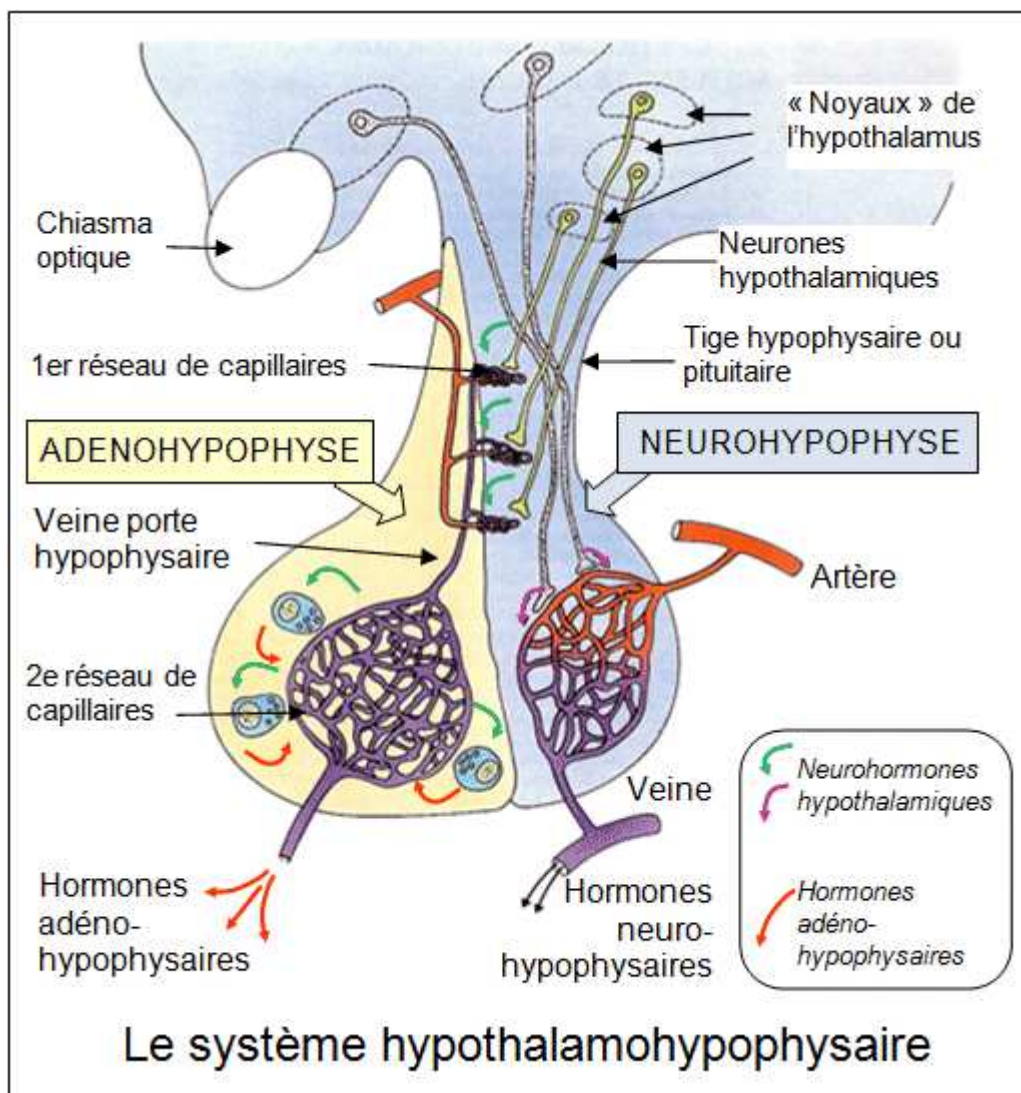


FIGURE I-4 ANATOMIE DU SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE[64].

L'ACTH stimule la sécrétion de cortisol dans les glandes surrénales. Le cortisol exerce ensuite un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure, et inhibe la sécrétion de CRF et d'ACTH [65, 66].

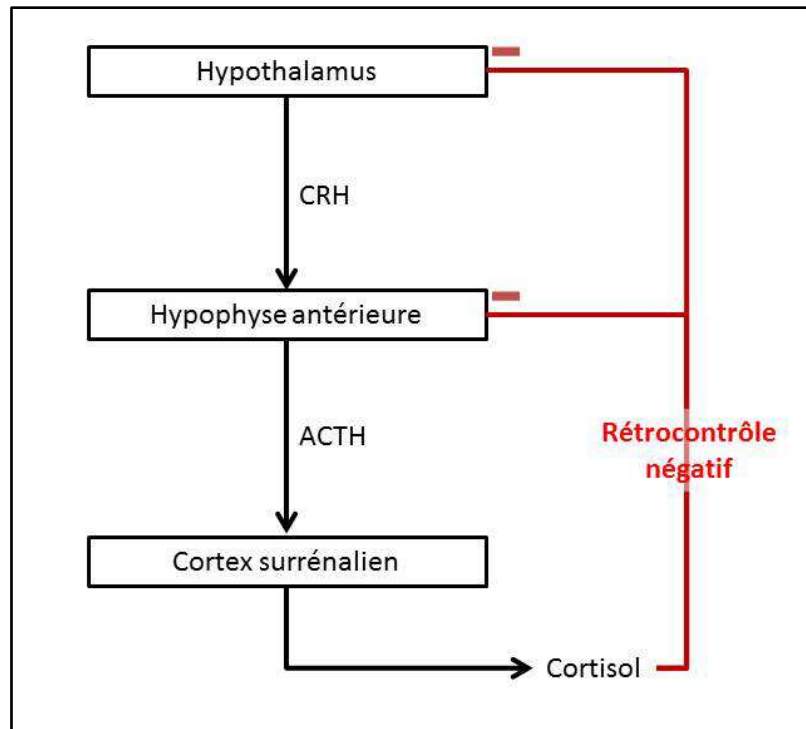


FIGURE I-5 SCHEMA FONCTIONNEL DE L'AXE CORTICOTROPE.

L'activité de l'axe corticotrope peut être étudiée par des dosages plasmatiques ou urinaires des hormones, ou par des tests dynamiques. Ces derniers mesurent l'activité de l'axe corticotrope en réponse à l'administration d'une substance qui peut la stimuler ou l'inhiber.

Deux tests dynamiques sont utilisés pour étudier l'activité de l'axe corticotrope chez les patients déprimés: le test de stimulation au CRF, et le test de freinage à la dexaméthasone. Le test de stimulation au CRF consiste en l'injection intraveineuse de CRF. Chez des sujets sains cela entraîne une stimulation de la sécrétion d'ACTH et de cortisol. Le test de freinage à la dexaméthasone consiste en l'administration d'un stéroïde de synthèse similaire au cortisol, la dexaméthasone, qui a le même effet inhibiteur de la sécrétion de CRF et d'ACTH que le cortisol. Chez les sujets sains le test de

freinage à la dexaméthasone entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol, visible par une diminution de sa concentration plasmatique ou urinaire.

Les concentrations plasmatiques de CRF et d'ACTH sont augmentées chez les sujets déprimés, de même que les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol [66, 67].

Chez des sujets déprimés le test de stimulation au CRF provoque une augmentation de la sécrétion d'ACTH inférieure aux sujets contrôles [68], du fait d'une désensibilisation hypophysaire des récepteurs au CRF [69], comme cela a été retrouvé beaucoup plus tard par Holsboer. À l'aide d'analyses anatomo-pathologiques post-mortem de cellules corticotropes hypophysaires de sujets déprimés, ce dernier retrouvait en effet un nombre de récepteurs au CRF abaissé. La cause en serait l'hypersécrétion de CRF par l'hypothalamus chez les sujets déprimés [69].

Concernant les résultats de tests de freinage à la dexaméthasone réalisés chez des sujets déprimés, il n'est pas retrouvé, contrairement à l'effet produit chez les sujets sains, de diminution de la sécrétion de cortisol, suggérant une perte de sensibilité au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes de l'axe corticotrope chez ces patients [70]. Cette résistance au rétrocontrôle négatif serait proportionnelle à la sévérité de la dépression[66], du fait d'une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes.

Ces résultats indiquent une hyperactivité de l'axe corticotrope dans la dépression, mais les études précitées n'avaient pas pour objectif de différencier les dépressions atypiques des autres sous-types dépressifs.

I. 4. 1. 2.

Spécificités de l'altération fonctionnelle de l'axe corticotrope de la dépression atypique

Des différences qualitatives d'altération de l'axe corticotrope spécifiques à la dépression atypique ont été évoquées, dans une tentative de séparation étiopathogénique de cette entité nosographique avec la dépression mélancolique.

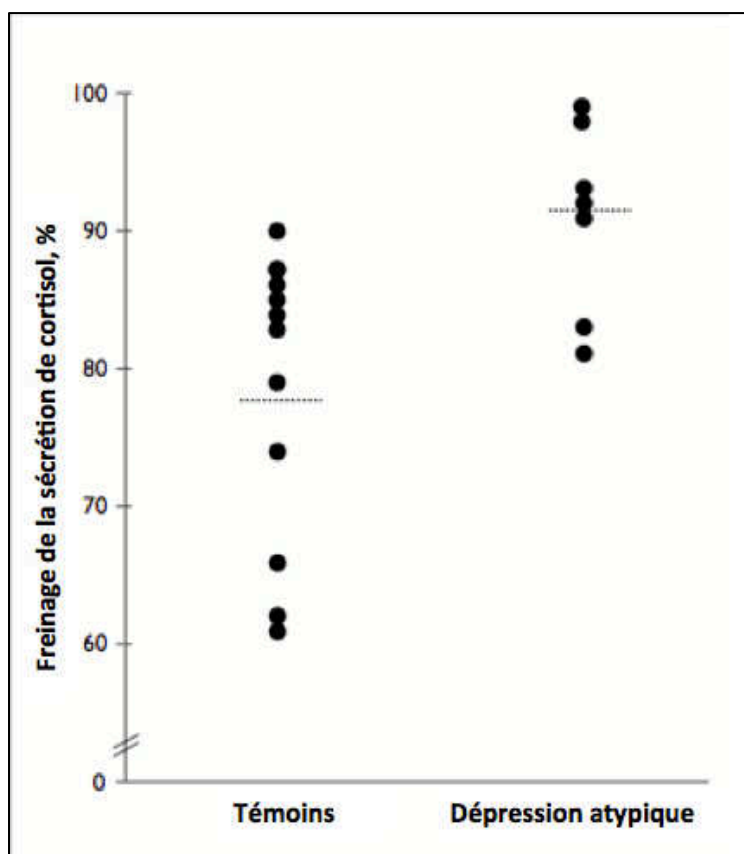


FIGURE I-6 POURCENTAGE DE FREINAGE DE LA SECRETION DE CORTISOL A 8 HEURES DU MATIN APRES L'INJECTION A 11 HEURES DU SOIR DE 0,5MG DE DEXAMETHASONE, CHEZ 8 SUJETS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE ET 11 SUJETS TEMOINS, D'APRES LEVITAN 2002

Tout d'abord, les travaux de P.W. Gold et G.P. Chrousos[71] laissaient supposer l'hypothèse d'une hypoactivité de l'axe corticotrope dans la dépression atypique, au vu de leurs résultats expérimentaux, qui retrouvaient chez ces patients des concentrations plasmatiques de CRF inférieures à celle de sujets sains.

Chez les sujets souffrant de dépression atypique, le test de stimulation au CRF entraînerait une augmentation plus importante de la sécrétion d'ACTH en comparaison

aux sujets sains [72]. La mesure des réponses de l'axe corticotrope à un test de freinage à la dexaméthasone a montré une diminution plus importante, mais non significative, de la sécrétion de cortisol dans la dépression atypique en comparaison à des sujets sains [73] (Figure I-6) . Autrement dit, la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes pourrait, au vu de ces données, être augmentée dans la dépression atypique par rapport à celle de sujets sains, et a plus forte raison par rapport à celle des sujets souffrant de dépression mélancolique.

Il n'y pas eu à ce jour de publication de résultats complets d'une comparaison des concentrations de cortisol entre un groupe de sujets sains et un groupe de sujets souffrant de dépression atypique. On ne trouve dans la littérature que des données d'un niveau de preuve très faible. Un article d'I. Antonijevic paru en 2008, comparant les dépressions atypique et mélancolique, a fait cependant référence à des données non publiées, rapportant des niveaux de cortisolémie similaires entre les déprimés avec caractéristiques atypiques et les sujets sains [74]. Dans leur publication de 2002, P.W. Gold et G.P. Chrousos ont évoqué également une normalité de la cortisolémie tout au long du cycle nyctéméral, mais ne livrent pas de résultat précis [71].

Les concentrations d'ACTH au cours de la journée ont été comparées entre des patientes souffrant de dépressions mélancolique ou atypique [75]. Les patientes souffrant de dépression atypique avaient des concentrations nyctémérales d'ACTH similaires aux sujets sains, alors qu'elles étaient diminuées chez les patientes souffrant d'un épisode dépressif mélancolique.

Ainsi, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à une diminution de l'activité de l'axe corticotrope dans la dépression atypique, mais plutôt à l'absence d'hyperactivité. Ces résultats s'opposent à ce qui est observé dans la dépression mélancolique et permettent de différencier biologiquement ces deux entités (Tableau I-8).

Groupe test	Groupe témoin	Taille de l'échantillon	Mesure de l'activité de l'axe corticotrope	Résultats	Commentaires	
Young (2001)	Dépressions mélancoliques et atypiques	Sujets sains	N = 25 (déprimés) N = 25 (témoins)	Cortisol et ACTH plasmatiques toutes les 10 minutes pendant 24 heures	Concentrations de cortisol similaires entre les groupes dépression atypique et contrôle ; concentrations de cortisol plus élevées dans le groupe dépression mélancolique	Suggère une sécrétion de cortisol normale dans la dépression atypique
Gold et Chrousos (2002)	Dépression atypique	Sujets sains	N = 4	Cortisol plasmatique toutes les 3 minutes pendant 24 heures	Aucune différence entre le groupe dépression atypique et le groupe contrôle	Données non publiées, mentionnées dans une revue de la littérature[76]
Levitan (2002)	Dépression atypique (DA)	Sujets sains	N = 8 (DA) N = 11 (témoins)	Test de freinage à la dexaméthasone (DXM)	Freinage de la sécrétion de cortisol chez 91% des sujets déprimés, contre 78% des sujets sains	0,5mg de DXM utilisés (dose standard d'1mg) ; résultats non significatifs
O'Keane (2005)	Dépression chronique avec des caractéristiques atypiques	Sujets sains	N = 11 (déprimés) N = 15 (témoins)	Test de stimulation au CRF	Stimulation de la sécrétion d'ACTH supérieure chez les sujets déprimés	Suggère une réduction de la sécrétion de CRF chez les sujets souffrant de dépression chronique

TABLEAU I-8 ETUDES DE L'ACTIVITE DE L'AXE CORTICOTROPE DANS LA DEPRESSION ATYPIQUE, D'APRES O'KEANE 2012[77]

I. 4. 2. La recherche d'une différence génotypique

Dans une publication de 1996, M.B. Kendler et collaborateurs ont rapporté l'étude prospective d'une cohorte de 1000 paires de jumeaux de sexe féminin, dont le but était d'évaluer l'héritabilité de troubles psychiatriques [50]. La dépression atypique n'était pas évaluée par la recherche des critères du DSM-IV, cependant les auteurs rapportaient qu'une analyse des corrélations entre des symptômes dépressifs avait mis en évidence quatre sous-types dépressifs. M.B Kendler a alors considéré qu'un sous-type où l'hyperphagie et l'hypermétrie étaient présentes correspondait à la dépression

atypique. M.B. Kendler rapportait que lorsque des jumeaux monozygotes avaient souffert d'une dépression, il était plus fréquent que ces dépressions aient toutes deux, ou aucune, répondu aux critères définissant le sous-groupe « atypique », plutôt que seul un jumeau ait souffert d'une telle dépression. Pour l'auteur ces résultats suggéraient une vulnérabilité génétique dans la dépression atypique.

Une équipe de l'université de Vienne, dirigée par M. Willeit a étudié le polymorphisme du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine chez des sujets souffrant d'un épisode dépressif, atypique ou mélancolique, au cours d'un trouble affectif saisonnier (un trouble caractérisé par l'alternance d'épisodes dépressifs en automne ou en hiver et de normothymie ou d'épisodes d'hypomanie en printemps et en été[3, 78])[79]. Le transporteur de la sérotonine (5-HTT) est un transporteur membranaire responsable de la recapture depuis l'espace synaptique de la sérotonine vers le neurone pré-synaptique. Le polymorphisme dans la région promotrice du gène codant pour la 5-HTT étudié par M. Willeit est constitué de deux allèles bases (respectivement nommés allèles « l » et « s »), se différenciant par l'insertion ou la délétion de 44 paires de [80]. Le phénotype associé à l'allèle « s » se caractérise par une diminution du nombre de transporteurs de la sérotonine. Parmi les sujets déprimés, ceux souffrant de dépression atypique étaient le plus souvent porteurs de l'allèle « s », monozygotes ou hétérozygotes, alors que l'allèle « l » était plus fréquent chez les sujets souffrant d'un épisode dépressif avec caractéristiques mélancoliques [79] (Tableau I-9). Pour les auteurs ces résultats montraient que, sans qu'on puisse établir un lien de causalité, le polymorphisme du gène codant pour le 5-HTT et ainsi la modulation de la transmission sérotoninergique étaient impliqués dans l'expression de sous-types dépressifs différents. Les porteurs monozygotes de l'allèle « s » avaient déjà fait l'objet de publications montrant une corrélation avec la présence de symptômes anxieux[81] et une augmentation du risque suicidaire [82]. L'étude de M. Willeit et collaborateurs portait cependant sur des patients souffrant de dépression atypique au cours d'un trouble affectif saisonnier, limitant ainsi la généralisation de ces résultats.

	l / l	l / s	s / s	Fréquence de l'allèle « l »	Fréquence de l'allèle « s »
Dépression mélancolique (n=34)	19 (55.9%)	11 (32.4%)	4 (11.8%)	72.1%	27.9%
Dépression atypique (n=104)	25 (24.0%)	60 (57.7%)	19 (18.3%)	52.9%	47.1%

TABLEAU I-9 DISTRIBUTION DU GENOTYPE DE LA REGION POLYMORPHIQUE PROMOTRICE DE LA TRANSCRIPTION DU GENE DU TRANSPORTEUR DE LA SEROTONINE ET FREQUENCE DES ALLELES, EN FONCTION DU SOUS-TYPE D'EPISODE DEPRESSIF, AU COURS D'UN TROUBLE AFFECTIF SAISONNIER. D'APRES WILLEIT 2003.

I. 4. 3. L'étude de la neurotransmission sérotoninergique

Pour W. Willeit et collaborateurs, la plus forte prévalence de l'allèle « s » du promoteur du gène transporteur de la sérotonine chez les sujets souffrant de dépression atypique n'était pas pu être relié à une différence phénotypique sur la transmission sérotoninergique [83, 84]. L'objectif de cette équipe était de quantifier par des techniques d'imagerie à haute résolution le transporteur de la sérotonine dans les différents sous-types dépressifs. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication en 2006 par S. Letho et collaborateurs qui ont mesuré la densité des transporteurs sérotoninergiques présynaptiques en utilisant une technique d'imagerie fonctionnelle, la tomographie par émission monophotonique (SPECT), et à l'aide d'un radioligand spécifique, le [¹²³I]-nor-β-CIT [85]. Si le nombre de transporteurs sérotoninergiques était significativement inférieur chez les patients souffrant de dépression par rapport aux sujets contrôles, aucune différence n'était en revanche retrouvée entre les différents sous-types dépressifs (Figure I-7). Cependant, les sujets dépressifs présentant des caractéristiques atypiques voyaient leur densité de transporteurs présynaptiques être inversement proportionnelle à la sévérité de la dépression (Figure I-8). S. Lehto et collaborateurs discutaient au vu de ces résultats un lien entre une dimension atypique de la dépression et la qualité de la neurotransmission sérotoninergique. L'association linéaire dans cette étude entre les transporteurs sérotoninergiques et les scores de sévérité de la dépression, ainsi que l'absence de différence entre les déprimés mélancoliques et atypiques, soutiennent une approche dimensionnelle plutôt que catégorielle de la dépression.

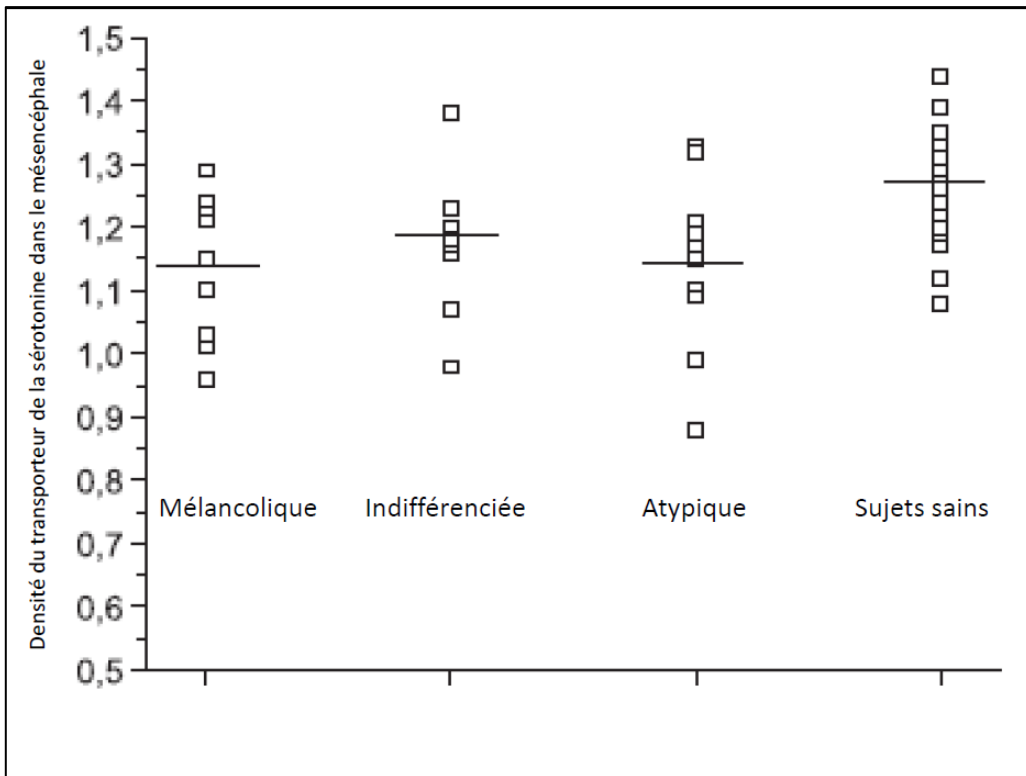


FIGURE I-7 DENSITE DU TRANSPORTEUR DE LA SEROTONINE DANS LE MESENCEPHALE EN FONCTION DU SOUS-TYPE DEPRESSIF ET COMPARE A DES SUJETS SAINS. D'APRES LEHTO 2006.

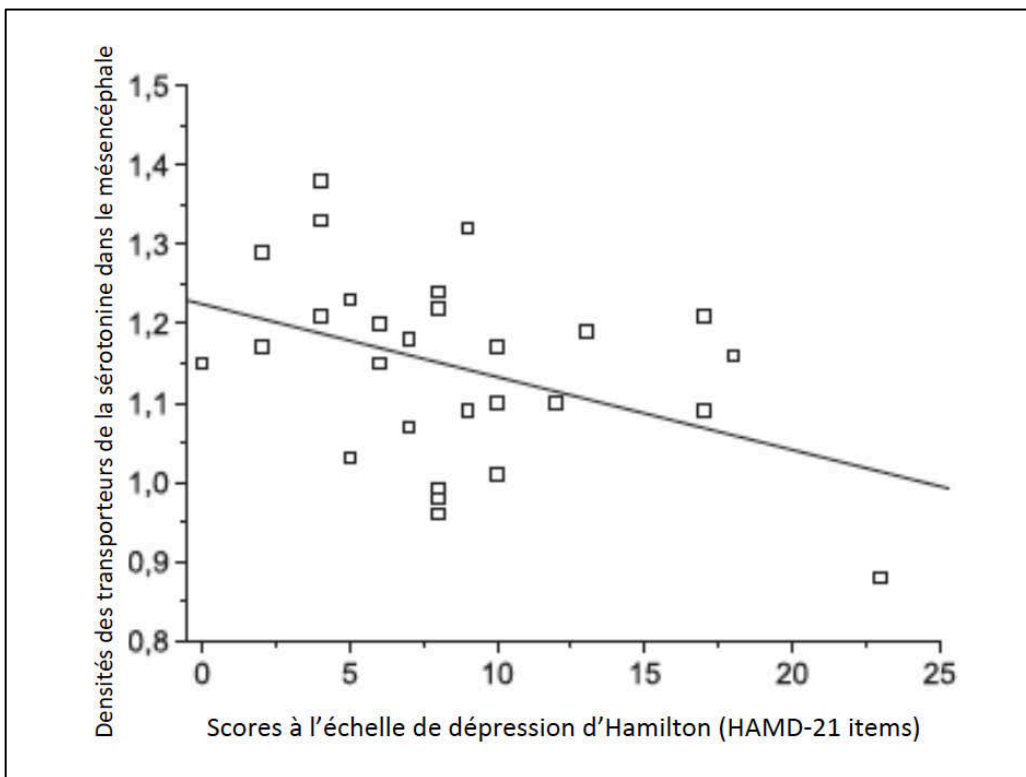


FIGURE I-8 CORRELATION ENTRE LE SCORE DE SEVERITE DE LA DEPRESSION ET LA DENSITE DES TRANSPORTEURS DE LA SEROTONINE DANS LE MESENCEPHALE CHEZ DES SUJETS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE, D'APRES LEHTO 2006.

S. Lehto et collaborateurs ont observé le même échantillon de patients après un an de psychothérapie de soutien, d'orientation psychodynamique. Ils rapportaient une augmentation de la densité des transporteurs de la sérotonine uniquement chez les patients souffrant de dépression atypique. Les taux de réponses cliniques à la psychothérapie étaient cependant équivalents dans les différents sous-types dépressifs [86]. S. Lehto a fait l'hypothèse qu'un mécanisme adaptatif encore inconnu serait responsable de l'augmentation de la transmission sérotoninergique chez les patients déprimés avec des caractéristiques atypiques, et influencerait l'amélioration de l'humeur au cours de la psychothérapie.

I. 4. 4. Les explorations neurofonctionnelles

Au cours de leur recherche de marqueurs biologiques de la distinction des sous-types dépressifs, les collaborateurs du groupe Columbia se sont intéressés à la mesure d'une asymétrie hémisphérique de l'activité cérébrale par l'analyse de la perception de stimuli visuels ou auditifs entre les hémisphères cérébraux [87]. G. Bruder et collaborateurs ont d'abord utilisé un test d'écoute dichotique (qui consiste à placer un participant en situation d'écoute au moyen d'un casque stéréo dans lequel sont diffusés des signaux sonores de tonalité différente d'une oreille à l'autre) pour montrer une diminution de l'activité du lobe temporal droit chez les sujets souffrant d'épisodes dépressifs mélancoliques, qui était absente chez les sujets souffrant de dépression atypique [87-89].

G. Bruder et ses collaborateurs de l'université de Columbia ont utilisé le test des visages chimériques pour rechercher une anomalie de perception des stimuli visuels [90]. La tâche comportementale consiste à faire regarder par le sujet des photographies de visages chimériques, constitués par la juxtaposition d'une hémiface à valence affective positive, car souriante, à celle d'une hémiface à valence affective neutre. Sur une même page, l'un au-dessus de l'autre, sont présentés un visage ainsi créé et son image en miroir. Le participant perçoit donc deux visages, l'un présentant un demi-sourire sur l'hémiface droite, l'autre présentant un demi-sourire sur l'hémiface gauche ; la consigne remise au participant est de désigner le visage qu'il considère comme le plus souriant [91] (Figure I-9). Les sujets sains adultes et droitiers choisissent plus souvent le visage avec le demi-sourire dans le champ visuel gauche (demi-sourire sur l'hémiface

droite) [91](Levy 1983), ce qui est interprété comme une dominance de l'hémisphère cérébral droit dans le traitement de l'information au cours du test. Cette préférence pour l'hémi-champ spatial gauche est réduite chez les droitiers souffrant d'un épisode dépressif majeur [92]. De façon inattendue, G. Bruder a rapporté que les sujets souffrant de dépression atypique non seulement conservaient une préférence pour l'hémi-champ spatial gauche (et donc une dominance de l'hémisphère cérébral droit) à l'inverse des patients déprimés, mais qu'elle était de plus fréquemment retrouvée que chez les sujets sains (Figure I-10). Ce résultat était retrouvé que l'épisode dépressif atypique survienne au cours d'un trouble dépressif majeur ou d'un trouble dysthymique (Figure I-11), et qu'il soit associé ou non d'un trouble anxieux [90] (Figure I-12). G. Bruder et collaborateurs suggéraient l'hypothèse d'une hyperactivation de régions pariéto-temporales droites pour expliquer ces résultats. Dans leur conclusion les auteurs émettaient l'hypothèse qu'une hyperactivation de la région cérébrale pariéto-temporale droite pourrait être à l'origine d'un biais de perception des émotions qui pourrait participer à la manifestation d'une sensibilité au rejet chez les patients souffrant de dépression atypique. Enfin, au contraire des conclusions de S. Lehto sur l'intérêt d'une approche dimensionnelle de la dépression, les résultats de G. Bruder opposaient les dépressions mélancoliques et atypiques et étaient plus en faveur d'une approche catégorielle.

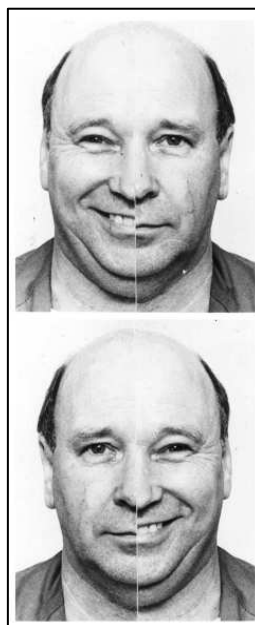


FIGURE I-9 EXEMPLE D'UN STIMULUS VISUEL D'UN TEST DES VISAGES CHIMERIQUES (D'APRES FAILLA 2003[93])

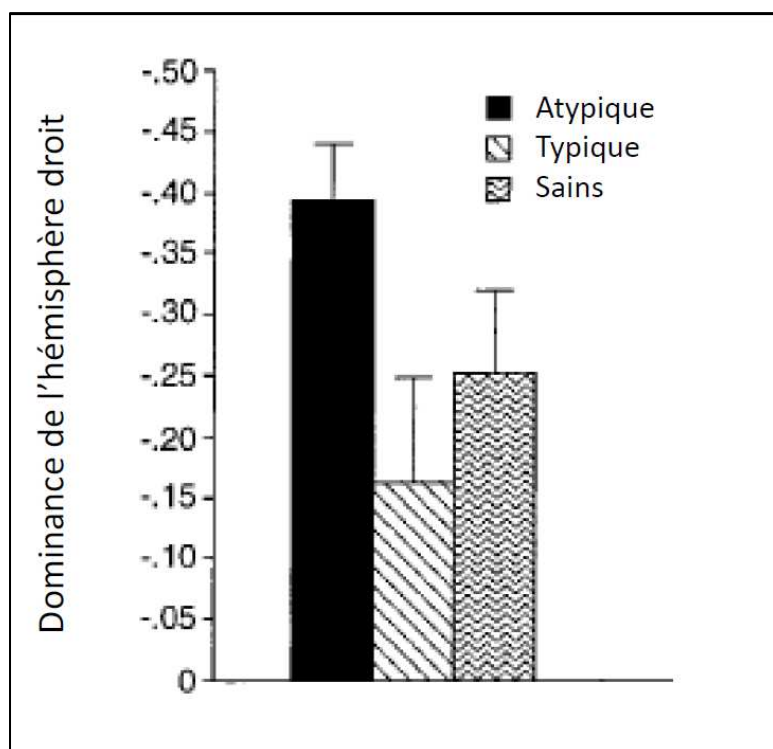


FIGURE I-10 MOYENNE DE LA DOMINANCE DE L'HEMISPHERE DROIT LORS DU TEST DES VISAGES CHIMERIQUES CHEZ 85 PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE, 44 PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION TYPIQUE, ET 55 SUJETS SAINS. D'APRES BRUDER 2002.

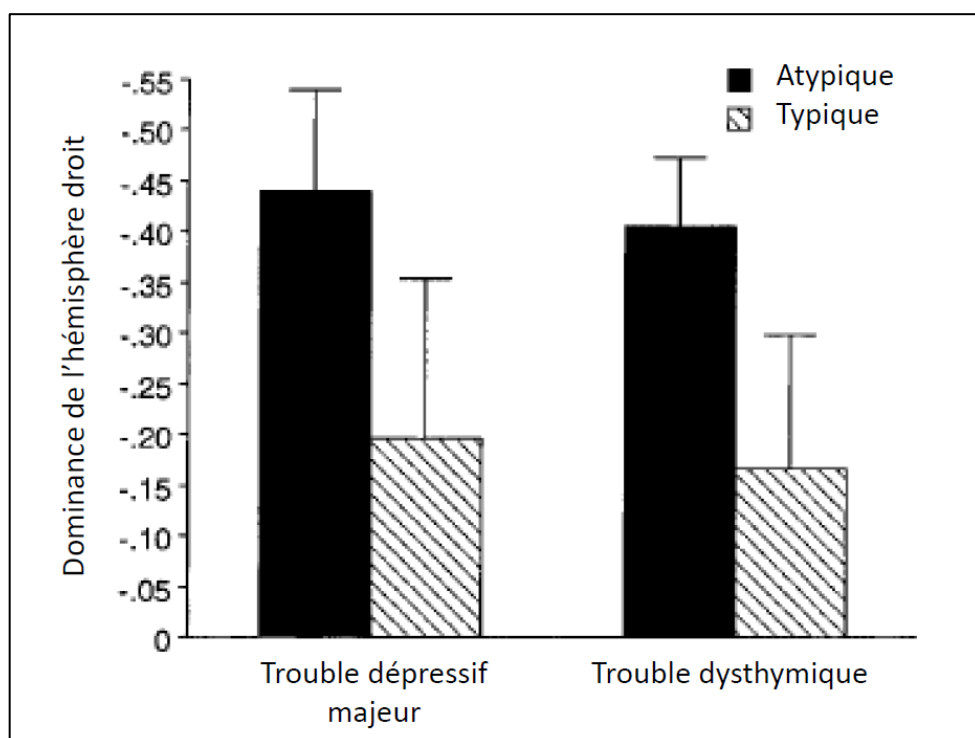


FIGURE I-11 MOYENNE DE LA DOMINANCE DE L'HEMISPHERE DROIT LORS DU TEST DES VISAGES CHIMERIQUES CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE ET NON ATYPIQUE AU COURS D'UN TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR (N=17 ET N=15 RESPECTIVEMENT) OU D'UN TROUBLE DYSTHYMIQUE (N=17 ET N=15 RESPECTIVEMENT). D'APRES BRUDER 2002.

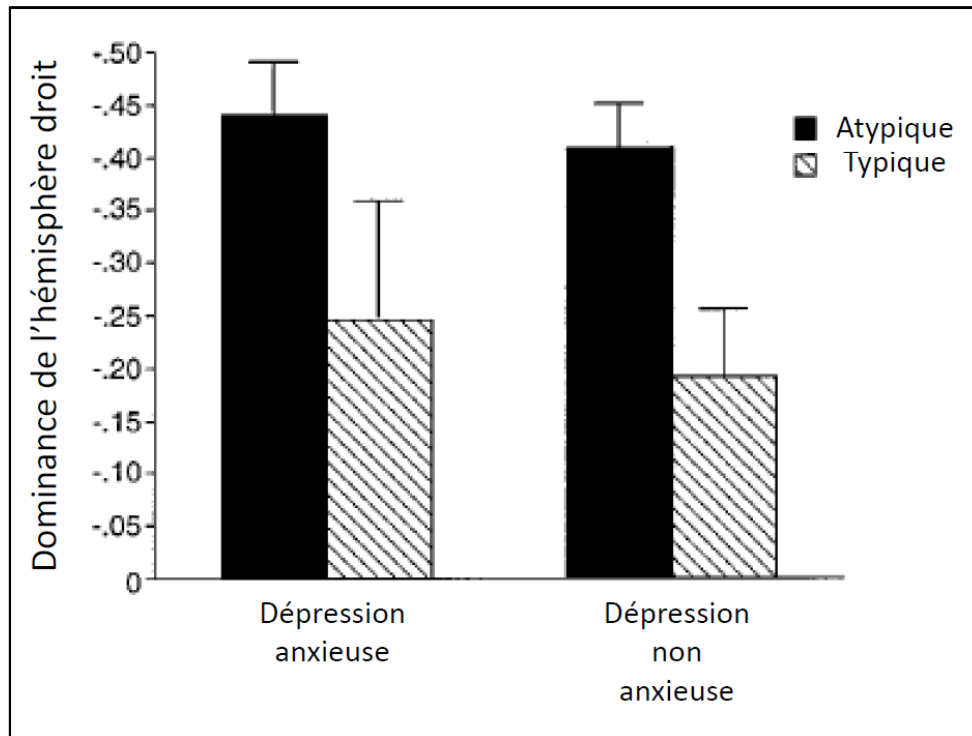


FIGURE I-12 MOYENNE DE LA DOMINANCE DE L'HEMISPHERE DROIT LORS DU TEST DES VISAGES CHIMERIQUES CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE (N=49) ET DE DEPRESSION NON-ATYPIQUE (N=22) AVEC UN TROUBLE ANXIEUX COMORBIDE ET DE PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE (N=115) ET DE DEPRESSION NON-ATYPIQUE (N=59) SANS TROUBLE ANXIEUX COMORBIDE. D'APRES BRUDER 2002.

K. Fountoulakis et collaborateurs se sont intéressés aux modifications neuro-fonctionnelles cérébrales de patients souffrant de dépression à caractéristiques atypiques ou mélancoliques, en utilisant l'imagerie par tomographie à émission monophotonique (SPECT), associé à l'administration d'hexa-méthyl-propylène-amine-oxime (HMPAO) [94]. L'HMPAO est une molécule de synthèse qui peut être marquée par le technétium ^{99m}Tc . Après injection intraveineuse, l'HMPAO se fixe dans le cerveau proportionnellement au débit sanguin cérébral. On peut ainsi mesurer le débit sanguin d'une région cérébrale avec la quantité d'HMPAO fixée. Les mesures de perfusion étaient ensuite analysées afin de comparer les patients souffrant de dépression mélancolique et atypique, ainsi que les sujets sains. Les résultats montraient que chez les patients déprimés, il y avait, par rapport aux sujets sains, une diminution d'activité cérébrale hémisphérique globale qui respectait les lobes frontaux. Les patients souffrant de dépression avec caractéristiques atypiques présentaient eux une hypoactivité pariétale et occipitale gauche, mais également par une hypoactivité hémisphérique globale moins importante. De plus, par rapport aux patients souffrant de

dépression mélancolique, les patients souffrant de dépression atypique présentaient une hyperactivité fronto-temporale (Tableau I-10).

K. Fountoulakis rappelait des travaux d'E.M. Reiman [95] qui avaient suggéré que l'hyperactivité des régions cérébrales temporo-occipitales pourraient être liées à la reconnaissance de stimuli menaçants ou désagréables. L'hyperactivité temporo-occipitale présente chez les patients souffrant de dépression mélancolique pourrait alors contribuer à la persistance de perception de stimuli négatifs. K. Fountoulakis formulait ensuite l'hypothèse que l'hypoactivité de ces régions chez les patients souffrant de dépression atypique pourrait être liée à la préservation de la réactivité de l'humeur à des événements positifs.

K. Fountoulakis formulait l'hypothèse qu'une diminution de l'activité des lobes pariétaux était au cœur de la dépression, et que les différences entre les sous-types dépressifs pouvaient s'expliquer par deux hypothèses:

1) la perturbation (augmentation ou diminution) de l'activité cérébrale débute dans les lobes pariétaux, pour ensuite atteindre les lobes frontaux et occipitaux ; ce modèle suggérerait que tous les sous-types dépressifs ont une origine commune, et sont les phases successives d'une seule maladie.

2) la diminution de l'activité des lobes pariétaux est secondaire aux affects dépressifs, ce qui expliquerait sa présence dans tous les sous-types. L'origine de la dépression mélancolique serait à rechercher dans la diminution de l'activité du lobe frontal gauche et de l'augmentation de l'activité du lobe occipital droit. L'origine de la dépression atypique serait liée à l'augmentation de l'activité frontale droite, rejoignant les résultats de G. Bruder précédemment décrits, et dans la diminution de l'activité des lobes occipitaux.

Enfin les patients souffrant de dépression à caractéristiques mélancoliques ne différaient pas des patients souffrant de dépression indifférenciée, ce qui renforçait l'hypothèse d'une distinction du type de dépression en fonction de la présence ou de l'absence de caractéristiques atypiques.

	M vs C	A vs C	A vs M
Tronc cérébral			
Frontal droit		↑	↑
Frontal gauche	↓		↑
Pariétal droit	↓	↓	
Pariétal gauche	↓	↓	
Temporal médial droit	↓		↑
Temporal médial gauche			↑
Temporal latéral droit	↓		↑
Temporal latéral gauche	↓		↑
Occipital droit			↓
Occipital gauche		↓	↓
Thalamus droit			
Thalamus gauche	↓	↓	
Pallidum droit			
Pallidum gauche	↓		
Noyau caudé droit	↓		
Noyau caudé gauche	↓		↑

TABLEAU I-10 PERFUSION DE DIFFERENTES REGIONS CEREBRALES EN FONCTION DU SOUS-TYPE DEPRESSIF ET COMPARE A DES SUJETS CONTROLES. M : DEPRESSION AVEC CARACTERISTIQUES MELANCOLIQUES ; A : DEPRESSION AVEC CARACTERISTIQUES ATYPIQUES ; C : SUJETS CONTROLES ; ↑ : SUPERIORITE SIGNIFICATIVE DU PREMIER ELEMENT SUR LE SECOND ; ↓ : INFERIORITE SIGNIFICATIVE DU PREMIER ELEMENT SUR LE SECOND. ADAPTE DE FOUNTOLAKIS 2004.

Marco Pagani et collaborateurs ont également comparé les débits sanguins des sujets souffrant de dépression avec et sans caractéristique atypique avec des sujets sains en utilisant l'imagerie cérébrale SPECT et une fixation par HMPAO marqué au ^{99m}Tc[96]. Les résultats de cette étude différaient de celle de K. Fountoulakis. Les patients souffrant de dépression ne présentait pas de diminution globale de l'activité des lobes pariétaux. En revanche les patients souffrant de dépression non-atypique présentaient une diminution de l'activité du lobe frontal et du cortex pariétal associatif droits (Figure I-13). M. Pagani rappelait que le cortex préfrontal dorso-latéral droit avait été impliqué par M. Liotti et H.S. Mayberg dans les interactions cognitives et émotionnelles dans la dépression [97]. Les patients souffrant de dépression atypique ne présentaient pas de perturbation de l'activité de cette région, M. Pagani suggérait qu'elle pourrait contribuer à la préservation de la réactivité de l'humeur.

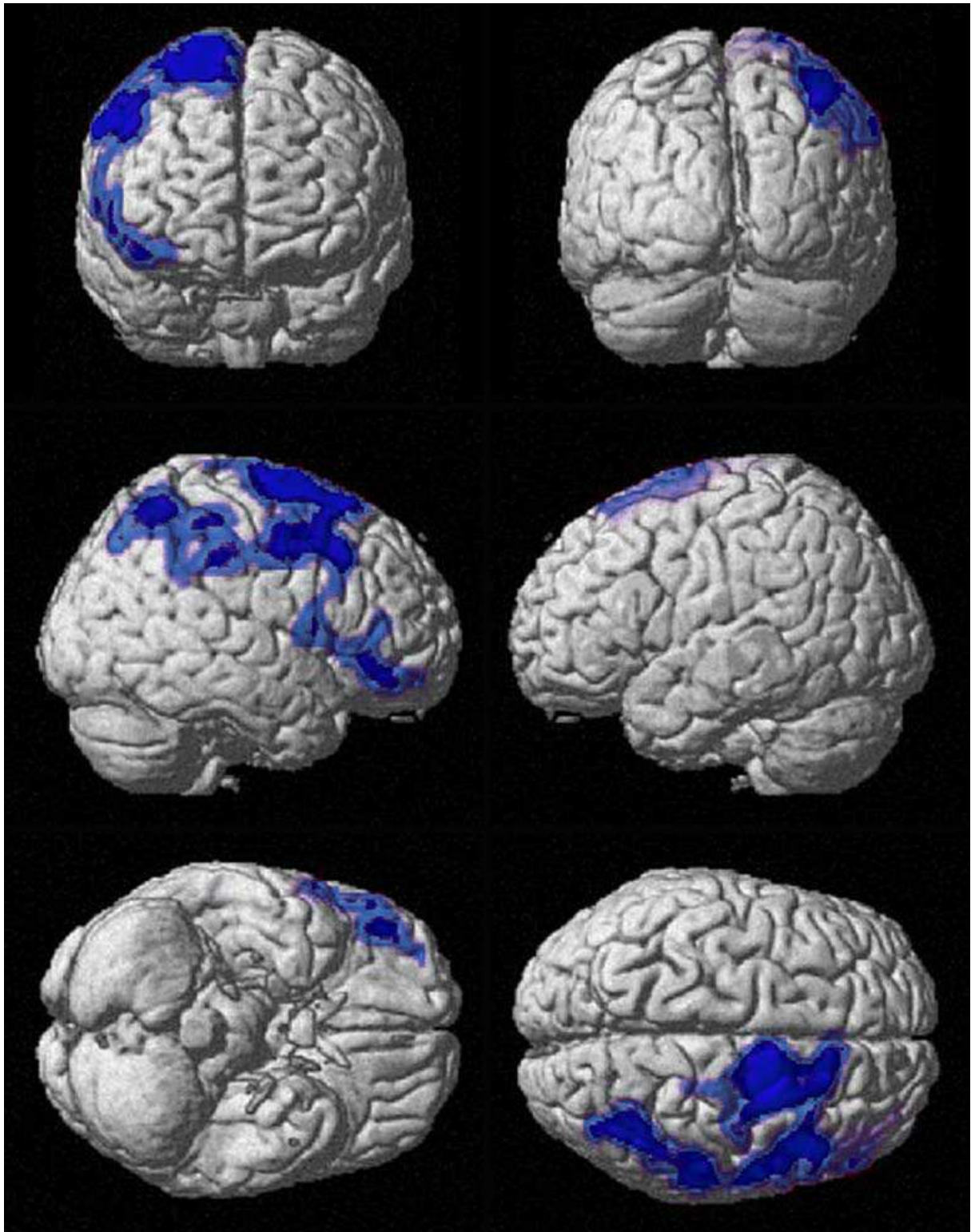


FIGURE I-13 IMAGE EN 3D A PARTIR DE VOXELS (PIXELS EN 3D), REFLETANT L'AUGMENTATION DE LA DISTRIBUTION DU TRACEUR (EN ROUGE) CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION NON-ATYPIQUE, COMPARES A DES SUJETS SAINS. D'APRES PAGANI 2007.

Les patients souffrant de dépression atypique, par rapport autres patients déprimés, présentaient une augmentation bilatérale de l'activité des cortex sensori-

moteurs et prémoteurs, du cortex frontal médian, du cortex associatif pariétal et du lobule pariétal inférieur (Figure I-14). M. Pagani suggérait que l'augmentation de l'activité des cortex sensori-moteurs pourrait être liée à la manifestation de lourdeur des membres chez les patients souffrant de dépression atypique. L'obtention de résultats différents de K. Fountoulakis pourrait d'après M. Pagani s'expliquer par des différences entre les caractéristiques des échantillons étudiées, notamment l'âge moyen, la distribution des genres et les profils de symptômes.

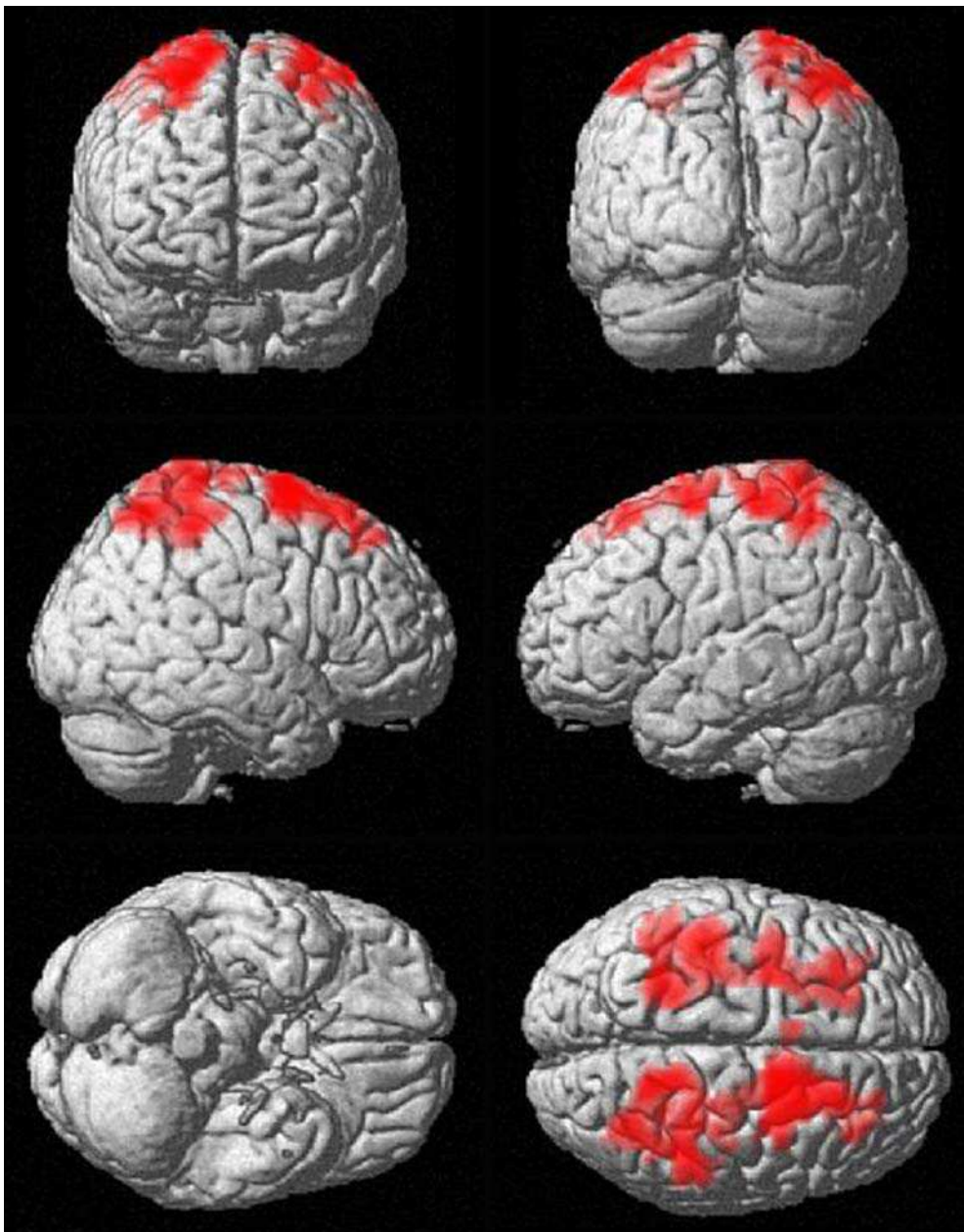


FIGURE I-14 IMAGE EN 3D A PARTIR DE VOXELS (PIXELS EN 3D), REFLETANT L'AUGMENTATION DE LA DISTRIBUTION DU TRACEUR (EN ROUGE) CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE, COMPARE A DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION NON-ATYPIQUE.

I. 5. L'évaluation psychométrique utilisée dans la dépression atypique

Différentes échelles peuvent être utilisées pour coter la gravité de la maladie dépressive à caractéristiques atypiques, l'amélioration globale et le retentissement sur le fonctionnement. Ces échelles peuvent être spécifiques ou non de la dépression atypique, ou être des indicateurs globaux du fonctionnement des patients.

I. 5. 1. Evaluations non spécifiques de la dépression

I. 5. 1. 1. Impressions Cliniques Globales (CGI)

Les impressions cliniques globales (CGI pour « *Clinical Global Impressions* ») ont été développées initialement aux Etats-Unis dans le cadre de recherches étudiant la schizophrénie et l'effet des neuroleptiques. Elles consistent en une hétéroévaluation comportant trois échelles globales utilisables dans tous les essais thérapeutiques.

La première partie de la CGI concerne la gravité de la maladie. Elle est cotée de 0 à 7 en sachant que la cotation 1 correspond à l'état normal du patient (0 correspond à l'absence de cotation). L'investigateur doit coter la gravité de la maladie en fonction de son expérience clinique totale avec le type de patient concerné.

La deuxième partie de la CGI concerne l'amélioration globale. Elle ne peut être cotée qu'à partir d'une deuxième évaluation du patient et l'investigateur doit évaluer l'amélioration en comparaison à l'état du patient à son admission. Cette impression comporte sept degrés quantifiés, la valeur zéro correspondant à une non-évaluation.

La troisième partie de la CGI concerne l'index thérapeutique et nécessite une cotation résumant à la fois l'effet thérapeutique et les effets secondaires. Cet index est présenté sous la forme d'un tableau à double entrée (4 lignes et 4 colonnes). L'investigateur doit cocher la case correspondant à son évaluation de l'effet thérapeutique (en lignes) et à son évaluation des effets secondaires (en colonnes).

La CGI est utilisée dans la majorité des essais thérapeutiques de la dépression atypique afin d'obtenir un score global d'amélioration, complété par des scores aux échelles plus spécifiques de la dépression[98].

I. 5. 1. 2. Echelle Globale de Fonctionnement (EGF)

L'Echelle Globale de Fonctionnement (EGF) est la traduction de la « *Global Assessment of Functioning scale* » (GAF). Elle a été développée en 1976 par J. Endicott, R.L. Spitzer, J. Fleiss et collaborateurs et figure dans le DSM depuis sa troisième édition [99, 100]. L'EGF est graduée de 1, valeur représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes et fonctionnant de façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille. L'EGF comprend dix intervalles égaux de cotation, répartis de 0 à 90. La période cotée correspond à la semaine écoulée et tous les degrés intermédiaires de cotation peuvent être utilisés.

Tout comme la CGI, l'EGF est utilisée dans les protocoles des essais thérapeutiques pour la dépression atypique afin de donner, en complément des scores à des échelles plus spécifiques, une évaluation globale de l'état de santé des patients.

I. 5. 1. 3. Symptom Check List (SCL-90R)

La *symptom check-list* (SCL-90R) est un questionnaire global d'autoévaluation des symptômes psychiatriques. Elle a été éditée par L.R. Derogatis de l'université Johns Hopkins en 1973 [101] et traduite en français par J.D. Guelfi et en 1984. La SCL-90R est composée de 90 phrases courtes décrivant simplement des plaintes ou des symptômes divers pour lesquels le sujet doit choisir une réponse parmi cinq possibles : oui extrêmement, oui beaucoup, oui moyennement, oui un peu, non, définissant des degrés 0-1-2-3-4. On obtient ainsi trois scores de gravité : 1) G.S.I., la gravité globale, égale au score total divisé par 90 ; 2) P.S.T., la diversité des symptômes, égale au nombre de réponses différentes de zéro ; 3) P.S.D.I., le degré de malaise, égal au score total divisé par le score P.S.T.

Les questions sont organisées en sous échelles factorielles, explorant plusieurs dimensions intéressantes pour la recherche de symptômes de la dépression atypique, sans pouvoir en fournir une évaluation spécifique et complète.

La dimension « dépression » reflète une vaste gamme de manifestations de la dépression clinique, caractérisées par la tristesse de l'humeur, la perte d'intérêt et de plaisir. Elle comporte également des items sur les cognitions dépressives : dévalorisation, culpabilité, péjoration de l'avenir, idées suicidaires (Tableau I-11). Les items ne permettent d'observer la sensation de membres en plomb qu'à partir de l'item 14 (« Sentiment d'être au ralenti ou de manquer d'énergie »). L'augmentation du temps de sommeil n'est pas recherchée. L'augmentation de l'appétit est explorée par l'item 60 (« Trop manger »).

Item N°	Symptômes
5.	Diminution de l'intérêt sexuel
14.	Sentiment d'être au ralenti ou de manquer d'énergie
15.	Pensées suicidaires
20.	Pleurer facilement
22.	Sentiment d'être pris au piège
26.	Se blâmer soi-même pour certaines choses
29.	Sentiment de solitude
30.	Sentiment de tristesse
31.	S'en faire à propos de rien et de tout
32.	Manque d'intérêt pour tout
54.	Pessimisme face à l'avenir
71.	Sentiment que tout est un effort
79.	Sentiment d'être bon à rien

TABLEAU I-11 SYMPTOMES INCLUS DANS LA DIMENSION DEPRESSION DE LA SCL-90R.

La dimension « sensibilité interpersonnelle » comprend des items permettant d'évaluer la sensibilité au rejet observée chez les patients souffrant de dépression atypique (Tableau I-12). Les items 6, 21, 34, 36, 41, 61 rejoignent la définition de la sensibilité au rejet des équipes des universités Columbia [102] et Duke [103].

Item N°	Symptômes
6.	Envie de critiquer les autres
21.	Timidité ou maladresse avec les personnes du sexe opposé
34.	Facilement froissé ou blessé
36.	Sentiments que les autres ne vous comprennent pas ou ne sont pas sympathisants
41.	Sentiment d'être inférieur aux autres
61.	Mal à l'aise lorsqu'on vous observe, on parle de vous
69.	Tendance à l'anxiété en présence d'autres personnes
73.	Sentiments d'inconfort de boire et manger en public

TABLEAU I-12 SYMPTOMES INCLUS DANS LA DIMENSION "SENSIBILITE INTERPERSONNELLE" DE LA SCL-90R.

I. 5. 2. Evaluations psychométriques de la dépression

I. 5. 2. 1. La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

La *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) est une échelle de sévérité de la dépression publiée par S.A. Montgomery et M. Asberg en 1979. Elle comprend dix items : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide (Annexe 2). Chacun des items comporte une définition générale et six degrés de gravité. Les degrés 0, 2, 4, 6 seulement sont définis. La note seuil de dépression a été fixée à 15, une note de 20-21 est généralement considérée comme la note minimum pour l'inclusion dans un essai [98].

Aucun item n'explore une dimension de la dépression atypique hormis l'item 5 « réduction de l'appétit », mais l'appétit augmenté est coté zéro comme un appétit normal. La MADRS est pourtant utilisée dans les essais thérapeutiques de la dépression atypique, où les scores d'intensité de la dépression sont plus faibles en apparence, du fait d'un faible score aux items de réduction du sommeil et de l'appétit[47].

I. 5. 2. 2. L'échelle de dépression de Hamilton (HDRS – HAMD)

L'échelle de dépression de Hamilton est l'échelle de dépression la plus utilisée dans le monde depuis sa création en 1960. Elle est souvent intitulée HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) ou HAM-D (*Hamilton Depression*). Cette échelle évalue de façon quantitative la sévérité d'un état dépressif et permet de montrer des modifications sous traitement. En revanche elle ne permet pas de faire un diagnostic d'épisode dépressif majeur.

Il existe plusieurs versions de l'échelle de dépression d'Hamilton. La version originale comporte 21 items (Hamilton 1960) et la version définitive de l'auteur à 17 items (Annexe 3). Il existe une version à 23 items et une version expérimentale à 26 items. Les items sont cotés de 0 à 2 ou de 0 à 4. La note totale des 17 premiers items est utilisée dans la majorité des essais thérapeutiques. Elle va de 0 à 52. Un score inférieur à 7 désigne une absence de dépression, un score supérieur à 15 est retenu par les auteurs américains pour désigner un épisode dépressif majeur.

L'HDRS est utilisée pour évaluer la réponse et la rémission après utilisation d'un moyen thérapeutique dans la majorité des études des traitements de la dépression atypique. Une réponse est définie par une réduction du score initial d'au moins 50% après traitement. La rémission est définie par la réduction du score HDRS en dessous de 7.

Cependant aucun des items ne possède de réponse spécifique pour une des caractéristiques atypiques. Les troubles du sommeil explorés ne sont que les insomnies, de début de la nuit, du milieu de la nuit et du matin. Les troubles de l'appétit sont explorés uniquement par la perte de poids. Aucun item n'explore la sensibilité au rejet, la sensation de membres en plomb ou la réactivité de l'humeur dépressive.

I. 5. 3. Evaluations psychométriques spécifiques de la dépression atypique

I. 5. 3. 1. Le guide d'entretien structuré pour l'ajout de la dépression atypique à l'échelle d'Hamilton (SIGH-ADS)

Le guide d'entretien structuré pour l'ajout de la dépression atypique à l'échelle d'Hamilton (abrégé SIGH-ADS pour *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement*) a été publié par Williams Terman du New York Psychiatric Institute (dont sont issus les membres du groupes de l'université de Columbia) en 2003 [104]. Le SIGH-ADS est similaire au SIGH-SAD (*Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders*), qui est utilisé pour l'évaluation du trouble affectif saisonnier. La traduction française a été réalisée par Claude Gronfier de l'université de Lyon et Sylvie Royant-Parola de la clinique du Château de Garches qui ont publié une version du SIGH-ADS en autoévaluation (Annexe 4).

Le SIGH-ADS permet de quantifier l'intensité des symptômes de la dépression atypique au moyen de huit items qui se rajoutent à l'échelle d'Hamilton à 17 items (HDRS-17). Les items supplémentaires sont cotés de 0 à 2, de 0 à 3 ou de 0 à 4. Le score est séparé entre la somme totale des 25 items, le score aux 17 items d'Hamilton et le score aux 8 items de l'échelle des caractéristiques atypiques.

Parmi les caractéristiques atypiques, la réactivité de l'humeur et la sensibilité au rejet ne sont pas explorées. En revanche des items questionnent sur l'augmentation de l'appétit en général et pour les aliments sucrés, l'augmentation du poids et du temps de sommeil et enfin de la sensation de lourdeur dans les membres.

La version française du SIGH-ADS a été validée en français par une équipe du centre hospitalier Sainte-Anne à Paris, qui a montré une corrélation avec les critères diagnostiques des caractéristiques atypiques publiés par le groupe de l'université de Columbia [105]. Le meilleur score départageant les patients déprimés avec et sans caractéristiques atypiques était 9, avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 80%. Bien que le but du SIGH-ADS soit d'évaluer l'intensité de symptômes et non de déterminer un diagnostic, l'existence d'un tel score limite (*cut-off*) est un argument pour la validité de l'échelle [105].

I. 5. 3. 2. L'échelle diagnostique de la dépression atypique (ADDS)

L'échelle diagnostique de la dépression atypique (abrégée ADDS pour *Atypical Depression Diagnostic Scale*) est une échelle de psychopathologie quantitative proposée par J.W. Stewart et ses collaborateurs de l'université Columbia en 1993 en annexe d'un article traitant des caractéristiques des patients déprimés en fonction de la présence ou de l'absence de caractéristiques atypiques [42]. Les auteurs ne fournissaient pas d'information sur des études d'évaluation de l'ADDS ou de corrélation avec d'autres évaluations psychométriques utilisées dans la dépression atypique. L'ADDS a ensuite été utilisée en complément des critères diagnostiques du DSM dans les essais thérapeutiques conduits par les membres de l'université Columbia. L'ADDS n'a pas de traduction validée en français. La version originale intégrale est disponible en annexe (Annexe 5)

L'ADDS a été publiée sous la forme d'un questionnaire d'autoévaluation. Sa structure suit celle de la définition des caractéristiques atypiques dans le DSM. Une première partie explore la réactivité de l'humeur (critère A), la seconde les caractéristiques associées (critères B).

La réactivité de l'humeur est évaluée par plusieurs questions où le patient doit noter la réactivité de son humeur à des situations positives au cours des trois mois précédents. Le score noté comprend la réactivité habituelle et la réactivité maximale, en pourcentage de la normale.

Les critères secondaires des caractéristiques atypiques sont évalués en distinguant le sommeil, la sensation de membres en plomb, l'appétit et la sensibilité au rejet au cours de l'épisode dépressif majeur. Le sommeil excessif est défini par une durée supérieure à 10 heures par jour. Le patient doit ensuite noter le nombre de jours par semaine où la durée de sommeil est excessive. L'item est positif au-delà de trois jours par semaine.

L'appétit est évalué en trois parties. La première est la recherche d'une augmentation de l'appétit, définie par le désir intense de manger en dehors des repas, en grande quantité, sans tenir compte de la quantité d'aliments ingérés. Le patient doit coter de 1 à 6 son appétit, 6 correspondant à une faim extrême durant la majorité de la journée. La deuxième partie de l'évaluation est l'ingestion d'aliments, coté de 1 à 6, 6 correspondant à une augmentation quotidienne et importante des ingestas. La troisième partie est l'évaluation de l'augmentation du poids, cotée de 1 à 6, 6 correspondant à une prise de plus de dix kilogrammes. L'item est positif si un score de 4 à 6 est noté pour l'une des trois parties.

La sensibilité au rejet est évaluée par cinq items, cotés de 1 à 6 : la sensibilité interpersonnelle, définie comme une réaction exagérée au rejet ou à la critique ; la qualité tumultueuse des relations interpersonnelles ; le handicap fonctionnel dû à la sensibilité au rejet ; l'évitement des relations ; l'évitement d'autres situations où le patient craindrait un rejet ou la critique (rendez-vous professionnels, cuisiner devant autrui, aller en cours). La sensibilité au rejet est considérée présente si un des cinq items obtient un score compris entre 4 et 6.

Quatre conclusions sont possibles à l'issue du questionnaire : 1) dépression sans humeur réactive, si la réactivité de l'humeur est inférieure à 50% ; 2) dépression avec humeur réactive si la réactivité de l'humeur est supérieure 50% mais qu'il n'y a aucun critère secondaire de dépression atypique ; 3) dépression atypique probable si l'humeur

est réactive et qu'un critère secondaire est présent ; 4) dépression atypique certaine si l'humeur est réactive et qu'au moins deux critères secondaires sur quatre sont présents.

I. 6. Conclusion

Le concept de dépression atypique a évolué depuis 1959 pour devenir une caractéristique possible d'un épisode dépressif. Sa définition a été progressivement précisée, et une partie de la description originale de West et Dally a été abandonnée. L'influence de travaux du groupe de l'université de Columbia s'est imposée au fil des décennies dans la description de la dépression atypique, que ce soit pour la définition du DSM, les études épidémiologiques, la recherche d'une validation biologique ou la construction d'échelles de psychométrie spécifiques.

La dépression atypique se distingue cliniquement de la définition commune de la dépression par la préservation d'une réactivité de l'humeur aux événements positifs, une augmentation de la durée du sommeil et de l'appétit, la sensation de lourdeur dans les membres et la présence d'une sensibilité au rejet avant même la survenue des épisodes dépressifs. La dépression atypique survient précocement, est plutôt chronique et l'association à des troubles anxieux et à des antécédents traumatiques est fréquente.

En plus de caractéristiques cliniques différentes, la dépression à caractéristiques atypiques aurait un substrat physiopathologique distinct des autres sous-types dépressifs, mis en évidence par une moindre perturbation de l'activité de l'axe corticotrope, une neurotransmission sérotoninergique et un profil d'activité des régions cérébrales différents.

II. Travaux et controverses au sujet de la dépression atypique

Dans le chapitre précédent nous avons décrit les caractéristiques principales de la dépression atypique. À sa lecture les données les plus consensuelles sembleraient ne provenir que d'un groupe de psychiatres, issus de l'université Columbia. Or d'autres groupes de psychiatres se sont intéressés au concept de dépression atypique, avec une approche souvent critique des résultats du groupe Columbia.

Dans ce chapitre nous aborderons les controverses générés par ces groupes, en les regroupant géographiquement. On distingue donc les équipes de l'université Duke en Caroline du Nord, de l'université des Nouvelles Galles du Sud en Australie, et la collaboration italo-californienne entre Hagop Akiskal et Franco Benazzi.

II. 1. Les travaux de l'équipe de Duke

L'équipe de l'université de Duke à Durham aux Etats-Unis est principalement représentée par Jonathan Davidson et ses collaborateurs. La principale divergence de cette équipe avec le groupe Columbia est au sujet de l'exclusion des troubles anxieux dans la définition du DSM de la dépression atypique. J. Davidson accorde également une plus grande importance à la douleur chronique et à la sensibilité au rejet.

II. 1. 1. Identification de deux sous types A et V

Dans une revue de la littérature sur la dépression atypique en 1982, J. Davidson critiquait dans la description de West et Dally l'absence de définition claire de la place des symptômes anxieux dans la dépression atypique[106]. L'auteur a alors proposé de différencier deux types de dépression atypique, qui ont en commun une meilleure réponse thérapeutique aux IMAO. Le type A (pour Anxieux) correspond à des patients avec des symptômes d'anxiété. Le type V (pour Végétatif) correspond à des patients non anxieux et avec des symptômes végétatifs inversés. L'inversion des symptômes végétatifs pour J. Davidson ne correspond pas seulement à une augmentation de l'appétit et de la durée du sommeil, mais aussi à une augmentation du désir sexuel, une aggravation des symptômes dépressifs en soirée et des difficultés d'endormissement. J. Davidson a cependant insisté pour que les types A et V ne soient utilisés que pour faire la différence entre deux présentations cliniques. Il a refusé prétendre à une nouvelle classification, supposant un probable chevauchement entre les deux types[106].

Les types A et V décrits ont des caractéristiques communes : une survenue précoce dans la vie d'épisodes dépressifs, une atteinte préférentiellement féminine, un ralentissement psychomoteur moins important et un risque suicidaire moins élevé. Ces deux types divergent sur l'évolution du trouble, les symptômes et les éléments de personnalité [106, 107].

Le type A correspond à la description de la dépression atypique par West et Dally, intégrant des symptômes anxieux. L'anxiété peut être préexistante ou co-occurrence de la dépression, qui peut être masquée par ce que J. Davidson a appelé « une anxiété phobique » [106]. Dans la publication des résultats d'un essai contrôlé, l'équipe de Duke indiquait une supériorité des antidépresseurs Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase (IMAO) sur les antidépresseurs tricycliques dans la réponse thérapeutique des épisodes dépressifs atypiques associés à des attaques de panique[108]. Cette supériorité des IMAO dans la dépression atypique a été retrouvée dans plusieurs études dirigées par J. Davidson et ses collaborateurs [108-110] et était en accord avec les résultats de M.R. Liebowitz du groupe Columbia [21, 23].

II. 1. 2. Les douleurs chroniques dans la dépression atypique

Dans une revue de la littérature[111], J. Davidson a rapporté les travaux de R.G. Lascelles en 1966 [112] qui avait observé des dépressions atypiques chez des patients souffrant de douleurs faciales chroniques. Dans un essai contrôlé de quatre semaines en double aveugle, la phénelzine, un antidépresseur Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase était supérieure au placebo dans le traitement de la dépression chez ces patients[112].

Les travaux de J. Davidson en 1979 ont ensuite montré une supériorité de la phénelzine par rapport à un placebo et à un antidépresseur tricyclique, l'amitriptyline, chez des patients souffrant de dépression atypique recrutés dans des centres antidouleurs[113]. Les auteurs ont rapporté dans une analyse rétrospective de la même cohorte que 74% des patients présentaient des symptômes végétatifs inversés[114]. J. Davidson a jugé que ces travaux avaient été négligés par le groupe Columbia lors de l'élaboration de la définition des caractéristiques atypiques dans le DSM et il considère qu'une attention particulière devrait être portée à la douleur chronique chez les patients déprimés avec des caractéristiques atypiques[111].

II. 1. 3. La sensibilité au rejet comme dimension de la dépression

J. Davidson partage les conclusions des travaux du groupe Columbia validant la sensibilité au rejet comme critère de dépression atypique [23, 115]. Cependant il considère que la sensibilité au rejet doit être un élément clinique majeur dans le diagnostic de dépression atypique[111].

J. Davidson a apporté un complément à la définition de la sensibilité au rejet dans les relations interpersonnelles dans la dépression atypique [103]. La définition comprendrait six éléments :

- Sentiment d'être critique vis à vis des autres,
- Capacité à être facilement blessé,
- Sentiment que les autres ne comprennent pas ni ne peuvent se représenter ce que l'on ressent,
- Impression que les autres sont inamicaux,
- Sentiment d'infériorité par rapport aux autres personnes,
- Timidité et réserve avec les personnes de sexe opposé [103].

Dans une publication de 1988, l'équipe de l'université Duke a rapporté les résultats d'un essai contrôlé de l'isocarboxazide (un IMAO non commercialisé en France) contre placebo chez 174 patients souffrant de dépression atypique traités pendant six semaines[116]. Les patients étaient répartis en trois groupes selon l'intensité de leur sensibilité au rejet (faible, moyenne, forte). Les réponses thérapeutiques de ces trois groupes à l'isocarboxazide étaient mesurées par l'évolution du score à l'échelle de dépression d'Hamilton (HAM-D). Les auteurs ont observé qu'une forte sensibilité au rejet était prédictive d'une meilleure réponse antidépressive à l'IMAO (Figure II-1). Chez les patients avec un faible niveau de sensibilité au rejet, les scores de dépression sur l'échelle d'Hamilton à six semaines de traitement étaient identiques dans les IMAO et placebo. Chez les patients avec une forte sensibilité au rejet la réponse

thérapeutique au placebo était moindre qu'à l'IMAO quel que soit le niveau de sensibilité au rejet, mais également moins efficace que le placebo chez des patients avec des niveaux de sensibilité au rejet plus faibles. La sensibilité au rejet était considérée par les auteurs comme un meilleur facteur prédictif d'une réponse à l'IMAO que les symptômes anxieux, l'augmentation de l'appétit et l'hypersomnie [111, 116]. Des travaux de l'équipe de l'université Duke sur des patients déprimés avec un haut niveau de sensibilité au rejet ont également montré une corrélation entre l'intensité de la sensibilité au rejet et la durée de l'épisode dépressif (39 mois chez des patients avec un haut niveau de sensibilité au rejet contre 19 à 26 mois chez des patients avec un niveau moins élevé) [103, 116].

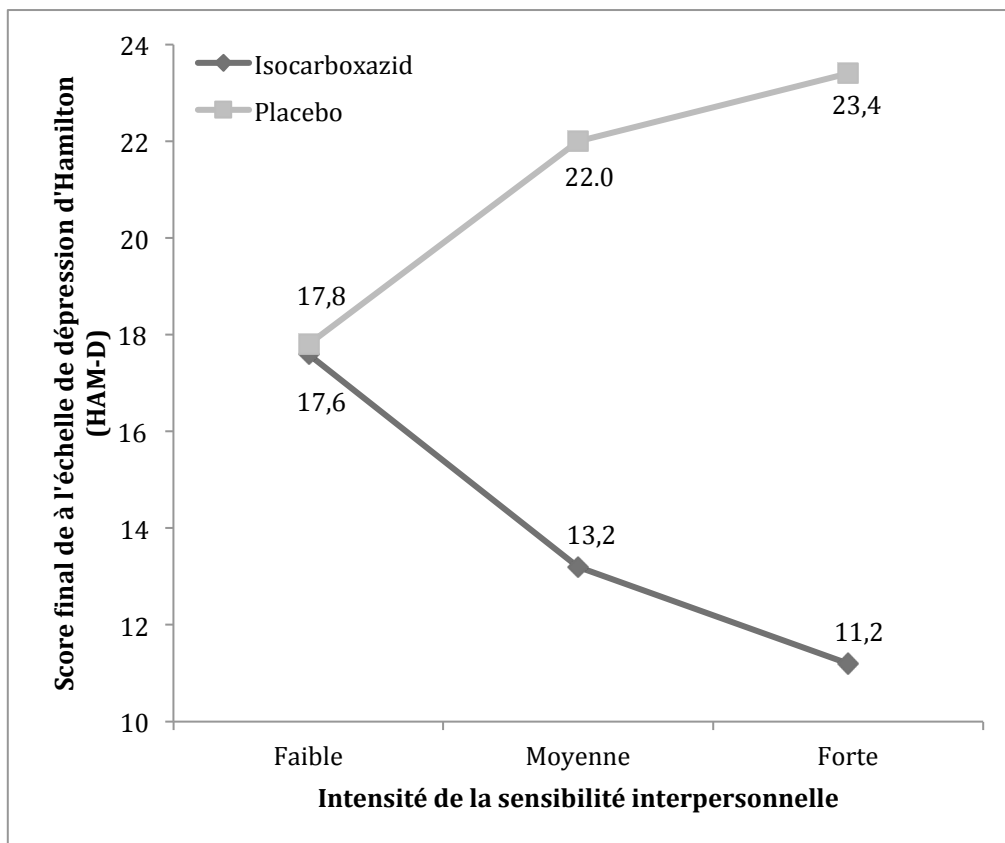


FIGURE II-1 ASSOCIATION DE LA SENSIBILITE AU REJET INTERPERSONNEL ET DE LA REPONSE D'UN EPISODE DEPRESSIF AU TRAITEMENT. D'APRES DAVIDSON 1988.

L'observation d'une corrélation linéaire entre la sensibilité au rejet et la réponse aux IMAO ainsi qu'à la durée des épisodes dépressifs a permis à J. Davidson de suggérer l'hypothèse que la sensibilité au rejet pourrait être une dimension à part entière de la dépression[111].

II. 2. Les travaux de l'équipe Australienne

L'université de Nouvelles Galles du Sud en Australie est représentée principalement par Gordon Parker. Proche des hypothèses de J. Davidson, le groupe Australien insiste pour inclure des caractéristiques anxieuses et renforcer la sensibilité au rejet dans la définition de la dépression atypique. La place de la réactivité de l'humeur comme critère obligatoire dans le DSM est également critiquée.

II. 2. 1. La critique de la définition du DSM des caractéristiques atypiques

G. Parker et ses collaborateurs ont rapporté en 2002 une étude de la cohérence interne et l'interdépendance des critères des caractéristiques atypiques de la définition du DSM [117]. Une corrélation était retrouvée entre le critère principal de réactivité de l'humeur et les quatre critères secondaires (l'hyperphagie, l'hypersomnie, la sensation de membres en plomb et la sensibilité au rejet). Des associations faibles étaient retrouvées entre la sensibilité au rejet et l'hypersomnie, de même pour l'augmentation du poids et la sensation de membres en plomb. Les autres analyses de corrélation étaient non significatives. La consistance interne de l'ensemble des critères était évaluée par un coefficient alpha de Cronbach. Avec un résultat inférieur à 0.7, considéré comme un seuil de fiabilité [118], la consistance interne de l'ensemble des critères de dépression atypique était faible.

Les auteurs se sont également interrogés dans cette étude sur la fiabilité de la réactivité de l'humeur. Ils ont constaté que dans le groupe des dépressions non-mélancoliques avec une réactivité de l'humeur les quatre critères secondaires n'étaient pas plus fréquents. Au contraire la sensation de membres en plomb était moins fréquente dans ce groupe [117] (Tableau II-1).

Symptômes	Tous		Réactivité de l'humeur présente (N=69)		Réactivité de l'humeur absente (N=91)		Analyse	
	N	%	N	%	N	%	X ²	p
Hyperphagie	34	21.3	17	24.6	17	18.7	0.8	0.36
Hypersomnie	47	29.4	25	36.2	22	24.2	2.7	0.10
Membres en plomb	48	30.0	15	21.7	33	36.3	3.9	<0.05
Sensibilité au rejet	83	51.9	35	50.7	48	52.7	0.1	0.80
Réactivité de l'humeur	69	43.1	-	-	-	-	-	-

TABLEAU II-1 PRESENCE DES CRITERES DU DSM-IV DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES POUR UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR EN FONCTION DE LA PRESENCE OU DE L'ABSENCE DE REACTIVITE DE L'HUMEUR. D'APRES PARKER 2002.

Les auteurs ont ensuite mesuré la réactivité de l'humeur en fonction des scores de deux échelles de sévérité de la dépression : la *Brief Depression Inventory* (BDI) et l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS). La réactivité de l'humeur était moins fréquente chez les patients souffrant d'une dépression plus sévère. Il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité, ou la présence de la réactivité de l'humeur d'une part, et le nombre de critères secondaires d'atypicité d'autre part. G. Parker a conclu à une faible relation unissant la réactivité de l'humeur, critère A obligatoire du DSM, et les critères secondaires de dépression atypique [117].

L'équipe Australienne en a conclu que si la réactivité de l'humeur ne pouvait prédire une surreprésentation des critères secondaires d'atypicité, elle ne pouvait être un critère obligatoire pour le diagnostic. Les auteurs ont considéré que la réactivité de l'humeur était un critère redondant avec le critère C de la définition DSM des caractéristiques atypiques, exigeant l'exclusion des caractéristiques mélancoliques lors de l'épisode dépressif. La présence d'une humeur réactive à l'environnement étant antinomique de la présence de caractéristiques mélancoliques lors d'un épisode dépressif, elle ne serait plus qu'un marqueur de la sévérité de la dépression [117, 119].

Des conclusions similaires ont été rapportées par Michel Posternak et Mark Zimmerman de l'université Brown à Rhode Island (USA) qui ont montré une absence d'association entre la réactivité de l'humeur et les quatre symptômes secondaires de la dépression atypique [45, 120]. Les auteurs rapportaient que l'hyperphagie et

l'hypersomnie étaient significativement associées, de même l'hyperphagie et la sensation de membres en plomb. Cette dernière s'associait à la sensibilité au rejet.

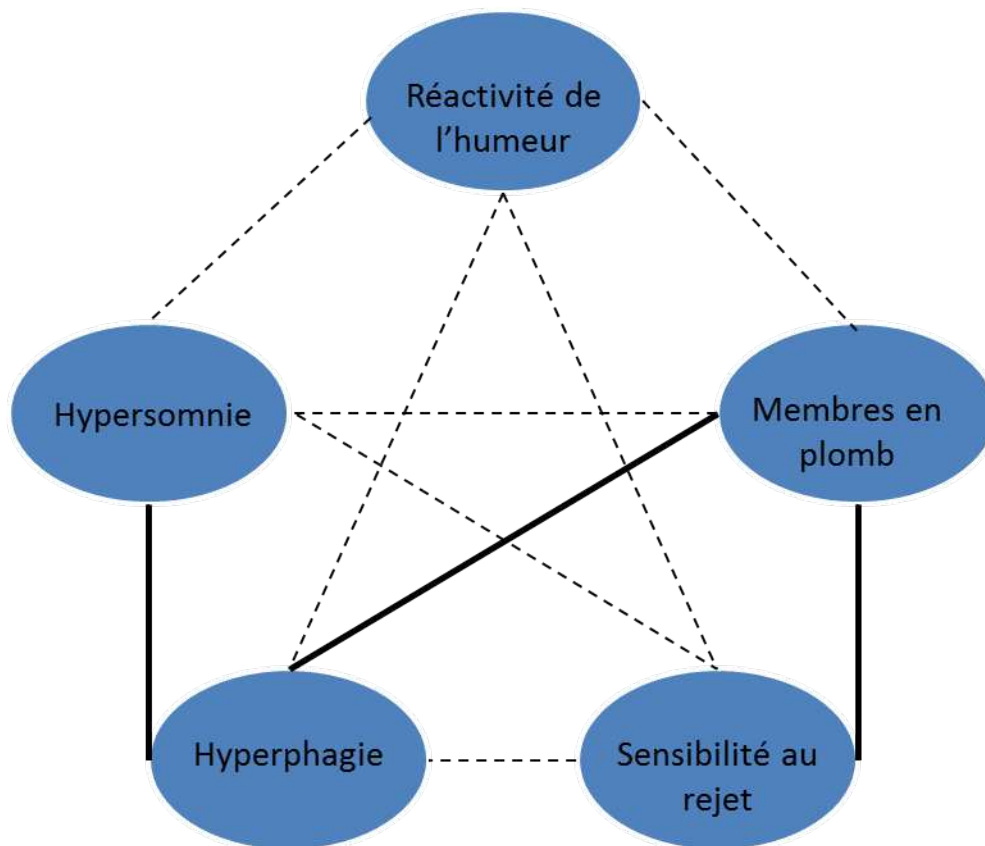


FIGURE II-2 ASSOCIATIONS SIGNIFICATIVES (EN GRAS) ENTRE LES CRITERES DU DSM-IV NECESSAIRES POUR LE DIAGNOSTIC DE CARACTERISTIQUES ATYPIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR. D'APRES LES DONNEES DE POSTERNAK 2001.

II. 2. 2. La proposition d'inclure des caractéristiques anxieuses dans les critères diagnostiques

Dans leur publication de 2002, G. Parker et collaborateurs ont rapporté l'analyse rétrospective de 270 patients souffrant de dépression [117]. Les caractéristiques atypiques étaient recherchées selon les critères du DSM-IV. Un épisode dépressif atypique était retrouvé chez 16% des patients déprimés. Les auteurs ont ensuite recherché des données validant les liens historiques entre atypicité et anxiété. Les troubles anxieux du DSM-IV recherchés étaient le trouble panique, le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble obsessionnel compulsif (TOC), l'agoraphobie et la phobie sociale. Leurs prévalences étaient respectivement de 29%, 11%, 11%, 8% et 36% chez des patients avec une dépression atypique. Ces patients avaient également eu plus souvent un gain de poids.

Une analyse séparée des troubles anxieux les plus fréquents, le trouble panique et la phobie sociale, ont mis en évidence plusieurs différences de présentation clinique. Les patients déprimés souffrant également de phobie sociale rapportaient plus souvent une hypersomnie et une sensation de membres en plomb. Les patients déprimés souffrant de trouble panique rapportaient plus souvent un gain de poids, une sensation de membres en plomb et une sensibilité au rejet [117] (Tableau II-2).

Symptômes	Tous		Trouble anxieux présent (N=87)		Trouble anxieux absent (N=69)		Analyse		Phobie sociale présente (N=57)		Phobie sociale absente (N=99)		Analyse		Trouble panique présent (N=46)		Trouble panique absent (N=110)		Analyse	
	N	%	N	%	N	%	X ²	p	N	%	N	%	X ²	p	N	%	N	%	X ²	p
Hyperphagie	33	21.2	25	28.7	8	11.6	6.8	<0.001	16	28.1	17	17.2	2.6	0.41	17	37.0	16	14.5	9.8	0.002
Hypersomnie	46	29.5	28	32.2	18	26.1	0.7	0.41	22	38.6	24	24.2	3.6	0.06	15	32.6	31	28.2	0.3	0.58
Membres en plomb	47	30.1	30	34.5	17	24.6	1.8	0.18	22	38.6	25	25.3	3.6	0.08	21	45.7	26	23.6	7.5	0.006
Sensibilité au rejet	82	52.6	48	55.2	34	49.3	0.5	0.46	34	59.6	48	48.5	1.8	0.18	30	65.2	52	47.3	4.2	0.04
Réactivité de l'humeur	67	42.9	35	40.2	32	46.4	0.6	0.41	23	40.4	44	44.4	0.2	0.62	15	32.6	52	47.3	2.8	0.09

TABLEAU II-2 CRITERES DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR RETROUVES CHEZ 156 PATIENTS DEPRIMES AVEC ET SANS UNE COMORBIDITE ANXIEUSE. D'APRES PARKER 2002.

Les auteurs ont effectué une régression linéaire pour les troubles anxieux, le trouble panique et la phobie sociale afin d'examiner l'effet de ces variables sur la présence de symptômes de dépression atypique. La présence d'un trouble anxieux en général n'avait pas d'effet sur la présence de symptômes d'atypicité. Un diagnostic de trouble panique ou de phobie sociale était significativement associé à la présence de certaines caractéristiques atypiques chez des patients déprimés. Chez les patients souffrant d'un trouble panique, on retrouvait plus souvent un gain de poids, une sensation de membres en plomb et une sensibilité au rejet. Les patients souffrant de phobie sociale avaient plus souvent une sensation de membres en plomb. La comorbidité d'un épisode dépressif atypique avec un trouble panique ou une phobie sociale augmentait significativement le nombre de symptômes des critères B, d'1,60 et 1,47 fois, respectivement. G. Parker en a conclu que ces deux troubles anxieux étaient prédictifs du nombre de critères secondaires de dépression atypique [121, 122].

Ces conclusions ont été en partie confirmées par M. Posternak et collaborateurs qui ont recherché des critères d'atypicité chez des patients déprimés avec et sans un trouble anxieux. Ils ont montré une présence deux fois plus fréquente de la sensation de membres en plomb et de la sensibilité au rejet chez les patients souffrant également d'un trouble anxieux [123] (Tableau II-3).

	N	Réactivité de l'humeur	Hyperphagie	Hypersomnie	Membres de plomb	Sensibilité au rejet	2/4 symptômes du critère B	Caractéristiques atypiques diagnostiquées	Caractéristiques atypiques probables
Dépression sans trouble anxieux comorbide	229	72.1	22.7	13.3	18.8	21.4	19.2	14.4	37.1
Dépression avec un trouble anxieux comorbide	350	71.4	21.1	18.9	34.0*	53.7*	39.7*	27.7*	53.1*

TABLEAU II-3 PREVALENCE DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES CHEZ DES PATIENTS DEPRIMES AVEC ET SANS TROUBLE ANXIEUX COMORBIDE. D'APRES POSTERNAK 2002. * : P<.001

II. 2. 3. La sensibilité au rejet

En comparant des patients souffrant de dépression atypique en fonction de la présence de la sensibilité au rejet, G. Parker et collaborateurs ont retrouvé plus fréquemment une hypersomnie chez les patients ayant une sensibilité au rejet. Les auteurs ont supposé que l'augmentation du temps de sommeil était pour ces patients un moyen de faire face à une instabilité relationnelle [117]. Il n'y avait pas de lien significatif entre la sensibilité au rejet et la sensation de membres en plomb, au contraire de ce qu'avait rapporté M. Posternak. L'hyperphagie et la réactivité de l'humeur étaient présentes indifféremment dans les deux groupes. G. Parker en a alors conclu que la sensibilité au rejet était un élément clinique majeur de la dépression atypique [117] (Tableau I-4).

Symptômes	Tous		Sensibilité au rejet présente (N=69)		Sensibilité au rejet absente (N=91)		Analyse	
	N	%	N	%	N	%	X ²	p
Hyperphagie	34	21.3	19	22.9	15	19.5	0.3	0.60
Hypersomnie	47	29.4	31	37.3	16	20.8	5.3	<0.02
Membres en plomb	48	30.0	29	34.9	19	24.7	20.	0.16
Sensibilité au rejet	83	51.9	-	-	-	-	-	-
Réactivité de l'humeur	69	43.1	35	42.2	34	44.2	0.1	0.80

TABLEAU II-4 PRESENCE DES CARACTERISTIQUES ATYPIQUES LORS D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR EN FONCTION DE LA PRESENCE DE LA SENSIBILITE AU REJET. D'APRES PARKER 2002.

II. 3. La coopération San Diego – Italie

La coopération entre l'université de San Diego et plusieurs universités italiennes réunit Hagop Akiskal à San Diego, Franco Benazzi à Ravenne, et Giulio Perugi à Pise. Leurs travaux sur la dépression atypique portent sur sa définition et son intégration dans le spectre de la bipolarité.

II. 3. 1. Travaux sur la définition du DSM-IV

Franco Benazzi a publié de nombreux articles au sujet de la dépression atypique depuis 1999. En s'intéressant d'abord à la prévalence des caractéristiques atypiques chez les patients déprimés en ambulatoire et en utilisant les critères du DSM-IV, il retrouvait des taux compris entre 31% et 38% [40].

Franco Benazzi a également rapporté que ses résultats sur les caractéristiques des patients souffrant de dépression atypique confirmaient ceux qui avaient été rapportés par des groupes différents. L'âge de début des troubles était précoce (26 ans contre 31 ans dans les dépressions non atypiques), les femmes étaient plus souvent atteintes (77% des dépressions atypique contre 62% des dépressions non atypiques) et les comorbidités plus fréquentes. La chronicité et le nombre d'épisodes étaient cependant identiques à ceux retrouvés dans les dépressions non atypiques. La sévérité était moindre quand elle était évaluée par la MADRS, mais les scores de l'EGF étaient similaires dans les deux types de dépression[29](Tableau II-5).

* : différence significative	Dépression atypique (n = 121)	Dépression non-atypique (n = 133)
Âge de survenue du premier épisode dépressif (années)	26.5*	31.3
Femmes (%)	76.8*	61.6
Unipolaire (%)	34.7*	60.1
Bipolaire (%)	65.2*	39.8
Symptômes psychotiques (%)	4.9	9.7
Comorbidités de l'axe I (%)	74.3*	57.1
Chronicité de l'épisode (> 2années) (%)	42.1	45.8
Plus de 3 épisodes dépressifs (%)	75.2	72.1
Durée de vie de maladie (années)	13.1	12.2
Score MADRS	28.1*	30.8
Score EGF	55.1	55.4

TABLEAU II-5 COMPARAISON ENTRE UN GROUPE DE PATIENTS SOUFFRANT DE DÉPRESSION ATYPIQUE ET NON-ATYPIQUE, INCLUANT DES PATIENTS SOUFFRANT DE DÉPRESSION UNIPOLAIRE OU BIPOLAIRE, D'APRES BENAZZI 1999[29]

Après avoir initialement soutenu la validité des critères du DSM-IV, la recherche de F. Benazzi s'est intéressée à leur distinction en fonction de l'unipolarité ou de la bipolarité de la dépression chez les patients souffrant de dépression atypique. En effet les grandes études sur la dépression atypique avaient auparavant été réalisées sur des échantillons de patients souffrant de dépression unipolaire, le trouble bipolaire étant un critère d'exclusion. Après les publications remettant en question la pertinence de la réactivité de l'humeur comme critère essentiel d'atypicité [33, 41, 45], M. Posternak et J. Angst avaient proposé de simplifier la définition de la dépression atypique à l'association de l'hyperphagie et de l'hyperphagie au cours d'un épisode dépressif [50, 124, 125]. F. Benazzi a souhaité répliquer ces études en incluant les patients souffrant de troubles bipolaires[53]. Il a ainsi inclus 483 patients souffrant de dépression unipolaire ou bipolaire. La prévalence de la dépression atypique selon les critères du DSM-IV était de 42,8%. Avec une définition de la dépression atypique limitée à l'association d'une hyperphagie et d'une hypersomnie, sa prévalence était de 38,7%, dont 86% correspondaient à la définition de la dépression atypique selon les critères du DSM-IV. La définition simplifiée de la dépression atypique avait une spécificité de 90% et une valeur prédictive positive de 86%. Les deux définitions étaient fortement associées (Odds Ratio = 17,8), chez les patients souffrant de dépressions unipolaire ou bipolaire[53].

II. 3. 2. L'inclusion de la dépression atypique dans le spectre de la bipolarité

Dès ses premières publications Franco Benazzi a souhaité déterminer un lien entre les caractéristiques atypiques de la dépression et le trouble bipolaire [29, 47, 126, 127]. Sur une cohorte de 467 patients déprimés suivis en ambulatoire, 65% des patients avec une dépression atypique avaient également un diagnostic de trouble bipolaire de type II. F. Benazzi notait que l'âge de survenue des épisodes dépressifs était plus précoce chez les patients souffrant de trouble bipolaire que chez ceux souffrant d'un trouble dépressif majeur (c'est-à-dire de dépression unipolaire) (24 ans contre 31 ans, respectivement)[128].

À partir de ces résultats F. Benazzi a souhaité rechercher des spécificités chez les patients souffrant de dépression atypique avec une survenue précoce des trouble[129]. L'échantillon étudié était issu de l'inclusion pendant deux ans de 211 patients pris en charge en ambulatoire, déprimés avec des caractéristiques atypiques. Les critères utilisés pour définir la dépression atypique étaient ceux du DSM-IV. Pour éviter d'éventuels biais de confusion F. Benazzi avait exclu les patients souffrant d'une addiction ou d'un trouble grave de la personnalité. L'âge de survenue des épisodes dépressifs était reconnu comme précoce avant l'âge de 18 ans. Les patients étaient ensuite évalués en fonction de leurs scores à l'EGF et à l'échelle de sévérité de la dépression MADRS, de leurs caractéristiques démographiques, et des autres troubles de l'axe I présents, dont le trouble bipolaire. F. Benazzi a rapporté des résultats confirmant l'association de la dépression atypique à la survenue précoce des troubles, mais également au sexe féminin, au nombre de récurrences d'épisodes dépressifs et à la chronicité de la maladie dépressive (Tableau II-6). L'association de la dépression atypique avec le sexe féminin, le nombre d'épisodes et la chronicité des troubles était plus forte quand les patients souffraient d'un trouble bipolaire (Tableau II-7).

* : résultat significatif	Odds Ratio (Intervalle de confiance à 95%)
Âge	0.9 (0.9-0.9)
Sexe féminin*	2.5 (1.1-5.7)*
Durée de la maladie depuis le 1 ^{er} épisode dépressif majeur (EDM)*	1.0 (1.0-1.0)*
> 3 EDM*	2.6 (1.0-6.2)*
Symptômes psychotiques	0.2 (0.0-2.1)
Chronicité	1.8 (0.9-3.4)
Comorbidités dans l'axe I	1.0 (0.5-2.0)
MADRS	0.9 (0.9-0.9)
EGF	1.0 (0.9-1.0)
Trouble bipolaire*	2.2 (1.1-4.4)*
Unipolarité*	0.4 (0.2-0.8)*

TABLEAU II-6 ASSOCIATIONS ENTRE DES DEPRESSIONS ATYPIQUES A SURVENUE PRECOCE ET LES CARACTERISTIQUES DE LA DEPRESSION ETUDIEES PAR F. BENAZZI (PAR REGRESSION LOGISTIQUE), D'APRES BENAZZI 2000[129].

* : résultat significatif	Odds Ratio (Intervalle de confiance à 95%)
Âge	0.9 (0.9-0.9)
Sexe féminin*	3.8 (1.2-11.9)*
Durée de la maladie depuis le 1 ^{er} épisode dépressif majeur (EDM)*	1.0 (1.0-1.1)*
> 3 EDM*	7.3 (1.6-32.6)*
Symptômes psychotiques	0.7 (0.0-7.0)
Chronicité	2.4 (1.1-5.2)
Comorbidités dans l'axe I	1.1 (0.5-2.5)
MADRS	0.9 (0.9-1)
EGF	0.9 (0.9-1.0)

TABLEAU II-7 ASSOCIATIONS ENTRE DES DEPRESSIONS ATYPIQUES A SURVENUE PRECOCE AU COURS D'UN TROUBLE BIPOLAIRE ET LES CARACTERISTIQUES DE LA DEPRESSION ETUDIEES PAR BENAZZI (PAR REGRESSION LOGISTIQUE), D'APRES BENAZZI 2000[129].

Franco Benazzi a ensuite tenté de déterminer des facteurs prédictifs de bipolarité chez les patients déprimés. Il s'est particulièrement intéressé à la sensibilité au rejet [121], en utilisant des données préexistantes sur un lien possible entre l'anxiété sociale et les troubles de personnalité type limite et la bipolarité[122, 130]. L'auteur a exploré cette dimension chez 557 patients souffrant de dépression unipolaire ou bipolaire et suivis en ambulatoire pendant deux ans. La sensibilité au rejet était définie selon les

descriptions du groupe Columbia et le questionnaire de l'*Atypical Depression Diagnostic Scale* (ADDS) : instabilité relationnelle, réactions comportementales inadaptées à la critique ou au rejet, évitement des relations par peur du rejet. La sensibilité au rejet était significativement plus présente dans les dépressions bipolaires qu'unipolaires (37,8% contre 20,5%, respectivement, et un Odds ratio = 1,9). L'analyse statistique montrait une sensibilité moyenne (37,8%), mais une bonne spécificité (79%) de l'utilisation de la sensibilité au rejet comme critère diagnostique unique de dépression bipolaire. Les autres critères de dépression atypique étaient également plus fréquemment retrouvés lorsque les épisodes dépressifs survenaient au cours d'un trouble bipolaire (Tableau II-8)[121].

* : différence significative	Dépression bipolaire	Dépression unipolaire
Réactivité de l'humeur	45,4 %*	25,4 %
Hyperphagie	18,7 %*	12,7 %
Hypersomnie	35,4 %*	18,3 %
Membres en plomb	26,2 %*	16,3 %
Sensibilité au rejet	37,8 %*	20,5 %

TABLEAU II-8 FREQUENCE DES SYMPTOMES DE LA DEPRESSION ATYPIQUE SELON LA POLARITE DE LA DEPRESSION, D'APRES BENAZZI 2000.

Afin de renforcer son hypothèse d'appartenance de la dépression atypique au trouble bipolaire, F. Benazzi a recherché des éléments de mixité au cours des épisodes dépressifs atypiques (c'est-à-dire des symptômes de la lignée hypomaniaque). F. Benazzi a rapporté les résultats de l'étude d'un échantillon de 87 patients en suivi ambulatoire inclus en 6 mois, après avoir exclu les troubles de la personnalité sévère et les usages de substances psychoactives. Il y avait plus de deux symptômes hypomaniaques dans 50% des cas quand l'épisode dépressif comportait des caractéristiques atypiques, contre 20% lors d'épisodes dépressifs non atypiques. Les résultats indiquaient donc une plus forte probabilité de retrouver des éléments de mixité dans un épisode dépressif si des caractéristiques atypiques sont présentes [131]. Les symptômes d'hypomanie les plus retrouvés étaient la logorrhée, la distractibilité et l'agitation psychomotrice (Tableau II-9).

Variable	Atypique (N=28) (en %)	Non-atypique (N=59) (en %)	P
Elévation de l'humeur	0.0	0.0	
Irritabilité	60.7	45.7	0.252
Idées de grandeur	0.0	0.0	
Réduction des besoins en sommeil	3.5	3.3	1.000
Logorrhée	50.0	11.8	0.001
Fuite des idées	7.1	0.0	1.000
Tachypsychie	67.8	62.7	0.811
Distractibilité	60.7	30.5	0.010
Hyperactivité	3.5	3.3	1.000
Agitation psychomotrice	14.2	1.6	0.035
Activités de plaisir excessives	0.0	3.3	1.000
1 symptôme hypomaniaque	17.8	35.5	0.132
2 symptômes hypomaniaques	25.0	30.5	0.800
3 symptômes hypomaniaques	21.4	15.2	0.548
4 symptômes hypomaniaques	28.5	3.3	0.001
5 symptômes hypomaniaques	0.0	1.6	1.000
>1 symptôme hypomaniaque	92.8	86.4	0.491
>2 symptômes hypomaniaques	50.0	20.3	0.006
Episode mixte	3.5	1.6	0.543

TABLEAU II-9 COMPARAISONS DES SYMPTOMES DE LA LIGNEE HYPOMANIAQUE LORS D'EPISODES DEPRESSIFS MAJEURS AVEC ET SANS CARACTERISTIQUES ATYPIQUES. D'APRES BENAZZI 2001

Une deuxième étude plus importante a été menée conjointement avec Hagop Akiskal en incluant 261 patients. Les caractéristiques atypiques étaient associées à la mixité des épisodes dépressifs (Odds ratio = 3,1)[132]. L'association entre les caractéristiques atypiques et les éléments de mixité de l'humeur au cours d'un épisode dépressif a été retrouvée dans les résultats d'une étude prospective multicentrique française dirigée par Jean-Michel Azorin. 493 patients déprimés avec ou sans éléments de mixité ont été inclus. On retrouvait plus souvent des symptômes de dépression atypique lorsque les épisodes dépressifs étaient associés à des éléments de mixité [133].

Les travaux d'Hagop Akiskal et Franco Benazzi se sont ensuite intéressés à la détermination du trouble dépressif majeur et de la bipolarité de type II comme des maladies distinctes. La recherche de zones de rareté, c'est-à-dire d'une distribution séparée des symptômes entre les deux troubles, était négative dans une étude de F. Benazzi [134], permettant à l'auteur de suggérer une continuité entre la dépression unipolaire et la bipolarité. À partir de l'hypothèse que cette continuité se ferait avec la dépression atypique, H. Akiskal et F. Benazzi ont réalisé une étude incluant 348 patients

bipolaires déprimés et 254 patients souffrant de dépression unipolaire [123]. Le taux de prévalence des caractéristiques atypiques était de 43% dans l'échantillon de 602 patients. Le nombre de symptômes de la dépression atypique, et particulièrement l'hypersomnie et la sensation de membres en plomb, était proportionnellement associé aux antécédents familiaux de bipolarité. Ce résultat était retrouvé de manière similaire dans les deux groupes individualisés ou dans l'ensemble de la série. Pour les auteurs cette distribution non séparée suggérait que la dépression atypique pourrait être un marqueur de la nature bipolaire d'un sous-groupe du trouble dépressif majeur. Selon ces résultats la dépression atypique pourrait représenter un pont dans un spectre allant du trouble bipolaire de type II à la dépression unipolaire.

III. Moyens thérapeutiques évalués dans la dépression atypique

Dans ce chapitre nous allons décrire les différentes thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses évaluées dans la dépression atypique pour ensuite dans le chapitre consacré à la discussion de ces résultats tenter de déterminer une stratégie thérapeutique reposant sur un niveau de preuve suffisant.

III. 1. Les antidépresseurs

Le concept de dépression atypique a un lien historique avec le développement des premiers antidépresseurs au début de la seconde moitié du vingtième siècle. Les classes d'antidépresseurs que nous abordons dans ce chapitre sont les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase et les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

III. 1. 1. Les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO)

III. 1. 1. 1. Mécanisme d'action

Les Mono Amine Oxydases (MAO) sont des protéines enzymatiques découvertes par Mary Bernheim en 1928[135]. Identifiées au niveau du foie, du tractus gastro-intestinal et du cerveau à l'interface synaptique de nombreux neurones, elles ont pour propriété pharmacodynamique d'être catalyseur de la déamination et donc de l'inactivation des neurotransmetteurs de la classe des monoamines (c.à.d. noradrénaline, sérotonine et dopamine). On en distingue deux types : 1) la MAO-A, dégradant les catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine), la sérotonine ainsi que la tyramine présente dans l'alimentation ; et 2) la MAO-B dégradant principalement la dopamine et la noradrénaline lorsque les concentrations synaptiques sont élevées[136](Figure III-1).

	MAO-A	MAO-B
Substrats	Sérotonine Noradrénaline Dopamine Tyramine	Phényléthylamine Dopamine Tyramine
Distribution tissulaire	Cerveau, intestin, foie, placenta, peau	Cerveau, plaquettes, lymphocytes

FIGURE III-1 SUBSTRATS ET DISTRIBUTION TISSULAIRE DES MONO AMINE OXYDASES.
ADAPTE DE S.M. STAHL 2013[137]

En se liant aux enzymes MAO, les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) préviennent la dégradation des monoamines et augmentent leur disponibilité dans les synapses. Certains IMAO se lient pour la durée de vie de l'enzyme (2 à 4 semaines) et sont qualifiés d'irréversibles. Les IMAO réversibles peuvent se délier des enzymes. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent inhiber sélectivement la MAO-A ou la MAO-B ; ils peuvent aussi inhiber les deux iso-enzymes et être ainsi non-sélectifs (Figure III-2).

	Irréversible	Réversible
Non sélectif	Iproniazide (Marsilid) Phénelzine (non commercialisé en France) Tranylcypromine Sélégiline (à fortes doses) Isocarboxazide (non commercialisé en France)	
MAO-A		Moclobémide(Moclamine)
MAO-B	Sélégiline (à faibles doses) Rasaligine	

FIGURE III-2. CLASSIFICATION DES IMAO EN FONCTION DE LA SELECTIVITE ET DE LA REVERSIBILITE DE LA FIXATION AUX MONO AMINE OXYDASES.

L'action inhibitrice de la MAO-A est responsable de l'action antidépressive [138]. L'inhibition de la MAO-B augmente les concentrations synaptiques de dopamine et est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson.

III. 1. 1. 2. Précautions d'emploi

III. 1. 1. 2. A. Le « cheese effect ».

La tyramine est une amine vasopressive présente principalement dans les fromages bleus, les gibiers, le soja et la bière. Elle est normalement dégradée par la MAO-A dans le tube digestif et dans le foie. Ce processus élimine la tyramine avant qu'elle n'entre dans la circulation générale et soit transformée en noradrénaline.[139]

Bière : en pression

Fromages : âgés et fermentés

Poisson : rollmops

Viandes : âgées et fermentées (par exemple saucisses, salami, gibiers) ; avariées

Produits à base de germes de soja : tofu, sauce au soja

Légumes : gousses des légumes à fèves, choucroute

Marmite (pâte à tartiner britannique à base de levures)

FIGURE III-3 ALIMENTS RICHES EN TYRAMINE, D'APRES S.M. STAHL[137].

Quand un IMAO irréversible se lie à la MAO-A la tyramine n'est plus dégradée dans le système digestif et les concentrations plasmatiques de noradrénaline augmentent. La noradrénaline stimule les récepteurs adrénergiques α_1 et entraîne une vasoconstriction. Une crise aiguë hypertensive secondaire peut alors causer des dommages organiques et particulièrement des accidents vasculaires cérébraux et des ruptures d'anévrisme[140]. Cette complication, surnommée *cheese effect* (« effet fromage »), peut être évitée par un régime alimentaire pauvre en tyramine.

III. 1. 1. 2. B. Interaction avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

L'inhibition de la MAO-A augmente les concentrations synaptiques de sérotonine. L'association à des produits inhibant la recapture de la sérotonine à des IMAO est fortement déconseillée. La contre-indication concerne les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline (IRN), les antidépresseurs tricycliques et plusieurs morphiniques (Figure III-4). Le risque est la survenue d'un « syndrome sérotoninergique » fatal, avec une hyperthermie, des convulsions, un coma, des lésions cérébrales et la mort [136, 141, 142].

Antidépresseurs : IRS, IRN, tricycliques (notamment la clomipramine)

Autres structures tricycliques : carbamazépine, cyclobenzaprine (relaxant musculaire non commercialisé en France)

Anorexigènes inhibant la recapture de la sérotonine : sibutramine (suspension de commercialisation en France en 2010)

Opiacés : méthadone, tramadol, dextrométhorphan (antitussif), *mépéridine et propoxyphène (non commercialisés en France)*

FIGURE III-4 ASSOCIATIONS POTENTIELLEMENT LETALES : PRODUITS POUVANT ENTRAINER UNE HYPERTHERMIE ET UN SYNDROME SEROTONINERGIQUE QUAND ILS SONT ASSOCIES A DES IMAO. D'APRES S.M. STAHL.[137]

III. 1. 1. 3. La réponse aux IMAO dans la dépression atypique

III. 1. 1. 3. A. La phénelzine

Le premier inhibiteur des MAO a été découvert en 1952 lors de la découverte fortuite des propriétés antidépressives d'un antituberculeux, l'isoniazide[143]. Son dérivé iso-propylé, l'Iproniazide, avait été testé en 1958 dans plusieurs essais cliniques avec un taux de rémission entre 25 et 75% [144-148]. E.D. West et P.J. Dally de l'hôpital Saint-Thomas à Londres ont identifié en 1959 un groupe de patients déprimés qui répondait mieux à l'Iproniazide qu'à l'électroconvulsivothérapie (ECT), donnant naissance au concept moderne anglo-saxon de dépression atypique[13].

L'Iproniazide est encore commercialisé en France sous le nom de Marsilid® mais a été retiré du marché américain en 1961 du fait de son hépato-toxicité. Les essais cliniques, dirigés en majorité par des équipes américaines, n'ont donc ensuite évalué que l'effet de la phénelzine et de la tranylcypromine, tous deux inhibiteurs irréversibles non-sélectifs des Mono Amine Oxydases (Figure III-2), non commercialisés en France.

La première étude contrôlée réalisée pour comparer les IMAO aux antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression atypique date de 1988. Il s'agissait d'une étude de 6 semaines en double aveugle, portant sur 119 patients souffrant de dépression atypique et dirigée par M. Liebowitz de l'université Columbia [149]. Après 10 jours de prise d'un placebo les sujets étaient répartis aléatoirement entre trois bras : dans le premier les patients recevaient de la phénelzine (un IMAO), dans le second de l'Imipramine (un antidépresseur tricyclique) et dans le dernier un placebo. L'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs était réalisée au moyen de l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS). Les taux de réponses après six semaines

étaient respectivement de 71%, 50% et 28%. Bien que tous deux supérieurs au placebo, il n'y avait pas de différence significative entre les réponses au tricyclique et à l'IMAO. La réplique de cette étude en 1990 sous la direction de F.M. Quitkin avec 90 patients[150] a permis de montrer une supériorité, cette fois significative, de la phénelzine sur l'imipramine et le placebo (

Figure III-5).

Afin de rechercher des facteurs prédictifs de la réponse préférentielle aux IMAO, F.M Quitkin a comparé les taux de réponses à l'imipramine et à la phénelzine chez des patients déprimés avec une humeur réactive sans autre symptôme de la dépression atypique[151]. Les taux de réponse étaient alors quasi identiques entre les IMAO et les tricycliques, mais toujours supérieurs au placebo. L'auteur en concluait que la seule présence d'une humeur réactive au cours d'un épisode dépressif n'était pas un facteur prédictif d'une réponse thérapeutique supérieure aux IMAO. L'efficacité différente des IMAO selon la présence de la seule réactivité de l'humeur ou de l'ensemble des critères de dépression atypique a également permis à l'auteur de conclure à la validité de l'ensemble de critères.

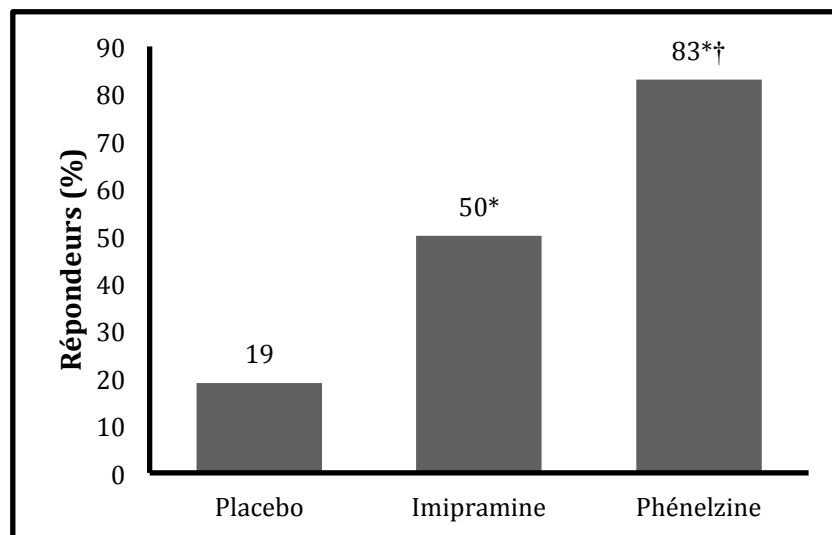


FIGURE III-5 EFFICACITE DE LA PHENELZINE, DE L'IMIPRAMINE ET DU PLACEBO CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION ATYPIQUE, ADAPTE DE F.M. QUITKIN 1990[150]. * : $P < 0.001$ CONTRE PLACEBO ; † : $P = 0.005$ CONTRE IMIPRAMINE

L'équipe de l'université de Columbia a enrichi son argumentaire en faveur de la supériorité des IMAO dans le traitement de la dépression atypique avec la réalisation

d'études dites croisées, ou en « cross-over ». Le protocole de ce type d'étude consiste en la répartition aléatoire des sujets de l'échantillon en plusieurs groupes, dans ce cas le premier recevait de la phénelzine et le second de l'imipramine. Lors d'une deuxième phase, les patients d'un groupe reçoivent le traitement de l'autre groupe, chaque sujet de l'échantillon étant ainsi son propre témoin[152]. F.M. Quitkin et P.J. Mc Grath ont rapporté en 1991 et 1993 avoir observé une réponse thérapeutique à la phénelzine supérieure à l'imipramine chez des patients souffrant de dépression atypique [153, 154]. De plus le taux de répondeurs à l'IMAO était plus important dans le groupe de patients ayant d'abord reçu l'antidépresseur tricyclique.

Le maintien de la réponse thérapeutique avec un IMAO chez les patients souffrant de dépression chronique avec caractéristiques atypiques a été ensuite étudié par J.W. Stewart et ses collaborateurs[155]. Des patients souffrant de dépression avec des caractéristiques atypiques depuis plus de deux ans étaient inclus s'ils étaient en cours de rémission sous phénelzine ou imipramine depuis six mois. Ils étaient ensuite répartis aléatoirement entre un groupe recevant un placebo et un groupe où le traitement initial était poursuivi. Les résultats rapportés montraient un taux de rechute dépressive maximal (85% à 18 semaines) lorsque le traitement par phénelzine était remplacé par un placebo. Le taux de rechute des patients recevant initialement de l'imipramine était inchangé que le traitement soit poursuivi ou substitué par un placebo (45% à 18 semaines). Les patients ayant poursuivi le traitement par phénelzine étaient ceux ayant le plus faible taux de rechute dépressive (30% à 18 semaines) (Figure III-6). J.W. Stewart en a conclu que la phénelzine était supérieure à l'imipramine à la fois pour le traitement des épisodes dépressifs atypiques mais également pour la prévention des rechutes dépressives. Ces résultats ont contribué à faire de la phénelzine le traitement de référence (ou *gold standard*) de la dépression atypique.

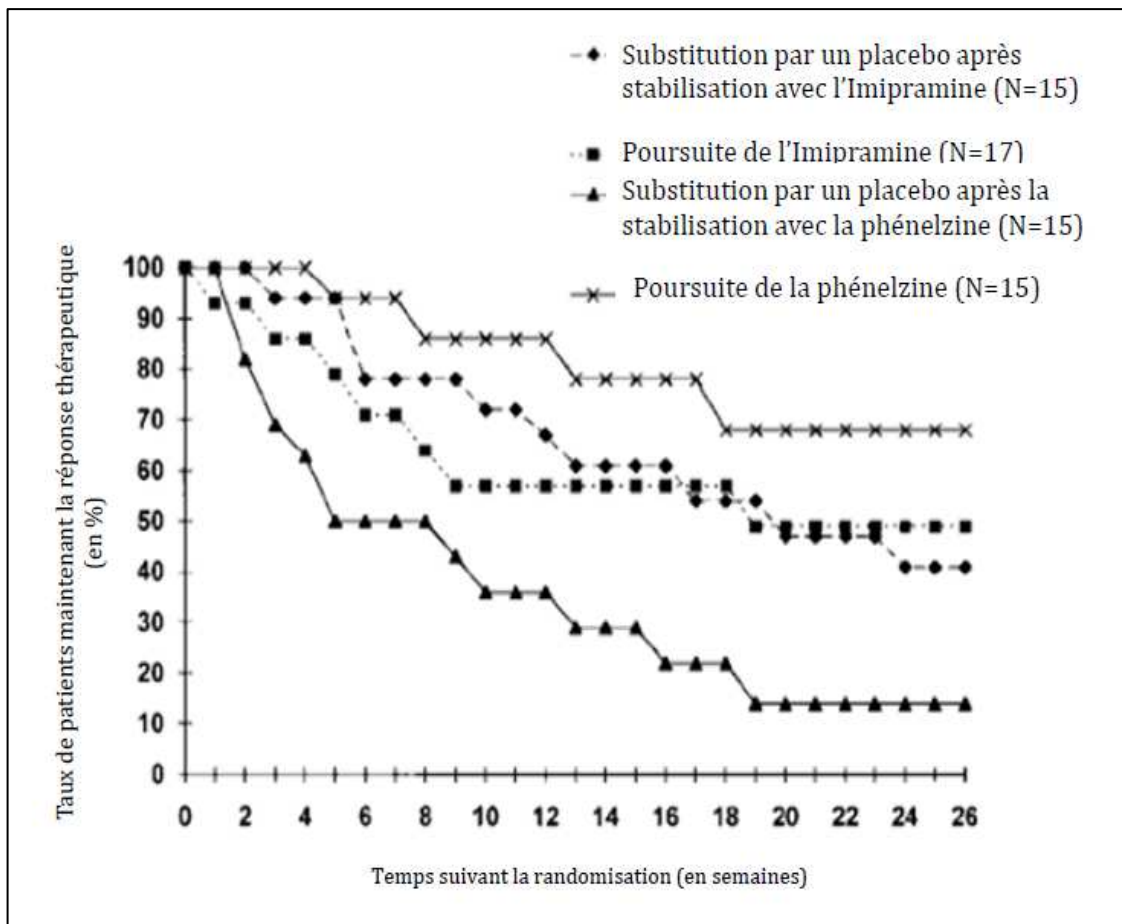


FIGURE III-6 ANALYSE EN COURBES DE SURVIE COMPARANT LES TAUX DE MAINTIEN DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DEPRIMES APRES UNE REPARTITION RANDOMISEE ENTRE UN GROUPE CONTINUANT LE TRAITEMENT ET UN GROUPE SUBSTITUANT LE TRAITEMENT PAR UN PLACEBO. ADAPTE DE STEWART 1997.

III. 1. 1. 3. B. Le moclobémide

Le moclobémide (Moclamine®) est un inhibiteur réversible de la MAO-A (Figure III-2). La réversibilité de sa fixation à la MAO-A diminue l'inhibition de la dégradation de la tyramine par les cellules intestinales et risque donc moins de provoquer des crises hypertensives si le régime alimentaire du patient est riche en tyramine.

Le moclobémide a été comparé à l'imipramine par P. Bech et collaborateurs, qui ont rapporté une supériorité du moclobémide sur l'imipramine chez des patients déprimés avec des symptômes végétatifs inversés [156], dans une étude où la taille de l'échantillon était toutefois faible et où il n'y avait pas de groupe contrôle recevant un placebo. J.K. Larsen et collaborateurs ont rapporté au contraire une infériorité du

moclobémide à l'imipramine dans le traitement de sujets souffrant de dépression atypique [157]. Le moclobémide n'a cependant jamais été comparé à la phénelzine, et sa place dans la stratégie thérapeutique reste donc à trouver.

III. 1. 1. 3. C. La sélégiline

La sélégiline (Déprenyl®) est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B à faible dose, et un inhibiteur non sélectif et irréversible à forte dose (Figure III-2). Son indication principale est une association avec la levodopa (L-DOPA) dans le traitement de la maladie de Parkinson[158]. La sélégiline n'inhibant que la MAO-B, le risque de crise hypertensive après l'ingestion d'aliments riches en tyramine est faible quand des doses faibles sont prescrites [142].

L'équipe de l'université de Columbia a rapporté que la sélégiline à faible dose était supérieure au placebo dans le traitement de la dépression atypique [159, 160]. Les auteurs remarquaient également que le taux de réponse était inférieur à celui de la phénelzine dans d'autres études. Ils ont conclu que des doses plus importantes seraient nécessaires[160], mais au prix d'une augmentation du risque de crise hypertensive[161]. Il n'y a en revanche jamais eu de comparaison directe de la sélégiline à la phénelzine [162, 163].

L'effet antidépresseur dépendant de l'inhibition de la MAO-A et donc nécessitant de fortes doses de sélégiline, une forme transdermique a été développée afin de permettre à la sélégiline d'accéder directement à la circulation sanguine et de parvenir au cerveau à fortes doses, sans premier passage hépatique. La sélégiline est ensuite distribuée dans l'intestin et le foie à des concentrations plus faibles, inhibant seulement la MAO-B. Ce mécanisme permet de négliger les précautions alimentaires pour des faibles doses de sélégiline transdermique[137]. L'utilisation de timbre transdermique de sélégiline serait plus efficace qu'un placebo dans le traitement des épisodes dépressifs avec une bonne tolérance[164]. Néanmoins son efficacité dans le traitement de la dépression atypique n'a jamais été évaluée [138, 162].

III. 1. 2. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)

III. 1. 2. 1. La fluoxétine

La fluoxétine (Prozac®) est le chef de file des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS), et le plus étudié pour le traitement de la dépression atypique, avec des résultats contradictoires.

A.C. Pande et collaborateurs ont comparé la fluoxétine à la phénelzine dans le traitement de la dépression atypique au cours d'un essai contrôlé en double aveugle[165]. Les patients recevaient d'abord un placebo, et ceux chez qui une amélioration était observée étaient exclus. Les patients étaient ensuite répartis aléatoirement entre un groupe recevant de la fluoxétine et un recevant de la phénelzine. Après six semaines les taux de réponses de la fluoxétine et de la phénelzine étaient de 80% et 85%, respectivement, à partir des scores à l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS). Les taux de rémission étaient de 80% pour la fluoxétine et de 70% pour la phénelzine. Ces différences n'étaient pas significatives (Figure III-7). La fluoxétine avait cependant la meilleure tolérance. Les auteurs concluaient que la fluoxétine devait être la première option thérapeutique pour traiter un épisode dépressif atypique.

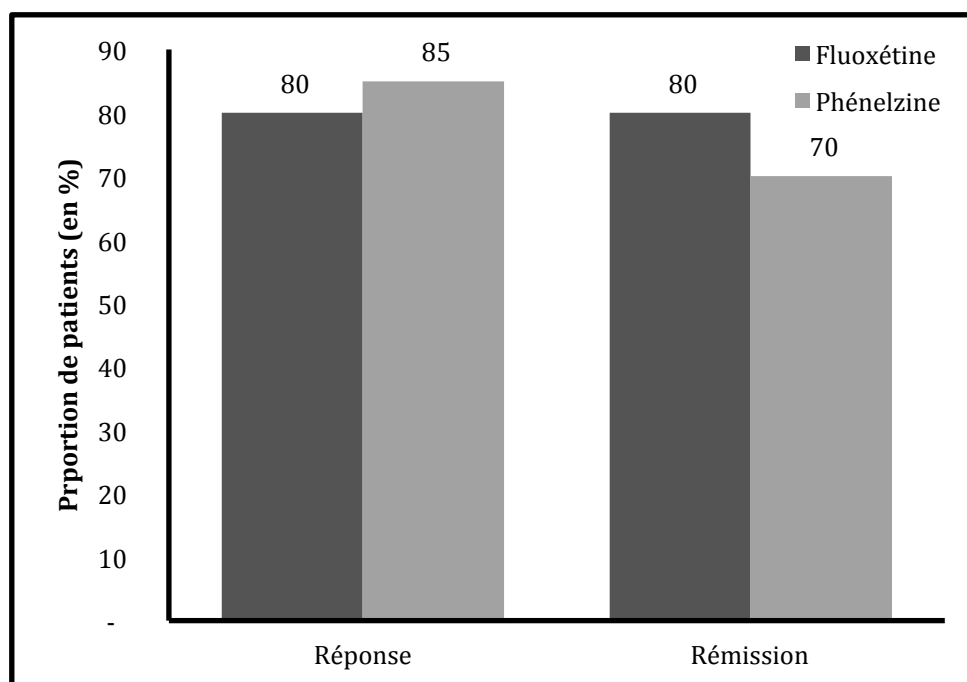


FIGURE III-7 COMPARAISON DU TAUX DE REPONSE ET DU TAUX DE REMISSION DE LA FLUOXETINE ET DE LA PHENELZINE DANS LE TRAITEMENT D'EPISODE DEPRESSIFS ATYPIQUES. ADAPTE DES DONNEES D'A.C. PANDE 1996.

La fluoxétine a également été comparée au moclobémide (Moclamine®) chez des patients souffrant de dépression avec et sans caractéristiques atypiques [166]. Pour les patients souffrant de dépression sans caractéristiques atypiques les deux médicaments avaient une efficacité comparable, en revanche le taux de répondeurs chez les patients souffrant de dépression atypique était moins important quand les patients recevaient de la fluoxétine (Figure III-8). Cette différence n'était cependant observée que lors de la comparaison de l'évolution des scores de l'échelle de sévérité de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS), l'évolution des scores de l'échelle d'Hamilton (HAM-D) pour la dépression étant comparable entre les deux groupes. Bien que les auteurs de l'étude aient conclu à une franche supériorité du moclobémide, l'interprétation de leurs données est limitée par l'absence de groupe recevant un placebo, l'absence de comparaison à la phénelzine, l'inclusion d'un petit nombre de patients et l'utilisation de faibles doses de moclobémide[163].

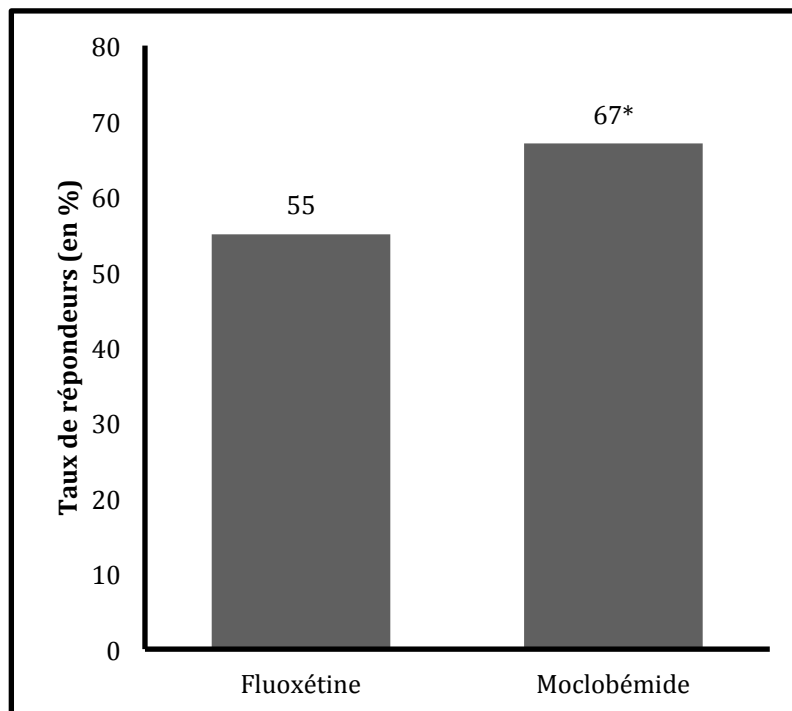


FIGURE III-8 COMPARAISON DE L'EFFICACITE DE LA FLUOXETINE ET DU MOCLOBEMIDE DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION ATYPIQUE, A PARTIR DE L'EVOLUTION DES SCORES A L'ECHELLE DE LA DEPRESSION DE MONTGOMERY-ASBERG. DONNEES ISSUES DE J. LONNQUIST ET COLLABORATEURS 1994[163, 166]
* : DIFFERENCE SIGNIFICATIVE.

P.J. Mc Grath et ses collaborateurs de l'université Columbia ont comparé la fluoxétine à l'imipramine au cours d'un essai contrôlé en double aveugle de vingt semaines [167]. Cent-vingt-sept patients souffrant de dépression atypique ont été aléatoirement répartis entre un groupe recevant de la fluoxétine, un groupe recevant de l'imipramine et un groupe recevant un placebo. La fluoxétine et l'imipramine avaient une efficacité comparable mais étaient toutes deux supérieures au placebo (Figure III-9). Les auteurs concluaient que l'absence de supériorité de la fluoxétine sur l'imipramine signifiait une infériorité de la fluoxétine à la phénelzine, du fait de la supériorité de cette dernière à l'imipramine dans d'autres travaux du même groupe.

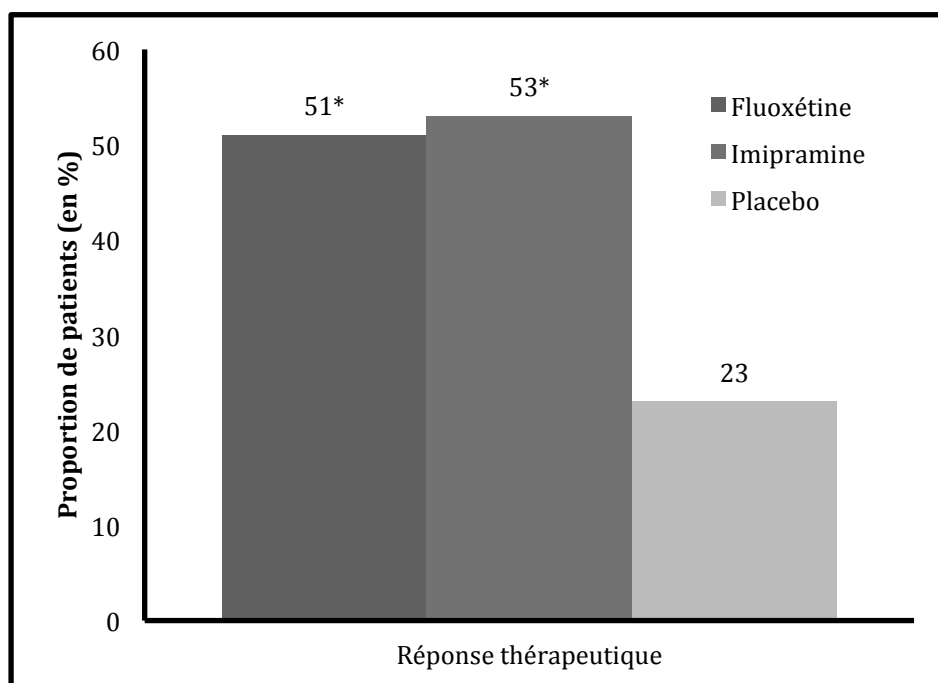


FIGURE III-9 COMPARAISON DE L'EFFICACITE DE LA FLUOXETINE ET DE L'IMIPRAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION ATYPIQUE. ADAPTE DES DONNEES DE P.J. MCGRATH 2000. * : DIFFERENCE SIGNIFICATIVE CONTRE PLACEBO.

III. 1. 2. 2. La sertraline

La sertraline (Zoloft®) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la dopamine, avec une action sur les récepteurs sigma 1.

J. Sogaard et collaborateurs ont rapporté les résultats d'une comparaison de la sertraline au moclobémide au cours d'un essai contrôlé randomisé de douze semaines [168]. Cent-quatre-vingt-dix-sept patients souffrant de dépression atypique ont été répartis entre un groupe recevant de la sertraline et un groupe recevant du

moclobémide. D'après l'évolution des scores à l'échelle de dépression d'Hamilton, les taux de répondeurs parmi les patients recevant de la sertraline et du moclobémide étaient de 65.2% et 62.7%, respectivement, sans différence significative entre les deux groupes.

Dans une étude ultérieure V. Henkel et collaborateurs ont rapporté l'absence de différence significative entre la sertraline et un placebo [169], ce qui semble contradictoire par rapport aux taux importants de répondeurs retrouvé par l'étude précitée. Les auteurs reconnaissent cependant que la puissance de leur étude pouvait être insuffisante pour déceler un effet de la sertraline, du fait de la petite taille de l'échantillon étudié.

III. 1. 2. 3. L'escitalopram

L'escitalopram (Seroplex®) est un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine. Il s'agit de l'énantiomère pur du citalopram (Seropram®).

Son efficacité dans la dépression atypique serait équivalente à la nortriptyline, un antidépresseur tricyclique [170], mais l'escitalopram n'a jamais été comparé aux IMAO ou à un placebo pour le traitement d'épisodes dépressifs atypiques.

III. 1. 3. Les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline

Parmi les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (IRN), certains inhibent également la recapture de la sérotonine : la venlafaxine (Effexor®), la duloxétine (Cymbalta®) et le milnacipran (Ixel®). Il existe deux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN) : la reboxétine commercialisée en Europe (mais pas en France) et l'atomoxétine commercialisée aux Etats-Unis.

La reboxétine est le seul ISRN à avoir été évaluée pour le traitement de la dépression atypique, avec une efficacité et une tolérance comparables à la fluoxétine[171]. La généralisation de ce résultat est cependant limitée par le faible effectif de l'échantillon étudié, l'absence de double aveugle et de groupe contrôle. Enfin c'était la fluoxétine et non la phénelzine qui était utilisée comme traitement de référence.

La duloxétine a été évaluée lors d'une étude pilote dirigée par J.W. Stewart [172]. Vingt patients souffrant de dépression atypique ont reçu 120mg de duloxétine pendant huit semaines. Une réponse (définie par une diminution de 50% du score de l'échelle de sévérité de la dépression d'Hamilton HDRS) était observée chez 50% des patients et 35% d'entre eux étaient en rémission (définie par un score HDRS inférieur à 7). L'auteur reconnaissait cependant que la petite taille de l'échantillon et l'absence de groupe recevant un placebo limitaient la généralisation de ces résultats, tout en remarquant que le taux de réponse à la duloxétine dans la dépression atypique était similaire à celui retrouvé lors des observations de patients déprimés en général.

III. 1. 4. Les inhibiteurs de la recapture de la dopamine

La classe des inhibiteurs de la recapture de la dopamine (IRD) est principalement représentée par le bupropion, qui inhibe également la recapture de la noradrénaline.

L'efficacité du bupropion à libération immédiate (non commercialisé en France) dans le traitement de la dépression atypique a été évaluée dans deux essais contrôlés contre la fluoxétine. Les auteurs rapportaient un taux de réponse supérieur chez les patients recevant du bupropion[173, 174]. Cette supériorité était plus marquée lorsque les patients rapportaient des symptômes végétatifs inversés[174].

Le bupropion à libération prolongée (Zyban®) permettrait d'obtenir plus fréquemment une réponse antidépressive lorsqu'il est administré à des patients souffrant de dépression atypique [175]. Cependant la seule étude connue n'était pas un essai contrôlé et les effectifs de l'échantillon étaient faibles.

III. 1. 5. Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-1A

Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-1A sont représentés par la buspirone (Buspar®) et par la gépirone (non commercialisée en France), agonistes partiels.

La gépirone a été évaluée dans la dépression atypique lors d'une étude en double aveugle de huit semaines incluant 80 patients. Le taux de réponse dans les groupes recevant un placebo et recevant de la gépirone était de 23% et 79%, respectivement,

avec des tolérances comparables. Les auteurs remarquaient que des taux de réponse similaires avaient été observés pour la phénelzine [176].

III. 2. L'électroconvulsivothérapie (ECT)

L'électroconvulsivothérapie (ECT) était historiquement décrite comme inefficace dans le traitement de la dépression atypique [13, 177]. La seule tentative d'évaluation par une étude prospective a été coordonnée par M. Husain et collaborateurs [178]. Des patients souffrant de dépression avec et sans caractéristiques atypiques étaient inclus, avant de recevoir des séances d'ECT. À partir de l'évolution des scores de l'échelle de dépression d'Hamilton, les auteurs rapportaient que 80% des patients souffrant de dépression atypique entraient en rémission après six séances d'ECT, contre 67% des patients souffrant de dépression sans caractéristique atypique. M. Husain concluait que l'électroconvulsivothérapie devait avoir une place dans le traitement de la dépression atypique, particulièrement lorsque l'intensité des symptômes dépressifs ou la présence de symptômes psychotiques nécessitaient une réponse thérapeutique urgente.

III. 3. Les thérapies cognitives et comportementales

L'efficacité de la psychothérapie cognitive et comportementale (TCC) dans le traitement de la dépression atypique a été comparée à la phénelzine au cours d'un essai contrôlé contre placebo de dix semaines [179]. Cent-huit patients souffrant d'un épisode dépressif avec caractéristiques atypiques ont été répartis entre un groupe recevant une TCC, un groupe recevant de la phénelzine et un groupe recevant un placebo. La TCC se déroulait selon les descriptions de référence d'A.T. Beck[180], et consistait en deux sessions individuelles par semaine. Après dix semaines, les scores de l'échelle de dépression d'Hamilton étaient significativement diminués dans les groupes de patients recevant de la phénelzine ou une TCC, avec un effet supérieur au placebo. La TCC avait la meilleure tolérance et le plus faible taux de traitement interrompu. Les auteurs ont conclu que TCC de la dépression pouvait être utilisée au même titre que les IMAO dans le traitement des épisodes dépressifs atypiques.

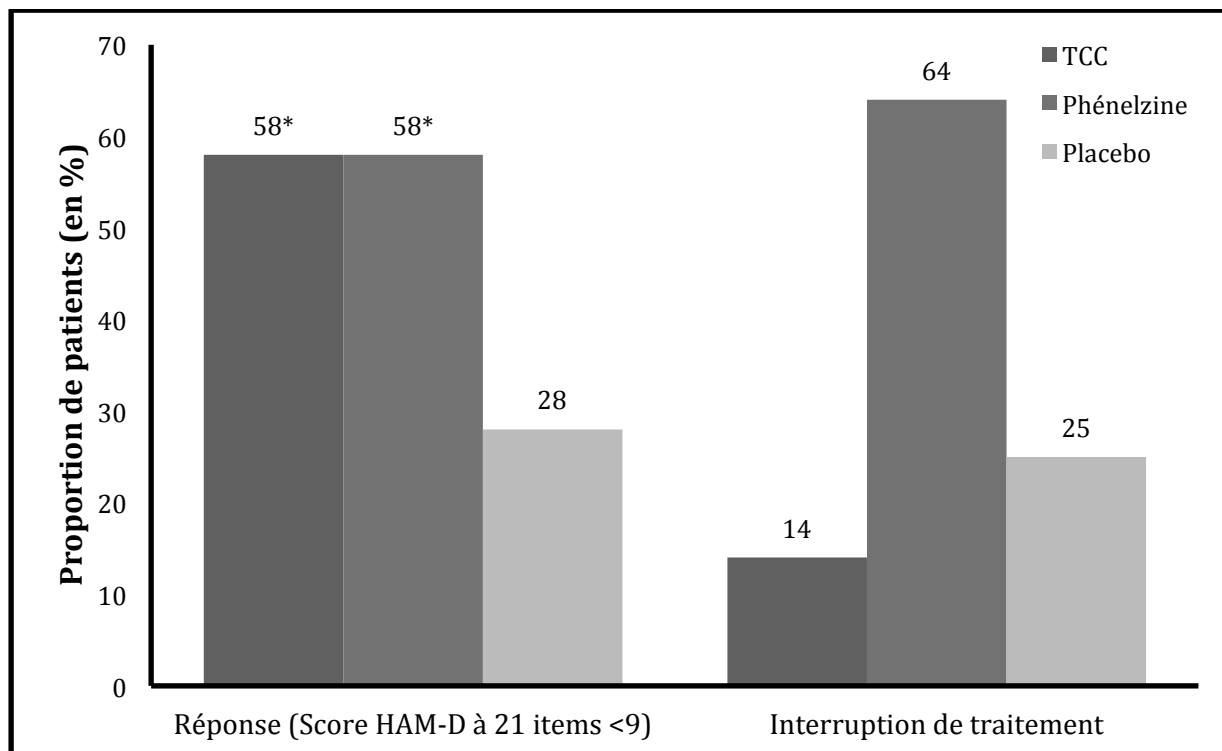


FIGURE III-10 COMPARAISON DE L'EFFICACITE ET DU TAUX D'INTERRUPTION DE TRAITEMENT DE LA TCC A LA PHENELZINE ET AU PLACEBO. D'APRES LES DONNES DE JARRETT 1999. * : REPONSE SUPERIEURE AU PLACEBO.

La TCC a également été rapportée comme supérieure aux manuels d'auto-thérapie dans le traitement de la dépression atypique d'intensité légère à modérée [169]. Le résultat était cependant issu de l'analyse post hoc d'une étude en simple aveugle, et le nombre de patients inclus était faible.

III. 4. Les autres moyens thérapeutiques

III. 4. 1. Le chrome

Le chrome (^{24}Cr) est un élément chimique essentiel pour le métabolisme glucidique chez l'être humain. Il aurait une action synergique avec l'insuline, même si son rôle exact est encore inconnu.

Deux études ont été réalisées pour observer les effets d'un traitement à base de chrome dans la dépression atypique [181, 182]. Dans un essai en double aveugle de huit semaines incluant 15 patients, les patients étaient répartis en un groupe recevant un placebo et un autre recevant du chrome (400mg puis 600mg après deux

semaines)[181]. Les taux de réponses étaient de 70% pour le chrome contre 0% pour le placebo. Les taux de rémission étaient de 60% pour le chrome contre 0% pour le placebo. La seconde étude suivait une méthodologie similaire mais avec un échantillon de 110 patients[182]. Les taux de réponse et de rémission étaient cette fois similaires entre les patients recevant du chrome et ceux recevant un placebo. Une analyse rétrospective des données de la seconde étude a montré un bénéfice sélectif du chrome pour l'hyperphagie et la prise de poids.

III. 4. 2. Le modafinil

Le modafinil (Modiodal®) est un stimulant non amphétaminique dont le mécanisme pharmacodynamique est encore inconnu. Il active les neurones des noyaux tubéromamillaires et de l'hypothalamus latéral, induisant une libération d'histamine et d'orexine. Il a également un effet inhibiteur sur le transporteur de la dopamine, inhibant sa recapture. Le modafinil est indiqué pour le traitement de la narcolepsie[183] et de l'insomnie idiopathique. Il est également utilisé en potentialisation d'un traitement antidépresseur dans la dépression résistante [184].

L'efficacité du modafinil dans la dépression atypique a été évaluée dans un essai contre placebo dirigée par des membres de l'équipe de l'université de Duke [185]. Cinquante patients souffrant de dépression atypique ont été répartis aléatoirement deux groupes, l'un recevant jusqu'à 400mg de modafinil, l'autre recevant un placebo. Dans les deux groupes après douze semaines on observait une diminution significative mais similaire de l'intensité des symptômes dépressifs (Figure III-11).

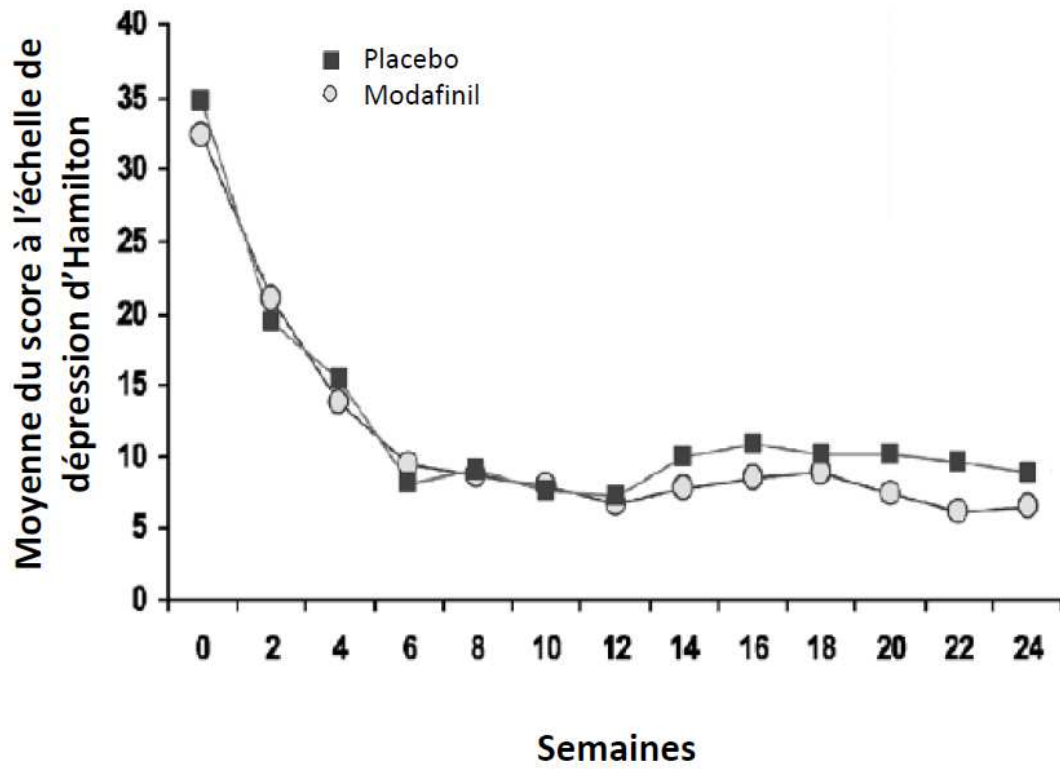


FIGURE III-11 SCORE MOYENS A L'ECHELLE DE SEVERITE DE LA DEPRESSION D'HAMILTON (HDRS) PENDANT 24 SEMAINES CHEZ DES PATIENTS D'UN GROUPE RECEVANT DU MODAFINIL ET UN GROUPE RECEVANT UN PLACEBO. D'APRES VAISHNAVI 2006.

IV. Discussion

IV. 1. L'intégration de la dépression atypique dans la nosographie psychiatrique

IV. 1. 1. Définir la dépression atypique

IV. 1. 1. 1. L'évolution de la description originale de West et Dally

La première description de la dépression atypique par West et Dally en 1959 se basait sur l'observation de caractéristiques cliniques différentes chez des patients déprimés qui répondaient mieux à l'iproniazide, un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase, qu'aux antidépresseurs tricycliques ou à l'électroconvulsivothérapie[13]. Ces patients étaient plus fréquemment anxieux, l'intensité des symptômes dépressifs était maximale le soir et non le matin comme dans la dépression dite classique, et leur humeur restait réactive aux événements de vie positifs ou négatifs.

En confrontant la description de West et Dally aux classifications actuelles des troubles psychiatriques, la principale remarque que l'on peut faire est l'absence de limite claire entre ce qui relèverait de dépression et du trouble anxieux. L'exemple donné par West et Dally dans leur publication l'illustre par l'observation d'une femme souffrant d'épisodes d'anxiété intense, brutaux et inattendus qu'elle imaginait être les signes d'une dysfonction cardiaque, du fait de palpitations et de paresthésies dans les membres. La patiente avait également peur de sortir de chez elle et évitait depuis deux ans toutes les situations où elle craignait la survenue de nouveaux épisodes d'anxiété. Elle est également décrite comme déprimée, mais aucun symptôme spécifique de la dépression n'est donné dans l'observation. Selon les critères diagnostiques actuels du DSM [186], le diagnostic principal qui serait porté sur cette observation serait un trouble panique, défini par la récurrence d'attaques de panique spontanées, de la présence d'une anxiété anticipatoire et de la crainte des conséquences des attaques de panique. Ce diagnostic serait associé à celui d'agoraphobie, c'est à dire la crainte de ne pouvoir s'enfuir ou être secouru en cas de malaise ou de nouvelle attaque de panique dans un lieu ouvert, en se basant sur les évitements des lieux extérieurs au domicile associés à la survenue d'attaques de panique et d'anticipation anxieuse des sorties.

Cette confusion possible entre dépression atypique et dépression associée à un trouble anxieux a été soulignée dans les travaux du groupe de l'université de Columbia[14]. En effet les patients souffrant de dépression atypique étaient souvent classés entre deux types, d'après une description de J. Davidson, le type A pour ceux ayant des symptômes d'Anxiété, le type V pour ceux ayant des symptômes Végétatifs inversés (c'est-à-dire. l'hypersomnie et l'hyperphagie) [106]. D.F. Klein et J.M. Davis ont alors fait l'hypothèse que les patients du sous-type A souffraient le plus souvent d'un trouble panique, lequel se compliquait d'un épisode dépressif, et les ont exclus du diagnostic de dépression atypique au motif que la réponse thérapeutique serait équivalente entre les antidépresseurs tricycliques et les IMAO [14]. La dysphorie hystéroïde définie par le groupe Columbia décrivait des patients, plus fréquemment des femmes, qui souffraient d'une sensibilité au rejet et dont l'humeur restait réactive aux événements lors des épisodes dépressifs [15, 20]. Ces patients rapportaient souvent des augmentations d'appétit, ce qui avait conduit M.R Liebowitz à rapprocher la dysphorie hystéroïde du sous-type Végétatif de la dépression atypique[14]. Cependant l'échec de la démonstration d'une réponse différente aux IMAO chez ces patients a fait formuler l'hypothèse d'un concept fusionnant le sous-type végétatif de la dépression atypique avec la dysphorie hystéroïde [21-23]. Ainsi la réactivité de l'humeur, l'hypersomnie, l'hyperphagie, la sensation de membres en plomb et la sensibilité au rejet sont devenues les critères diagnostiques de la dépression atypique dans les années quatre-vingts, avant leur publication dans le DSM-IV en 1994.

En trente-cinq années la définition de la dépression atypique a donc considérablement évolué. D'une description aux limites cliniques incertaines elle est maintenant intégrée au diagnostic d'un épisode dépressif majeur si des critères précis sont observés par le clinicien. On peut voir ici un exemple de l'évolution de la définition des troubles mentaux dans la seconde moitié du vingtième siècle, sous l'influence américaine depuis la publication du DSM-III en 1980 et l'apparition de catégories diagnostiques indépendantes de toute théorie étiologique[100].

La conservation d'une humeur réactive aux événements positifs est nécessaire pour faire le diagnostic de caractéristiques atypiques d'un épisode dépressif d'après les critères du DSM [13]. Ce critère a la particularité de ne pas être un symptôme, mais plutôt l'absence d'un symptôme et la conservation d'une fonction normale, retrouvée chez tous les sujets sains. Dans une revue de la littérature au sujet de la dépression atypique Michael Thase critiquait l'utilisation d'un descripteur non pathologique pour décrire un trouble[187]. Il pointait l'ironie du fait que la dépression atypique tire son nom de la reconnaissance de la mélancolie comme la forme la plus courante de dépression, alors qu'un critère de sélection aussi bas permettait de la rendre fréquente[188].

Les travaux les plus pertinents sur la validité de la réactivité de l'humeur comme critère diagnostique sont ceux de Gordon Parker et de Michael Posternak [45, 117]. Gordon Parker et collaborateurs ont critiqué la validité interne de la définition de la dépression atypique en ne trouvant aucune association entre la présence d'une réactivité de l'humeur et l'augmentation de l'incidence d'un des autres symptômes des caractéristiques atypiques [117]. Michael Posternak retrouvait des résultats similaires après l'observation d'un échantillon de cinq-cents patients[45]. Parker et collaborateurs ont également pointé la redondance entre le critère C qui exige l'absence de caractéristiques mélancoliques, et la réactivité de l'humeur, par définition absente dans une dépression mélancolique. G. Parker, après avoir montré que les scores de l'échelle de sévérité de la dépression d'Hamilton (HDRS) étaient inversement proportionnels à la présence d'une réactivité de l'humeur, concluait que son absence était plutôt une mesure de la sévérité d'un épisode dépressif qu'un sous-type [117]. Ce résultat a été ensuite utilisé par G. Parker et M. Thase pour proposer de supprimer la réactivité de l'humeur des critères diagnostiques de la dépression atypique, ou d'au moins en faire un critère facultatif [117, 119, 187].

Dans une revue de la littérature J. Stewart a critiqué la réduction par Parker de la définition du DSM de la dépression atypique en simple « dépression non-mélancolique »[44]. Son argumentaire rappelait les résultats des travaux de McGinn sur l'activité de l'axe corticotrope [117] et de Fountoulakis et Bruder sur l'asymétrie de

l'activité cérébrale[89, 90, 94] dans la dépression atypique qui utilisaient les critères diagnostiques du DSM. J. Stewart attirait l'attention sur la comparaison dans ces travaux de trois groupes de patients déprimés : mélancoliques, non-mélancoliques indifférenciés, et atypiques. La dépression atypique différait dans ces travaux non seulement de la dépression mélancolique, mais également de la dépression non mélancolique indifférenciée.

La méthodologie des travaux aboutissant à la remise en question de l'intérêt de la réactivité de l'humeur comme critère était également critiqué par J. Stewart [44]. Il a en effet regretté que G. Parker n'ait pas précisé les seuils utilisés pour affirmer la présence ou l'absence de symptômes. En rappelant que la corrélation maximale entre deux variables ne pouvait être que le produit de la validité interne de chacun, il affirmait qu'une faible validité de la définition d'un item suffirait pour trouver une faible corrélation là où elle serait en réalité importante.

La conclusion de G. Parker réduisant la réactivité de l'humeur à une mesure de la sévérité des épisodes dépressifs reposait pour J. Stewart sur une base fragile. En effet l'argument de G. Parker était lié à l'utilisation de l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS), qui comme l'a rappelé J. Stewart, comprend 7 items comptant pour 20 points sur 52 qui sont des critères pour les caractéristiques mélancoliques (perte de l'appétit, perte de poids, insomnie, culpabilité, agitation, ralentissement psychomoteur, aggravation matinale des symptômes) et un seul item des caractéristiques atypiques (la sensation de lourdeur dans les membres), comptant pour 2 points. Il était donc normal que le score à l'HDRS soit corrélé à la perte de la réactivité de l'humeur, vu qu'il s'agit d'un critère majeur du diagnostic de caractéristiques mélancoliques d'un épisode dépressif.

Pour J. Stewart la réactivité de l'humeur comme critère de dépression atypique était bien choisie pour empêcher l'inclusion de patients souffrant de dépression mélancolique, car cette dernière est caractérisée par une perturbation de l'humeur autonome et persistante. L'ajout de l'exclusion des patients présentant des caractéristiques mélancoliques aurait été une exigence du comité de rédaction du DSM-IV[44]. L'association des deux critères n'était cependant pas redondante pour

l'auteur et ses collaborateurs du groupe Columbia. Au contraire la nécessité de la conservation d'une réactivité de l'humeur exclurait les patients souffrant d'une dépression non-mélancolique dont l'humeur reste triste indépendamment des événements positifs, ce qui serait impossible avec le seul critère d'absence de caractéristiques atypiques.

IV. 1. 2. L'approche catégorielle de la dépression oppose la dépression atypique à la dépression mélancolique

IV. 1. 2. 1. Une clinique et des substrats anatomo-physiologiques différents

La description clinique de la dépression atypique s'oppose à celle de la dépression mélancolique sur de nombreux symptômes : conservation ou perte de la réactivité de l'humeur, hypersomnie ou insomnie, augmentation ou diminution de l'appétit ou du poids, absence ou présence d'une variation de l'intensité des symptômes au cours du nyctémère (Tableau I-1)[3].

La dépression atypique, par rapport à la dépression mélancolique, est également associée à un début des troubles plus précoce[189, 190], même lorsque les patients souffrant de comorbidités à début précoce (par exemple le trouble bipolaire) étaient exclus [26, 54, 189, 190]. Au contraire de la dépression mélancolique, qui survient plus tard dans la vie et évolue en une récurrence d'épisodes, la dépression atypique est plutôt chronique [26, 189, 190]. Des troubles sont enfin plus fréquemment comorbides de la dépression atypique que mélancolique, comme l'a rapporté Michael Posternak pour le trouble panique avec agoraphobie et la phobie sociale[45]. En revanche, alors que M. Lutz et collaborateurs, dans une récente revue de la littérature sur la dépression atypique, projetait d'explorer la plus forte prévalence des troubles de l'usage de substances psychoactives dans la dépression atypique[191], l'étude de référence de M. Posternak ne permettait pas de mettre en évidence une différence significative sur cet item entre les déprimés avec caractéristiques atypiques ou mélancoliques[45].

Les données issues des travaux sur la neurobiologie de la dépression atypique n'ont pas toujours permis de différencier les sujets atteints des sujets sains. En revanche la mise en évidence d'une distinction biologique de la dépression mélancolique est

robuste du fait de sa récurrence dans plusieurs travaux sur des domaines biologiques différents, comme l'activité corticotrope et l'asymétrie de l'activité des hémisphères cérébraux.

L'étude de l'axe corticotrope trouve son origine dans l'observation que les patients souffrant d'hypercortisolisme dans le syndrome de Cushing présentent également souvent une dépression caractérisée par des symptômes atypiques. On observerait en effet dans ces cas une hypersensibilité, une hyperphagie et une asthénie[192]. Cependant les travaux des dernières décennies ont plutôt établi qu'une hyperactivité de l'axe corticotrope était fortement associée à la dépression mélancolique. La dépression atypique serait alors associée à une activité corticotrope inférieure à ce qui peut être observé dans la dépression mélancolique[71, 73], sans être anormalement basse[77].

La recherche d'une asymétrie de l'activité des hémisphères cérébraux entre les sous-types dépressifs a été réalisée au moyen de tests neuropsychologiques et de l'imagerie fonctionnelle. G. Bruder, en utilisant le test des visages chimériques chez des patients souffrant de dépression mélancolique, atypique et indifférenciée, concluait que les patients souffrant de dépression atypique devaient présenter une augmentation de l'activité de l'hémisphère cérébral droit par rapport aux patients souffrant de dépression mélancolique[90]. La force de l'étude de G. Bruder était l'inclusion d'un groupe contrôle constitué de patients qui n'avaient jamais souffert de dépression, et d'un groupe de patients souffrant de dépression ni mélancolique, ni atypique. En revanche la faiblesse de l'étude reposait sur le peu de patients souffrant de dépression mélancolique qui avaient été inclus. La conclusion de G. Bruder a été confirmée ensuite par K.N. Fountoulakis avec l'observation en imagerie fonctionnelle d'une augmentation de l'activité de l'hémisphère droit chez les patients souffrant de dépression atypique par rapport à ceux souffrant de dépression mélancolique ou indifférencié [94].

Pour le groupe Columbia l'existence de caractéristiques cliniques biologiques différentes dans les dépressions mélancoliques et atypiques est un argument en faveur de la considération catégorielle de la dépression et de la définition de sous-types dépressifs [14, 44]. De plus J. Stewart a attiré l'attention sur les similarités dans les

études de K.N. Fountoulakis et de G. Bruder entre les patients souffrant de dépression indifférenciée et ceux souffrant de dépression mélancolique, alors que les patients souffrant de dépression atypique semblaient appartenir à une entité biologique distincte. En plus d'apporter des arguments biologiques en faveur de la validité de la dépression atypique, J. Stewart considérait que la revue de ces travaux pouvait suggérer que la distinction la plus importante ne serait pas entre les dépressions mélancoliques et non-mélancoliques, mais plutôt entre les dépressions atypiques et non-atypiques[44].

IV. 1. 2. 1. L'opposition historique des « deux dépressions »

Comme nous l'avons discuté précédemment, lors de la seconde moitié du vingtième siècle les progrès en neurobiologie ont permis de placer la dépression atypique à l'opposé de la dépression mélancolique. Cette considération dichotomique de la dépression est pourtant ancienne. La lecture de l'histoire de la psychiatrie nous apprend que les cliniciens ont toujours décrit le sentiment qu'il y aurait deux dépressions, l'une sévère, indépendante des événements de vie ; l'autre serait moins sévère, avec une humeur réactive aux événements positifs[193].

Cette distinction entre deux dépressions est perçue également par les patients. Le poète britannique Thomas Gray écrivait ainsi en 1742 : « la mienne, vous le savez, est une mélancolie blanche, [...] où bien que les rires et les danses, et même ce qu'on appelle Joie ou Plaisir sont rares, l'état est supportable et ne nous empêche pas de nous amuser [...]. L'inconvénient en est l'insipidité, qui ici et là peut apporter une sorte d'Ennui. Mais il y en est une autre, noire en effet [...] qui exclut et ferme nos yeux aux espoirs les plus réalisables, et à tout ce qui serait plaisant ; de celle-ci que le Seigneur nous délivre ! »[194]. Il y a en effet dans cette description deux dépressions, que le poète décrivait comme deux maladies différentes. À l'époque de Thomas Gray la classification de la dépression était simple. Il y avait la « mélancolie », utilisée comme un synonyme de la folie avec en son cœur une vraie maladie dépressive, et le « spleen », un terme désignant un abattement et un mal être.

Au dix-neuvième siècle les sujets déprimés étaient séparés entre ceux souffrant de « mélancolie » et ceux souffrant de « neurasthénie ». Cette dernière, popularisée par George Beard et Gilbert Ballet, se distinguait par la présence de douleurs, d'asthénie et

d'anxiété ; au contraire de la « mélancolie » qui survenait par épisodes, la « neurasthénie » était le plus souvent chronique[195]. L'opposition de deux dépressions a persisté dans les descriptions cliniques et les classifications. Quand Emil Kraepelin définissait en 1899 la séquence « Manie-Dépression-Intervalle libre », ancêtre du trouble bipolaire, il excluait un type de dépression non mélancolique et « psychogène », fluctuant avec la situation sociale de ses patients et la survenue d'événements négatifs[196]. La dépression non mélancolique a été ensuite appelée « réactive » par Kurt Schneider en 1920[197]. Le vingtième siècle a vu ensuite l'opposition des dépressions « endogène » et « exogène », qui sera utilisée dans les premiers travaux de Donald Klein et John Davis pour différencier des patients souffrant d'une maladie dépressive sévère et ceux souffrant de « dysphorie »[15]. Donald Klein a ensuite, avec ses collaborateurs de l'université Columbia, développé la « dysphorie » pour aboutir aux caractéristiques atypiques de la dépression telles que nous les connaissons.

La perspective historique nous permet de voir en la dépression atypique l'héritière de la dépression non-mélancolique, qui a traversé l'histoire en changeant souvent de nom, et dont elle partage la clinique. Ainsi on devine dans la « mélancolie blanche » de Thomas Gray une tristesse et une anhédonie inconstantes, avec une conservation de la réactivité de l'humeur à des événements agréables ; la réactivité de l'humeur est également présente dans la description de la dépression « psychogène » d'Emil Kraepelin ; à l'image de la « neurasthénie », la dépression atypique, dont l'asthénie est un critère diagnostique, a une évolution le plus souvent chronique. Il serait alors possible d'imaginer que la dépression atypique n'est qu'une étape dans le chemin que la dichotomisation de la dépression semble parcourir au fil des siècles. Néanmoins les travaux en neurosciences du vingtième siècle ont permis de valider l'existence d'un substrat biologique à la distinction des sous-types de dépression et donc de donner à ce qui n'était jusque-là qu'un sentiment clinique une validité scientifique.

IV. 1. 3. Une approche dimensionnelle de la dépression avec des caractéristiques atypiques

La vision catégorielle dichotomique de la dépression a été critiquée dès 1938 par Aubrey Lewis[198] qui croyait en un continuum entre les deux pôles que seraient la mélancolie et la neurasthénie. Cette approche dimensionnelle de la dépression fait l'hypothèse que les différences biologiques et cliniques sont le fait de la sévérité, et non de la distinction de sous-types dépressifs.

Pour le groupe Columbia les travaux sur l'activité corticotrope et l'asymétrie de l'activité des hémisphères cérébraux d'une part, et la réponse différente des sujets souffrant de dépression atypique aux IMAO d'autre part, suggèrent un substrat biologique distinct et en conséquence ne peuvent être compatibles avec une considération dimensionnelle de la dépression[44, 163].

Cependant les travaux de J. Davidson sur la sensibilité au rejet, qui avaient montré que la réponse aux IMAO était corrélée à l'intensité de la sensibilité au rejet[116], suggéraient la possibilité d'une distinction des patients déprimés en fonction de cette dimension[111].

Enfin, la réactivité de l'humeur pourrait représenter une perspective de recherche sur une approche dimensionnelle de la dépression. En effet pour J. Stewart la réactivité de l'humeur devrait être considérée comme une variable continue plutôt que comme une variable discrète[44]. Les travaux de Chantal Henry sur l'hyperréactivité émotionnelle chez les patients bipolaires[199], et le développement récent d'une échelle d'évaluation de l'intensité de la réactivité émotionnelle (l'échelle MATHYS[200, 201]) peuvent nous faire considérer l'hypothèse qu'il existe une continuité entre la réactivité de l'humeur normale, sa disparition dans la dépression mélancolique, sa conservation dans la dépression atypique, et son exacerbation dans le trouble bipolaire. La cotation du score à l'échelle MATHYS chez des patients souffrant de dépression atypique et sa comparaison avec des patients souffrant de dépression mélancolique, de dépression bipolaire et de sujets contrôles sains, pourrait permettre de confirmer cette hypothèse.

IV. 2. L'appartenance au spectre bipolaire

IV. 2. 1. L'inclusion de la dépression atypique dans le spectre bipolaire par Akiskal et Benazzi

Le « spectre bipolaire élargi » (traduit de « *soft bipolar spectrum* ») est une conceptualisation du trouble bipolaire comme une continuité limitée à ses extrêmes par la dépression strictement unipolaire et le trouble bipolaire de type I [202]. Les critères d'inclusion dans le spectre bipolaire sont plus larges que les critères du trouble bipolaire du DSM. Dans ce dernier, un trouble bipolaire de type II est diagnostiqué si le patient a présenté au cours de sa vie un épisode d'hypomanie d'au moins quatre jours[2]. Le spectre bipolaire élargi inclut les épisodes d'hypomanie d'au moins deux jours, ou d'un seul jour si les épisodes surviennent au moins une fois par mois chez des patients souffrant de dépression ; les épisodes dépressifs survenant chez des patients avec une humeur cyclothymique ou un tempérament hyperthymique sont également inclus dans le spectre bipolaire. La dépression, pour être strictement unipolaire, doit être exempte de ces éléments cliniques ; de plus on ne doit pas retrouver d'antécédent familial de bipolarité [203-205].

En observant des échantillons de patients déprimés bénéficiant d'une prise en charge ambulatoire, F. Benazzi rapportait que les deux tiers des patients déprimés avec des caractéristiques atypiques souffraient également d'un trouble bipolaire de type II [128]. Il rappelait les travaux de G. Perugi qui avait observé une prévalence du trouble bipolaire comprise en 32,6% et 72% chez les déprimés avec caractéristiques atypiques selon que l'on appliquait les critères diagnostiques du DSM-IV ou du spectre bipolaire élargi [46, 206].

Après avoir observé une plus forte prévalence de dépression atypique chez les patients bipolaires, F. Benazzi a montré que les critères des caractéristiques atypiques, analysés séparément, étaient plus fréquents dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire [121]. De plus la survenue précoce des troubles et sa chronicité étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients souffrant d'une dépression atypique au cours d'un trouble bipolaire [121, 128] (Tableau II-6 et Tableau II-7). F. Benazzi et ses collaborateurs ne pouvaient alors pas conclure que la dépression

atypique était une dépression bipolaire, mais que la présence de caractéristiques atypiques devait guider le clinicien vers la recherche d'éléments cliniques et anamnestiques du trouble bipolaire. La place de la dépression atypique dans le spectre bipolaire serait ainsi d'après Hagop Akiskal et Franco Benazzi celle d'un pont entre la dépression unipolaire et la dépression bipolaire [123, 128].

IV. 2. 2. Le lien entre dépression atypique et bipolarité vu par les autres équipes.

La revue de la littérature retrouve de nombreux travaux d'Hagop Akiskal et de Franco Benazzi sur le lien entre bipolarité et dépression atypique. Pourtant ces travaux ne sont que rarement cités par les auteurs d'équipes différentes.

Dans une revue de la littérature de 2002 [14], F.M. Quitkin a choisi d'ignorer les récents travaux de Franco Benazzi et d'accorder plus d'intérêt à l'observation par H.A. Robertson et collaborateurs d'une égale prévalence de la dépression atypique chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur et de trouble bipolaire[34]. F.M. Quitkin précisait que H.A. Robertson et collaborateurs avaient retrouvé les mêmes résultats en utilisant la définition de la dépression atypique « certaine » (réactivité de l'humeur + 2 symptômes sur 4) et la définition de la dépression atypique « probable » (réactivité de l'humeur + 1 symptôme sur 4). Bien que F.M. Quitkin reconnaissait que l'asthénie, proche de la sensation de lourdeur des membres, et l'hypersomnie étaient des symptômes fréquemment rencontrés dans la dépression bipolaire, la proportion d'épisodes dépressifs unipolaire ou bipolaire avec des caractéristiques atypiques était similaire. J. Stewart dans une revue plus récente ignorait également les travaux de F. Benazzi et H. Akiskal, au point de donner comme perspective la comparaison de la présence des caractéristiques atypiques dans des groupes de patients souffrant de dépressions bipolaires et unipolaires[43].

La place à part des travaux d'H. Akiskal et F. Benazzi dans la littérature scientifique pourrait provenir à la fois de la méthodologie des études, mais également de leur définition non consensuelle de la bipolarité. En effet les travaux de F. Benazzi, qui était un psychiatre exerçant une activité libérale, reposaient tous sur l'observation de patients bénéficiant d'une prise en charge ambulatoire, ce qui limitait la généralisation

de leurs résultats. De plus la largesse de la définition de la bipolarité par H. Akiskal et ses collaborateurs permettrait d'inclure un trop grand nombre de sujets, avec un taux de prévalence du trouble bipolaire variant de 1 à 1.5% lorsque le diagnostic était posé à l'aide des critères du DSM [207, 208], et atteignant 6 à 8% avec les critères du spectre bipolaire[93]. Enfin il n'est fait qu'une fois mention de l'intérêt potentiel de l'usage de traitements thymorégulateurs pour la dépression atypique[129].

En conclusion la revue de la littérature ne permet pas d'affirmer que la dépression atypique appartient au groupe des dépressions bipolaires. Cependant la présence de caractéristiques atypiques au cours d'un épisode dépressif devrait particulièrement encourager le clinicien à rechercher des antécédents personnels d'hypomanie par une anamnèse rigoureuse et à faire preuve de prudence lors de la prescription de traitements antidépresseurs.

IV. 3. Traiter la dépression atypique

IV. 3. 1. La place des inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase dans le traitement de la dépression atypique

IV. 3. 1. 1. La supériorité historique des IMAO non-sélectifs

La première définition de la définition atypique est intimement liée à la découverte d'une réponse préférentielle d'une catégorie de patients déprimés aux antidépresseurs IMAO. West et Dally ont défini la dépression atypique à partir de la comparaison de deux groupes de patients déprimés en fonction de l'absence ou de la présence d'une réponse à l'iproniazide, le premier IMAO synthétisé [13]. Néanmoins la méthodologie employée par West et Dally, si elle avait permis de différencier pour la première fois deux types de patients déprimés selon leur réponse à un type d'antidépresseur, ne pouvait démontrer avec un niveau de preuve suffisant une supériorité de l'iproniazide dans le traitement de la dépression atypique. La valeur de l'observation de West et Dally souffrait en effet de plusieurs défauts dans la réalisation de l'étude : la comparaison rétrospective entre les deux groupes, l'absence d'évaluation en aveugle, l'absence de groupe contrôle et enfin les seuls résultats dévoilés étaient issus de seulement 101 patients sur 500 traités par iproniazide. Enfin, comme nous l'avons

discuté précédemment, l'échantillon de patients n'était pas homogène du fait de critères d'inclusion imprécis.

La définition de critères diagnostiques de la dépression atypique par l'équipe de l'université Columbia dans les années quatre-vingt, précurseurs de la définition dans le DSM-IV en 1994, a permis la réalisation d'études contrôlées prospectives. Les principaux travaux d'évaluation des IMAO ont également été réalisés par l'équipe de l'université de Columbia. Les premiers résultats ont montré une efficacité supérieure des IMAO irréversibles non sélectifs sur les antidépresseurs tricycliques et le placebo dans le traitement des épisodes dépressifs atypiques [149-151]. L'efficacité des IMAO était même plus marquée quand les patients avaient d'abord reçu un tricyclique [167]. Enfin, les IMAO irréversibles non sélectifs se montraient également d'une efficacité supérieure pour la prévention des rechutes dépressives, par rapport à l'imipramine et le placebo[155].

La méta-analyse la plus pertinente dans l'évaluation des IMAO face aux autres antidépresseurs et au placebo est celle de V. Henkel publiée en 2006[209]. Elle se basait sur l'inclusion de huit études prospectives, randomisées et en double aveugle. L'efficacité des IMAO face aux antidépresseurs tricycliques et au placebo se voyait confirmée, avec une taille d'effet moyenne importante. L'auteur précisait cependant qu'il n'existait qu'un faible nombre d'études avec une qualité méthodologique suffisante pour l'inclusion dans une méta-analyse, ce qui limitait la portée de ce résultat.

IV. 3. 1. 2. Des IMAO modernes moins contraignants mais à l'efficacité encore mal déterminée.

La prescription des IMAO irréversibles non sélectifs est limitée par les restrictions diététiques nécessaires pour éviter des poussées hypertensives dues à l'ingestion de tyramine. C'est pourquoi le moclobémide et la sélégiline peuvent représenter l'avenir du traitement de la dépression par des IMAO. En effet ces molécules provoquent moins de crises hypertensives lors de l'ingestion d'aliments riches en tyramine : le moclobémide du fait de la réversibilité de sa fixation à la MAO-A ; la sélégiline en forme transdermique du fait d'une inhibition faible des MAO-A dans les cellules intestinales.

Face au placebo la moclobémide a montré son efficacité dans le traitement des épisodes dépressifs atypiques. Il est cependant plus difficile de conclure à une efficacité supérieure face aux antidépresseurs tricycliques et aux Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS). La comparaison du moclobémide à l'imipramine a eu des résultats contradictoires, deux études concluant à la supériorité de l'un ou de l'autre [156, 157]. De plus l'interprétation de ces résultats est rendue difficile par des faiblesses méthodologiques. En effet le diagnostic de dépression atypique était défini par la seule présence d'une hypersomnie ou d'une hyperphagie au cours d'un épisode dépressif et il n'y avait pas de comparaison avec un placebo.

Face aux IRS le moclobémide a été évalué dans deux études randomisées, les travaux de Lonqvist face à la fluoxétine[166], ceux de Sogaard face à la sertraline[168]. Lonqvist concluait à une supériorité du moclobémide sur la fluoxétine, mais en ne prenant compte que du taux de répondeurs selon les scores à l'échelle de sévérité de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS). Au contraire les taux de répondeurs selon l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS) et l'échelle d'évaluation globale CGI étaient semblables, de même lorsque les résultats aux trois échelles étaient rassemblés. Sogaard confirmait l'équivalence du moclobémide aux IRS par des taux de répondeurs semblables entre l'IMAO et la sertraline. Néanmoins il n'y avait pas de groupe recevant un placebo, et les doses de moclobémide utilisées étaient inférieures aux doses maximales recommandées, avec en conséquence une possible sous-estimation de son efficacité. Il est donc difficile de conclure à une supériorité du moclobémide sur les autres antidépresseurs dans la dépression atypique.

La sélégiline était supérieure au placebo sous sa forme orale d'après McGrath et ses collaborateurs [160]. Les auteurs tempéraient ce résultat en rappelant que le taux de répondeurs de la sélégiline restait inférieur à celui de la phénelzine. Cependant il s'agissait d'une comparaison de taux de réponses entre deux études différentes menées par des auteurs du même groupe. De plus des doses faibles de sélégiline avaient été utilisées et pourraient provoquer une sous-estimation de son efficacité. La forme transdermique de la sélégiline n'a pas encore été évaluée dans la dépression atypique, mais son efficacité et sa bonne tolérance dans la dépression en font un médicament prometteur.

IV. 3. 1. 3.

Transposition des résultats des travaux sur les IMAO dans la pratique clinique

La supériorité des IMAO dans le traitement de la dépression atypique ne concernant en réalité que les IMAO irréversibles non sélectifs, son intérêt dans la pratique clinique est diminué. En effet de tous les IMAO évalués dans les différents travaux publiés (c'est-à-dire la phénelzine, la tranylcypromine, l'isocarboxazide), aucun n'a d'autorisation de commercialisation en France. Le seul IMAO irréversible non sélectif disponible en France est l'iproniazide (Marsilid®) mais son efficacité dans la dépression atypique n'a jamais pu être étudiée, du fait de son retrait du marché Américain en 1961. L'utilisation de cette classe médicamenteuse est également contraignante, pour le prescripteur qui doit garder une vigilance constante sur les associations médicamenteuses et pour le patient qui doit respecter un régime alimentaire complexe.

Les IMAO modernes que sont le moclobémide et la sélégiline transdermique pourraient représenter l'avenir de la classe médicamenteuse par leur meilleure tolérance. Cependant le moclobémide n'a jamais montré qu'une équivalence par rapport aux IRS, dont la tolérance est meilleure, et l'efficacité de la sélégiline n'est que déduite des résultats obtenus sous sa forme orale dans la dépression atypique et sous sa forme transdermique dans la dépression classique [210, 211].

Enfin, au vu des résultats parfois équivalents entre les IMAO et les antidépresseurs modernes [165, 166] ou la psychothérapie cognitive et comportementale [179] dans la dépression atypique, la description historique de la réponse préférentielle aux IMAO pourrait être en réalité une illusion générée par l'infériorité des antidépresseurs tricycliques chez ces patients [117, 165].

En conséquence la littérature scientifique ne permet pas d'affirmer que les IMAO doivent être prescrits en première ligne lors du diagnostic d'épisode dépressif atypique.

IV. 3. 2. Les antidépresseurs modernes recommandés malgré un faible niveau de preuve

L'apparition dans les années quatre-vingt des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a bouleversé les stratégies thérapeutiques de la dépression. Avec une efficacité équivalente aux antidépresseurs IMAO et tricycliques et un profil de tolérance supérieur, les IRS sont devenus les molécules de première ligne pour le traitement de la dépression.

Pour le traitement des épisodes dépressifs atypiques la fluoxétine et la sertraline ont été les molécules les plus souvent évaluées. La comparaison de la fluoxétine à la phénelzine par A.C. Pande[165] a permis d'observer des taux de réponses et de rémission semblables entre les deux molécules. Cette étude, la seule où l'efficacité d'un IRS est comparée au traitement de référence de la dépression atypique, souffre cependant de plusieurs défauts. En effet la petite taille de l'échantillon de patients (N=40) pourrait avoir diminué la probabilité de détecter une différence entre les deux traitements par un manque de puissance. De plus les taux de réponses et de rémission dans les deux groupes étaient plus élevés que dans les études précédentes, suggérant des taux de réponses au placebo élevés. Le rajout d'un bras placebo dans la construction de l'étude aurait ainsi permis d'en renforcer les résultats, comme la souligné J. Stewart [163].

En montrant une efficacité de la fluoxétine supérieure au placebo mais semblable à l'imipramine, P.J. McGrath et collaborateurs concluaient à son infériorité à la phénelzine [167]. L'absence de comparaison directe entre les deux molécules limitait cependant la force de cette affirmation. De plus la fluoxétine était le traitement le mieux toléré, avec le plus faible taux d'arrêt de traitement.

La sertraline a été comparée au moclobémide par J. Sogaard et collaborateurs, qui ont montré une efficacité similaire entre les deux molécules[168]. Dans cette étude également les taux de réponses des deux molécules étaient plus élevés que dans de précédentes publications, faisant regretter l'absence d'un bras placebo. De plus le moclobémide, comme nous l'avons discuté précédemment, ne peut être considéré, à l'image de la phénelzine, comme un traitement de référence de la dépression atypique.

La place des IRS dans la stratégie de traitement d'un épisode dépressif atypique est ainsi difficile à définir. D'une part il n'y a pas encore eu de comparaison d'un antidépresseur de cette classe à un traitement de référence dans un essai contrôlé randomisé de bonne puissance. D'autre part les travaux réalisés n'ont pas réussi à démontrer qu'il y avait une différence significative par rapport à un traitement par IMAO ou antidépresseur tricyclique, que ce soit pour l'obtention d'une diminution de l'intensité des symptômes dépressifs ou d'une rémission de l'épisode dépressif atypique. L'ambivalence de cette conclusion de la revue de la littérature est retrouvée dans le guide thérapeutique de l'institut NICE (National Institute of health & Clinical Excellence), d'après le travail de synthèse du Collège Royal des Psychiatres britanniques[212]. Les auteurs y recommandaient pourtant d'utiliser les IRS en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs atypiques. Leur conclusion se basait sur l'absence de démonstration de la supériorité des IMAO sur les IRS, de même qu'il n'avait jamais été montré que des patients souffrant de dépression atypique répondaient moins à un traitement par IRS que ceux souffrant de dépression non atypique. C'est la meilleure tolérance des IRS, la donnée la mieux démontrée dans la littérature, qui leur offre la préférence des experts.

IV. 3. 3. Les perspectives de traitement de la dépression atypique

Comme nous l'avons discuté précédemment, la revue de la littérature ne permet pas de définir avec certitude une stratégie thérapeutique dans la dépression atypique. Cependant les antidépresseurs IRS, du fait d'une possible équivalence aux IMAO et d'un bon profil de tolérance, sembleraient être les molécules à utiliser en première ligne. Ainsi les recommandations de traitement en première intention de la dépression atypique rejoignent celles des épisodes dépressifs indifférenciés, ce qui est défendu par la recommandation NICE [212].

En revanche en cas d'échec de plusieurs antidépresseurs IRS, l'utilisation d'IMAO pourrait être envisagée en monothérapie, comme suggéré par les collaborateurs du groupe Columbia dans plusieurs revues de la littérature [14, 43, 163, 166]. Le niveau de preuve d'une telle recommandation serait pourtant faible, car les IMAO n'ont jamais été évalués dans la dépression atypique après l'échec de plusieurs lignes de traitements antidépresseurs. De plus comme nous le discutons précédemment les IMAO disponibles

en France n'ont jamais été évalués dans une étude contrôlée (c'est le cas de l'iproniazide), ou n'ont pas prouvé leur supériorité de façon certaine (le cas du moclobémide)[166].

L'association de la présence de symptômes atypiques lors d'un épisode dépressif avec le trouble bipolaire, comme le suggèrent H. Akiskal et F. Benazzi, devrait nous conduire à formuler l'hypothèse que l'utilisation de thymorégulateurs dans le traitement de la dépression atypique pourrait avoir un intérêt. On ne retrouve pas dans la littérature de tentative d'évaluation de l'efficacité du lithium, du valproate, de la carbamazépine ou de la lamotrigine dans la dépression atypique, que ce soit en monothérapie ou en association à un traitement antidépresseur. Une tentative de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse se heurterait à plusieurs obstacles. Tout d'abord les molécules concernées, tout comme celles qui devraient être utilisées dans un groupe contrôle, comme la phénelzine ou la fluoxétine, sont des médicaments commercialisés sous forme générique. L'intérêt commercial des laboratoires pharmaceutiques est faible pour financer la réalisation d'études de bonne qualité méthodologique avec une puissance suffisante pour mettre en évidence un effet. De plus la mesure de la réponse et de la rémission d'un épisode dépressif atypique n'a été réalisée dans les études précédentes que par l'utilisation d'échelles de dépression validées et reconnues mondialement, comme celles d'Hamilton (HDRS) et de Montgomery-Asberg (MADRS). Or comme nous l'avons observé dans la description de ces échelles, les symptômes de la dépression atypique n'y sont pas assez représentés pour que les scores de sévérité obtenus soient représentatifs de l'état réel du patient. La définition d'une échelle quantitative spécifique de la dépression atypique pourrait être faite en utilisant le questionnaire des symptômes atypiques en complément de l'échelle d'Hamilton (le SIGH-ADS) et en définissant un indice composite entre le score aux 17 items de l'HDRS et le score aux items supplémentaires des caractéristiques atypiques.

Conclusion générale

Décrite initialement lors de la naissance de la psychopharmacologie[13]au milieu du vingtième siècle, la dépression atypique correspondait alors à un type de dépression différant de la dépression mélancolique par une meilleure réponse aux IMAO qu'à l'imipramine et aux ECT, et où les patients présentaient plus souvent des symptômes d'anxiété et une fatigue. La dépression atypique peut être considérée comme l'une des héritières de l'opposition ancienne entre les deux dépressions, où elle succède au spleen, à la neurasthénie, et à la dépression exogène ou réactive[193]

La dépression atypique est définie actuellement comme un sous-type de dépression où la réactivité de l'humeur aux événements positifs est conservée. Lors des épisodes les patients peuvent présenter, au contraire de l'insomnie et de l'anorexie des caractéristiques mélancoliques de la dépression, une augmentation du temps de sommeil, de l'appétit et du poids. Une sensation de fatigue physique peut être ressentie, avec une sensation de lourdeur dans les membres, comme s'ils étaient remplis de plomb. En dehors des épisodes dépressifs, les patients peuvent souffrir d'une sensibilité au rejet dans les situations interpersonnelles, qui peut être un facteur précipitant de rechutes ou de récurrences dépressives [2, 3, 111].

Les caractéristiques atypiques, dont le nom pourrait faussement laisser penser qu'elles sont rares, sont retrouvées dans 15 à 40% des cas de dépression[14], atteignent majoritairement les femmes ; les épisodes dépressifs atypiques surviennent précocement dans la vie et sont plus souvent chroniques [39]. L'association à un trouble panique avec agoraphobie, ou à une phobie sociale est fréquente[45]. Par rapport aux patients souffrant d'épisodes dépressifs non atypiques on a observé une plus forte prévalence d'antécédents traumatiques dans l'enfance ou l'adolescence[63], sans qu'une association avec l'état de stress post traumatique n'ait été mise en évidence[45]. La dépression atypique n'est pas un trouble bénin, comme en témoigne la fréquence des tentatives de suicide supérieure à celle de la dépression indifférenciée [39, 41].

Les symptômes de la dépression atypique ont été fréquemment retrouvés chez des patients souffrant de trouble bipolaire [213]ce qui doit engager les cliniciens à une analyse rigoureuse de l'anamnèse afin de ne pas rater le diagnostic de bipolarité. La définition du trouble bipolaire utilisée diminuant largement les exigences des critères

diagnostiques[202], le lien entre dépression atypique et bipolarité n'est pas consensuel[14, 43, 44, 214]. L'utilisation de traitements thymorégulateurs pourrait être envisagée dans le traitement de la dépression résistante et de la dépression bipolaire à caractéristiques atypique, en monothérapie ou en association. Il n'y a cependant jamais eu d'évaluation de ces traitements dans cette indication.

Le traitement de référence de la dépression atypique a longtemps été la phénelzine, un antidépresseur de la classe des IMAO[163]. Depuis le développement des IRS dans les années quatre-vingt, il n'a jamais été possible de démontrer la supériorité des IMAO sur ces antidépresseurs, alors que l'avantage de ces derniers sur les profils de tolérance est indiscutable[215]. Les IRS sont donc recommandés en première intention dans le traitement de la dépression atypique, malgré un niveau de preuve de leur efficacité affaibli par le petit nombre d'essais cliniques, la petite taille des échantillons analysés et souvent l'absence de groupe contrôle[163].

La dépression atypique étant soignée en première intention de la même façon que les autres types de dépressions, son existence dans la nosographie semble maintenant plus utile pour guider des études biologiques de la dépression. L'élucidation de la physiopathologie d'un sous-type de dépression permettrait possiblement d'identifier de nouveaux moyens thérapeutiques. De plus négliger son intérêt clinique car les IMAO ne sont plus souvent prescrits ne peut pas être une vision à long terme. Dans la stratégie thérapeutique de la dépression résistante, le choix entre l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique et d'un IMAO pourrait être éclairé par la recherche de symptômes de la dépression atypique.

Annexes

1. Echelle Globale de Fonctionnement (EGF)

ECHELLE D'EVALUATION GLOBALE DU FONCTIONNEMENT (EGF)

NOM: PRENOM : N°.....

SEXE: H F AGE: Ans DATE:/...../..... EXAMINATEUR:

Évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'un handicap du fonctionnement dû à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

N.B : Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex. 45, 68, 72.

Code

90 - 81

Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p.ex conflit occasionnel avec des membres de la famille)

80 - 71

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'un handicap léger du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. fléchissement temporaire du travail scolaire).

70 - 61

Quelques symptômes légers (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

60 - 51

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. peu d'amis, conflits avec les collègues de travail).

50 - 41

Symptômes importants (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou handicap important dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

40 - 31

Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou handicap majeur dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école).

30 - 21

Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou de jugement (par ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire). ou incapable de fonctionner dans tous les domaines (par ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

20 - 11

Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque).

Ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments).

Ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).

10 - 1

Danger persistant d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence)

Ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum
ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.

2. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

1) Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.

3

4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3.

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficulté de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60. Le seuil de dépression est fixé à 15.

3. Echelle de dépression d'Hamilton (HAM-D ou HDRS) à 17 items

D'après la traduction française de J. Cottraux (1985) de l'HDRS (Hamilton Depression Rating Scale).

<p>1 Humeur dépressive : (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation). 0. Absent. 1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet. 2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément. 3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer. 4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.</p> <p>2 Sentiments de culpabilité : 0. Absent. 1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens. 2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables. 3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité. 4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.</p> <p>3 Suicide : 0. Absent. 1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue. 2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même. 3. Idées ou geste de suicide. 4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).</p> <p>4 Insomnie du début de la nuit : 0. Pas de difficulté à s'endormir. 1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure. 2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.</p> <p>5 Insomnie du milieu de la nuit : 0. Pas de difficulté. 1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit. 2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).</p> <p>6 Insomnie du matin : 0. Pas de difficulté. 1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort. 2. Incapable de se rendormir s'il se lève.</p> <p>7 Travail et activités : 0. Pas de difficulté. 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente. 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque). 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle). 4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.</p> <p>8 Ralentissement : (lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice). 0. Langage et pensée normaux. 1. Léger ralentissement à l'entretien. 2. Ralentissement manifeste à l'entretien. 3. Entretien difficile. 4. Stupeur.</p>	<p>9 Agitation : 0. Aucune. 1. Crispations, secousses musculaires. 2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc. 3. Bouge, ne peut rester assis tranquille. 4. Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.</p> <p>10 Anxiété psychique : 0. Aucun trouble. 1. Tension subjective et irritabilité. 2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs. 3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage. 4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.</p> <p>11 Anxiété somatique : Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie transpiration 0. Absente. 1. Discrète. 2. Moyenne. 3. Grave. 4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.</p> <p>12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux : 0. Aucun. 1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale. 2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.</p> <p>13 Symptômes somatiques généraux : 0. Aucun. 1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité. 2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.</p> <p>14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels. 0. Absents. 1. Légers. 2. Graves.</p> <p>15 Hypochondrie : 0. Absente. 1. Attention concentrée sur son propre corps. 2. Préoccupations sur sa santé. 3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc. 4. Idées délirantes hypochondriques.</p> <p>16 Perte de poids : (coter soit A, soit B) A. (D'après les dires du malade). 0. Pas de perte de poids. 1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle. 2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet). B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées). 0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine. 1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine. 2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.</p> <p>17 Prise de conscience : 0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade. 1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc. 2. Nie qu'il est malade.</p>
--	--

4. Items supplémentaires de l'HAMD pour la dépression atypique

RESUME D'AUTO-EVALUATION (SIGH-SAD-SA 2008)

Date ____ / ____ / ____

Pour les questions suivantes, veuillez entourer le numéro d'une seule proposition de chaque série qui décrit au mieux votre état de la semaine écoulée et notez le score dans une des colonnes de gauche (Groupe A ou Groupe B). Si votre état a changé lors des derniers jours, entourez la proposition qui décrit au mieux votre état actuel. Avant de choisir une proposition dans chaque série, lisez les toutes afin de vous assurer de choisir la plus adéquate.

GROUPE A SCORES	GROUPE B SCORES	
Score: <input type="checkbox"/>		<p>DURANT LA SEMAINE ECOULEE ...</p> <p>QUESTION 1</p> <p>0 - Je ne me suis <i>pas</i> du tout senti(e) triste ou déprimé(e). 1 - Je me suis senti(e) légèrement triste) ou déprimé(e). 2 - Je me suis senti(e) triste ou déprimé(e). 3 - Je me suis senti(e) et j'ai eu l'air très déprimé(e) (ou d'autres l'ont dit). 4 - J'étais incapable de penser à autre chose qu'à combien je me sens mal ou déprimé(e).</p>
Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 2</p> <p>0 - Je me suis occupé(e) et j'étais intéressé(e) par mes activités. 1 - Je n'étais pas aussi intéressé(e) par mes activités qu'habituellement. 2 - J'étais sans aucun doutes moins intéressé(e) que normalement par mes activités et il a fallu que je me force pour les réaliser. 3 - Je n'ai pas fait grand chose tellement je me suis senti(e) mal. 4 - J'ai interrompu presque toutes mes activités – je reste juste assis(e) ou je dors presque toute la journée.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p><i>Note : Quand un item se réfère à comment vous êtes « normalement » ceci signifie lorsque vous vous sentez bien ou le mieux possible pour vous.</i></p> <p>QUESTION 3</p> <p>0 - J'étais normalement intéressé(e) à entrer en relation avec autrui. 1 - J'ai toujours interagi avec autrui, mais cela m'intéressait moins. 2 - J'ai moins interagi avec d'autres personnes dans des situations sociales. 3 - J'ai moins interagi avec d'autres personnes à la maison ou au travail. 4 - Je me suis entièrement replié(e) sur moi même à la maison ou au travail.</p>
Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 4 (Cette question concerne l'intérêt ou votre désir sexuel, et non votre activité sexuelle à proprement parler)</p> <p>0 - Mes intérêts sexuels sont restés plus ou moins pareils ou sont plus grands que normalement. 1 - Mes intérêt sexuels sont moins grands que normalement. 2 - Mes intérêts sexuels sont beaucoup moins grands que normalement.</p>

Score: <input type="checkbox"/>		<p>Rappelez vous que « normal » signifie quand vous vous sentez bien.</p> <p>QUESTION 5</p> <p>0 - Mon appétit est resté normal ou a augmenté.</p> <p>1 - J'ai eu moins d'appétit que normalement, mais j'ai mangé sans que personne m'incite à le faire.</p> <p>2 - J'ai eu tellement peu d'appétit que je n'ai pas mangé régulièrement sauf lorsque quelqu'un m'incitait à le faire.</p>
Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 6</p> <p><i>(Entourez « 0 » pour cette question si vous avez maigri suite à un régime, ou si vous avez perdu le poids que vous avez <u>gagné précédemment</u> durant une période où vous étiez déprimé(e)).</i></p> <p>0 - Je ne pense pas avoir maigri depuis que je suis déprimé(e) ou, si j'ai perdu du poids, j'ai commencé à le récupérer.</p> <p>1 - J'ai probablement perdu un peu de poids (que je n'ai pas du tout repris) parce que je n'avais pas envie de manger.</p> <p>2 - J'ai sans aucun doute perdu du poids (que je n'ai pas du tout repris) parce que je n'avais pas envie de manger.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p>QUESTION 7</p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> pris de poids par rapport à mon poids normal.</p> <p>1 - J'ai probablement pris du poids (1 kilo ou plus), et mon poids actuel dépasse mon poids normal.</p> <p>2 - J'ai sans aucun doute pris du poids (1 kilo ou plus), et mon poids actuel dépasse mon poids normal.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p>QUESTION 8</p> <p><i>(Cette question concerne votre appétit ou votre envie de manger, et non ce que vous mangez réellement.)</i></p> <p>0 - Mon appétit a été normal ou moindre que normalement.</p> <p>1 - J'avais envie de manger un peu plus que normalement.</p> <p>2 - J'avais envie de manger plus que normalement.</p> <p>3 - J'avais envie de manger beaucoup plus que normalement.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p>QUESTION 9</p> <p><i>(Cette question concerne ce que vous mangez réellement.)</i></p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> mangé plus que normalement.</p> <p>1 - J'ai mangé un peu plus que normalement.</p> <p>2 - J'ai mangé plus que normalement.</p> <p>3 - J'ai mangé beaucoup plus que normalement.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p>QUESTION 10</p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> eu envie ou je n'ai <i>pas</i> mangé plus de sucreries ou de féculents que normalement.</p> <p>1 - J'ai eu un peu plus envie ou j'ai mangé un peu plus de sucreries ou de féculents que normalement.</p> <p>2 - J'ai eu beaucoup plus envie ou j'ai mangé beaucoup plus de sucreries ou de féculents que normalement.</p> <p>3 - J'ai eu une envie irrésistible de manger des sucreries ou des féculents.</p>
Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 11</p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> eu de difficultés à m'endormir le soir.</p> <p>1 - Certains soirs, il m'a fallu plus d'une demi heure pour m'endormir.</p> <p>2 - J'ai eu des difficultés d'endormissement toutes les soirs.</p>

Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 12</p> <p>0 - Je ne me suis <i>pas</i> réveillé(e) en pleine nuit, ou si j'ai dû me lever pour aller aux toilettes, je me suis rendormi(e) directement.</p> <p>1 - Mon sommeil était agité et perturbé durant la nuit.</p> <p>2 - Je me suis réveillé(e) pendant la nuit sans être capable de me rendormir, ou je me suis levé(e) en pleine nuit (pas uniquement pour aller aux toilettes).</p>
Score: <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 13</p> <p>0 - Je me suis réveillé(e) plus tard que prévu <i>ou</i> à une heure raisonnable dans la matinée.</p> <p>1 - Je me suis réveillé(e) très tôt le matin, mais j'étais capable de me rendormir.</p> <p>2 - Je me suis réveillé(e) très tôt le matin sans être capable de me rendormir, notamment une fois sorti(e) du lit.</p>
	Score: <input type="checkbox"/>	<p><i>Rappelez vous que « normal » signifie quand vous vous sentez bien.</i></p> <p>QUESTION 14</p> <p><i>Quand je me sens normal(e), je dors en moyenne ____ heures par jour, les siestes incluses.</i></p> <p>0 - Je n'ai pas dormi plus que ce dont j'ai l'habitude quand je me sens normal.</p> <p>1 - j'ai dormi au moins une heure de plus que ce dont j'ai l'habitude quand je me sens normal.</p> <p>2 - j'ai dormi au moins deux heures de plus que ce dont j'ai l'habitude quand je me sens normal.</p> <p>3 - j'ai dormi au moins trois heures de plus que ce dont j'ai l'habitude quand je me sens normal.</p> <p>4 - j'ai dormi au moins quatre heures de plus que ce dont j'ai l'habitude quand je me sens normal.</p>
		<p>QUESTION 15</p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> eu une sensation de lourdeur au niveau des membres, du dos ou de la tête.</p> <p>1 - J'ai eu quelques fois une sensation de lourdeur au niveau des membres, du dos ou de la tête.</p> <p>2 - J'ai eu souvent une sensation de lourdeur au niveau des membres, du dos ou de la tête.</p>
		<p>QUESTION 16</p> <p>0 - Je n'ai <i>pas</i> eu des problèmes de lombalgies, de maux de tête ou de douleurs musculaires.</p> <p>1 - J'ai eu quelques fois des problèmes de lombalgies, de maux de tête ou de douleurs musculaires.</p> <p>2 - J'ai eu souvent des problèmes de lombalgies, de maux de têtes ou de douleurs musculaires.</p>
Score global pour les Questions 15-17: <input type="checkbox"/> <i>Voir instruction ci-dessous :</i>	Score pour la Question 17: <input type="checkbox"/>	<p><i>Rappelez vous que « normal » signifie quand vous vous sentez bien.</i></p> <p>QUESTION 17</p> <p>0 - Je ne me suis <i>pas</i> senti(e) plus fatigué(e) que normalement.</p> <p>1 - Je me suis senti(e) un peu plus fatigué(e) que normalement.</p> <p>2 - Je me suis senti(e) plus fatigué(e) que normalement, au moins quelques heures par jour.</p> <p>3 - Je me suis senti(e) fatigué(e) la plupart du temps durant la plupart des jours.</p> <p>4 - J'ai ressenti une fatigue envahissante tout le temps.</p>
<p><i>Afin de trouver votre "Score global", veuillez d'abord identifier laquelle des Questions 15, 16 et 17 a obtenu le score le plus élevé. Si votre score le plus élevé était « 2 », entrez « 1 » comme score global. Si votre score le plus élevé était « 3 » ou « 4 » pour la Question 17, entrez « 2 » comme score global. Sinon, veuillez juste entrer votre score le plus élevé non corrigé « 0 », « 1 » ou « 2 ».</i></p>		

Score: <input type="checkbox"/>	QUESTION 18 0 - Je ne me suis <i>pas</i> fait de critiques ou je ne me suis pas senti(e) comme un(e) raté(e) ou comme ayant laissé tombé d'autres personnes ou je ne me suis pas senti(e) coupable d'erreurs passées. 1 - Je me suis senti(e) comme un(e) raté(e) ou comme si j'avais laissé tomber d'autres personnes. 2 - Je me suis senti(e) très coupable ou j'ai beaucoup pensé aux erreurs ou actes condamnables que j'ai commises. 3 - Je pense que mon état dépressif est une punition pour quelque chose de mal que j'ai commis. 4 - J'ai entendu des voix m'accusant d'avoir commis quelque chose de mal, ou j'ai vu des scènes de terreur qualifiées d'irréelles par autrui.
Score: <input type="checkbox"/>	QUESTION 19 0 - Je n'ai <i>pas</i> pensé à mourir, à me faire du mal ou à me tuer, ou que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue. 1 - J'ai pensé que la vie ne valait pas la peine d'être vécue ou qu'il vaudrait mieux être mort. 2 - J'ai pensé à mourir ou j'ai souhaité être mort. 3 - J'ai pensé à me suicider ou j'ai fait quelque chose afin de me blesser. 4 - J'ai essayé de me suicider.
Score: <input type="checkbox"/>	QUESTION 20 0 - Je ne me suis <i>pas</i> senti(e) particulièrement tendu(e), irritable ou fort soucieux(se). 1 - Je me suis senti(e) plutôt tendu(e) ou irritable. 2 - Je me suis préoccupé(e) de choses insignifiantes dont je ne me préoccuperais pas d'ordinaire ou j'ai été excessivement tendu(e) ou irritable. 3 - D'autres remarquent que j'ai l'air tendu(e), irritable ou inquiet(e). 4 - Je me sens tendu(e), irritable ou inquiet(e) tout le temps.
	<i>Cochez tous les symptômes physiques qui vous ont causés des <u>ennuis</u> la semaine écoulée :</i> _sécheresse buccale _crampes _hyperventilation/mal à respirer _gaz _renvois _soupir _indigestion _palpitations _besoins fréquents d'uriner _diarrhée _maux de tête _transpirations
Score: <input type="checkbox"/>	QUESTION 21 <i>En référence aux symptômes physiques cités ci-dessus:</i> 0 - Je n'ai coché aucun des symptômes ci-dessus. 1 - Dans l'ensemble, le(s) symptôme(s) m'ont causé que très peu d'ennuis. 2 - Dans l'ensemble, le(s) symptôme(s) m'ont causé quelques ennuis. 3 - Dans l'ensemble, le(s) symptôme(s) m'ont causé beaucoup d'ennuis. 4 - Dans l'ensemble, le(s) symptôme(s) a(ont) altéré mes capacités de fonctionnement.
Score: <input type="checkbox"/>	QUESTION 22 0 - Je ne me suis <i>pas</i> beaucoup préoccupé(e) de ma santé physique. 1 - Je me suis soucie(e) de tomber malade physiquement. 2 - Je me suis tracassé la plupart du temps à propos de ma santé physique. 3 - Je me suis fréquemment plaint(e) de mon état physique, ou j'ai demandé beaucoup d'aide. 4 - Je suis certain(e) que je souffre d'une maladie physique, même si les médecins me disent le contraire. <i>Avez-vous eu un problème d'ordre médical cette semaine ? Si oui, veuillez décrire :</i> _____

		<p><i>Avez-vous pris des médicaments la semaine écoulée ? Si oui, veuillez décrire :</i></p> <hr/>	
<p>Score:</p> <input type="checkbox"/>		<p><i>Rappelez vous que « normal » signifie quand vous vous sentez bien.</i></p> <p>QUESTION 23</p> <p>0 - Mon débit de langage et de pensée était normal.</p> <p>1 - Mon langage et mes mouvements étaient légèrement ralentis ou ma pensée était légèrement ralentie, ce qui perturbait mes capacités de concentration.</p> <p>2 - Mes mouvements, mon langage ou mes pensées étaient un peu plus ralentis que normalement et d'autres personnes l'ont remarqué.</p> <p>3 - Mes mouvements étaient nettement ralentis, ou mon langage et mes pensées étaient tellement ralentis que j'avais des difficultés à tenir une conversation.</p> <p>4 - Mes mouvements ou mon langage et mes pensées étaient tellement ralentis que j'avais des difficultés à penser ou à parler.</p>	
<p>Score:</p> <input type="checkbox"/>		<p>QUESTION 24</p> <p>0 - Je n'ai pas été agité(e) ou sans repos.</p> <p>1 - J'avais des difficultés à rester en place, ou de temps en temps je jouais avec mes mains, mes cheveux ou autre chose.</p> <p>2 - Je ne tenais pas en place, ou je jouais souvent avec mes mains, mes cheveux ou autre chose.</p> <p>3 - J'ai eu des difficultés à rester assis tranquille, et j'avais besoin de bouger la majeure partie du temps.</p> <p>4 - J'étais incapable de rester assis tranquille ou je me suis tordu(e) les mains, rongé mes ongles, arraché mes cheveux, ou mordu les lèvres presque tout le temps.</p>	
		<p><i>Dans les questions suivantes « baisse » signifie une réduction temporaire de votre humeur ou de votre énergie que vous récupérez, au moins partiellement, plus tard dans la journée.</i></p> <p>0 - Je n'ai pas eu régulièrement de baisses d'humeur ou d'énergie dans le courant de l'après midi ou du soir.</p> <p>1 - J'ai eu régulièrement des baisses d'humeur ou d'énergie dans le courant de l'après-midi ou du soir.</p> <p><i>Si vous avez entouré « 1 » dans la question précédente, veuillez aussi spécifier :</i></p> <p>0 - Une fois que cette baisse survient, elle perdure généralement jusqu'à l'heure du coucher.</p> <p>1 - Habituellement je récupère de ces baisses au moins une heure avant l'heure du coucher.</p>	
	<p>Score:</p> <input type="checkbox"/>	<p>QUESTION 25</p> <p><i>Veuillez entourer la meilleure description des baisses que vous avez connues :</i></p> <p>0 - Je n'ai pas ce genre de baisses ou mes baisses perdurent jusqu'à l'heure du coucher.</p> <p>1 - Habituellement, les baisses temporaires étaient seulement d'intensité légère.</p> <p>2 - Habituellement, les baisses temporaires étaient d'intensité modérée.</p> <p>3 - Habituellement, les baisses temporaires étaient d'intensité sévère.</p>	
<p>TOTAL GROUPE A SCORES:</p> <input type="text"/>	<p>TOTAL GROUPE B SCORES:</p> <input type="text"/>	<p>SOMME GLOBALE DE TOUS LES SCORES (A+B):</p> <input type="text"/>	<p><i>Additionnez les scores du Groupe A (colonne 1) et du Groupe B (colonne 2), et la somme globale de tous vos scores (Groupe A et B).</i></p>

5. Atypical Depression Rating Scale Guide Book

Le document suivant est le guide d'entretien, utilisable également en auto-évaluation, pour la cotation du score à l'Atypical Depression Rating Scale (ADDS). Il est issu de l'annexe d'une publication de J.W. Stewart [42]. L'ADDS n'a pas de traduction validée en français.

Appendix: ADDS Question Book*

I. **Mood Reactivity.** Extent to which favorable environmental events are associated with improvement in mood. ($\geq 50\%$ on I.b. is positive)

During the past 3 months, if someone was nice to you, or something nice happened, or someone tried to cheer you up, were you able to respond at least temporarily? If 100 is not feeling depressed at all and 0 is how you have generally been feeling during the last 3 months, how close to 100 do you generally get if something nice happens, or someone tries to cheer you up? Did you ever react as much as 50%?

- (What if someone complimented you or your children?)
- (What if you were invited somewhere you really wanted to go, or would have wanted to go if you were not depressed?)
- (What if you had a financial success, an accomplishment, or other positive event?)
- (What if a good friend or a child tried to cheer you up?)

Could you respond at least temporarily to any of these sorts of things? Could you enjoy special television programs, music, or a good book? To what degree?

What was your usual, or most typical degree of reactivity to these things? What was your greatest reactivity?

- I.
- usual reactivity*
- a. _____ % of normal
- maximum reactivity*
- b. _____ % of normal

*For more information about the use of the Atypical Depression Diagnostic Scale, kindly contact Dr. Jonathan W. Stewart.

II. Associated Features. (two of A-D must be positive)

A. Sleep. Sleeps excessively (positive is 3 days/week or more)

In the past 3 months, how have you been sleeping? How many hours a day have you slept?

—(On average, how many days a week have you slept at least 10 hours per 24?)

A. _____ days/week \geq 10 hours

B. Leadens Paralysis. The physical sensation of being heavy, leaden, or weighted down (4-6 is positive)

How has your energy been during the past 3 months? I don't mean your interest or motivation, but your level of physical energy. How low? Like you had none at all? Do your arms and legs sometimes feel heavy, as though they were full of lead? Is it ever a physical effort to climb stairs or get out of a chair?

—(How often?)
 —(How long does it last?)
 —(How many days a week do you experience this heavy, leaden feeling for at least an hour?)

- B. 1 = adequate or excessive energy
 2 = mild decrease of questionable significance when depressed
 3 = moderate decrease with possible functional impairment, but no or rare leadens paralysis when depressed
 4 = marked decrease; leadens feelings at least an hour a day for at least 3 days a week when depressed
 5 = severe decrease; leadens feelings most of the time most days when depressed
 6 = extreme decrease; leadens feelings most or all the time when depressed

C. Appetite/Weight. (positive is 4-6 on C1, C2, or C3)

1. Appetite. Excessive urge to eat (independent of amount consumed). (positive is a rating of 4-6)

How has your appetite been during the past 3 months? I am talking here about your desire for food, not the amount you are actually eating.

1. 1 = no increased appetite
 2 = slight increase of questionable significance
 3 = minimal increase; appetite was somewhat increased when depressed; e.g., occasionally wants to binge, or several times a week wants an extra snack or "seconds"
 4 = marked increase; e.g., wants to binge at least three times a week, or has

- (Was it excessive?)
- (How often?)
- (Did you have the desire to overeat?) (To binge?)
- (How much of the time?)

2. **Eating.** Excessive consumption of food (positive is a rating of 4-6)
- Independent of appetite, how much have you actually been eating the past 3 months?
- (Is that about the right amount for you?)
 - (Did you snack or binge?)
 - (How often?)
 - (How much?)

3. **Weight.** (positive is a rating of 4-6)
- During the past 3 months, has your weight changed?
- (How much?)
 - (In what direction?)
 - (Over how long?)

D. Rejection Sensitivity. Extent to which sensitivity to interpersonal rejection has interfered with functioning (4-6 on any of 2-5 is positive)

- the strong urge to overeat most (5/7) days
- 5 = severe increase; e.g., has the urge to binge most days, or wants to overeat most of the time
- 6 = extreme increase; e.g., wants to binge much of every day
2. 1 = no disturbance; eats normally or too little when depressed
- 2 = minimal increase; may occasionally snack when depressed, but this does not appear to be of clinical significance
- 3 = mild increase; e.g., snacks and otherwise overeats when depressed, but this is to a mild degree
- 4 = moderate increase; e.g., binges twice a week, or snacks almost daily, or snacks several times a day 3 days a week when depressed
- 5 = severe increase; e.g., binges at least four times a week or nearly constantly "nibbles" when depressed
- 6 = extreme increase; binges daily when depressed
3. 1 = no weight gain when depressed
- 2 = minimal weight gain of questionable significance; e.g., 0-4 pounds
- 3 = mild weight gain; e.g., less than 10 lbs.
- 4 = moderate weight gain; e.g., 10-15 lbs.
- 5 = marked weight gain; e.g., 15-20 lbs.
- 6 = extreme weight gain; e.g., more than 20 lbs.

Note: Time frame is any 2-year period

1. Interpersonal

Sensitivity— Emotional overreaction to rejection or criticism.

In general through your life, how sensitive have you been to how others treated you? Do you think you have felt more easily rejected or slighted than most people? If you were rejected, criticized, or slighted, did it get you down? Angry? How down (angry)? For how long?

—(Probe romantic relationships, friendships, work relationships and casual encounters)

2. Quality of Relationships—

Tumultuous or stormy relationships due to overreaction to rejection or criticism.

How have you generally gotten along with people? Fairly smoothly? Or have there been frequent fights, arguments, misunderstandings due to your sensitivity to criticism or rejection?

—(Do you tend to suddenly split up in a huff with someone important to you, then just as suddenly get back together?)

—(Do you have frequent arguments with your supervisor or boss?)

1. 1 = none; takes life's bumps in stride
- 2 = minimal; feels a little hurt or miffed
- 3 = mild; gets a bit down or angry, but bounces back
- 4 = moderate; clearly gets excessively down or angry
- 5 = severe; clearly overreacts for an extended time
- 6 = extreme; becomes extremely depressed or angry for an extended time, or is excessively looking for ways he or she is being mistreated

2. 1 = none; relationships are smooth
- 2 = minimal; there is slight difficulty of doubtful clinical significance
- 3 = mild; there is some turmoil in relationships, which are fairly stable
- 4 = moderate; jealousy or sensitivity to criticism has resulted in stormy relationships, difficulty maintaining jobs, or running a household
- 5 = severe; frequent fights, misunderstandings, arguments due to sensitivity to rejection or criticism
- 6 = extreme; interpersonal difficulties due to sensitivity to rejection or criticism are almost constant

—(Do you frequently find yourself arguing with salesclerks, maintenance staff, or others who are supposed to be helpful to you?)

3. **Functional Impairment**
—Work/school impairment due to overreaction to criticism or rejection.

Have you generally overreacted to rejection or criticism? How? Has your functioning been affected? Have you left work (school)? Not gone to work (school)? Gotten drunk or used drugs? Missed appointments?

—(Not done important housework?)
—(How many times did this happen in a 2-year period?)
—(Did it happen as many as four times in 2 years?)

4. **Avoidance of Relationships**—Lack of relationships due to fear of rejection.

Do you have an ongoing romantic relationship?

—(Was there a 2-year period when you did not?)
—(Why not?)
—(What gets/got in the way?)
—(Is it possible that you are avoiding relationships?)
—(Is that because you are so easily hurt?)
—(To what extent are/were you avoiding being rejected?)

3. 1 = none; no impairment
2 = minimal; slight impairment, which is not clinically significant
3 = mild; some mild disturbance but "goes through the motions"
4 = moderate; e.g., leaves work early, does not complete important housework, gets drunk in direct response to rejection or criticism at least 4 times in 2 years
5 = severe; e.g., has missed work at least 12 times in 2 years due to criticism or rejection
6 = extreme; repeated functional interference (too much to count)

4. 1 = none; has relationships, or lack of relationships clearly is not due to rejection avoidance
2 = minimal; minimally apprehensive about rejection, but has relationships
3 = mild; quite apprehensive about potential rejection, but forces self to have a few relationships
4 = moderate; avoids intimate relationships due to fear of rejection, but will allow superficial ones
5 = severe; has only minimal, superficial contact with others due to avoidance of rejection
6 = extreme; total recluse due to fear of rejection

5. Other Rejection Avoidance

— Avoidance of other important life tasks due to rejection avoidance

Does worry about potential rejection interfere with other activities? For example, do you not go on job interviews for fear that you will be told they do not want you?

— (Or break appointments fearing that you will not make a sale?)

— (Or not go to class for fear that the teacher will criticize you?)

— (Or not cook because you fear your spouse's criticism?)

— (Has this interfered with your functioning in any way?)

— (How?)

— (To what degree?)

— (Has this caused you to be out of work for more than 2 years?)

— (Your marriage to be severely strained?)

— (You to be fired several times in 2 years?)

— (You to flunk out of school?)

5. 1 = none; no avoidance

2 = minimal avoidance due to rejection with minimal or no impairment

3 = mild; some avoidance due to rejection sensitivity with mild impairment

4 = moderate; significant impairment due to avoidance of rejection

5 = severe; marked impairment due to avoidance of possible rejection

6 = extreme; e.g., unable to hold a job/attend school due to fear of rejection, or unable to socialize for two years.

III. DIAGNOSIS (I.b. \geq 50% plus two of II A-D are positive)

1 = Non mood reactive depression (I.b. is $<$ 50%)

2 = Simple mood reactive depression (I.b. \geq 50% and II. A-D are all negative)

3 = Probable atypical depression (I.b. \geq 50% plus one of II. A-D is positive)

4 = Definite atypical depression (I.b. \geq 50% plus two or more of II. A-D are positive).

Address reprint requests to
Jonathan W. Stewart, MD
New York State Psychiatric Institute
Department of Psychiatry
Columbia University
722 West 168th Street
New York, NY 10032

Bibliographie

1. (OMS), O.M.d.I.S., *La dépression une crise mondiale*. 2010.
2. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. 5th ed2013, Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing. xlv, 947 p.
3. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. 4th ed2000, Washington, DC: American Psychiatric Association. xxxvii, 943 p.
4. Singh, T. and K. Williams, *Atypical depression*. *Psychiatry (Edgmont)*, 2006. **3**(4): p. 33-9.
5. World Health Organization., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research*1993, Geneva: World Health Organization. xiii, 248 p.
6. Boiste, P.-C.-V., C.-H. Verdière, and F. Didot, *Dictionnaire universel de la langue française, avec le latin et les étymologies, extrait comparatif, concordance, critique et supplément de tous ses dictionnaires ; manuel encyclopédique, et de grammaire, d'orthographe, de vieux langage, de néologie, ... par Pierre-Claude-Victoire Boiste*. Septième édition, revue, corrigée et augmentée, ... ed1808, A Paris, chez Verdière,... 1 vol. (XIX-724-210-(6)).
7. Pélicier, Y., *La Maladie dépressive*. Vol. 1. 1983: CIBA-GEIGY.
8. Ey, H., P. Bernard, and C. Brisset, *Manuel de psychiatrie*. 3e éd. revue et complétée. ed1967, Paris: Masson et Cie. VI-1212.
9. Llorca, P.M., *Les troubles psychotiques*. Consulter prescrire. Vol. 1. 2005: Paris : Masson.
10. Guelfi, J.-D., *Psychiatrie*. Fondamental1987, Paris: Presses universitaires de France. 932.
11. Thoret, Y., *Psychiatrie*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale2004: Elsevier Masson.
12. Bourgeois, M.-L., Rigal, F., *Actualité des dépressions atypiques*. *L'information psychiatrique*, 2008. **84**(5): p. 403-9.
13. West, E.D. and P.J. Dally, *Effects of iproniazid in depressive syndromes*. *Br Med J*, 1959. **1**(5136): p. 1491-4.
14. Quitkin, F.M., *Depression With Atypical Features: Diagnostic Validity, Prevalence, and Treatment*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2002. **4**(3): p. 94-99.
15. Klein, D.F., Davis, J.M., *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders : adults and children*1969: Williams & Wilkins : Baltimore. 480.
16. Liebowitz, M.R., Klein, D.F., *Hysteroid dysphoria*. *Psychiatr Clin North Am*, 1979(2): p. 555-575.
17. Judd, L.L., et al., *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. **60**(3): p. 261-9.
18. Spitzer, R.L. and J.B. Williams, *Hysteroid dysphoria: an unsuccessful attempt to demonstrate its syndromal validity*. *Am J Psychiatry*, 1982. **139**(10): p. 1286-91.
19. Beeber, A.R., et al., *Hysteroid dysphoria in depressed inpatients*. *J Clin Psychiatry*, 1984. **45**(4): p. 164-6.
20. Klein, D.F. and M.R. Liebowitz, *Hysteroid dysphoria*. *Am J Psychiatry*, 1982. **139**(11): p. 1520-1.
21. Liebowitz, M.R., et al., *Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report*. *Arch Gen Psychiatry*, 1984. **41**(7): p. 669-77.

22. Liebowitz, M.R., et al., *Antidepressant specificity in atypical depression*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(2): p. 129-37.
23. Liebowitz, M.R., et al., *Psychopharmacologic validation of atypical depression*. J Clin Psychiatry, 1984. **45**(7 Pt 2): p. 22-5.
24. Liebowitz, M.R., et al., *Psychopharmacological dissection of nonendogenous depression*. Psychopharmacol Bull, 1984. **20**(3): p. 390-2.
25. Hirschfeld, R.M., *Depression epidemiology and its treatment evolution*. J Clin Psychiatry, 2012. **73**(10): p. e29.
26. Alpert, J.E., et al., *Social phobia, avoidant personality disorder and atypical depression: co-occurrence and clinical implications*. Psychol Med, 1997. **27**(3): p. 627-33.
27. Derecho, C.N., et al., *Atypical depression among psychiatric inpatients: clinical features and personality traits*. J Affect Disord, 1996. **39**(1): p. 55-9.
28. Asnis, G.M., L.K. McGinn, and W.C. Sanderson, *Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(1): p. 31-6.
29. Benazzi, F., *Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study*. Compr Psychiatry, 1999. **40**(1): p. 80-3.
30. Horwath, E., et al., *The validity of major depression with atypical features based on a community study*. J Affect Disord, 1992. **26**(2): p. 117-25.
31. Levitan, R.D., et al., *Reversed neurovegetative symptoms of depression: a community study of Ontario*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(7): p. 934-40.
32. Mezzich, J.E., H. Fabrega, Jr., and G.A. Coffman, *Multiaxial characterization of depressive patients*. J Nerv Ment Dis, 1987. **175**(6): p. 339-46.
33. Nierenberg, A.A., et al., *Course and treatment of atypical depression*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 18**: p. 5-9.
34. Robertson, H.A., et al., *Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression*. Acta Psychiatr Scand, 1996. **94**(6): p. 421-7.
35. Sotsky, S.M. and S.J. Simmens, *Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression*. J Affect Disord, 1999. **54**(3): p. 237-47.
36. Thase, M.E., *Assessment of depression in patients with chronic fatigue syndrome*. Rev Infect Dis, 1991. **13 Suppl 1**: p. S114-8.
37. Zisook, S., et al., *Aging and bereavement*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1993. **6**(3): p. 137-43.
38. McGrath, P.J., et al., *Predictive value of symptoms of atypical depression for differential drug treatment outcome*. J Clin Psychopharmacol, 1992. **12**(3): p. 197-202.
39. Blanco, C., et al., *Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)*. J Clin Psychiatry, 2012. **73**(2): p. 224-32.
40. Benazzi, F., *Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study*. Psychiatry Res, 1999. **86**(3): p. 259-65.
41. Angst, J., et al., *Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study*. J Affect Disord, 2002. **72**(2): p. 125-38.
42. Stewart, J.W., et al., *Atypical depression. A valid clinical entity?* Psychiatr Clin North Am, 1993. **16**(3): p. 479-95.
43. Stewart, J.W., et al., *DSM-IV depression with atypical features: is it valid?* Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(13): p. 2625-32.
44. Stewart, J.W., et al., *Atypical depression: current status and relevance to melancholia*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2007(433): p. 58-71.

45. Posternak, M.A. and M. Zimmerman, *The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders*. Compr Psychiatry, 2002. **43**(4): p. 253-62.
46. Perugi, G., et al., *The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression*. Compr Psychiatry, 1998. **39**(2): p. 63-71.
47. Benazzi, F., *Is atypical depression a moderate severity depression? A 536-case study*. J Psychiatry Neurosci, 1999. **24**(3): p. 244-7.
48. McGinn, L.K., G.M. Asnis, and E. Rubinson, *Biological and clinical validation of atypical depression*. Psychiatry Res, 1996. **60**(2-3): p. 191-8.
49. Matza, L.S., et al., *Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(8): p. 817-26.
50. Kendler, K.S., et al., *The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins*. Arch Gen Psychiatry, 1996. **53**(5): p. 391-9.
51. Nierenberg, A.A., et al., *Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episodes?* Biol Psychiatry, 1996. **40**(8): p. 691-6.
52. Angst, J., et al., *Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2007(433): p. 72-84.
53. Benazzi, F., *Testing DSM-IV definition of atypical depression*. Ann Clin Psychiatry, 2003. **15**(1): p. 9-16.
54. Novick, J.S., et al., *Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(8): p. 1002-11.
55. Agosti, V. and J.W. Stewart, *Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features*. J Affect Disord, 2001. **65**(1): p. 75-9.
56. Bifulco, A., G.W. Brown, and Z. Adler, *Early sexual abuse and clinical depression in adult life*. Br J Psychiatry, 1991. **159**: p. 115-22.
57. Brown, J., et al., *Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(12): p. 1490-6.
58. Harkness, K.L. and S.M. Monroe, *Childhood adversity and the endogenous versus nonendogenous distinction in women with major depression*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(3): p. 387-93.
59. Frank, E., et al., *Life events and the research diagnostic criteria endogenous subtype. A confirmation of the distinction using the Bedford College methods*. Arch Gen Psychiatry, 1994. **51**(7): p. 519-24.
60. Parker, G., et al., *Dysfunctional parenting: over-representation in non-melancholic depression and capacity of such specificity to refine sub-typing depression measures*. Psychiatry Res, 1997. **73**(1-2): p. 57-71.
61. Levitan, R.D., et al., *Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania, and gender*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(12): p. 1746-52.
62. Wiersma, J.E., et al., *The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(7): p. 983-9.
63. Withers, A.C., J.M. Tarasoff, and J.W. Stewart, *Is depression with atypical features associated with trauma history?* J Clin Psychiatry, 2013. **74**(5): p. 500-6.

64. Georges, D. 2013; Available from: <http://georges.dolisi.free.fr/>.
65. Holsboer, F., *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(5): p. 477-501.
66. Pariante, C.M. and A.H. Miller, *Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(5): p. 391-404.
67. Karlovic, D., et al., *Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features*. Psychiatry Res, 2012. **198**(1): p. 74-80.
68. Rupprecht, R., et al., *Effects of glucocorticoids on plasma catecholamines in depression*. Psychiatry Res, 1989. **29**(2): p. 187-98.
69. Holsboer, F., *The stress hormone system is back on the map*. Curr Psychiatry Rep, 2000. **2**(6): p. 454-6.
70. Lowy, M.T., et al., *Glucocorticoid resistance in depression: the dexamethasone suppression test and lymphocyte sensitivity to dexamethasone*. Am J Psychiatry, 1984. **141**(11): p. 1365-70.
71. Gold, P.W., et al., *Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2002. **31**(1): p. 37-62, vi.
72. Belmaker, I., et al., *Adherence with oseltamivir chemoprophylaxis among workers exposed to poultry during avian influenza outbreaks in southern Israel*. Int J Infect Dis, 2009. **13**(2): p. 261-5.
73. Levitan, R.D., et al., *Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study*. J Psychiatry Neurosci, 2002. **27**(1): p. 47-51.
74. Antonijevic, I., *HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression*. Stress, 2008. **11**(1): p. 15-27.
75. Masi, G., et al., *Phenomenology and comorbidity of dysthymic disorder in 100 consecutively referred children and adolescents: beyond DSM-IV*. Can J Psychiatry, 2003. **48**(2): p. 99-105.
76. Akiskal, H.S., E.G. Hantouche, and J.F. Allilaire, *Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity*. J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 49-57.
77. O'Keane, V., T. Frodl, and T.G. Dinan, *A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization*. Psychoneuroendocrinology, 2012.
78. Rosenthal, N.E., et al., *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(1): p. 72-80.
79. Willeit, M., et al., *A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder*. Mol Psychiatry, 2003. **8**(11): p. 942-6.
80. Heils, A., et al., *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. J Neurochem, 1996. **66**(6): p. 2621-4.
81. Lesch, K.P., et al., *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. Science, 1996. **274**(5292): p. 1527-31.
82. Bondy, B., et al., *Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide*. Mol Psychiatry, 2000. **5**(2): p. 193-5.

83. Judd, L.L., et al., *The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders?* J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 19-32.
84. Akiskal, H.S., J.M. Azorin, and E.G. Hantouche, *Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy.* J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 7-18.
85. Lehto, S., et al., *Midbrain binding of [123I]nor-beta-CIT in atypical depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006. **30**(7): p. 1251-5.
86. Lehto, S.M., et al., *Changes in midbrain serotonin transporter availability in atypically depressed subjects after one year of psychotherapy.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 229-37.
87. Bruder, G.E., et al., *Brain event-related potentials to complex tones in depressed patients: relations to perceptual asymmetry and clinical features.* Psychophysiology, 1995. **32**(4): p. 373-81.
88. Yovell, Y., et al., *Hearing loss and asymmetry in major depression.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1995. **7**(1): p. 82-9.
89. Bruder, G.E., et al., *Cerebral laterality and depression: differences in perceptual asymmetry among diagnostic subtypes.* J Abnorm Psychol, 1989. **98**(2): p. 177-86.
90. Bruder, G.E., et al., *Atypical depression: enhanced right hemispheric dominance for perceiving emotional chimeric faces.* J Abnorm Psychol, 2002. **111**(3): p. 446-54.
91. Levy, J., et al., *Asymmetry of perception in free viewing of chimeric faces.* Brain Cogn, 1983. **2**(4): p. 404-19.
92. Jaeger, J., J.C. Borod, and E. Peselow, *Depressed patients have atypical hemispace biases in the perception of emotional chimeric faces.* J Abnorm Psychol, 1987. **96**(4): p. 321-4.
93. Judd, L.L. and H.S. Akiskal, *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases.* J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 123-31.
94. Fountoulakis, K.N., et al., *The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004. **28**(3): p. 537-46.
95. Reiman, E.M., et al., *Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion.* Am J Psychiatry, 1997. **154**(7): p. 918-25.
96. Paganì, M., et al., *Imaging the neurobiological substrate of atypical depression by SPECT.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(1): p. 110-20.
97. Liotti, M. and H.S. Mayberg, *The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression.* J Clin Exp Neuropsychol, 2001. **23**(1): p. 121-36.
98. Guelfi, J.D., *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie, tome 1.* Vol. 1. 1990: Editions médicales Pierre Fabre.
99. Endicott, J., et al., *The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance.* Arch Gen Psychiatry, 1976. **33**(6): p. 766-71.
100. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R.* 3rd ed 1987, Washington, DC: American Psychiatric Press. xxix, 567 p.
101. Derogatis, L.R., R.S. Lipman, and L. Covi, *SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report.* Psychopharmacol Bull, 1973. **9**(1): p. 13-28.
102. Quitkin, F.M., et al., *Defining the boundaries of atypical depression.* J Clin Psychiatry, 1984. **45**(7 Pt 2): p. 19-21.

103. Akiskal, H.S. and G.B. Cassano, *Dysthymia and the spectrum of chronic depressions* 1997, New York: Guilford Press. xii, 228 p.
104. Partonen, T. and A. Magnusson, *Seasonal affective disorder : practice and research* 2001, Oxford: Oxford University Press. xii, 311 p.
105. Thuile, J., et al., *Clinical correlates of atypical depression and validation of the French version of the Scale for Atypical Symptoms (SAS)*. J Affect Disord, 2009. **118**(1-3): p. 113-7.
106. Davidson, J.R., et al., *Atypical depression*. Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(5): p. 527-34.
107. Davidson, J.R. and M.E. Thase, *A history of the concept of atypical depression*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(2): p. e03.
108. Davidson, J. and S. Pelton, *Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs*. Psychiatry Res, 1986. **17**(2): p. 87-95.
109. Robinson, D.S., et al., *Panic attacks in outpatients with depression: response to antidepressant treatment*. Psychopharmacol Bull, 1985. **21**(3): p. 562-7.
110. Davidson, J., D. Raft, and S. Pelton, *An outpatient evaluation of phenelzine and imipramine*. J Clin Psychiatry, 1987. **48**(4): p. 143-6.
111. Davidson, J.R., *A history of the concept of atypical depression*. J Clin Psychiatry, 2007. **68 Suppl 3**: p. 10-5.
112. Lascelles, R.G., *Atypical facial pain and depression*. Br J Psychiatry, 1966. **112**(488): p. 651-9.
113. Singer, T.P., R.W. Von Korff, and D.L. Murphy, *Monoamine oxidase : structure, function, and altered functions* 1979, New York: Academic Press. xvi, 557 p.
114. Davidson, J. and D. Raft, *Monoamine oxidase inhibitors in patients with chronic pain*. Arch Gen Psychiatry, 1985. **42**(6): p. 635-6.
115. Klein, D.F., *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders : adults and children*. 2d ed 1980, Baltimore: Williams & Wilkins. xxxii, 849 p.
116. Davidson, J., et al., *Symptoms of interpersonal sensitivity in depression*. Compr Psychiatry, 1989. **30**(5): p. 357-68.
117. Parker, G., et al., *Atypical depression: a reappraisal*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(9): p. 1470-9.
118. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Cronbach's alpha*. BMJ, 1997. **314**(7080): p. 572.
119. Parker, G.B., *Atypical depression: a valid subtype?* J Clin Psychiatry, 2007. **68 Suppl 3**: p. 18-22.
120. Posternak, M.A. and M. Zimmerman, *Symptoms of atypical depression*. Psychiatry Res, 2001. **104**(2): p. 175-81.
121. Benazzi, F., *Exploring aspects of DSM-IV interpersonal sensitivity in bipolar II*. J Affect Disord, 2000. **60**(1): p. 43-6.
122. Akiskal, H.S., et al., *Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(2): p. 114-23.
123. Akiskal, H.S. and F. Benazzi, *Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II?* J Affect Disord, 2005. **84**(2-3): p. 209-17.
124. Sullivan, M.D., *Treatment of Depression at the End of Life: Clinical and Ethical Issues*. Semin Clin Neuropsychiatry, 1998. **3**(2): p. 151-156.
125. Sullivan, P.F., W. Smith, and D. Buchwald, *Latent class analysis of symptoms associated with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia*. Psychol Med, 2002. **32**(5): p. 881-8.

126. Benazzi, F., *Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1999. **249**(2): p. 62-5.
127. Benazzi, F., *Bipolar II and unipolar atypical depression*. Can J Psychiatry, 1999. **44**(10): p. 1050-1.
128. Benazzi, F., *Is there a link between atypical and early-onset "unipolar" depression and bipolar II disorder?* Compr Psychiatry, 2003. **44**(2): p. 102-9.
129. Benazzi, F., *Early-onset versus late-onset atypical depression: unipolar and bipolar II*. J Affect Disord, 2000. **61**(1-2): p. 95-9.
130. Peselow, E.D., M.P. Sanfilipo, and R.R. Fieve, *Relationship between hypomania and personality disorders before and after successful treatment*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(2): p. 232-8.
131. Benazzi, F., *Atypical depression with hypomanic symptoms*. J Affect Disord, 2001. **65**(2): p. 179-83.
132. Akiskal, H.S. and F. Benazzi, *Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states*. J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 113-22.
133. Azorin, J.M., et al., *Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study*. J Affect Disord, 2012. **143**(1-3): p. 109-17.
134. Benazzi, F., *Bipolar II disorder and major depressive disorder: continuity or discontinuity?* World J Biol Psychiatry, 2003. **4**(4): p. 166-71.
135. Hare, M.L., *Tyramine oxidase: A new enzyme system in liver*. Biochem J, 1928. **22**(4): p. 968-79.
136. Stahl, S.M. and A. Felker, *Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants*. CNS Spectr, 2008. **13**(10): p. 855-70.
137. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application*. 4th ed 2013, Cambridge: Cambridge University Press. xv, 608 p.
138. Wimbiscus, M., O. Kostenko, and D. Malone, *MAO inhibitors: risks, benefits, and lore*. Cleve Clin J Med, 2010. **77**(12): p. 859-82.
139. Benedetti, M.S., et al., *Intestinal metabolism of tyramine by both forms of monoamine oxidase in the rat*. Biochem Pharmacol, 1983. **32**(1): p. 47-52.
140. Anderson, M.C., et al., *Monoamine oxidase inhibitors and the cheese effect*. Neurochem Res, 1993. **18**(11): p. 1145-9.
141. Stahl, S.M., *Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 4**: p. 5-14.
142. Barrett, J.S., et al., *Pressor response to tyramine after single 24-hour application of a selegiline transdermal system in healthy males*. J Clin Pharmacol, 1997. **37**(3): p. 238-47.
143. Leconte, M. and J. Pougetoux, *[Shock therapy technics and pulmonary tuberculosis; the importance of isoniazide in psychiatry]*. Ann Med Psychol (Paris), 1953. **111**(13): p. 314-26.
144. Robie, T.R., *Iproniazid chemotherapy in melancholia*. Am J Psychiatry, 1958. **115**(5): p. 402-9.
145. Robie, T.R., *Marsilid and electroconvulsive shock therapy*. J Clin Exp Psychopathol, 1958. **19**(2, Suppl. 1): p. 90-7.
146. Robie, T.R., *Marsilid in depression*. Am J Psychiatry, 1958. **114**(10): p. 936-7.
147. Delay, J. and J.F. Buisson, *Psychic action of isoniazid in the treatment of depressive states*. J Clin Exp Psychopathol, 1958. **19**(2, Suppl. 1): p. 51-5.

148. Kline, N.S., *Clinical experience with iproniazid (marsilid)*. J Clin Exp Psychopathol, 1958. **19**(2, Suppl. 1): p. 72-8; discussion 78-9.
149. Quitkin, F.M., et al., *Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(3): p. 306-11.
150. Quitkin, F.M., et al., *Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication*. Arch Gen Psychiatry, 1990. **47**(10): p. 935-41.
151. Quitkin, F.M., et al., *Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. Further delineation of the syndrome of atypical depression*. Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(9): p. 787-93.
152. Senn, S. and John Wiley & Sons., *Cross-over trials in clinical research*, in *Statistics in practice* 2002, J. Wiley,; Chichester, Eng. ; New York.
153. Quitkin, F.M., et al., *Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression. A new application of the crossover design*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(4): p. 319-23.
154. McGrath, P.J., et al., *A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(1): p. 118-23.
155. Stewart, J.W., et al., *Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(1): p. 31-6.
156. Bech, P., et al., *The predictive validity of atypical neurovegetative depressive symptoms identified by the first principal component in the DUAG trial of moclobemide versus clomipramine*. J Affect Disord, 2012. **140**(3): p. 253-9.
157. Larsen, J.K., et al., *Moclobemide in depression: a randomized, multicentre trial against isocarboxazide and clomipramine emphasizing atypical depression*. Acta Psychiatr Scand, 1991. **84**(6): p. 564-70.
158. Ives, N.J., et al., *Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients*. BMJ, 2004. **329**(7466): p. 593.
159. Quitkin, F.M., et al., *l-Deprenyl in atypical depressives*. Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(8): p. 777-81.
160. McGrath, P.J., et al., *A placebo-controlled trial of L-deprenyl in atypical depression*. Psychopharmacol Bull, 1989. **25**(1): p. 63-7.
161. McGrath, P.J., J.W. Stewart, and F.M. Quitkin, *A possible L-deprenyl induced hypertensive reaction*. J Clin Psychopharmacol, 1989. **9**(4): p. 310-1.
162. Thase, M.E., *The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines*. J Clin Psychiatry, 2012. **73 Suppl 1**: p. 10-6.
163. Stewart, J.W. and M.E. Thase, *Treating DSM-IV depression with atypical features*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(4): p. e10.
164. Vandenberg, C.M., *MAOIs and transdermal delivery*. J Clin Psychiatry, 2012. **73**(9): p. e28.
165. Pande, A.C., et al., *Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression*. Biol Psychiatry, 1996. **40**(10): p. 1017-20.
166. Lonqvist, J., et al., *Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial*. J Affect Disord, 1994. **32**(3): p. 169-77.
167. McGrath, P.J., et al., *A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(3): p. 344-50.

168. Sogaard, J., et al., *A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression*. J Psychopharmacol, 1999. **13**(4): p. 406-14.
169. Henkel, V., et al., *Treatment of atypical depression: post-hoc analysis of a randomized controlled study testing the efficacy of sertraline and cognitive behavioural therapy in mildly depressed outpatients*. Eur Psychiatry, 2010. **25**(8): p. 491-8.
170. Uher, R., et al., *Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline*. J Affect Disord, 2011. **132**(1-2): p. 112-20.
171. Taner, E., E.Y. Demir, and B. Cosar, *Comparison of the effectiveness of reboxetine versus fluoxetine in patients with atypical depression: a single-blind, randomized clinical trial*. Adv Ther, 2006. **23**(6): p. 974-87.
172. Stewart, J.W., D.A. Deliyannides, and P.J. McGrath, *Is duloxetine effective treatment for depression with atypical features?* Int Clin Psychopharmacol, 2008. **23**(6): p. 333-6.
173. Goodnick, P.J., Extein, I.L., *Bupropion and fluoxetine in depressive subtypes*. Annals of Clinical Psychiatry, 1989. **1**: p. 119-122.
174. Goodnick, P.J., *Pharmacokinetics of second generation antidepressants: bupropion*. Psychopharmacol Bull, 1991. **27**(4): p. 513-9.
175. Goodnick, P.J., et al., *Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry*. Biol Psychiatry, 1998. **44**(7): p. 629-32.
176. McGrath, P.J., et al., *Gepirone treatment of atypical depression: preliminary evidence of serotonergic involvement*. J Clin Psychopharmacol, 1994. **14**(5): p. 347-52.
177. Sargant, W. and P. Dally, *Treatment of anxiety states by antidepressant drugs*. Br Med J, 1962. **1**(5270): p. 6-9.
178. Husain, M.M., et al., *The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression*. J Clin Psychiatry, 2008. **69**(3): p. 406-11.
179. Jarrett, R.B., et al., *Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(5): p. 431-7.
180. Beck, A.T., *Cognitive therapy of depression*. The Guilford clinical psychology and psychotherapy series 1979, New York: Guilford Press. 425 p.
181. Davidson, J.R., et al., *Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial*. Biol Psychiatry, 2003. **53**(3): p. 261-4.
182. Docherty, J.P., et al., *A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving*. J Psychiatr Pract, 2005. **11**(5): p. 302-14.
183. *Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group*. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1166-75.
184. Fava, M., M.E. Thase, and C. DeBattista, *A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(1): p. 85-93.
185. Vaishnavi, S., et al., *Modafinil for atypical depression: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(4): p. 373-8.

186. Guelfi, J.D. and A.p. association, *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-IV*. 4e éd., version internationale avec les codes CIM-10 coordinateur général de la trad. française Julien Daniel Guelfi dir. de l'équipe de la trad. française P. Boyer, J.-D. Guelfi, C.-B. Puli, M.-C. Pull... ed1996, Paris Milan Barcelone: Masson. XXXIV-1011.
187. Thase, M.E., *Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria*. *Neuropsychopharmacology*, 2009. **34**(13): p. 2633-41.
188. Thase, M.E., *Recognition and diagnosis of atypical depression*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68 Suppl 8**: p. 11-6.
189. Angst, J., et al., *Atypical depressive syndromes in varying definitions*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. **256**(1): p. 44-54.
190. Stewart, J.W., P.J. McGrath, and F.M. Quitkin, *Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features?* *Neuropsychopharmacology*, 2002. **26**(2): p. 237-45.
191. Lutz, M., A. Morali, and J.P. Lang, *[Atypical depression: Clinical perspectives.]*. Encephale, 2013.
192. Starkman, M.N. and D.E. Scheingart, *Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels*. *Arch Intern Med*, 1981. **141**(2): p. 215-9.
193. Shorter, E., *The doctrine of the two depressions in historical perspective*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007(433): p. 5-13.
194. Gray, T., *Gray's letters & poems : with a life of the author*1821, New York: Bartow. 212 p.
195. Tredgold, A.F., *So-Called "Neurasthenia"*. *Br Med J*, 1933. **1**(3771): p. 647-51.
196. Kraepelin, E. and T. Johnstone, *Lectures on clinical psychiatry*. 3d, English edition. ed1913, New York,: William Wood. 368 p.
197. Schneider, K., *Die Schichtung des emotionalen Lebens und der Aufbau der Depressionzustände*. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 1920(59): p. 281-286.
198. Lewis, A., *States of Depression*. *Br Med J*, 1938. **2**(4060): p. 875-8.
199. Henry, C., et al., *Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period*. *Psychiatry Res*, 2008. **159**(1-2): p. 1-6.
200. Henry, C., et al., *Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States)*. *BMC Psychiatry*, 2008. **8**: p. 82.
201. Henry, C., et al., *[Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MATHyS)]*. *Encephale*, 2007. **33**(5): p. 768-74.
202. Akiskal, H.S. and G. Mallya, *Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications*. *Psychopharmacol Bull*, 1987. **23**(1): p. 68-73.
203. Akiskal, H.S., *Diagnosis and classification of affective disorders: new insights from clinical and laboratory approaches*. *Psychiatr Dev*, 1983. **1**(2): p. 123-60.
204. Akiskal, H.S., *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV*. *J Clin Psychopharmacol*, 1996. **16**(2 Suppl 1): p. 4S-14S.
205. Marneros, A., J. Angst, and ebrary Inc, *Bipolar disorders 100 years after manic-depressive insanity*, 2000, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands ;Boston, Mass.
206. Perugi, G., M. Fornaro, and H.S. Akiskal, *Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis?* *World Psychiatry*, 2011. **10**(1): p. 45-51.

207. Regier, D.A., et al., *The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics.* Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(10): p. 934-41.
208. Kessler, R.C., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey.* Arch Gen Psychiatry, 1994. **51**(1): p. 8-19.
209. Henkel, V., et al., *Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach.* Psychiatry Res, 2006. **141**(1): p. 89-101.
210. Thase, M.E., *New directions in the treatment of atypical depression.* J Clin Psychiatry, 2006. **67**(12): p. e18.
211. Bodkin, J.A. and J.D. Amsterdam, *Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients.* Am J Psychiatry, 2002. **159**(11): p. 1869-75.
212. (NICE), N.I.f.H.a.C.E. *Depression : the Treatment and Management of major depressive disorder in adute.* 2009.
213. Benazzi, F., *Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000. **250**(1): p. 53-5.
214. Quitkin, F.M., et al., *A reappraisal of atypical depression.* Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 798-800; author reply 800-1.
215. Stewart, J.W., *Treating depression with atypical features.* J Clin Psychiatry, 2007. **68 Suppl 3**: p. 25-9.

SERMENT MÉDICAL

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de
l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n° 4) :

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».