



HAL
open science

Analyse de l'efficacité et de la tolérance de la phénelzine dans la dépression pharmaco-résistante au travers d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier du Rouvray

Marie Gueudet

► To cite this version:

Marie Gueudet. Analyse de l'efficacité et de la tolérance de la phénelzine dans la dépression pharmaco-résistante au travers d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier du Rouvray. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03375108

HAL Id: dumas-03375108

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03375108>

Submitted on 12 Oct 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2021

**THESE POUR LE
DOCTORAT DE MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2021

par

Marie GUEUDET

Née le 19/08/1992 à HARFLEUR

***Analyse de l'efficacité et de la tolérance de la Phénelzine dans la
dépression pharmaco-résistante au travers d'une étude rétrospective
réalisée au Centre Hospitalier du Rouvray***

Président du jury : *Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN*

Directeur de thèse : *Monsieur le Docteur Pierre QUESADA*

Membres du jury : *Madame le Professeur Gisèle APTER*

Monsieur le Docteur Julien WILS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sumombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A mon chéri, Andy, merci pour ces 6 années merveilleuses, pour ton amour, ton soutien de chaque instant et tout ce que tu m'apportes au quotidien.

A mes parents, merci d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été présents, je vous dois tant. Merci maman pour ton aide de relecture en plein mois d'août.

A mes frère et sœur, Alban et Céline, mes tantes Muriel et Claudine, merci pour votre affectation, vos encouragements, vos mots réconfortants dans les moments difficiles de mes études. Merci Céline de m'avoir donné le goût de la médecine. Je me souviendrai toujours de cette phrase : « si j'ai pu le faire, tu peux le faire ».

A nos animaux, Looping et Haribo alias Jean-Pidoule, mes soutiens des longs week-ends de travail à la maison.

A mes amis, les girls de Bordeaux, Toulouse et Clermont, la bande de Rouennais, mes co-internes de psychiatrie, que de bons moments passés ensemble, les apéros, les soirées, les journées BU à la fac, les potins au self. Vous comptez beaucoup pour moi.

A tous mes collègues du Rouvray croisés durant ces 3 dernières années, Henri Ey, la team Daumezon, l'Addicto, l'UMD, je n'oublierai pas votre accueil, votre gentillesse, ce fut un grand plaisir d'avoir pu travailler à vos côtés. Vous m'avez tant appris professionnellement et humainement.

A mes collègues secrétaires du G03, de START, archivistes, et pharmaciens du Rouvray, merci pour l'aide dans la collecte de toutes les données nécessaires à ce travail.

A Julien Guehl, merci pour ton aide précieuse pour l'analyse des données.

A Monsieur Guillin, merci pour votre enseignement, votre disponibilité, votre bonne humeur, de votre aide à nous épanouir dans notre travail. Merci d'avoir accepté d'être mon président du jury, je vous en suis profondément reconnaissante.

A Madame Apter et Monsieur Wils, je tiens sincèrement à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis certaine que vos connaissances et votre regard vont beaucoup m'apporter.

A Pierre Quesada, merci pour tout, d'abord ton enseignement dès mon externat, ta bienveillance, ton soutien et ton aide immense pendant ces 2 années de travail. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Table des matières

Liste des Abréviations	16
INTRODUCTION	17
Partie 1 : Mise en contexte	18
1 La Dépression	18
1.1 Définition de la dépression	18
1.1.1 Épisode Dépressif Caractérisé (EDC)	18
1.1.2 Sous-types cliniques de dépression	19
1.2 Épidémiologie de la dépression	21
1.3 Physiopathologie de la dépression	22
1.3.1 L'hypothèse monoaminergique	22
1.3.2 Les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	23
1.3.3 L'inflammation	24
1.3.4 Neurogenèse et neuroplasticité	25
1.3.5 Modifications structurelles cérébrales	26
1.3.6 Modifications fonctionnelles cérébrales	27
1.3.7 La génétique	27
1.3.8 L'environnement	28
1.3.9 L'interaction gènes-environnement ou épigénétique	29
1.4 Traitement de la dépression	29
1.4.1 Dépression unipolaire	31
1.4.2 Dépression bipolaire	35
1.5 Résistance dans la dépression	37
2 Les IMAO	40
2.1 Historique des IMAO	40
2.2 Mécanisme d'action	44
2.3 Tolérance - Effets secondaires	46
2.3.1 Hypotension artérielle	46
2.3.2 Le Syndrome sérotoninergique	46
2.3.3 La crise hypertensive	47
2.4 Contre-indications	49
2.4.1 Risque de crise hypertensive	49
2.4.2 Risque de syndrome sérotoninergique	50
2.4.3 Contre-indications médicales	51
2.5 Efficacité	52
2.5.1 Dépression unipolaire	52
2.5.2 Dépression Bipolaire	54
2.5.3 Autres indications	55

2.6	Recommandations actuelles	55
2.6.1	American Psychiatric Association (APA)	55
2.6.2	British Association for Psychopharmacology (BAP)	56
2.6.3	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	56
2.7	Particularité de prescription	57
3	<i>Transition vers l'étude</i>	58
	<i>Partie 2 : Étude sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la Phénelzine (NARDIL®) dans la dépression résistante</i>	59
4	<i>Objectif de l'étude</i>	59
4.1	Objectif principal	59
4.2	Objectifs secondaires	59
5	<i>Critères d'évaluation principaux et secondaires</i>	59
5.1	Critère d'évaluation principal	59
5.2	Critères d'évaluation secondaires	60
6	<i>Méthodologie de l'étude</i>	60
6.1	Critères d'inclusion	60
6.2	Critères d'exclusion	60
6.3	Recueil des données	61
6.4	Analyse statistique	61
7	<i>Résultat de l'étude</i>	62
7.1	Description de la population	62
7.2	Caractéristiques épidémiocliniques	62
7.2.1	Age à l'introduction	63
7.2.2	Age du premier épisode thymique	63
7.2.3	Durée de l'épisode actuel	63
7.2.4	Circonstances d'introduction	63
7.2.5	Sexe	63
7.2.6	Diagnostic principal	64
7.2.7	Stade Thase et Rush	64
7.2.8	Recours aux ECT vie entière	64
7.2.9	Comorbidités	64
7.3	Caractéristiques d'utilisation de la Phénelzine	65
7.3.1	Durée de traitement	65
7.3.2	Posologie	65

7.4	Évaluation de l'efficacité globale du traitement	66
7.4.1	Score MADRS Baseline	66
7.4.2	A 4 semaines	66
7.4.3	A 3 mois	67
7.4.4	A 6 mois	67
7.4.5	Évaluation du critère d'évaluation principal	68
7.5	Comparaison Unipolaire vs. Bipolaire	69
7.5.1	Caractéristiques épidémio-cliniques selon la polarité	69
7.5.2	Caractéristiques d'utilisation de la Phénelzine en fonction de la polarité	72
7.5.3	Évaluation de l'efficacité du traitement en fonction de la polarité	73
7.5.4	Réponse et rémission en fonction de la polarité	77
7.6	Effets indésirables et évènements intercurrents	78
7.7	Synthèse des résultats	79
Partie 3 : Discussion		80
8	Population étudiée	80
9	Amélioration clinique globale	81
10	Comparaison Uni vs. Bipolaire	82
11	Évènements indésirables	82
12	Limitations et Intérêts	83
12.1	Limitations	83
12.2	Intérêts	84
Partie 4 : Conclusion		85
ANNEXES		86
BIBLIOGRAPHIE		91

Liste des Abréviations

ADP : Antidépresseur

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : American Psychiatric Association

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BAP : British Association for Psychopharmacology

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CIM-10 : Classification International des Maladies, dixième version

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

FDA : Food and Drug Administration

GWAS : Genome-Wide Association Studies

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

HPA : Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

LOCF : Last Observation Carried Forward

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MAO : Monoamine Oxydase

NaSSA : Inhibiteur Noradrénergique et Sérotoninergique Spécifique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTSD : Post Traumatic Stress Disorder

STAR*D : Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TCA : Antidépresseurs Tricycliques

INTRODUCTION

Le traitement de la dépression est un enjeu de santé publique majeur tant sur le plan social qu'économique. En effet, d'après l'OMS, cette maladie touche plus de 264 millions de personnes de tous âges et elle représente la 1^{ère} cause d'incapacité dans le monde. (1)

Environ 30% des patients ne répondent pas à une première ligne de traitement antidépresseur. Le nombre croissant de dépressions résistantes aux thérapeutiques, notamment aux traitements usuels dont les ISRS, a permis de reconsidérer une ancienne classe thérapeutique, les IMAO, longtemps mis à l'écart, pour leur moins bon profil de tolérance, et dont l'accessibilité est devenue plus difficile. (2)

Les recommandations actuelles concernant les IMAO sont leur utilisation après échec des autres alternatives thérapeutiques, à prescription exclusive par un médecin psychiatre avec initiation en milieu spécialisé. Le seul IMAO disponible actuellement en France est la Phénelzine (NARDIL®). Il est délivré après demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), déposée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

De nombreuses études ont été réalisées jusque dans les années 1990, attestant de l'efficacité des IMAO en 1^{ère} intention, mais peu d'études se sont intéressées à son utilisation dans le cas de la résistance pharmacologique. (3)

Pour réévaluer l'intérêt de son utilisation en pratique courante, nous avons mené une étude monocentrique rétrospective, à l'aide du registre exhaustif de la pharmacie du Centre Hospitalier du Rouvray, dont l'objectif est l'analyse des caractéristiques des patients relevant d'une prescription de Phénelzine ainsi que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement dans l'indication de la dépression résistante.

Partie 1 : Mise en contexte

1 La Dépression

1.1 Définition de la dépression

1.1.1 Épisode Dépressif Caractérisé (EDC)

Il existe 2 classifications internationales pour le diagnostic d'EDC : le DSM-5 développé par l'American Psychiatric Association (APA) et la CIM-10 de l'OMS, qui reposent sur l'identification d'un certain nombre de symptômes clés. Aucun symptôme n'est pathognomonique de la maladie, chaque symptôme peut apparaître dans d'autres affections psychiatriques ou somatiques.

La définition de la dépression en tant que trouble est donc basée sur l'association de symptômes formant un syndrome avec une altération marquée du fonctionnement individuel (professionnel, social, familial).

Tableau 1 : Critères diagnostiques selon le DSM-5 + comparaison à la CIM-10 (4)

EDC	DSM-5	CIM-10
Durée nécessaire	Période de 15 jours (toute la journée, presque tous les jours)	Période de 15 jours (toute la journée, presque tous les jours)
Critères majeurs, obligatoires pour le diagnostic	Au moins l'un des symptômes suivants : 1) Humeur dépressive 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir	Au moins 2 des symptômes suivants : 1) Humeur dépressive 2) Perte d'intérêt, abattement 3) Perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité
Critères mineurs	Au moins 4 des symptômes suivants : - Perte ou gain de poids significatif (5%) - Insomnie ou hypersomnie - Agitation ou ralentissement psychomoteur - Fatigue ou perte d'énergie - Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée - Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer - Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes	Au moins 2 des symptômes suivants : - Perte d'appétit - Troubles du sommeil - Sentiment de culpabilité ou d'inutilité - Diminution de l'estime et de la confiance en soi - Concentration et attention réduite - Perspectives négatives et pessimistes pour le futur - Idées et comportement suicidaire
Critères d'intensité	Léger : peu de perturbation du fonctionnement individuel Moyen : perturbations modérées Sévère : perturbations du fonctionnement nettes	Léger : 2 symptômes principaux et 2 autres symptômes Moyen : 2 symptômes principaux et 3 à 4 autres symptômes Sévère : 3 symptômes principaux et au moins 4 autres symptômes

Le DSM-5 comprend les symptômes précédents, représentés par la lettre **A** dans cette classification, associés aux suivants :

- **B.** Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération sociale, professionnelle ou dans d'autres domaines importants.
- **C.** Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- **D.** L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant, ou à un autre trouble psychotique.
- **E.** Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

1.1.2 Sous-types cliniques de dépression

Le DSM-5 détermine des sous-types cliniques d'EDC, définis par leur caractéristique, s'appliquant lorsque les critères suivants sont présents dans la majorité des jours :

Tableau 2 : Critères diagnostiques pour les sous-types d'EDC

EDC avec caractéristique atypique	<p>A. Une réactivité de l'humeur (c'est-à-dire que l'humeur s'améliore jusqu'à se normaliser en réponse à un événement réel ou anticipé).</p> <p>B. Au moins 2 des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un gain de poids important (+ 5% de masse corporelle) ou une augmentation de l'appétit. 2. Une hypersomnie (2h de + que d'habitude ou ≥ 10h de sommeil). 3. Sensation de membres lourds. 4. Une sensibilité au rejet dans les relations interpersonnelles ne se limitant pas à l'épisode de troubles de l'humeur ayant un retentissement social ou professionnel important (facteur trait). <p>C. Les critères ne sont pas remplis pour les spécificateurs "avec caractéristiques mélancoliques" ou "avec catatonie" au cours du même épisode.</p>
EDC avec caractéristique anxieuse	<p>Au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sensation d'énervement ou de tension intérieure. 2. Sensation d'agitation inhabituelle. 3. Difficulté à se concentrer en raison de l'inquiétude. 4. Peur que quelque chose de terrible n'arrive 5. Impression de perte de contrôle de soi-même.

<p>EDC avec caractéristique mixte</p>	<p>A. Au moins trois des symptômes maniaques ou hypomaniaques suivants sont présents pendant la majorité des jours :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humeur élevée, exaltée. 2. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur. 3. Plus bavard que d'habitude ou envie de parler sans arrêt. 4. Fuite des idées ou sensations subjectives d'une accélération de la pensée. 5. Augmentation de l'énergie ou de l'activité orientée vers un but (social, professionnel ou scolaire, sexuel). 6. Augmentation ou engagement excessif dans des activités qui ont un fort potentiel de conséquences douloureuses (p. ex., achats inconsidérés, écarts de conduite sexuels, investissements déraisonnables). 7. Réduction des besoins de sommeil (reposé malgré une moindre durée de sommeil par rapport à d'habitude). <p>B. Les symptômes mixtes sont observables par les autres et représentent un changement par rapport au comportement habituel.</p> <p>C. Si la personne remplit les critères complets pour la manie ou l'hypomanie, le diagnostic doit être celui de trouble bipolaire I ou II.</p> <p>D. Les symptômes mixtes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., une substance addictive, un médicament ou autre traitement).</p>
<p>EDC avec caractéristique mélancolique</p>	<p>A. Un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perte de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités. 2. Manque de réactivité aux stimuli habituellement agréables <p>B. Au moins 3 des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Une qualité distincte de l'humeur dépressive caractérisée par découragement profond, désespoir, et / ou la morosité ou par un vide de l'humeur. 2. Il ne s'agit pas que d'une simple aggravation matinale de la dépression pendant la majorité des jours. 3. Réveil matinal précoce (au moins 2 heures avant le réveil habituel). 4. Agitation ou ralentissement psychomoteur marqué. 5. Perte d'appétit significative ou perte de poids (- 5% de masse corporelle). 6. Culpabilité excessive ou inappropriée.
<p>EDC avec caractéristiques psychotiques</p>	<p>Présence d'idées délirantes et / ou d'hallucinations.</p> <p><i>Avec caractéristique psychotique congruente à l'humeur</i> : Le contenu de tous les délires et des hallucinations est compatible avec les thèmes dépressifs typiques d'incapacité, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de châtement mérité.</p> <p><i>Avec caractéristique psychotique non congruente à l'humeur</i> : Le contenu des idées délirantes ou des hallucinations n'implique pas des thèmes dépressifs typiques d'incapacité, de culpabilité, de maladie, de mort, de nihilisme ou de châtement mérité, ou le contenu est un mélange des thèmes non congruents et congruents à l'humeur.</p>

EDC avec caractéristiques catatoniques	<p>Le tableau clinique est dominé par ≥ 3 des symptômes suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stupeur (absence d'activité psychomotrice) 2. Catalepsie (maintien contre la gravité, de postures imposées par l'examineur). 3. Flexibilité cireuse (résistance légère et constante à la mobilisation passive). 4. Mutisme (absence ou quasi-absence de réponse verbale, exclue si secondaire à une aphasie connue). 5. Négativisme (opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs). 6. Prise de posture (maintien actif, contre la gravité, d'une posture adoptée spontanément). 7. Maniérisme (caricature d'actions ordinaires empreinte de bizarrerie, de solennité). 8. Stéréotypie (mouvements non dirigés vers un but, répétitifs et anormalement fréquents). 9. Agitation, non influencée par des stimuli externes. 10. Expression faciale grimaçante. 11. Écholalie (répétition des paroles d'un autre). 12. Échopraxie (reproduction des mouvements d'un autre).
---	--

1.2 Épidémiologie de la dépression

La prévalence sur 12 mois de l'EDC varie d'un pays à l'autre, elle est globalement de 6% dans le monde. (5)

Environ 300 millions de personnes sont concernées dans le monde actuellement, ce qui en fait l'une des affections les plus courantes dans le monde. Elle est la première cause d'incapacité dans le monde. (1)

Une personne sur 5 va être touchée par une dépression dans sa vie. (6)

La prévalence est similaire lorsque l'on compare les pays à revenus élevés (5.5%) aux pays à revenus faible et intermédiaire (5.9%), ce qui indique que l'EDC n'est pas une simple conséquence du mode de vie des pays développés ou de la pauvreté. (7)

La période la plus probable d'apparition d'un premier épisode dépressif s'étend du milieu de l'adolescence au milieu de la quarantaine, mais près de 40% vivent leur premier épisode de dépression avant l'âge de 20 ans, avec un âge moyen d'apparition au milieu de la vingtaine. (8)

La dépression est presque deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. (9)

Avec le traitement, les épisodes durent environ 3 à 6 mois et la plupart des patients se rétablissent dans les 12 mois. (10)

A plus long terme, la proportion de personnes qui guérissent est bien moindre, passant à environ 60% à 2 ans, 40% à 4 ans et 30% à 6 ans. (11)

Bien que plus de la moitié des personnes touchées par un EDC se rétablissent en un an, une proportion importante (jusqu'à 27%) des patients ne se rétablissent pas et développent un trouble dépressif persistant. (12)

1.3 Physiopathologie de la dépression

La compréhension de la physiopathologie du trouble dépressif a considérablement progressé, mais actuellement, aucun modèle ou mécanisme unique ne peut expliquer tous les aspects de la maladie.

Les recherches sur la neurobiologie de la dépression ont impliqué des recherches animales approfondies, mais l'extrapolation des résultats scientifiques à partir des modèles animaux de dépression se sont révélés difficiles dans la pratique clinique.

Par conséquent, comprendre la physiopathologie de la dépression, en se concentrant sur les mécanismes admis par des études cliniques et l'examen des facteurs biologiques et psychosociaux peut se révéler utile.

1.3.1 L'hypothèse monoaminergique

Dans les années 1950, on a découvert que la Réserpine, molécule anti-hypertensive, pouvait induire une dépression. Son mécanisme d'action est la réduction de la quantité de monoamines après fixation sur les vésicules de stockage. Ceci a suscité un intérêt pour le rôle potentiel des neurotransmetteurs monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) dans la pathogenèse de l'EDC. (13)

Cette théorie était appuyée par des découvertes selon lesquelles les antidépresseurs tricycliques et les IMAO amélioreraient la neurotransmission aminergique par différents mécanismes, suggérant une hypothèse physiopathologique de fonctionnement des antidépresseurs.

Le modèle a perduré car d'autres médicaments plus sélectifs, tels que les antagonistes des récepteurs présynaptiques (par exemple, la Mirtazapine pour le système adrénergique) et les agonistes de la sérotonine (par exemple, la Gépironne), sont des antidépresseurs cliniquement efficaces. (14)

Cependant, ce modèle n'explique pas la variabilité de présentations cliniques des EDC, même chez un même patient, et pourquoi certains patients répondent à un type d'antidépresseur et d'autres pas.

1.3.2 Les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Figure 1 : Illustration de l'hypothèse du lien entre l'axe HPA et l'EDC (13)

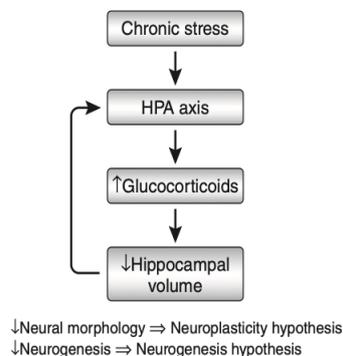


Figure 1. Development of neuroplasticity/neurogenesis hypotheses of major depressive disorder. Chronic stress activates hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and increases glucocorticoids. Elevated glucocorticoids decrease the hippocampal volume via the negative effects of neural morphology (neuroplasticity hypothesis) in hippocampal neurons and/or neurogenesis in the dentate gyrus (neurogenesis hypothesis). Such negative effects of glucocorticoids on the hippocampus cause the failure of the negative feedback of the HPA axis, which leads to the further elevation of glucocorticoids.

L'axe hypothalamique-pituitaire-surrénalien (HPA) a été au centre de la recherche sur la dépression pendant de nombreuses décennies. La découverte de l'augmentation accrue du taux de cortisol plasmatique dans l'EDC d'intensité sévère est cohérente dans cette théorie.

La différence biologique entre les sujets sains et les patients dépressifs serait due chez ces derniers à la combinaison d'une libération excessive de cortisol plasmatique médiée par le stress chronique et une inhibition du rétrocontrôle de l'axe HPA médié par l'hippocampe, dont le volume diminue par l'excès de glucocorticoïdes. Les modifications au niveau de l'axe HPA sont également associées à un fonctionnement cognitif altéré, notamment l'attention, la mémoire de travail et sémantique, et un défaut de normalisation des axes de HPA est associée à une réponse clinique médiocre au traitement et à une rechute élevée. (15)

Malgré ces hypothèses, les traitements qui modifient l'axe HPA, tels que les antagonistes des récepteurs de glucocorticoïdes, n'ont pas apporté de résultats significatifs dans les essais thérapeutiques portant sur la dépression. (16)

1.3.3 L'inflammation

Figure 2 : Illustration du rôle potentiel de l'inflammation dans l'EDC (17)

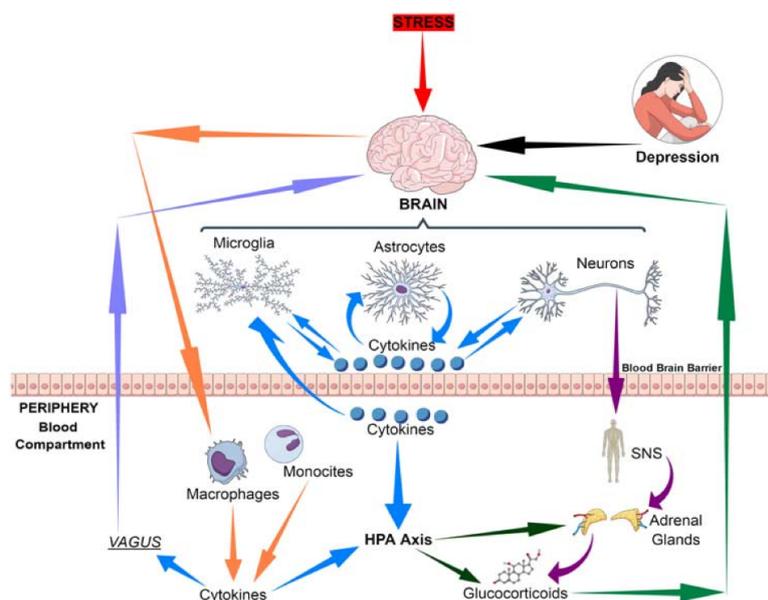


Fig. 1. Bio-directional connections between the stress, the brain and inflammatory cytokines. HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal axis; SNS, sympathetic nervous system.

Les cytokines périphériques, telles que les astrocytes et les cellules microgliales, peuvent agir directement sur des neurones et les cellules supports après avoir traversée la barrière hémato-encéphalique, ou via des signaux médiés par des voies afférentes, telles que celles du nerf vague. (18)

Ces mécanismes pourraient expliquer l'incidence supérieure des EDC chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ou d'infections graves et pourquoi les cytokines administrées à visée thérapeutique, telles que l'interféron gamma et l'interleukine 2, induiraient une dépression. Le rôle de l'inflammation dans la causalité et l'exacerbation de la dépression est soutenu par la constatation d'activation microgliale et d'inflammation retrouvée dans le cerveau des patients examinés en post mortem. (19)

Ces éléments ont incité l'évaluation de médicaments anti-inflammatoires dans le traitement de l'EDC.

1.3.4 Neurogenèse et neuroplasticité

L'une des découvertes les plus importantes de ce siècle a été l'identification, dans le cerveau adulte, de cellules souches pluripotentes à partir desquelles de nouveaux neurones peuvent être générés, un processus est appelé neurogenèse.

La croissance et l'adaptabilité à un niveau neuronal ont été plus largement appelées neuroplasticité, et c'est cette neuroplasticité à un niveau cellulaire qui peut être altéré par une inflammation, un dysfonctionnement de l'axe HPA, ou par le stress environnemental. (20)

Le processus de neurogenèse est contrôlé par des protéines de régulation, telles que le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), qui est diminué chez les patients présentant un EDC. La diminution des quantités de BDNF chez les personnes atteintes de dépression pourrait être restaurée avec des traitements antidépresseurs ou des interventions psychologiques. (21)

Dans des études animales, limiter la neurogenèse empêche l'action des antidépresseurs, en particulier dans des situations stressantes. La neurogenèse faciliterait la résilience contre le stress, ce qui pourrait être la base des effets cliniques des antidépresseurs. (22)

Les études post-mortem des patients atteints de dépression montrent un déficit de neurones granulaires dans le gyrus dentelé de l'hippocampe des individus non soignés, comparés à des groupes non déprimés et des groupes de patients soignés.

Les patients soignés pour la dépression ont plus de divisions de cellules souches nerveuses par rapport à un groupe de dépression non soignée et même comparé à un groupe non déprimé. Ces résultats concordent avec des études animales sur modèles murins. (23)

1.3.5 Modifications structurelles cérébrales

Les progrès informatiques et technologiques de ces dernières décennies ont eu un impact immense sur notre compréhension de la structure et le fonctionnement du cerveau, mais des avancées significatives ont seulement commencé à émerger au cours de la dernière décennie, car il est devenu possible de réaliser des imageries cérébrales chez un grand nombre de patients et de combiner de manière fiable des données de neuro-imagerie.

Les études structurelles ont montré que le volume de l'hippocampe est plus petit dans la dépression par rapport aux personnes sans dépression et certaines études ont montré une corrélation entre le degré de perte de volume hippocampique à la durée de la dépression à vie non soignée. (24)

Des études post-mortem ont montré que le volume du Gyrus dentelé, qui appartient à l'hippocampe, chez des patients non soignés atteints de dépression est 2 fois moins important que celui d'un groupe de comparaison non déprimé et d'un groupe de patients atteints de dépression qui a reçu un traitement.

Cet effet pourrait être réversible, il reste à montrer dans des études thérapeutiques. (25 ; 26)

1.3.6 Modifications fonctionnelles cérébrales

La neuro-imagerie fonctionnelle fournit des informations sur les réseaux cérébraux impliqués dans les processus clés, tels que la régulation des émotions, la rumination et les circuits de récompense.

Des études examinant ces réseaux dans la dépression ont constaté que l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur sont hyperactivés, tandis que l'insula et le cortex préfrontal dorsolatéral sont hypoactivés, chez les patients dépressifs. (27)

Cependant, les modifications cérébrales identifiées dans l'EDC sont liées à des présentations cliniques très hétérogènes et, par conséquent, sont également très variables, ce qui rend difficile la réplication des résultats d'étude à étude. (28)

Les recherches actuelles tendent vers de la thérapie personnalisée, sur-mesure et individualisée, en reliant les anomalies cérébrales préexistantes au choix d'un traitement optimal.

1.3.7 La génétique

De nombreuses études ont montré que la dépression était modérément héréditaire.

Les apparentés de 1er degré, de patients présentant un EDC, auraient un risque trois fois supérieur de développer une dépression dans leur vie par rapport aux sujets sans antécédents familiaux. (29)

Malheureusement, il n'a pas été possible de réaliser une identification fiable des gènes responsables. Jusqu'à présent, les études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié plusieurs gènes, chacun ayant un petit effet, et jusqu'à présent, peu de gènes ont été étudiés.

Cependant, les GWAS récentes ont commencé à identifier des variations génétiques conférant un risque majoré de dépression et ont montré des résultats reproductibles qui pourraient commencer à informer sur la physiopathologie de l'EDC. (30)

Des études examinant des cas plus homogènes de dépression sévère apparaissent également prometteuses et ont identifié des loci, correspondant à l'emplacement précis d'un gène sur un chromosome, contribuant à un risque majoré de développer un EDC. (31)

1.3.8 L'environnement

Le rôle potentiel des événements de vie précipitants et éventuellement causant des dépressions a longtemps été reconnu. (32)

Des premières études ont examiné l'impact des événements de vie précédant l'apparition des épisodes dépressifs. Ces événements incluent les maladies invalidantes ou chroniques, les difficultés financières, la perte d'emploi, la séparation, le deuil et la violence. Les associations entre événements de vie stressants et la dépression ont été jugées robustes, bien que les résultats en sous-groupe soient hétérogènes, reflétant potentiellement des prédispositions biologiques. (33)

Une autre approche a examiné des facteurs liés à l'enfance, comme la maltraitance, y compris les abus et la négligence, qui semblent être associés à une vulnérabilité pour développer une dépression au cours de l'âge adulte. (34)

Ces études ont identifié à la fois des mécanismes épigénétiques et des interactions gènes-environnement.

Les études tant sur l'animal que chez l'Homme ont retrouvé un risque supérieur de développer une dépression lorsque sont présents des traumatismes de la petite enfance. L'un des mécanismes psychopathologiques soutenant que ce risque accru serait médié par la modification de l'axe HPA, en particulier une diminution de l'activité du récepteur aux glucocorticoïdes. (16)

Plus précisément, une exposition à des traumatismes dans l'enfance entraîne une méthylation de sites clés sur le gène des récepteurs du glucocorticoïde, réduisant son expression. Ainsi, l'exposition à la négligence, à la violence sexuelle ou physique, aurait un effet sur la probabilité, sur la gravité et la chronicité de la dépression. (35)

1.3.9 L'interaction gènes-environnement ou épigénétique

Au cours de la dernière décennie, d'importantes découvertes ont été réalisées, l'environnement aurait une incidence directe sur l'activation de certains gènes.

Les recherches examinant ce phénomène ont découvert des voies et des mécanismes par lesquels des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans la modification de la neurobiologie cérébrale, altérant par exemple la plasticité neuronale. (36 ; 37)

Des études développant des approches thérapeutiques qui modifieraient les effets épigénétiques pathogènes sont nécessaires pour valider ces nouvelles hypothèses.

1.4 Traitement de la dépression

Le choix thérapeutique doit être guidé par plusieurs critères, notamment :

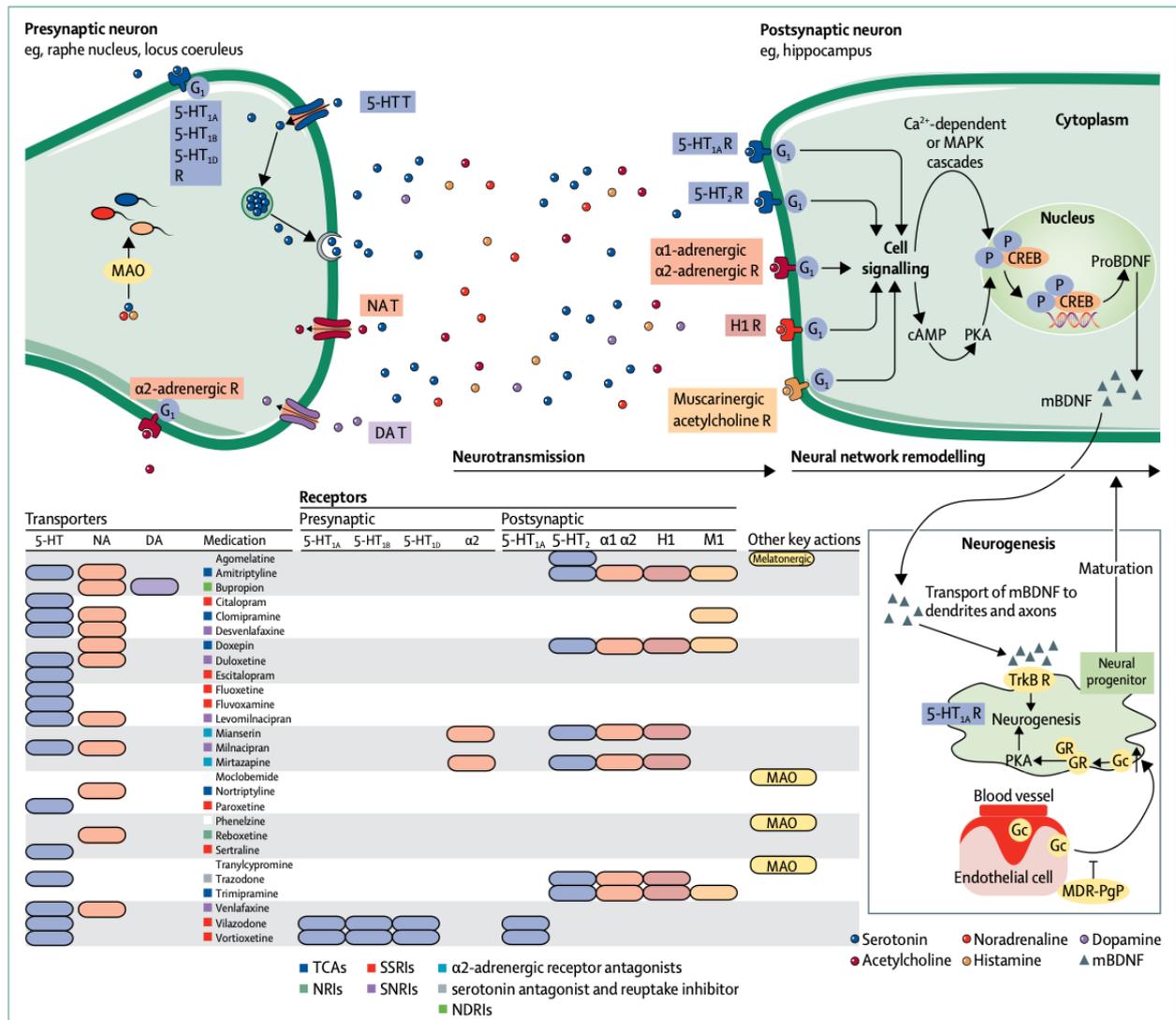
- l'âge
- les symptômes prédominants
- la sévérité de l'épisode
- l'historique de traitement du patient
- le statut uni ou bipolaire
- la prise en compte des comorbidités
- l'existence d'autres traitements prescrits pouvant interagir avec les traitements psychotropes.

Ainsi, un schéma thérapeutique global, édité par l'American Psychiatry Association a été mis en avant pour guider le choix des praticiens.

Les mécanismes précis par lesquels les antidépresseurs améliorent l'humeur restent inconnus, mais la plupart des antidépresseurs agissent sur la neurotransmission monoaminergique. Ils produisent des effets initiaux au sein de la synapse, qui ont ensuite un impact sur la signalisation intracellulaire et les voies du second messenger. (38)

Ces voies aboutissent à des changements dans l'expression génique, la neurogenèse, et la plasticité synaptique, et, finalement, ces changements conduisent à un bénéfice thérapeutique.

Figure 3 : Illustration des actions des traitements antidépresseurs au niveau synaptique. (39)

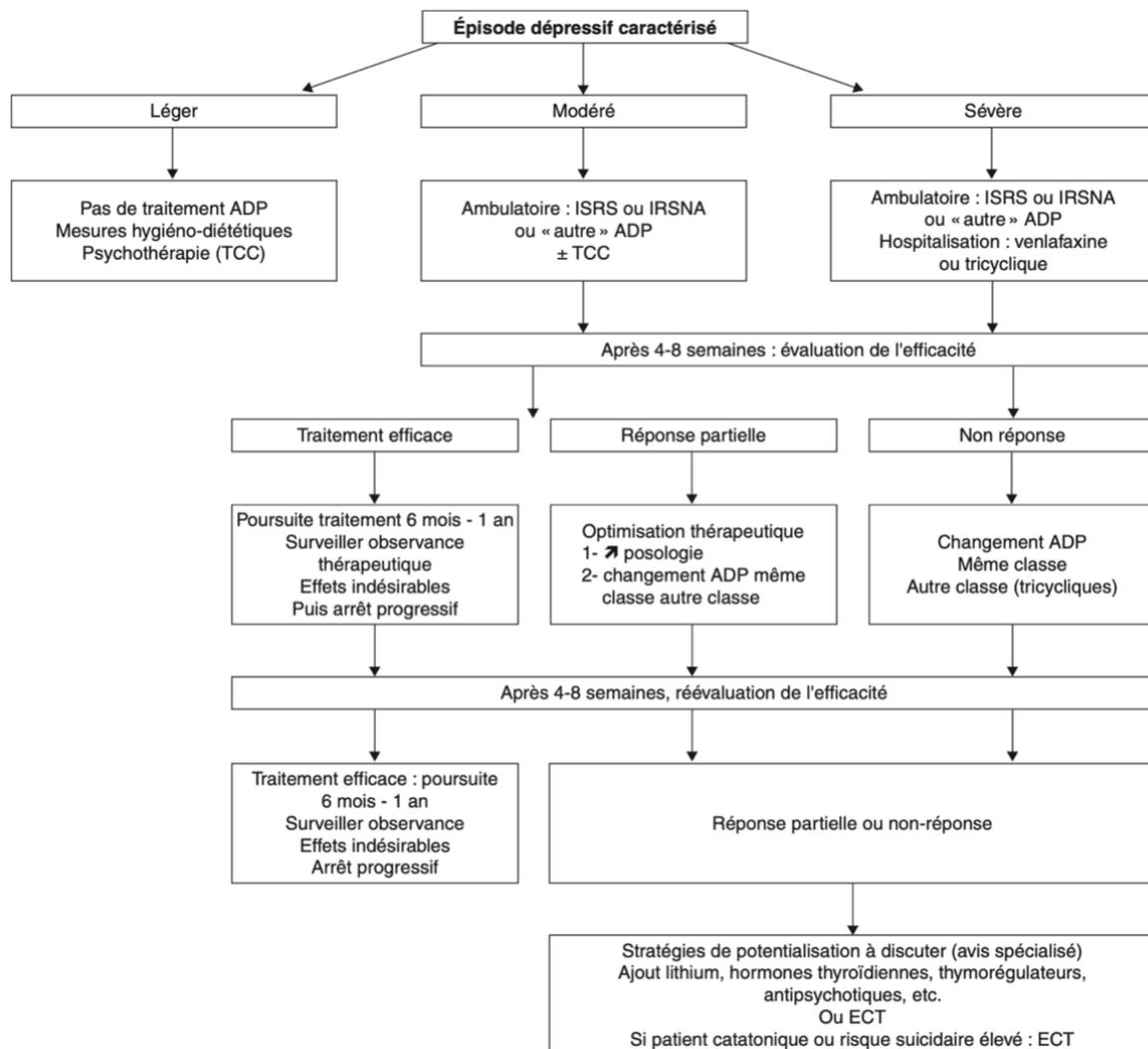


1.4.1 Dépression unipolaire

La dépression unipolaire est définie telle quelle pour se distinguer de la dépression bipolaire qui s'inscrit dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Un schéma thérapeutique clair est proposé par l'ANSM d'après les recommandations de l'APA, dont la dernière révision date de 2010, pour soigner un EDC intégrant plusieurs stratégies selon l'intensité de la dépression (léger, moyen, sévère) et la réponse aux thérapeutiques déjà essayées.

Figure 4 : Stratégies thérapeutiques dans le traitement de l'EDC de l'adulte. (40)



Les traitements de première ligne ont été choisis pour leur meilleure tolérance et maniabilité, ils reposent sur :

- les ISRS (Sertraline, Paroxétine, Fluoxétine, Citalopram, Escitalopram)
- les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) (Venlafaxine, Duloxetine, Milnacipran)
- les “autres” antidépresseurs, type noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA) (Mirtazapine et Miansérine) et les nouvelles molécules (Vortioxétine, Agomélatine, Tianeptine).

En cas d'inefficacité d'un traitement de première ligne au bout de 4 à 8 semaines, il est recommandé :

- soit d'augmenter la posologie de l'antidépresseur initialement introduit jusqu'à la dose efficace
- soit de switcher avec une autre molécule de première ligne
- soit d'ajouter une autre thérapeutique pharmacologique (Antipsychotiques atypiques, Thymorégulateur, NaSSA)
- soit de switcher pour un antidépresseur de deuxième ligne (antipsychotiques atypiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase, thymorégulateurs) ou de troisième ligne (IMAO irréversibles ou inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline).

En 2017, l'AFPBN (Association française de de psychiatrie biologique et de neuropharmacologie) propose de nouvelles recommandations françaises élaborées par 36 experts psychiatres basées sur les seuls traitements disponibles en France au 1^{er} janvier 2015.

Elles s'organisent également en différentes lignes thérapeutiques. Les stratégies de 1^{ère} et 2^{ème} ligne ne diffèrent pas des précédentes recommandations. En ce qui concerne les stratégies suivantes, elles prennent en compte les classes médicamenteuses déjà essayées jusqu'à la stratégie de 6^{ème} ligne décrite comme stratégie de l'ultrarésistance. (41)

Figure 5 : Stratégies de 3^{ème} ligne en cas de réponse partielle au traitement de 2^{ème} ligne (41)

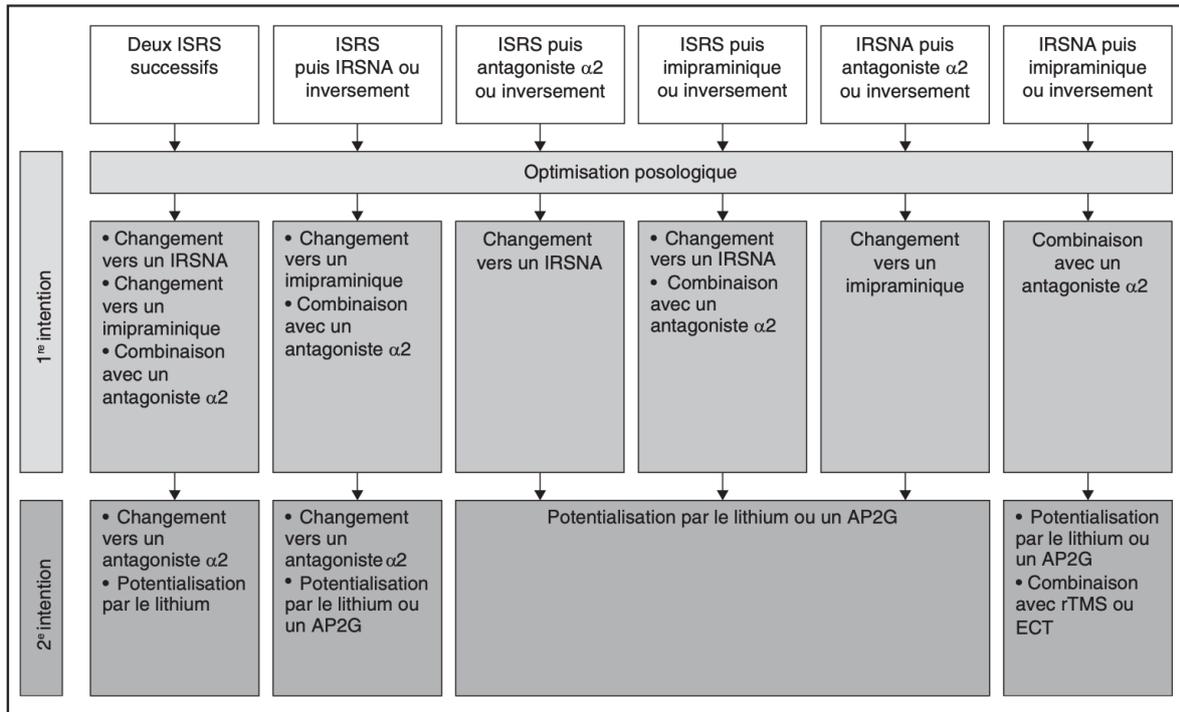


Figure 6 : Stratégies de 3^{ème} ligne en cas d'absence de réponse au traitement de 2^{ème} ligne (41)

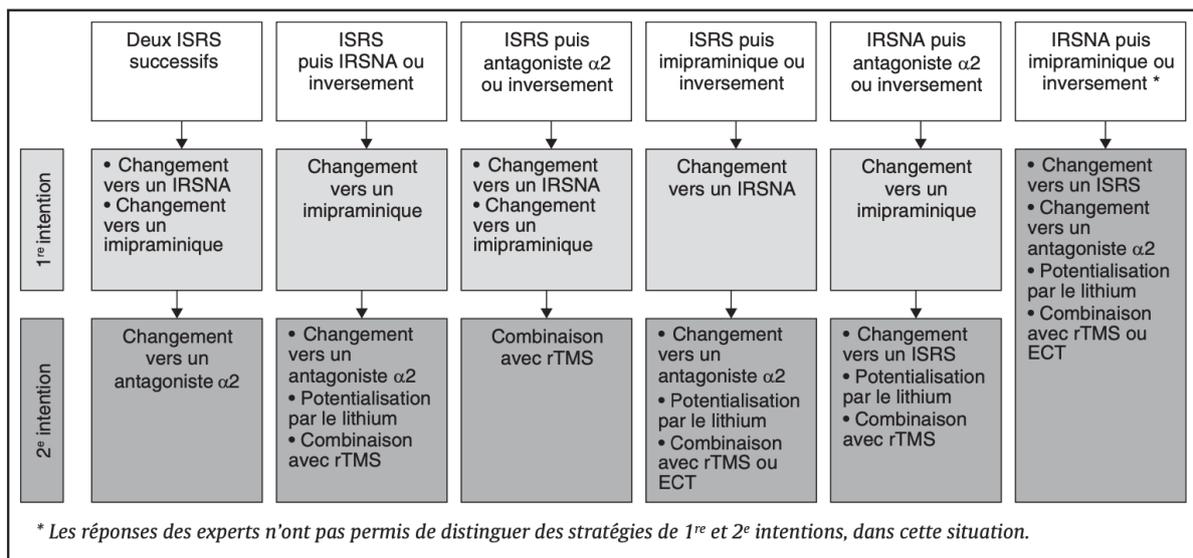


Figure 7 : Stratégies de 4^{ème} ligne proposées par les experts. (41)

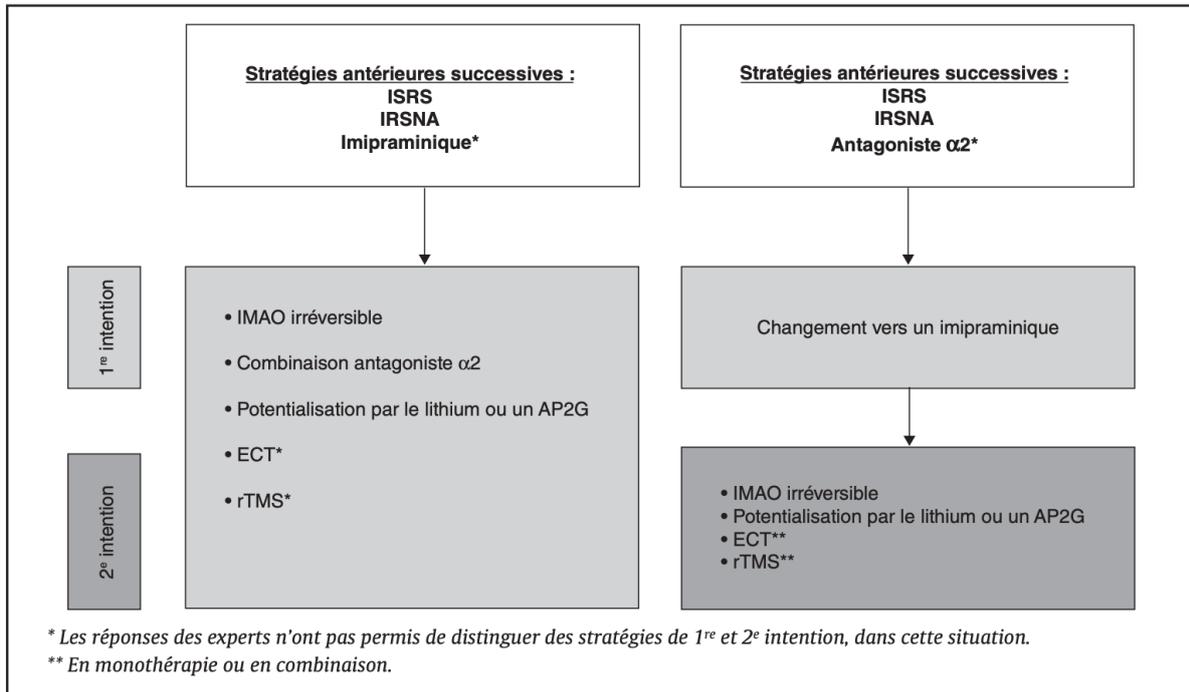


Figure 8 : Stratégies de 5^{ème} ligne recommandées par les experts. (41)

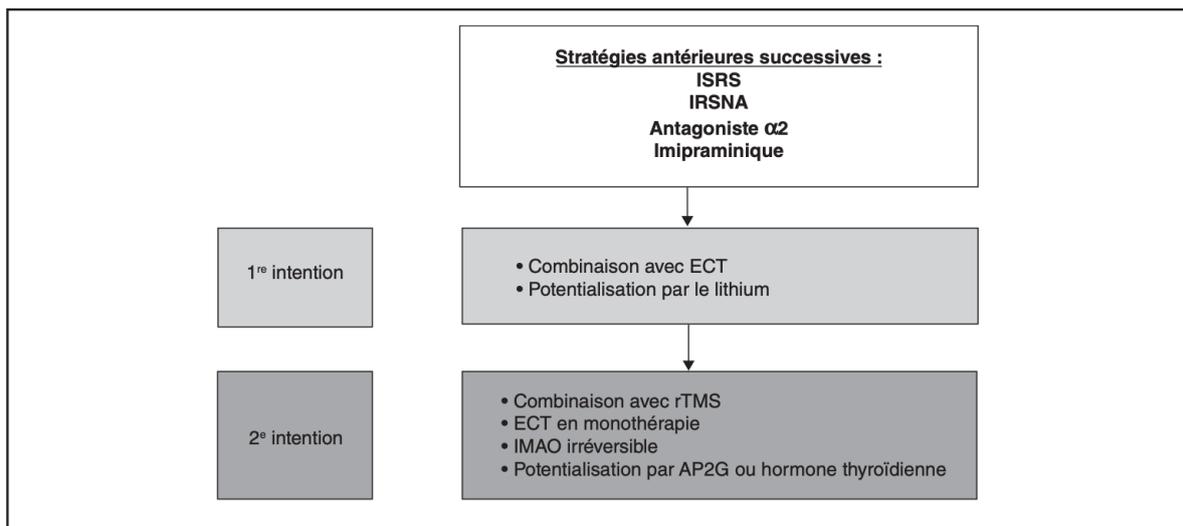
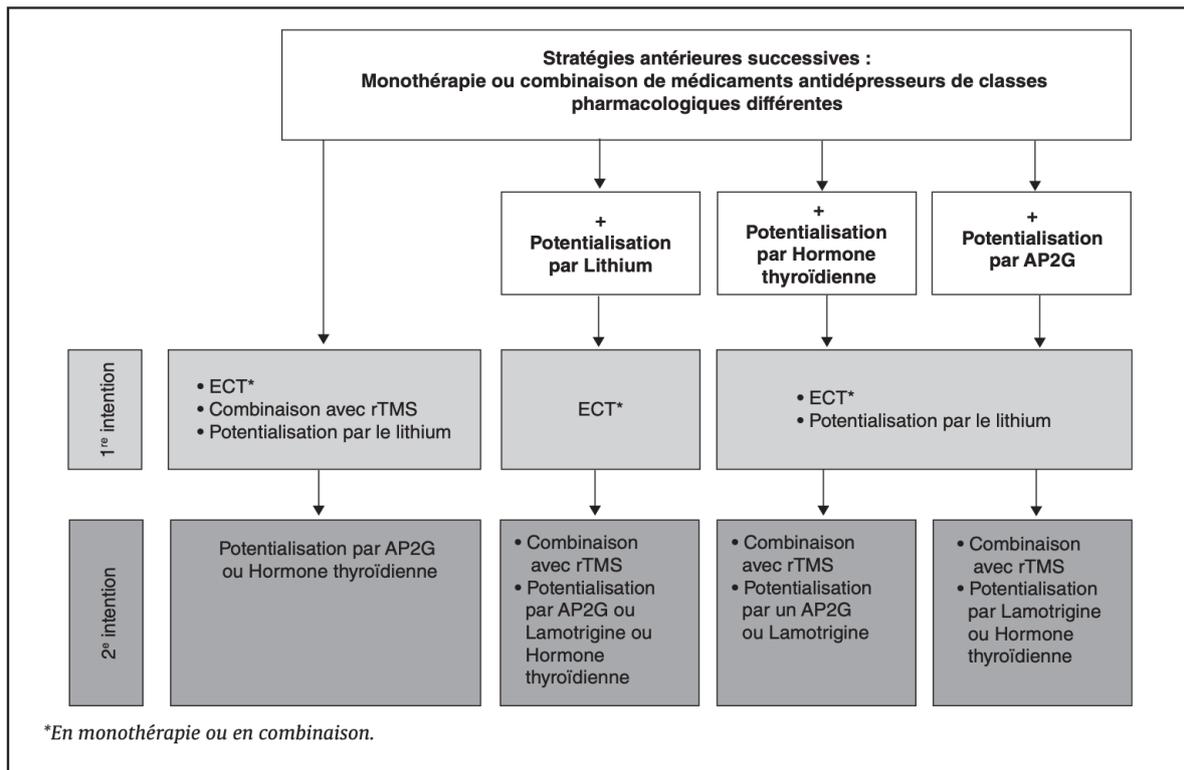


Figure 9 : Stratégies recommandées à partir de la 6^{ème} ligne de traitement. (41)



Malgré l'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement, environ 15% des patients ne répondent que partiellement aux traitements, quand environ 30% vont y résister. (42 ; 43)

1.4.2 Dépression bipolaire

Le traitement de première intention du trouble bipolaire repose sur les thymorégulateurs tels que le Lithium, la Lamotrigine et le Valproate de Sodium.

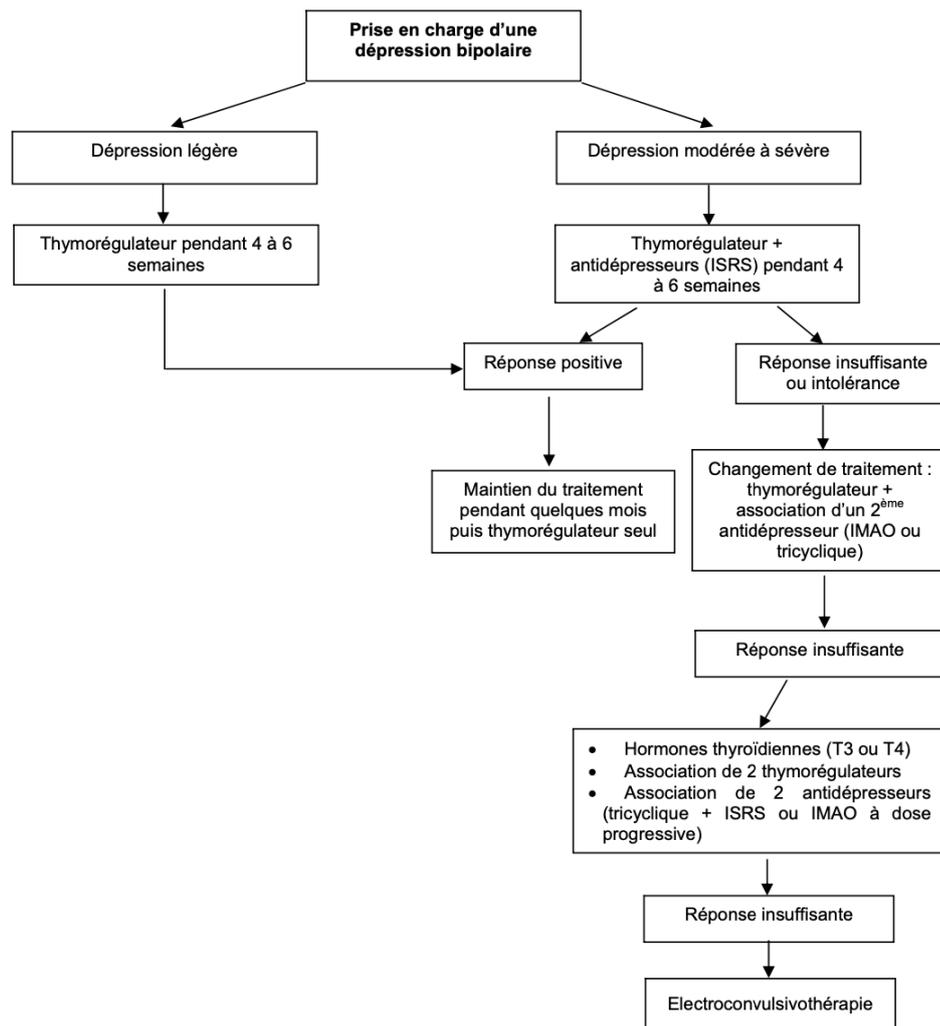
Néanmoins, d'autres classes thérapeutiques, telles que la Quetiapine, antipsychotique atypique, a fait la preuve de son efficacité dans la dépression bipolaire. (44)

Les antidépresseurs peuvent être utilisés, mais jamais en monothérapie ni en première intention, du fait du risque accru de virage maniaque et de comportement suicidaire. (45)

Néanmoins, l'association Fluoxétine - Olanzapine a fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans de nombreuses études. (46)

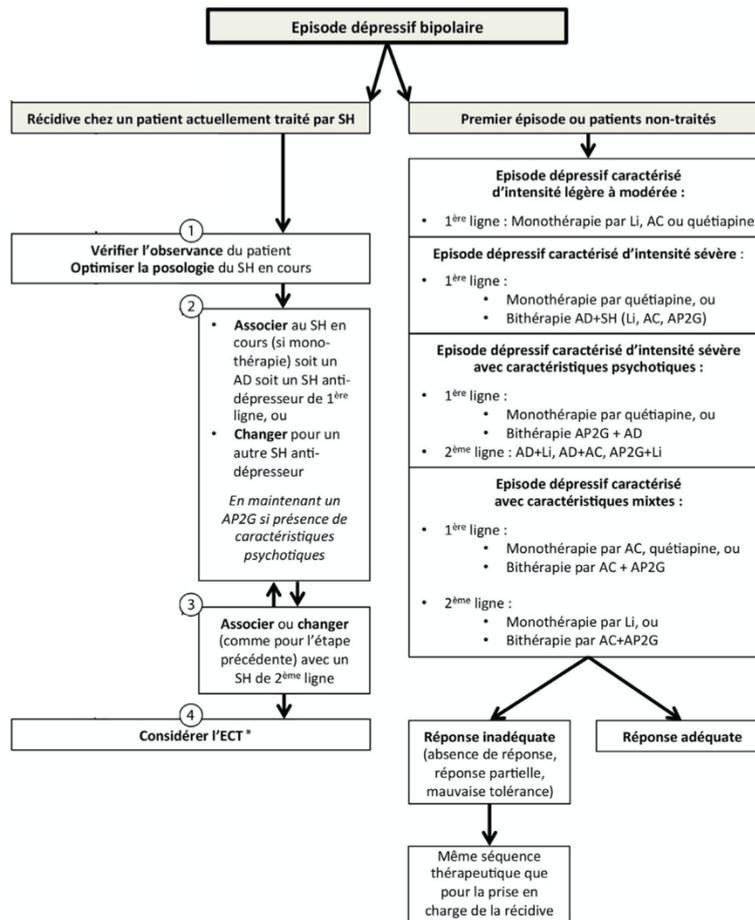
L'ANSM propose un schéma de prise en charge de l'EDC dans le cadre du trouble bipolaire d'après les recommandations de l'APA.

Figure 10 : Stratégies de prise en charge d'un EDC dans le cadre d'un Trouble Bipolaire (40)



L'AFPBN propose en 2014, un algorithme de prise en charge plus détaillé distinguant un premier épisode dépressif d'une récurrence sous traitement stabilisateur de l'humeur, il inclut aussi les caractéristiques mixtes ou psychotiques pour le choix thérapeutique.

Figure 11 : Stratégie de prise en charge d'un EDC chez un patient bipolaire selon l'AFPBN. (47)



* : ECT en 1ère intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédent de réponse. Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : AD contre-indiqués (même en association avec un SH).

AC : anti-convulsivant ; AD : anti-dépresseur ; AP2G : anti-psychotique de deuxième génération ; ECT : électro-convulsivo-thérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur

1.5 Résistance dans la dépression

La définition la plus largement utilisée de la dépression résistante au traitement repose sur l'échec de 2 essais successifs de traitement antidépresseur à dose efficace, et de durée suffisante. (48)

La durée suffisante a été établie à 8 à 12 semaines par plusieurs auteurs. (42)

Parmi les différents modèles proposés pour définir des stades de résistance, le modèle de Thase et Rush est le plus utilisé actuellement. (49)

Tableau 3 : The Thase and Rush Model of Staging Treatment Resistance (Thase et al, 1997)

STAGE I	<i>Failure of at least 1 adequate trial of 1 major class of antidepressants</i>
STAGE II	<i>Failure of at least 2 adequate trials of at least 2 distinctly different classes of antidepressants</i>
STAGE III	<i>Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a TCA</i>
STAGE IV	<i>Stage III resistance plus failure of an adequate trial of an MAOI</i>
STAGE V	<i>Stage IV resistance plus a course of bilateral electroconvulsive therapy</i>

Fava et Davidson ont défini en 1996, des critères de réponses au traitement, divisé en 3 catégories :

- **Non réponse** : amélioration symptomatique inférieure à 25%
- **Réponse partielle** : amélioration symptomatique égale ou supérieure à 25% et inférieure à 50%
- **Réponse complète** : amélioration symptomatique égale ou supérieure à 50%

Par ailleurs, la rémission complète est définie par l'absence durable (plus de 2 semaines) de symptômes ou présence de quelques symptômes minimes : 1 à 2 symptômes de faible intensité, au maximum. (50)

Des échelles de dépression ont été créées comme outils d'aide diagnostic, ces échelles permettent de quantifier les symptômes, donnant un score qui peut être secondairement réévalué après plusieurs semaines de traitement, pour définir le taux de réponse.

Les plus connues sont la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) et la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). (ANNEXE 1)

La MADRS est une échelle de 10 items qui ont été choisis parmi les 65 items de la Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) développée par Asberg et al. en 1978. (51)

Les éléments sélectionnés pour constituer les 10 items sont ceux qui étaient les plus fréquemment vérifiés et les plus sensibles au changement.

L'échelle est remplie lors d'un entretien clinique, les questions permettent l'évaluation précise de la gravité des symptômes.

Les 10 items de l'échelle sont la tristesse apparente, la tristesse exprimée, l'incapacité à ressentir, les difficultés de concentration, la tension intérieure, les pensées pessimistes, les pensées suicidaires, la lassitude, la diminution de sommeil et la réduction de l'appétit.

Ces 10 items se cotent de 0 à 6 (0 = symptôme absent, 6 = forte intensité du symptôme). Les scores impairs représentent des états intermédiaires.

Le score total est obtenu par addition des scores de chaque item, il varie entre 0 et 60. Plus le score est élevé, plus le trouble est présent.

Snaith et al. (1986) proposent différents scores seuils : des scores de 0 à 6 indiquent l'absence de symptômes, des scores de 7 à 19 indiquent une dépression légère, des scores de 20 à 34 indiquent une dépression modérée, des scores de 35 à 60 indiquent une dépression sévère. D'autres scores seuils sont trouvés par Wilkin et al. (1992) : 12 pour la dépression légère, 24 pour une dépression modérée et 35 pour une dépression sévère.

Trivedi et al. (2009) propose une définition de la réponse et de la rémission en fonction de la MADRS comme tel (52) :

- **Absence de Réponse** : Réduction inférieure de 25% du score initial de la MADRS
- **Réponse partielle** : Réduction égale ou supérieure de 25% et inférieure 50% du score initial de la MADRS
- **Réponse complète** : Réduction égale ou supérieure de 50% du score initial de la MADRS
- **Rémission** : Réponse + MADRS finale inférieure ou égale à 10

Après un antidépresseur prescrit dans le cadre d'un EDC, environ 50% des patients ne vont pas répondre au traitement. Ensuite, environ 30% des patients vont rentrer dans la définition de dépression résistante, après échec de 2 traitements bien conduits, ce qui en fait un problème clinique très courant. (43)

Les résultats de l'étude STAR*D indiquent que les taux de rémission diminuent et que les taux de rechute augmentent, en fonction du nombre d'échecs aux traitements. (ANNEXE 2). Par exemple, les taux de rémission globaux rapportés dans l'étude STAR*D étaient de 28%, 25%, 18% et 10% respectivement aux étapes 1, 2, 3 et 4. Ainsi, les antidépresseurs semblent moins efficaces pour les patients présentant des niveaux plus avancés de dépression. (53)

Malgré ces faibles taux de rémission chez les patients atteints de dépression résistante, différents auteurs partagent l'avis selon lequel les IMAO non sélectifs peuvent être efficaces pour les patients atteints de dépression résistante à un stade avancé. (54)

2 Les IMAO

2.1 Historique des IMAO

Dans les années 1950, une véritable révolution a eu lieu dans les domaines de la psychopharmacologie et de la psychiatrie, avec la découverte fortuite de 2 nouvelles classes de traitements psychotropes encore utilisés aujourd'hui, à savoir l'Iproniazide, IMAO qui était utilisé dans le traitement de la tuberculose et l'Imipramine, le premier antidépresseur de la famille des tricycliques. (55)

C'est précisément en 1952, au sein du Sea View Hospital de Staten Island (New York), que Irving J.Selikoff et Edward Robitzek, respectivement, chercheurs en physiologie et pneumologue, ont observé que l'Iproniazide possédait, par rapport à l'Isoniazide, son analogue structurel, une plus grande puissance pour stimuler le Système Nerveux Central (SNC), un effet initialement interprété comme un effet secondaire.

Les changements psychologiques observés chez les patients tuberculeux soignés par Iproniazide ont été particulièrement parlants, ces patients ont montré une plus grande vitalité, au point, dans certains cas, de vouloir quitter l'hôpital, et une augmentation progressive de leurs habiletés sociales. (56)

Figure 12 : Photographie d'Associated Press de 1953 immortalisant les effets de l'Iproniazide, au Sea View Hospital.



Sous l'image, il était écrit : « Il y a quelques mois, le seul son ici était celui des victimes de la tuberculose, qui toussaient leur vie ». D'autres auteurs ont rapporté que les patients « dansaient dans les couloirs alors qu'il y avait des trous dans leurs poumons ». (56)

Lorsque le magazine Life a envoyé un photographe à l'hôpital pour enquêter, les patients ne pouvaient plus être trouvés allongés dans leur lit, ils jouaient aux cartes ou dansaient dans les couloirs.

Figure 13 : Photographique de Nathan S. Kline (55)



Fig. (3). Nathan S. Kline (1916-1983), one of the great pioneers of psychopharmacology. In 1952 he set up the Research Unit at Rockland Psychiatric Center (later called Rockland State Hospital) in Orangeburg (New York). Kline was the man responsible for the clinical introduction in psychiatry of iproniazid and reserpine, and was twice awarded the prestigious Lasker Prize; first, in 1957, for his studies of the antipsychotic effect of reserpine, and again in 1964, for his contribution to the development of MAOIs.

En 1957, Nathan S. Kline et son équipe, du Rockland State Hospital (Orangeburg, New York), qui ont été les premiers psychiatres à évaluer l'efficacité de l'Iproniazide chez des patients déprimés non tuberculeux.

Leurs résultats ont montré que l'Iproniazide avait un effet stimulant sur les patients déprimés, et que 70% des patients qui avaient reçu de l'Iproniazide avaient subi une amélioration importante de l'humeur (gain de poids, meilleure sociabilisation, intérêt accru pour leur environnement et pour eux-mêmes). (55)

Seulement un an plus tard, plus de 400 000 patients atteints de dépression avaient été soignés avec ce médicament seulement commercialisé à l'époque comme agent antituberculeux sous le nom de Marsilid®, ce qui démontre le succès et l'engouement pour cette nouvelle molécule surnommée "Energizer psychique", au vu du manque d'outils thérapeutiques disponibles à cette époque.

L'Iproniazide a rapidement cédé sa place à d'autres agents beaucoup plus puissants pour inhiber la monoamine oxydase, tels que l'Isocarboxazide (Hoffman-LaRoche), la Tranylcypromine (Smith, Kline & French) et la Phénelzine (Warner-Lambert).

Au milieu des années 1980, la Tranylcypromine et la Phénelzine représentaient ensemble plus de 90% du marché des IMAO.

L'incorporation des IMAO et des TCA dans l'arsenal des antidépresseurs était due à un heureux hasard mais aussi aux capacités d'observations cliniques des chercheurs.

Cependant, la valeur scientifique de ces médicaments est d'une importance cruciale, car ils ont fourni des données très pertinentes sur les mécanismes d'action, ouvrant la voie au développement de nouveaux médicaments agissant différemment sur la transmission aminergique synaptique.

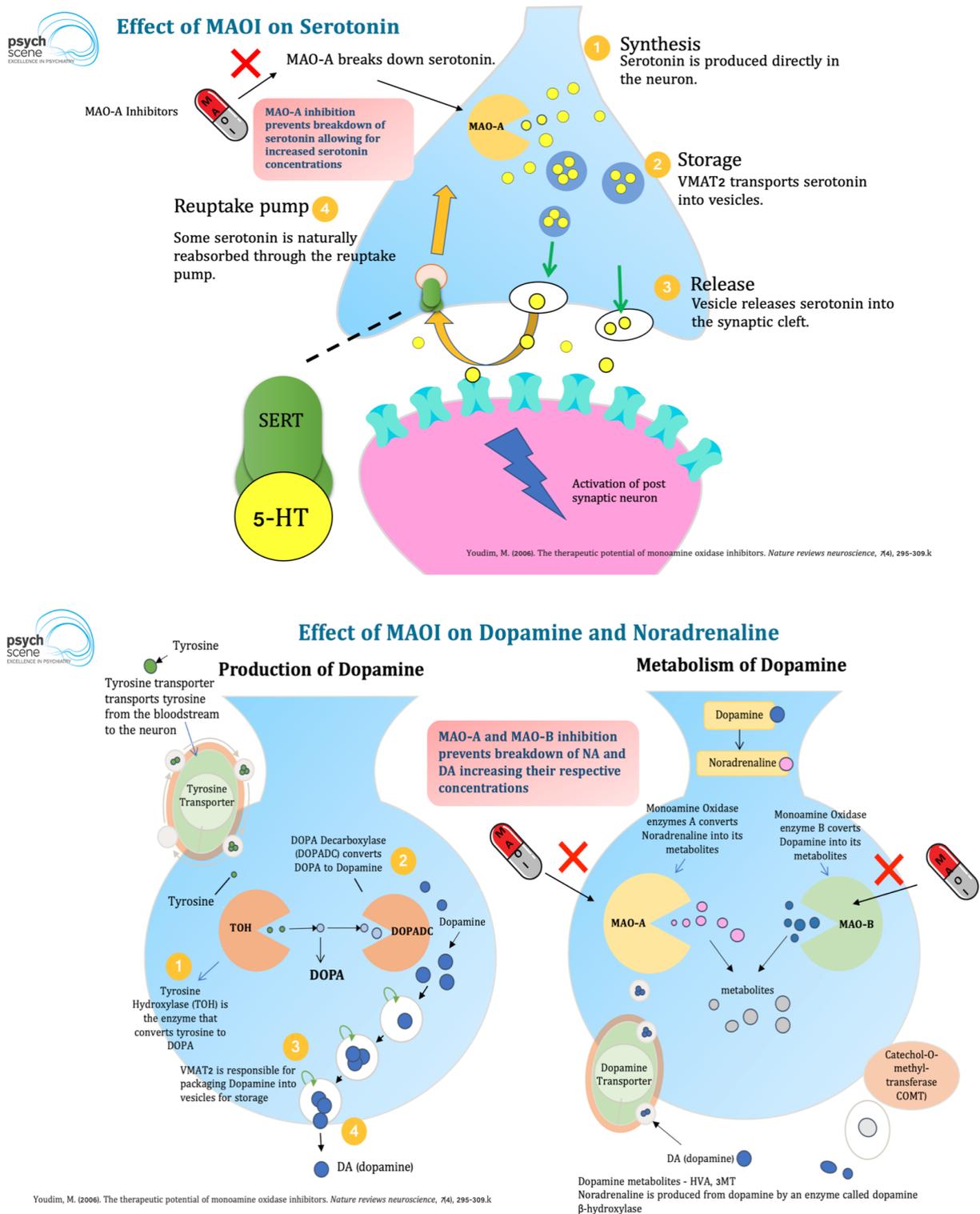
La montée fulgurante des IMAO et des TCA a profondément inspiré la recherche de nouveaux médicaments psychotropes. Cela a conduit des scientifiques du monde entier à rechercher des modalités de traitement basées sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs pour soigner les maladies psychiatriques.

L'un des résultats a été l'émergence des ISRS dans les années 1980 et des antidépresseurs plus récents dans les années 1990.

Ces nouveaux médicaments antidépresseurs avaient des profils de tolérance plus sûrs et une plus grande sécurité d'utilisation (en particulier en ce qui concerne le surdosage), ce qui a radicalement éloigné les pratiques de prescription des IMAO et des TCA.

2.2 Mécanisme d'action

Figure 14 : Schémas illustrant l'effet des IMAO sur les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques (57)



Les IMAO sont responsables du blocage de l'enzyme monoamine oxydase. Cette enzyme dégrade différents types de monoamines cérébrales dont la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, ainsi que la tyramine.

Les IMAO inhibent la dégradation de ces neurotransmetteurs, augmentant ainsi leurs mises à disposition au niveau présynaptique par diminution de leur catabolisme et leur permettant de continuer à influencer les cellules qui ont été affectées par la dépression. (58)

Il existe 2 types de monoamine oxydase, A et B ; les deux isoformes diffèrent par leur niveau d'expression dans les tissus :

- La **MOA-A** métabolise préférentiellement la sérotonine et la noradrénaline, elle est principalement distribuée dans le placenta, l'intestin et le foie.
- La **MOA-B** métabolise préférentiellement la phényléthylamine et la tryptamine, elle est principalement distribuée dans le cerveau, le foie et les plaquettes.
- La dopamine et la tyramine sont métabolisées à la fois par MOA-A et B.

Les IMAO peuvent être réversibles ou irréversibles. Dans le cas des IMAO irréversibles, après une administration unique, l'inhibition de la MAO dure environ 15 jours, la fluctuation des concentrations plasmatiques de l'IMAO n'a pas d'importance clinique, contrairement aux IMAO réversibles dont les effets de blocage de la MAO vont être dose-dépendant.

La Phénelzine (NARDIL®) est un inhibiteur non sélectif et irréversible des monoamines oxydases A et B. (59)

Il a été démontré que le délai d'action était de 15 jours lorsque l'effet inhibiteur de la MAO est de 80%. (60)

2.3 Tolérance - Effets secondaires

2.3.1 Hypotension artérielle

Les IMAO ont un effet hypotenseur, conduisant près de la moitié de leurs utilisateurs à ressentir des étourdissements, il s'agit d'un effet indésirable fréquent, à surveiller, en particulier chez les patients âgés. Il peut être contrôlé facilement par la diminution des traitements antihypertenseurs, une bonne hydratation et une augmentation très progressive du traitement avec contrôle de la tension artérielle. Cet effet secondaire n'est pas spécifique aux IMAO, il est retrouvé également pour les ISRS. (61)

2.3.2 Le Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, ou toxicité sérotoninergique, est une autre affection, qui peut être potentiellement mortelle, précipitée par l'administration concomitante d'IMAO avec d'autres antidépresseurs ou agents sérotoninergiques, ce qui peut produire un excès de sérotonine intra-synaptique par double mécanisme d'inhibition (inhibition du métabolisme de la sérotonine et d'inhibition de la recapture). Les caractéristiques cliniques comprennent des changements de l'état mental tels que la confusion, des manifestations autonomes telles que la tachycardie, l'hypertension, la diarrhée et l'hyperactivité neuromusculaire qui se manifeste par des tremblements et une hyperréflexie. (62)

Pour cela, il est important de respecter un délai entre l'arrêt de l'ISRS et l'introduction de l'IMAO d'au moins 14 jours, appelé Wash out, correspondant au délai maximal d'élimination de l'ISRS pour éviter toute interaction médicamenteuse. Pour la Fluoxétine, il est même conseillé d'attendre 5 semaines, due à la longue demi-vie de son métabolite actif, la Norfluoxétine. (63)

2.3.3 La crise hypertensive

Un autre effet secondaire important et potentiellement mortel des IMAO est la crise hypertensive ou la « Cheese reaction ». Cet événement indésirable se produit lors de la prise d'IMAO avec des amines sympathomimétiques telles que la tyramine que l'on trouve dans certains aliments fermentés comme le fromage. Il est important de noter que cet effet se retrouve principalement avec les IMAO non sélectifs et irréversibles tels que la Phénelzine.

Les IMAO empêchent la dégradation de la tyramine présente dans le corps. Ainsi, les patients qui prennent des IMAO et consomment des aliments ou des boissons riches en tyramine présenteront un taux de tyramine sérique élevé. (64)

Un niveau élevé de tyramine peut alors provoquer une crise hypertensive (la "Cheese Reaction"), qui dans de rares cas peut déclencher une hémorragie cérébrale, entraînant la mort. Une personne peut ingérer une dose de 200 à 800 mg de tyramine avant de subir une crise hypertensive. D'après la littérature, chez les patients soignés par IMAO, des prises allant jusqu'à 6 à 10 mg de tyramine en 1 ou 2 portions sont acceptables. Les effets sur la tension artérielle ne durent que 1 à 2 heures après ingestion. La tyramine est présente en plus grande quantité dans les aliments fermentés tels que le fromage, certains types de poisson, de viande, y compris les charcuteries, l'alcool également. Cela dit, des revues de la littérature scientifique alimentaire ont révélé que les concentrations de tyramine dans les aliments modernes sont inférieures à ce qu'elles n'ont jamais été et que cette tendance se poursuit. (65)

Shulman et al., en 1996, ont mesuré la teneur réelle en tyramine dans un large éventail d'aliments suspects et n'ont trouvé aucun niveau cliniquement significatif de tyramine (plus de 6 mg) dans la charcuterie fraîchement tranchée, les abats de poulet, le saumon fumé, le hareng ou diverses pizzas du commerce préparées avec des viandes non vieilles.

McCabe-Sellers et al., en 2006, a aussi étudié le taux de tyramine, dans divers aliments suspects et courants, les résultats sont similaires aux résultats antérieurs. (66)

La conclusion est que dans les bonnes proportions, tous les aliments, notamment industriels, peuvent être autorisés dans le régime IMAO. (67 ; 68)

C'est pour cela, qu'une information éclairée doit être donnée aux patients sur le régime alimentaire conseillé et ce jusqu'à 15 jours après un arrêt d'IMAO.

Tableau 4 : Représentation des aliments permis et à éviter dans le cadre du régime IMAO (64)

Table 1. Foods to Avoid and Selected Foods Allowed With MAOI Administration^{a,b}		
Food Category	Avoid	Allowed
Meat, poultry, and fish ^c	Spoiled or improperly stored meat, poultry, fish, or animal livers (eg, foods that have undergone changes in coloration, odor, or become moldy) Air dried, aged, and fermented meat (eg, cacciatore, hard salami, pepperoni, mortadella) Pickled herring	Fresh meat, poultry, and fish, including fresh processed meats (eg, lunch meats, cooked ham, hot dogs, breakfast sausage) Properly stored smoked fish Fresh gravy Chicken or beef bouillon
Dairy ^b	Aged cheeses (eg, cheese with fermentation holes, strong smells, or salty or biting taste)	Processed cheeses, mozzarella, ricotta cheese, cottage cheese, cream cheese, and commercial chain pizza with low-tyramine cheese Fresh milk Sour cream Yogurt Ice cream
Fruit	Banana peels	Banana pulp and all other fresh, properly stored fruits
Vegetables	Broad bean pods (eg, fava bean pods)	Avocado and all other fresh, properly stored vegetables
Soy	Soy products (eg, soy sauce and tofu)	Soy milk
Beverages	Tap beer and nonpasteurized beer, including nonalcoholic beer	Bottled and canned beers ^{d,e} Wines ^{d,e}
Other	Concentrated yeast extract (eg, Marmite) Sauerkraut Excessive caffeine Excessive chocolate Over-the-counter supplements containing tyramine	Brewer's yeast Baker's yeast Other yeast extracts Monosodium glutamate Moderate amounts of caffeine Moderate amounts of chocolate

^aBased on the transdermal selegiline¹² and phenelzine¹³ package inserts and Gardner et al.¹⁰
^bDietary modifications are not needed with low doses of transdermal selegiline or low oral doses of MAO-B inhibitors.
^cAll meat, poultry, fish, and cheese and dairy products should be stored in a refrigerator and eaten before they spoil.
^dAs with all antidepressants, concomitant consumption of alcohol is not recommended.
^eMore than two 12-oz beers or two 4-oz glasses of wine are not recommended in one sitting.
Abbreviations: MAO = monoamine oxidase, MAOI = MAO inhibitor.

Au Canada, une étude de cohorte rétrospective a examiné les pratiques d'ordonnance d'IMAO entre 1997 et 2007 dans la région d'Ontario. Elle a révélé une baisse de la prescription de 3,1/100 000 à 1,4/100 000 habitants. Au cours de cette période, seulement 1 prescription d'antidépresseur sur 500 était un IMAO.

Les auteurs ont également suivi les admissions à l'hôpital dans cette région au cours de cette même période chez des patients prenant des IMAO non sélectifs. Sur 221 patients qui se sont présentés à l'hôpital au cours de la période de 10 ans, aucun cas d'urgence hypertensive ou de syndrome sérotoninergique n'a été signalé.

Bien que des surdosages aient été observés, le danger perçu qui a contribué à la baisse des taux de prescription n'a pas été observé dans la gravité et la fréquence des effets secondaires observés. (69)

Dans une autre étude rétrospective d'Amsterdam et al. analysant les prescriptions d'IMAO entre 1983 et 2002 dans une cohorte de 59 patients aux États-Unis, les événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée, en effet 42% des patients ont présenté des symptômes d'hypotension orthostatique (vertiges, troubles visuels, sensations de faiblesse, voire même malaises) lors d'au moins une visite à la clinique. Ces symptômes ont entraîné soit une réduction de la posologie, soit un arrêt du médicament dans 6,6% des cas. Il y a eu un cas documenté d'hypertension aiguë chez une femme de 26 ans soignée par Tranylcypromine 90 mg/jour pendant 8 semaines. L'épisode s'est résolu avec un traitement sublingual à la Nifédipine. (54)

Dans une méta-analyse en réseau de 2016 incluant 34 études avec environ 4700 patients souffrant de dépression chronique, les auteurs se sont intéressés aux arrêts des traitements antidépresseurs en lien avec des effets indésirables.

Bien que les profils de tolérance diffèrent selon les classes thérapeutiques, les taux de rupture thérapeutique ne diffèrent pas de manière significative entre les groupes IMAO, ISRS, et ISRN. (70)

2.4 Contre-indications

2.4.1 Risque de crise hypertensive

La prescription d'IMAO avec tout agent sympathomimétique (inotropes positifs ou vasopresseurs) peut précipiter une crise hypertensive. Pour cette raison, ils sont contre-indiqués en association avec les IMAO.

Les préparations contenant de l'éphédrine, de la phényléphrine, de la phénylpropanolamine ou de la pseudoéphédrine ne doivent pas être administrées en concomitance avec des IMAO pour cette raison, de même que le méthylphénidate.

Dans la cadre d'une chirurgie sous anesthésie générale, il est recommandé d'évaluer la balance bénéfice-risque.

En effet, jusqu'alors, les laboratoires fabricants d'IMAO conseillaient d'arrêter le traitement au moins 10 jours avant l'administration d'une anesthésie générale, mais le risque de décompensation psychiatrique a fait reconsidérer son utilisation en péri-opératoire.

La vaste expérience clinique a montré que le risque cardio-vasculaire pouvait être mesuré et anticipé par l'utilisation d'agents sympathomimétiques moins pourvoyeur de crise hypertensive ou par une titration prudente avec surveillance cardio-vasculaire appropriée. De même, les vasoconstricteurs dans les solutions anesthésiques locales doivent être utilisés avec prudence, en surveillant l'hémodynamique. (71)

Les toxiques tels que les amphétamines et dérivés (méthamphétamine, cathinones), la cocaïne, et la MDMA ont des effets sympathomimétiques, leur utilisation par les patients contre-indique l'utilisation des IMAO. La vigilance est de mise chez les patients aux antécédents de toxicomanies.

De même, la lévodopa doit être utilisée avec prudence chez les patients sous IMAO, car elle augmente les taux de noradrénaline circulante. (72)

2.4.2 Risque de syndrome sérotoninergique

D'autre part, la co-administration de certains traitements opioïdes et dérivés entraîne un risque élevé de syndrome sérotoninergique tels que le tramadol, la mépéridine, le dextrométhorphan et la méthadone.

Les ISRS, les IRSN, les TCA, le bupropion, et le millepertuis, sont contre-indiqués avec les IMAO pour ce même risque.

Tableau 5 : Liste des agents thérapeutiques contre-indiqués en co-administration avec les IMAO. (73)

Table 1. Psychotropic Agents Contraindicated or Recommended to Be Used with Caution in Combination with Monoamine Oxidase Inhibitors^{6, 8, 9}

Psychotropic Class	Medications	Potential Reaction
Selective serotonin reuptake inhibitors	Fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, vilazodone	Serotonin syndrome
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, nortriptyline, amoxapine, desipramine, doxepin, trimipramine, protriptyline	Serotonin syndrome, hypertensive crisis
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors	Venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran	Serotonin syndrome
Sympathomimetic amines	Amphetamines, methylphenidate, pseudoephedrine, phenylephrine, modafinil, phenylpropranolamine, ephedrine, phentermine	Hypertensive crisis
Other antidepressants	Bupropion, mirtazapine, St. John's wort, maprotiline, quetiapine, lithium	Increased risk of serious adverse effects
Other monoamine oxidase inhibitors	Isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegiline, linezolid	Hypertensive crisis, serotonin syndrome

2.4.3 Contre-indications médicales

Les patients présentant une hyperthyroïdie non soignée ne doivent pas recevoir de traitement par IMAO car cela majore le risque de crise hypertensive.

Il faut également se méfier de tout symptôme évocateur de phéochromocytome ou d'autres paragangliomes libérant des catécholamines, car l'administration d'IMAO à des patients souffrant de ces affections augmente le risque de développer une crise hypertensive.

De même, le traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte, il reste un risque relatif de foeto-toxicité au 1er trimestre. (64)

2.5 Efficacité

2.5.1 Dépression unipolaire

Par rapport au placebo, les IMAO et les TCA ont régulièrement montré une efficacité supérieure sur les symptômes dépressifs en termes de réponse et de rémission, respectivement, défini comme une amélioration de l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) de 50% des symptômes dépressifs et un score inférieur à ou égal à 7. (74)

Des études plus récentes se sont concentrées sur des médicaments individuels au sein de ces deux classes. Rowan et coll. (1982) ont examiné l'efficacité de la Phénelzine et de l'Amitriptyline par rapport au placebo pour la dépression anxieuse et ont trouvé des tailles d'effet similaires, démontrant toutes deux une amélioration significative par rapport au placebo. La Phénelzine s'est mieux distinguée pour les symptômes d'anxiété et l'Amitriptyline s'est avérée supérieure pour améliorer l'asthénie. (75).

Dans une étude de Thase et al., publiée en 1992, les résultats suggèrent que le taux de réponse est plus important chez les patients soignés pour une dépression atypique : 67% de réponse contre 58% chez les dépressions typiques. (76)

Dans une étude de patients avec une dépression résistant aux TCA, publiée en 1993, environ 67% ont répondu aux IMAO, alors qu'à l'inverse, seulement 49% des patients résistants aux IMAO ont répondu aux TCA. (77).

Une étude de Liebowitz et al. (1993) a comparé la Phénelzine à l'imipramine dans la dépression atypique dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo et ont retrouvé des taux de réponse significativement plus élevés avec la Phénelzine (67%) qu'avec l'Imipramine (43%) ou le placebo (29%). (78)

Henkel et al. ont réalisé une méta-analyse en 2006 avec 8 études répondant aux critères d'inclusion, s'intéressant à l'efficacité des IMAO, notamment irréversibles dans la dépression atypique montrant des résultats similaires à l'étude de Liebowitz, avec 3 études montrant une supériorité par rapport aux TCA et 4 études montrant une supériorité significatives par rapport au placebo. (79)

Dans une étude rétrospective d'Amsterdam et al., publiée en 2005, les IMAO non sélectifs ont été efficaces chez 56% des patients qui n'avaient pas répondu à au moins trois essais antérieurs d'antidépresseurs et chez 12% qui n'avaient pas répondu à quatre essais antérieurs. (54)

Peu d'auteurs se sont intéressés à comparer les IMAO aux ISRS étant donné la plus large sécurité d'utilisation des ISRS. (79)

Dans l'étude STAR*D, publiée en 2006, les patients recevant du Tranylcypromine, IMAO irréversible, évalué en 4ème ligne après la non-réponse à un ISRS et à 2 autres interventions, ont obtenu un faible taux de réponse à 12,1% et un taux de rémission de 6,9 %. Cependant, un dosage faible de la Tranylcypromine dans cette étude (<40 mg/jour) a très probablement sous-estimé les avantages de cet IMAO pour des formes avancées de dépression résistante. (80)

Une étude publiée en 2008 d'Adli et al. s'est intéressée à l'administration du Tranylcypromine dans la dépression résistante et trouve un taux de réponse de 81% ainsi qu'un taux de rémission de 59% des patients, évalué par HAMD-21. Ces résultats divergeant des résultats de l'étude STAR*D peuvent s'expliquer par une dose moyenne plus élevée à 52 mg/jour et un très haut taux de patients hospitalisés (91%) durant l'étude, l'hospitalisation pourrait avoir un effet thérapeutique en elle-même par des mesures non pharmacologiques, le contrôle des symptômes annexes et des effets indésirables. (81)

2.5.2 Dépression Bipolaire

Les études cliniques étudiant l'utilisation des IMAO irréversibles dans la dépression bipolaire sont bien moins nombreuses que dans la dépression unipolaire (82).

En 1992, une étude de Thase et al., réalisée en double aveugle, a été menée chez des patients issus d'une précédente étude. Ils présentaient une dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire, non-répondeurs à 4 semaines de traitement avec au moins 30 mg/jour de Tranylcypromine (IMAO) ou 150 mg/jour d'Imipramine (TCA). Parmi ces 16 patients, 12 sont passés de l'Imipramine à la Tranylcypromine et 9 d'entre eux ont répondu à la Tranylcypromine. 4 patients sont passés de la Tranylcypromine à l'Imipramine, mais un seul a répondu. Ces résultats illustrent l'utilité des IMAO dans les dépressions résistantes notamment aux tricycliques. (83)

Une étude de Stoll et al., publiée en 1994, a montré que les IMAO peuvent être particulièrement avantageux, car ils semblent produire un taux de virage maniaque plus faible comparé aux TCA et aux ISRS. Malheureusement, les résultats n'étaient pas significatifs en raison du faible échantillon. (84)

Dans une méta-analyse publiée par Taylor en 2014, réalisant des comparaisons multiples entre différents traitements antidépresseurs dans la dépression bipolaire, les IMAO apparaissent moins efficaces de manière significative par rapport aux TCA, ils n'ont pas été comparés au placebo ou aux ISRS. (85)

2.5.3 Autres indications

Une méta-analyse publiée en 2015 a montré que sur 12 essais contrôlés randomisés , 9 ont démontré le bénéfice significatif des IMAO irréversibles dans le trouble panique et de l'anxiété sociale. (86)

Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle réalisé en 1991 chez des vétérans américains présentant un syndrome de stress post-traumatique (PTSD), la Phénelzine s'est avérée supérieure au TCA avec une amélioration de 44 % de l'échelle d'impact des événements traumatisants (IES) contre 25 % pour l'Imipramine. (87)

2.6 Recommandations actuelles

Les IMAO sont généralement prescrits après d'autres antidépresseurs, en raison de leur moins bonne tolérance et sécurité d'utilisation, et avec des recommandations qui diffèrent selon les pays.

2.6.1 American Psychiatric Association (APA)

Les IMAO classiques (Isocarboxazide, Phénelzine et Tranylcypromine), avec la Sélégiline, sont actuellement les quatre IMAO approuvés par la FDA aux États-Unis.

Dans la dernière mise à jour des recommandations de l'APA en 2010, ils suggèrent que les IMAO irréversibles jouent un rôle de seconde ligne dans le traitement des troubles dépressifs, au même rang que les TCA, avec une utilité particulière pour les dépressions atypiques.

Les critères pour juger de l'efficacité des IMAO sont les mêmes que pour les autres antidépresseurs, avec une durée de traitement d'au moins 4 à 8 semaines à dose adéquate. (88)

2.6.2 British Association for Psychopharmacology (BAP)

La dernière révision de la BAP date de 2008. Les recommandations sont sensiblement les mêmes que l'APA, notamment pour la 1ère ligne de traitement avec l'utilisation des ISRS et IRSNA. Les IMAO sont aussi considérés comme traitement de seconde ligne au même titre que les TCA, avec une prescription réservée aux spécialistes.

Dans leurs recommandations, ils notent que les IMAO doivent être préférés aux TCA pour les dépressions atypiques, mais qu'il n'y a pas assez de preuves scientifiques par manque de comparaison avec les nouveaux antidépresseurs. (89)

2.6.3 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

Les agents thérapeutiques recommandés par la CANMAT sont répartis en 3 lignes de traitement selon leur niveau de sécurité et de tolérance (90) :

- En 1ère ligne, nous retrouvons les ISRS, IRSNa et les nouveaux antidépresseurs.
- En 2ème ligne, apparaît les TCA ainsi que les IMAO sélectifs tels que la Moclobemide ou la Sélégiline transdermique.
- Les IMAO irréversibles telles que la Phénelzine et la Tranylcypromine apparaissent en 3ème ligne.

Tableau 6 : Résumé des recommandations internationales pour la conduite à tenir concernant les IMAO (91)

Drug	Starting Dose, mg/d	Titration, mg/d ^c	Initial Target Dose, mg/d	Maximum Daily Dose, mg/d
MAOIsⁱ				
Isocarboxazid	10–20	...	30–60	30–60
Moclobemide ^g	150	...	300	600
Phenelzine	15–45	15 every 2–3 weeks	15–60	90
Selegiline transdermal	6	3 at intervals no less than every 2 weeks	6	6–12
Tranylcypromine	10–30	10 every 2–3 weeks	20–40	60

Concernant la Phénelzine, les recommandations internationales s'accordent sur une dose d'introduction de 15 mg 1 à 3 fois par jour, avec une cible thérapeutique habituelle entre 15 et 60 mg, avec une possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 90 mg. (91)

2.7 Particularité de prescription

En France, la Phénelzine est soumise à une modalité particulière de prescription, sa délivrance nécessite une Autorisation d'Utilisation Temporaire nominative (ATU) auprès de l'ANSM.

La procédure d'ATU est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France ou pour des indications nouvelles d'une spécialité autorisée.

Les ATU nominatives sont délivrées sous la responsabilité d'un médecin pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.

Les médicaments concernés sont ceux susceptibles de présenter un bénéfice réel pour le patient ayant une pathologie avec des conséquences importantes, en l'absence d'alternative thérapeutique. Ce bénéfice ainsi que la sécurité d'utilisation doivent être appuyés, au moins, par de fortes présomptions dans les connaissances scientifiques actuelles.

Le patient, ou son représentant, doit être informé des risques et des bénéfices escomptés ainsi que de l'absence d'alternative thérapeutique.

La demande d'autorisation est adressée à l'ANSM par le responsable de la pharmacie hospitalière, via le système de télé-service e-Saturne.

Cette demande se fait sur un formulaire spécifique standardisé où doivent figurer l'identité du patient, la posologie administrée, l'indication pour laquelle le traitement est prescrit avec justification de la demande (pathologie, histoire clinique, historique des traitements, traitements actuels). (ANNEXE 3)

Les ATU sont accordées pour une durée déterminée qui ne peut pas dépasser un an et peuvent être renouvelées. Ces médicaments ne sont disponibles que dans les établissements de soins. Ils sont délivrés sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Toutefois, les médicaments peuvent être délivrés à des patients non hospitalisés, après inscription sur la liste de rétrocession. (92)

3 Transition vers l'étude

Vu l'impact tant individuel que collectif de la dépression, il est nécessaire de pouvoir apporter une réponse thérapeutique et une prise en charge optimisée pour les patients en souffrant.

Un recul d'utilisation des IMAO est observé en France, en partie expliqué par les difficultés d'instauration, les contraintes pour le patient ainsi que le profil de tolérance, conduisant à l'arrêt de leur production et donc de leur disponibilité sur le territoire français et nécessitant actuellement une ATU pour en faire bénéficier les patients.

Ce constat semble paradoxal et l'objectif de ce travail est de s'intéresser à l'évaluation en pratique courante des prescriptions de Phénelzine afin d'observer l'efficacité et la tolérance de ce produit.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive rétrospective monocentrique sur les patients ayant bénéficié de Phénelzine pour EDC pharmaco-résistant de 2016 à 2020.

Partie 2 : Étude sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la Phénelzine (NARDIL®) dans la dépression résistante

4 Objectif de l'étude

4.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'efficacité de la Phénelzine dans une cohorte de patients présentant un EDC pharmaco-résistant.

4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- La comparaison d'efficacité de la Phénelzine entre les patients souffrant d'un trouble unipolaire et d'un trouble bipolaire.
- L'évaluation de la cinétique de réponse thérapeutique.
- L'évaluation de la tolérance.

5 Critères d'évaluation principaux et secondaires

5.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la réponse thérapeutique à 6 mois. L'efficacité de la Phénelzine est évaluée d'après l'évolution du score de l'échelle MADRS. (Annexe 1)

Pour rappel, la MADRS est un hétéro-questionnaire évaluant l'intensité de la pathologie dépressive via 10 items cotés de 0 à 6 chacun.

Trivedi et al. (2009) propose une définition de la réponse et de la rémission en fonction de la MADRS comme tel (52) :

- **Absence de Réponse** : Réduction inférieure de 25% du score initial de la MADRS
- **Réponse partielle** : Réduction égale ou supérieure de 25% et inférieure 50% du score initial de la MADRS
- **Réponse complète** : Réduction égale ou supérieure de 50% du score initial de la MADRS
- **Rémission** : Réponse + MADRS finale inférieure ou égale à 10

5.2 Critères d'évaluation secondaires

Nos critères d'évaluations secondaires sont :

- L'évaluation de la tolérance de la Phénelzine avec la survenue d'évènements indésirables sur les 6 mois d'évaluation clinique et la quantification des arrêts thérapeutiques.
- L'évaluation de la réponse thérapeutique à 1 et 3 mois.
- L'évaluation de la rémission à 1, 3 et 6 mois.
- La comparaison de la réponse et de la rémission entre les patients souffrant d'un trouble uni ou bipolaire en prenant en compte les résultats de la MARDS à 1, 3 et 6 mois.

6 Méthodologie de l'étude

6.1 Critères d'inclusion

Les participants inclus sont issus d'une cohorte de patients qui ont bénéficié d'au moins une prescription de Phénelzine, selon le registre de la Pharmacie du Centre Hospitalier du Rouvray qui regroupe de manière exhaustive toutes les demandes d'ATU de l'hôpital en intra et en ambulatoire.

La durée d'inclusion s'étend du 1er novembre 2016 au 31 décembre 2019 avec suivi s'étendant jusqu'au 30 juin 2020. Le 1^{er} novembre 2016 correspond à la toute première prescription de Phénelzine au Centre Hospitalier du Rouvray.

6.2 Critères d'exclusion

Le seul critère d'exclusion retenu est l'antécédent de prise d'IMAO non sélectif. Les patients exclus (n=11) pour cette étude, sont des patients sous Iproniazide (Marsilid ©), en rémission, pour lesquels l'arrêt de commercialisation de l'Iproniazide a imposé un remplacement par la Phénelzine.

6.3 Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir du registre de la pharmacie du Centre Hospitalier du Rouvray, dans lequel était consigné toutes les demandes d'ATU nominatives pour la prescription de Phénelzine depuis la 1^{ère} prescription en 2016.

Les évaluations ont été réalisées par la passation de manière rétrospective d'échelles de MADRS d'après les informations cliniques recueillies dans les dossiers médicaux des patients sur la durée de l'étude.

6.4 Analyse statistique

Les données récoltées ont été analysées statistiquement par l'intermédiaire du logiciel R.

Les caractéristiques des patients sont résumées sous forme de paramètres telles que : moyenne, écart-type, médiane et fréquence pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives sont résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

Nous avons appliqué le principe de la Last Observation Carried Forward (LOCF), qui consiste à considérer que la dernière valeur observée lors du suivi reste la même jusqu'à la fin du suivi. Ainsi, un patient observé en rémission à 3 mois mais pour lequel, nous n'avons pas de données à 6 mois sera considéré comme toujours en rémission à 6 mois, et inversement. En revanche, pour les patients dont la MADRS était manquante dès le 1^{er} mois, nous avons fait le choix de les laisser comme données manquantes et de les exclure de l'analyse.

Le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des pourcentages entre les patients unipolaires et bipolaires concernant l'analyse des profils répondeurs/non répondeurs aux différents temps de l'analyse avec un seuil de significativité déterminé à $p < 0,05$.

7 Résultat de l'étude

7.1 Description de la population

Sur les 56 patients issus des registres de la pharmacie, ayant bénéficié d'au moins une prescription de Phénelzine entre 11/2016 et 12/2019, 11 patients ont été exclus en raison de leur antécédent de traitement par IMAO. Donc, 45 patients ont été inclus dans l'étude.

7.2 Caractéristiques épidémiocliniques

Tableau 7 : Représentation des caractéristiques épidémiocliniques de notre population étudiée

	MOYENNE	MEDIANE	ECART-TYPE	MINIMUM-MAXIMUM
Age à l'introduction (années)	46	48	14	21-74
Age du 1er épisode (années)	29	25	12	12-61
Durée de l'épisode actuel (mois)	39	36	20	12-120
Circonstance d'introduction	Ambulatoire : 29 (64%)		Hospitalisation : 16 (36%)	
Sexe	Femme : 23 (51%)		Homme : 22 (49%)	
Diagnostic principal	Unipolaire : 26 (58%)		Bipolaire : 19 (42%)	
Thase et Rush	I : 1 (2%)	II : 13 (29%)		III : 31 (69%)
Recours ECT vie entière	OUI : 26 (58%)		NON : 19 (42%)	
Comorbidités	OUI : 38 (84%)		NON : 7 (16%)	

7.2.1 Age à l'introduction

L'âge moyen à l'introduction de la Phénelzine est de 46 ans, avec une médiane de 48 ans, un écart-type de 14 ans, allant de 21 à 74 ans.

7.2.2 Age du premier épisode thymique

L'âge moyen du 1er épisode thymique ayant donné lieu à des soins que ce soit en médecine primaire ou spécialisée est de 29 ans, avec une médiane à 25 ans, un écart type de 12 ans, allant de 12 à 61 ans.

7.2.3 Durée de l'épisode actuel

La durée de l'épisode actuel est en moyenne de 39 mois, avec une médiane à 36 mois, un écart type de 20 mois, allant de 12 mois à 120 mois.

7.2.4 Circonstances d'introduction

Le traitement est introduit pour 29 patients en ambulatoire soit 64%, et 16 patients soit 36% lors d'une hospitalisation.

7.2.5 Sexe

Sur un total de 45 patients, 23 sont des femmes soit 51% et 22 sont des hommes soit 49%. Le sex-ratio est de 1,05 femmes pour 1 homme.

7.2.6 Diagnostic principal

26 patients soit 58% des patients sont atteints d'un trouble dépressif unipolaire et 19 patients soit 42% ont un diagnostic principal de trouble bipolaire.

7.2.7 Stade Thase et Rush

Tous les patients ont un stade Thase et Rush entre I et III, 1 patient soit 2% a un stade I, 13 patients soit 29% ont un stade II et 31 patients soit 69% ont un stade III.

7.2.8 Recours aux ECT vie entière

26 patients soit 58% ont bénéficié de séances d'ECT avant l'introduction de Phénelzine, donc 19 patients soit 42% n'en ont pas bénéficié.

7.2.9 Comorbidités

Dans notre cohorte, 38 patients soit 84% présentent au moins un trouble comorbide qu'il soit psychiatrique, addictologique ou somatique donc 7 patients soit 16% n'en présentent pas. Ces comorbidités sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Comorbidités avec % par rapport à la population totale étudiée

Psychiatrie (60%)	Troubles anxieux : 24	TDAH : 1	TCA : 2
Endocrinologie (31%)	Hypothyroïdie : 9	DT2 : 2	Obésité : 3
Addictologie : actif et sévère (27%)	OHC : 10	THC : 2	
Cardiologie (16%)	HTA : 5	Syndrome WPW : 1	Cardiomyopathie dilatée : 1
Neurologie (9%)	Migraine : 3	Vascularite cérébrale : 1	
Hépatogastroentérologie (9%)	Colopathie fonctionnelle : 2	Crohn : 1	VHC actif : 1
Pneumologie (7%)	SAOS : 3		
Gynécologie (5%)	Endométriose : 2		
Douleur (5%)	Fibromyalgie : 1	Algodystrophie : 1	

7.3 Caractéristiques d'utilisation de la Phénelzine

Tableau 9 : Représentation des caractéristiques globales d'utilisation de la Phénelzine

	MOYENNE	MEDIANE	ECART-TYPE	MINIMUM-MAXIMUM
Durée de traitement (mois)	12	8	12	0-48
Posologie max. (mg)	45 : 9 (20%)	60 : 8 (18%)	75 : 15 (33%)	90 : 13 (29%)

7.3.1 Durée de traitement

La durée totale de traitement est en moyenne de 12 mois avec une médiane de 8 mois, un écart type de 12 mois, allant de 0 à 48 mois.

7.3.2 Posologie

9 patients, soit 20% ont reçu une posologie maximale de 45 mg.

8 patients, soit 18% ont reçu une posologie maximale de 60 mg.

15 patients, soit 33% ont reçu une posologie maximale de 75 mg.

13 patients, soit 29% ont reçu une posologie maximale de 90 mg.

7.4 Évaluation de l'efficacité globale du traitement

Tableau 10 : Évolution du score de la MADRS aux différents temps de l'évaluation

	<i>Moyenne</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Écart-type</i>	<i>Données manquantes</i>	<i>Patients répondeurs</i>	<i>Patients en rémission</i>
<i>Baseline</i>	36	20	52	8	0	-	-
<i>A 4 semaines</i>	26	5	44	11	8	9 (24%)	2 (5%)
<i>A 3 mois</i>	22	4	42	10	8	17 (46%)	4 (11%)
<i>A 6 mois</i>	21	4	42	10	8	15 (41%)	7 (19%)

7.4.1 Score MADRS Baseline

Le score MADRS moyen à l'introduction est de 36, avec des scores allant de 20 à 52, avec un écart-type de 8.

7.4.2 A 4 semaines

Le score MADRS moyen est de 26, soit une diminution de 10 points par rapport au score initial, avec des scores allant de 5 à 44, avec un écart-type de 11.

A ce stade, 9 patients, soit 24%, ont une réponse complète et 2 patients, soit 5%, sont en rémission.

7.4.3 A 3 mois

Le score MADRS moyen est de 22, soit une diminution de 14 points par rapport au score initial, avec des scores allant de 4 à 42, avec un écart-type de 10.

A ce stade, 17 patients, soit 46%, ont une réponse complète et 4 patients, soit 11%, sont en rémission.

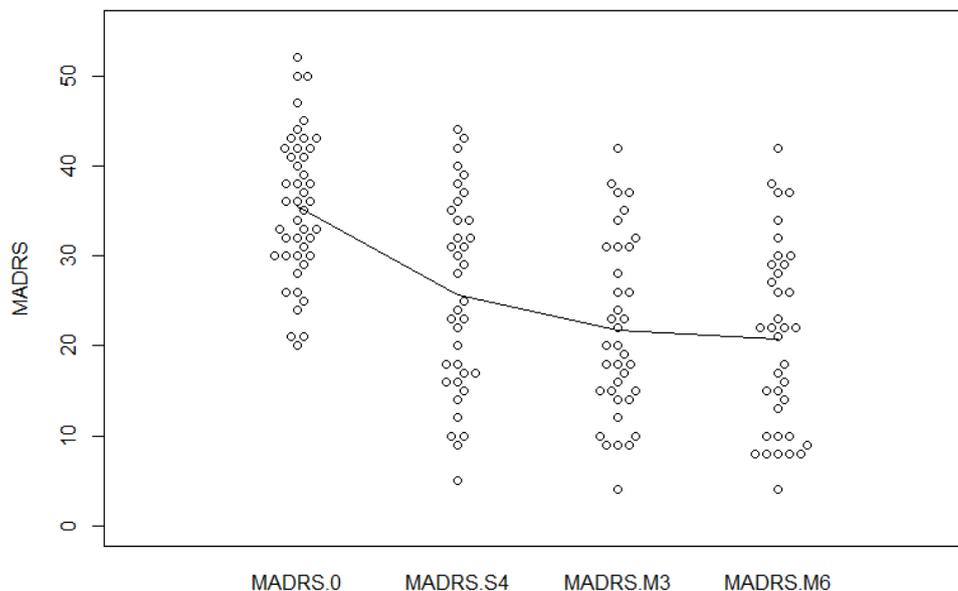
7.4.4 A 6 mois

Le score MADRS moyen est de 21, soit une diminution de 15 points par rapport au score initial, avec des scores allant de 4 à 42, avec un écart-type est de 10.

A ce stade, 15 patients, soit 41%, ont une réponse complète et 7 patients, soit 19%, sont en rémission.

Les données décrites ci-dessus sont synthétisées dans le tableau suivant :

Figure 15 : Graphique représentant l'évolution globale des scores moyens de la MADRS au cours du temps, après LOCF



7.4.5 Évaluation du critère d'évaluation principal

Tableau 11 : Comparaison du critère d'évaluation principal avant et après LOCF

. Avant LOCF			
MADRS moyenne à baseline	MADRS moyenne à 6 mois	Différence	p-value*
35,5	17,3	18,2	<0.001
. Après LOCF			
MADRS moyenne à baseline	MADRS moyenne à 6 mois	Différence	p-value*
35,5	20,7	14,8	<0.001

*Test de Student sur séries appariées

Avant et après LOCF, nous observons une différence significative entre la MADRS moyenne à l'introduction de la Phénelzine et la MADRS moyenne à 6 mois de traitement. Après LOCF, cette différence significative est de 14,8 points sur l'échelle MADRS.

7.5 Comparaison Unipolaire vs. Bipolaire

7.5.1 Caractéristiques épidémiologiques cliniques selon la polarité

Tableau 12 : Représentation des caractéristiques épidémiologiques cliniques selon la polarité

Caractéristiques		Bipolaire, N=19	Unipolaire, N=26
Age à l'introduction	Min ; max	21 ; 65	21 ; 74
	Médiane	44	48
	Moyenne	45	47
	Ecart-type	12	15
Age au 1er épisode	Min ; max	12 ; 47	15 ; 61
	Médiane	25	26
	Moyenne	28	30
	Ecart-type	11	13
Durée de l'épisode actuel	Min ; max	12 ; 120	12 ; 60
	Médiane	36	36
	Moyenne	44	35
	Ecart-type	25	13
Circonstances d'introduction	Ambulatoire	12 (63%)	17 (65%)
	Hospitalisation	7 (37%)	9 (35%)
Sexe	Femme	11 (58%)	12 (46%)
	Homme	8 (42%)	14 (54%)
Thase et Rush	I	0 (0%)	1 (4%)
	II	6 (32%)	7 (27%)
	III	13 (68%)	18 (69%)
Recours ECT vie entière	Oui	12 (63%)	14 (54%)
	Non	7 (37%)	12 (46%)

Il n'existe aucune différence, statistiquement significative, pour aucune des variables étudiées entre les deux groupes.

7.5.1.1 Age

Chez les patients bipolaires, l'âge moyen à l'introduction de la Phénelzine est de 45 ans, avec une médiane de 44 ans, avec un écart-type de 12, allant de 21 à 65 ans

Chez les patients unipolaires, l'âge moyen à l'introduction de la Phénelzine est de 47 ans, avec une médiane à 48 ans, un écart-type de 15, allant de 21 à 74 ans.

7.5.1.2 Age au 1^{er} épisode thymique

L'âge moyen du 1^{er} épisode thymique chez les patients bipolaires est de 28 ans, avec une médiane à 25 ans, un écart type de 11, allant de 12 à 47 ans.

L'âge moyen du 1^{er} épisode thymique chez les patients unipolaires est de 30 ans, avec une médiane à 26 ans, un écart type de 13, allant de 15 à 61 ans.

7.5.1.3 Durée de l'épisode actuel

La durée moyenne de l'épisode actuel chez les patients bipolaires est de 44 mois, avec une médiane à 36 mois, un écart type de 25, allant de 12 mois à 120 mois.

La durée moyenne de l'épisode actuel chez les patients unipolaires est de 35 mois, avec une médiane à 36 mois, un écart type de 13, allant de 12 à 60 mois.

7.5.1.4 Circonstances d'introduction

Pour les patients bipolaires, le traitement a été introduit pour 12 patients soit 63% en ambulatoire, et pour 7 patients soit 37% lors d'une hospitalisation.

Pour les patients unipolaires, le traitement a été introduit pour 17 patients soit 65% en ambulatoire, et pour 9 patients soit 35% lors d'une hospitalisation.

7.5.1.5 Sexe

Sur un total de 19 patients bipolaires, 11 sont des femmes soit 58% et 8 sont des hommes soit 42%. Le sex-ratio est de 1,37 femmes pour 1 homme.

Sur un total de 26 patients unipolaires, 12 sont des femmes soit 46% et 14 sont des hommes soit 54%. Le sex-ratio est de 0,86 femmes pour 1 homme.

7.5.1.6 Thase et Rush

Les patients bipolaires ont un stade Thase et Rush entre II et III, 6 patients soit 32% sont en stade II et 13 patients soit 68% sont en stade III.

Les patients unipolaires ont un stade Thase et Rush entre I et III, 1 patient soit 4% est à un stade I, 7 patients soit 27% sont en stade II et 18 patients soit 69% sont en stade III.

7.5.1.7 Recours ECT vie entière

12 patients bipolaires soit 63%, ont bénéficié de séances d'ECT avant l'introduction de Phénelzine.

14 patients unipolaires, soit 54%, ont bénéficié de séances d'ECT avant l'introduction de Phénelzine.

7.5.2 Caractéristiques d'utilisation de la Phénelzine en fonction de la polarité

Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques d'utilisation de la Phénelzine en fonction de la polarité

Caractéristiques		Bipolaire, N=19	Unipolaire, N=26
Posologie maximum (mg)	45	4 (21%)	5 (19%)
	60	4 (21%)	4 (16%)
	75	5 (26%)	10 (38%)
	90	6 (32%)	7 (27%)
Durée de Traitement (mois)	Min ; max	0 ; 48	0 ; 41
	Médiane	7	8
	Moyenne	11	13
	Ecart-type	13	12

7.5.2.1 Posologie maximum

Chez les 19 patients bipolaires :

- 4 patients ont reçu une posologie maximale de 45 mg, soit 21% des patients.
- 4 patients ont reçu une posologie maximale de 60 mg, soit 21% des patients.
- 5 patients ont reçu une posologie maximale de 75 mg, soit 26% des patients.
- 6 patients ont reçu une posologie maximale de 90 mg, soit 32% des patients.

Chez les 26 patients unipolaires :

- 5 patients ont reçu une posologie maximale de 45 mg, soit 19% des patients.
- 4 patients ont reçu une posologie maximale de 60 mg, soit 16% des patients.
- 10 patients ont reçu une posologie maximale de 75 mg, soit 38% des patients.
- 7 patients ont reçu une posologie maximale de 90 mg, soit 27% des patients.

7.5.2.2 Durée de traitement

Chez les patients bipolaires, la durée moyenne de traitement est de 11 mois, avec une médiane à 7 mois, un écart-type de 13, allant de 0 à 48 mois.

Chez les patients unipolaires, la durée moyenne de traitement est de 13 mois, avec une médiane de 8 mois, un écart-type de 12, allant de 0 à 41 mois.

7.5.3 Évaluation de l'efficacité du traitement en fonction de la polarité

Tableau 14 : Évolution de la MADRS selon la polarité aux différents temps de l'évaluation

<i>Unipolaire N=26</i> <i>Bipolaire N=19</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Écart- type</i>	<i>Données manquantes</i>	<i>Patients répondeurs</i>	<i>Patients en rémission</i>
<u><i>Baseline</i></u>							
Unipolaire	20	50	35	7		-	-
Bipolaire	21	52	36	9		-	-
<u><i>A 4 semaines</i></u>							
Unipolaire	5	44	28	10	3	5 (22%)	2 (9%)
Bipolaire	10	43	22	11	5	4 (29%)	0 (0%)
<u><i>A 3 mois</i></u>							
Unipolaire	4	38	23	10	3	9 (39%)	2 (9%)
Bipolaire	9	42	19	9	5	8 (57%)	2 (14%)
<u><i>A 6 mois</i></u>							
Unipolaire	4	38	21	11	3	9 (39%)	4 (17%)
Bipolaire	8	42	20	10	5	6 (43%)	3 (21%)

7.5.3.1 Score MADRS Baseline

7.5.3.1.1 Patients bipolaires

Les patients bipolaires ont tous un score MADRS supérieur ou égal à 20, avec une moyenne de 36, un écart-type de 9, allant de 21 à 52.

7.5.3.1.2 Patients unipolaires

Les patients unipolaires ont tous un score MADRS supérieur ou égal à 20, avec une moyenne de 35, un écart-type de 7 et des scores allant de 20 à 50.

7.5.3.2 A 4 semaines

7.5.3.2.1 Patients bipolaires

La moyenne des scores MADRS des patients bipolaires est de 22 soit une diminution de 14 points par rapport au score initial, avec un écart-type de 11, avec des scores allant de 10 à 43.

A ce stade, 4 patients soit 29% ont une réponse complète, aucun patient n'est en rémission.

7.5.3.2.2 Patients unipolaires

La moyenne des scores MADRS des patients unipolaires est de 28 soit une diminution de 7 points par rapport au score initial, avec un écart type de 10 et des scores allant de 5 à 44.

A ce stade, 5 patients, soit 22%, ont une réponse complète et 2 patients, soit 9%, sont en rémission.

7.5.3.3 A 3 mois

7.5.3.3.1 Patients bipolaires

La moyenne des scores MADRS des patients bipolaires est à 19 soit une diminution de 17 points par rapport au score initial, avec un écart type à 9 et des scores allant de 9 à 42.

A ce stade, 8 patients, soit 57%, ont une réponse complète, 2 patients, soit 14%, sont en rémission.

7.5.3.3.2 Patients unipolaires

La moyenne des scores MADRS des patients unipolaires est de 23 soit une diminution de 12 points par rapport au score initial, avec un écart type à 10 et des scores allant de 4 à 38.

A ce stade, 9 patients, soit 39%, ont une réponse complète et 2 patients, soit 9%, sont en rémission.

7.5.3.4 A 6 mois

7.5.3.4.1 Patients bipolaires

La moyenne des scores MADRS chez les patients bipolaires est de 20, soit une diminution de 16 points par rapport au score initial, avec un écart-type de 10, et des scores allant de 8 à 42.

A ce stade, 6 patients, soit 43%, ont une réponse complète et 3 patients, soit 21% sont en rémission.

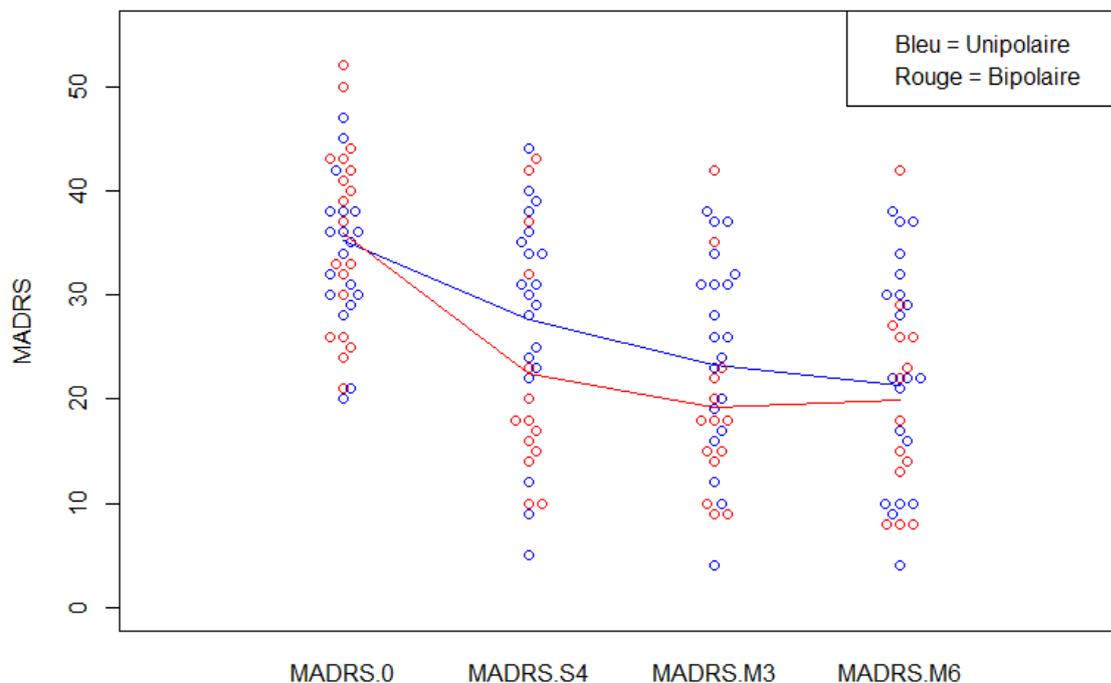
7.5.3.4.2 Patients unipolaires

La moyenne des scores MADRS chez les patients unipolaires est de 21, soit une diminution de 14 points par rapport au score initial, avec un écart-type de 11, et des scores allant de 4 à 38.

A ce stade, 9 patients, soit 39%, ont une réponse complète et 4 patients, soit 17%, sont en rémission.

Les données décrites ci-dessus sont synthétisées dans le tableau suivant :

Figure 16 : Graphique représentant l'évolution des moyennes des scores à l'échelle MADRS en fonction de la polarité au cours du temps, après LOCF



7.5.4 Réponse et rémission en fonction de la polarité

7.5.4.1 Analyse statistique de la réponse en fonction de la polarité

Tableau 15 : Analyse statistique de la réponse selon la polarité, avant et après LOCF

Réponses avant LOCF				Réponses après LOCF			
Variables	Bipolaire, N = 19 ¹	Unipolaire, N = 26 ¹	p-value ²	Variables	Bipolaire, N = 19 ¹	Unipolaire, N = 26 ¹	p-value ²
Réponse à M1	4 (29%)	5 (22%)	0.7	Réponse à M1	4 (29%)	5 (22%)	0.7
Données manquantes	5	3		Données manquantes	5	3	
Réponse à M3	7 (64%)	9 (47%)	0.4	Réponse à M3	8 (57%)	9 (39%)	0.3
Données manquantes	8	7		Données manquantes	5	3	
Réponse à M6	5 (50%)	8 (50%)	>0.9	Réponse à M6	6 (43%)	9 (39%)	0.8
Données manquantes	9	10		Données manquantes	5	3	

¹n (%)

²Fisher's exact test ; Pearson's Chi-squared test

Que ce soit avant ou après LOCF, il n'y a pas de différence significative en terme de réponse à tous les temps (à 1, 3 et 6 mois) entre les patients bipolaires et unipolaires.

7.5.4.2 Analyse statistique de la rémission en fonction de la polarité

Tableau 16 : Analyse statistique de la rémission selon la polarité, avant et après LOCF

Rémissions avant LOCF				Rémissions après LOCF			
Variables	Bipolaire, N = 19 ¹	Unipolaire, N = 26 ¹	p-value ²	Variables	Bipolaire, N = 19 ¹	Unipolaire, N = 26 ¹	p-value ²
Rémission à M1	0 (0%)	2 (8.7%)	0.5	Rémission à M1	0 (0%)	2 (8.7%)	0.5
Données manquantes	5	3		Données manquantes	5	3	
Rémission à M3	2 (18%)	2 (11%)	0.6	Rémission à M3	2 (14%)	2 (8.7%)	0.6
Données manquantes	8	7		Données manquantes	5	3	
Rémission à M6	3 (30%)	4 (25%)	>0.9	Rémission à M6	3 (21%)	4 (17%)	>0.9
Données manquantes	9	10		Données manquantes	5	3	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Concernant l'analyse de la rémission, il n'y a pas de différence significative à tous les temps entre les patients unipolaires et les patients bipolaires.

7.6 Effets indésirables et évènements intercurrents

Au sein de la population étudiée, 18 patients, soit 40%, ont arrêté la Phénelzine pour cause d'effet indésirable au cours des 6 premiers mois de traitement. Voici, classées, les différentes causes :

Tableau 17 : Classement des causes d'arrêt de la Phénelzine par ordre de fréquence

Cause	N = 18	% de la population totale
Syndrome confusionnel	6	14%
Hypotension artérielle	4	9%
Virage de l'humeur	3	7%
Inefficacité	2	4%
Hypertension artérielle	2	4%
Pénibilité du régime alimentaire	1	2%

Parmi les 6 personnes ayant présenté un syndrome confusionnel, dans 2 cas, il a été détecté la co-administration d'agent morphinique ou dérivés.

Il est à noter que les 3 virages de l'humeur nécessitant un arrêt de la Phénelzine, sont apparus à 15 jours de l'introduction de la Phénelzine. Ces trois patients bipolaires bénéficiaient également d'une prescription d'un traitement régulateur de l'humeur (Lithium, Lamotrigine, ou Valproate de Sodium) à dose efficace.

Tous les effets indésirables se sont avérés réversibles à l'arrêt de la Phénelzine.

Par ailleurs, nous avons observé un arrêt de traitement pour un évènement intercurrent, à savoir un syndrome catatonique ayant pour probable étiologie l'aggravation de l'EDC.

7.7 Synthèse des résultats

Tableau 18 : Récapitulatif des taux de réponse et de rémission globales, puis par polarité.

	<i>Ensemble des patients</i> <i>Réponse/Rémission</i>	<i>Unipolaire</i> <i>Réponse/Rémission</i>	<i>Bipolaire</i> <i>Réponse/Rémission</i>
<i>A 4 semaines</i>	9 (24%) / 2 (5%)	5 (22%) / 2 (9%)	4 (29%) / 0 (0%)
<i>A 3 mois</i>	17 (46%) / 4 (11%)	9 (39%) / 2 (9%)	8 (57%) / 2 (14%)
<i>A 6 mois</i>	15 (41%) / 7 (19%)	9 (39%) / 4 (17%)	6 (43%) / 3 (21%)

Partie 3 : Discussion

8 Population étudiée

La population étudiée est globalement comparable à celles retrouvées dans les études traitant de l'utilisation des IMAO non sélectifs dans la dépression pharmaco-résistante (54 ; 77 ; 80 ; 81).

Nous avons inclus 45 sujets, ce qui est comparable aux données de la littérature où les effectifs vont de 32 à 59 patients (54 ; 77 ; 81).

D'autres données sont comparables à la littérature, à savoir l'âge médian à l'introduction de 48 ans, la durée de l'épisode actuel avec une médiane de 36 mois, l'âge du premier épisode à 25 ans et le sex-ratio avec 51% de femmes. Ces données sont similaires dans l'étude Star*D avec un âge médian à l'introduction de l'IMAO (la Tranylcypromine) qui de 46,6 ans, avec une durée de l'épisode de 33,1 mois, et un sex-ratio proche de 1. (80)

En revanche, d'autres résultats diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature :

- Notre population comprend une proportion de patients bipolaires de 42% alors que cette proportion était située entre 13% et 28% dans des études antérieures. (77 ; 81)
- Les patients inclus dans notre étude étaient plus sévères en terme de résistance puisque 69% de notre population se situait à un stade III selon les critères de Thase et Rush contre 22% dans une précédente étude. (81)

9 Amélioration clinique globale

Les résultats de délai d'action ne diffèrent pas avec les résultats retrouvés dans la littérature avec une réponse maximale à 3 mois notamment dans l'étude d'Amsterdam et al. et 2 mois pour l'étude STAR*D (54 ; 80)

Dans notre étude, la différence de 14,7 points entre la MADRS moyenne à l'introduction de la Phénelzine et la MADRS moyenne à 6 mois de traitement est significative. Nous observons un taux de réponse maximal à 3 mois pour 46% de notre population. Nous remarquons ensuite que ce taux diminue légèrement à 6 mois avec une réponse pour 41% de notre population.

Le taux de rémission maximum est atteint à 6 mois, il représente 19% de notre population.

Ces résultats divergent de ceux retrouvés dans la littérature à savoir :

- L'étude STAR*D trouve des taux de réponse de 12,1% et une rémission de 6,9%, pouvant s'expliquer par l'utilisation d'un autre IMAO : la Tranylcypromine, son faible dosage utilisé, ainsi que l'évaluation plus précoce à 9 semaines. (80)
- L'étude d'Adli et al. retrouve des taux de réponse de 81% et des taux de rémission de 59%, pouvant s'expliquer par un degré de pharmaco-résistance moindre, seulement 22% de patients au stade Thase et Rush III, contre 69% dans notre étude. (81)

Dans notre étude, 58% des patients ont déjà bénéficié de cures d'ECT avant l'introduction de la Phénelzine, ce traitement n'est pas étudié dans la STAR*D, et n'est répertorié ni dans l'étude d'Adli ni celle d'Amsterdam. (54 ; 80 ; 81). Ceci peut renforcer l'idée que notre population est plus résistante.

10 Comparaison Uni vs. Bipolaire

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas retrouvé de données concernant l'évaluation de la comparaison de l'efficacité des traitements par IMAO dans la dépression pharmaco-résistante, entre les patients uni et bipolaires.

Dans notre étude, les deux groupes étaient comparables en termes de caractéristiques épidémiocliniques.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de réponse et de rémission entre les patients unipolaires et bipolaires, ce qui tendrait à faire penser que les IMAO sont aussi efficaces quel que soit le type de trouble de l'humeur.

11 Évènements indésirables

Au sein de notre population étudiée, il y a eu 18 patients, soit 40%, qui ont arrêté le traitement pour cause d'effet indésirable.

Nous n'avons pas pris en compte les événements indésirables n'ayant pas conduit à un arrêt de la Phénelzine, jugé comme effet contrôlé.

Dans la littérature, l'étude d'Amsterdam et al. de 2005 rapporte un taux d'évènements indésirables moyen à sévère de 42%, ce qui est cohérent avec nos résultats.

Cependant dans cette étude, la dose administrée est moindre avec une médiane de 58 mg contre 75 mg dans notre étude. (54)

Dans l'étude d'Adli de 2008, il est rapporté un taux d'évènements indésirables sévères de 19% avec seulement 6% d'arrêt de la Tranylcypromine pour hypotension artérielle. Ce plus faible taux pourrait s'expliquer par la très grande majorité de patients hospitalisés durant l'étude, soit 91% des patients, contre 36% à l'introduction dans notre étude. L'hospitalisation pourrait permettre un meilleur contrôle des événements indésirables et un maintien ou une adaptation de l'IMAO. (81)

12 Limitations et Intérêts

12.1 Limitations

Il existe plusieurs biais dans notre étude :

- Le biais d'information se porte sur le recueil de nos données, qui s'est fait de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux, avec de possibles données erronées ou manquantes. Ce recueil est également opérateur-dépendant.
- Le biais de sélection est représenté par le recueil monocentrique de nos données.
- Le biais d'évaluation concerne l'application de l'échelle MADRS, qui a été réalisée également de manière rétrospective à partir des données cliniques consignées dans les dossiers médicaux.

Pour limiter ces biais, le recueil de données pourrait être standardisé, réalisé de manière prospective, par un même opérateur pour l'ensemble des patients de la cohorte.

Le nombre de patients de cette étude est limité. Cela est dû au faible nombre de prescription de Phénelzine. Un effectif plus important permettrait d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

Dans ce cadre, il était inapproprié de réaliser des comparaisons multiples, nous aurions pu trouver d'autres résultats faussement significatifs.

C'est pourquoi, il faut rester prudent sur nos résultats du fait du défaut de puissance statistique.

12.2 Intérêts

L'intérêt de ce travail réside dans l'effectif qui est comparable à celui de la littérature actuelle et ce pour un centre unique, et démontre l'efficacité thérapeutique des IMAO dans le traitement de la dépression résistante, ainsi que de leur bonne tolérance globale.

L'analyse a été réalisée de manière exhaustive, grâce aux registres de la pharmacie de l'hôpital du Centre Hospitalier du Rouvray, garantissant d'avoir l'intégralité des prescriptions de Phénelzine sur cette période.

La comparaison d'efficacité pour un IMAO entre les patients unipolaires et bipolaires est originale, il n'existe pas de données de la littérature dans ce domaine.

Le recueil des données concernant les événements indésirables permet également de réévaluer sa sécurité d'utilisation en pratique courante, chez des patients présentant notamment des comorbidités.

Partie 4 : Conclusion

Le nombre d'études cliniques disponibles sur les IMAO ces dernières années est limité, du fait d'une attention portée sur les nouveaux antidépresseurs. Néanmoins, nous avons constaté un regain d'intérêt des IMAO dans le cadre des dépressions résistantes à plusieurs lignes thérapeutiques. La plupart des études cliniques réalisées récemment intégraient l'ensemble des IMAO non sélectifs, ou seulement la Tranylcypromine, disponible dans les pays anglo-saxons.

Ce travail est centré sur l'étude spécifique de la Phénelzine, seul traitement par IMAO non sélectif disponible en France.

Nos résultats sont encourageants car ils sont cohérents avec les données actuelles en termes d'efficacité et de tolérance, en sachant que notre population semble présenter un plus haut degré de résistance par rapport à la littérature avec des stades Thase et Rush plus avancés et avec un antécédent d'ECT dans plus de la moitié des cas.

Ces résultats montrent également un intérêt aussi bien dans la dépression unipolaire que bipolaire ainsi que la bonne tolérance globale de ce traitement avec un nombre important d'effets indésirables contrôlables et réversibles à l'arrêt de la Phénelzine. Une surveillance accrue des patients bipolaires est justifiée devant le risque de virage maniaque, au même titre que pour les autres antidépresseurs.

Le manque de puissance statistique, lié au faible effectif, révèle le besoin d'études de plus grande ampleur avec une réalisation prospective afin de limiter les biais ici présents.

Au vu de ces nouvelles données d'efficacité ainsi que du nombre élevé de patients souffrant de dépression pharmaco-résistante, il apparaît légitime de pouvoir faire bénéficier au plus grand nombre de l'option thérapeutique des IMAO non-sélectifs en fonction de la pathologie du patient et non de la disponibilité du produit. Ainsi, devant les antécédents de ruptures thérapeutiques et de rechutes cliniques, la disponibilité des IMAO de manière pérenne semble indiscutable. Dans ce contexte, le retour de disponibilité de l'Iproniazide pourrait compléter le rôle de la Phénelzine.

ANNEXES

ANNEXE 1

Echelle MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. 1979

1- Tristesse apparente

Cela 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 dérider.

- 0 : Pas de tristesse.
- 2 : Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- 4 : Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 6 : Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Cela 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 à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 : Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 2 : Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 4 : Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures
- 6 : Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Cela 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.
- 2 : Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 4 : Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 : Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4- Réduction de sommeil

Cela 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.
- 2 : Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 4 : Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 6 : Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Cela 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.
- 2 : Appétit légèrement réduit.
- 4 : Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 6 : Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Cela 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 difficultés de concentration.
- 2 : Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 4 : Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 6 : Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Cela 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.
- 2 : Difficultés à commencer des activités.
- 4 : Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 6 : Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Cela 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.
- 2 : Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 4 : Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 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

Cela correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

- 0 : Pas de pensée pessimiste.
- 2 : Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- 4 : Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 6 : Idées délirantes de ruine, de remords ou de péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

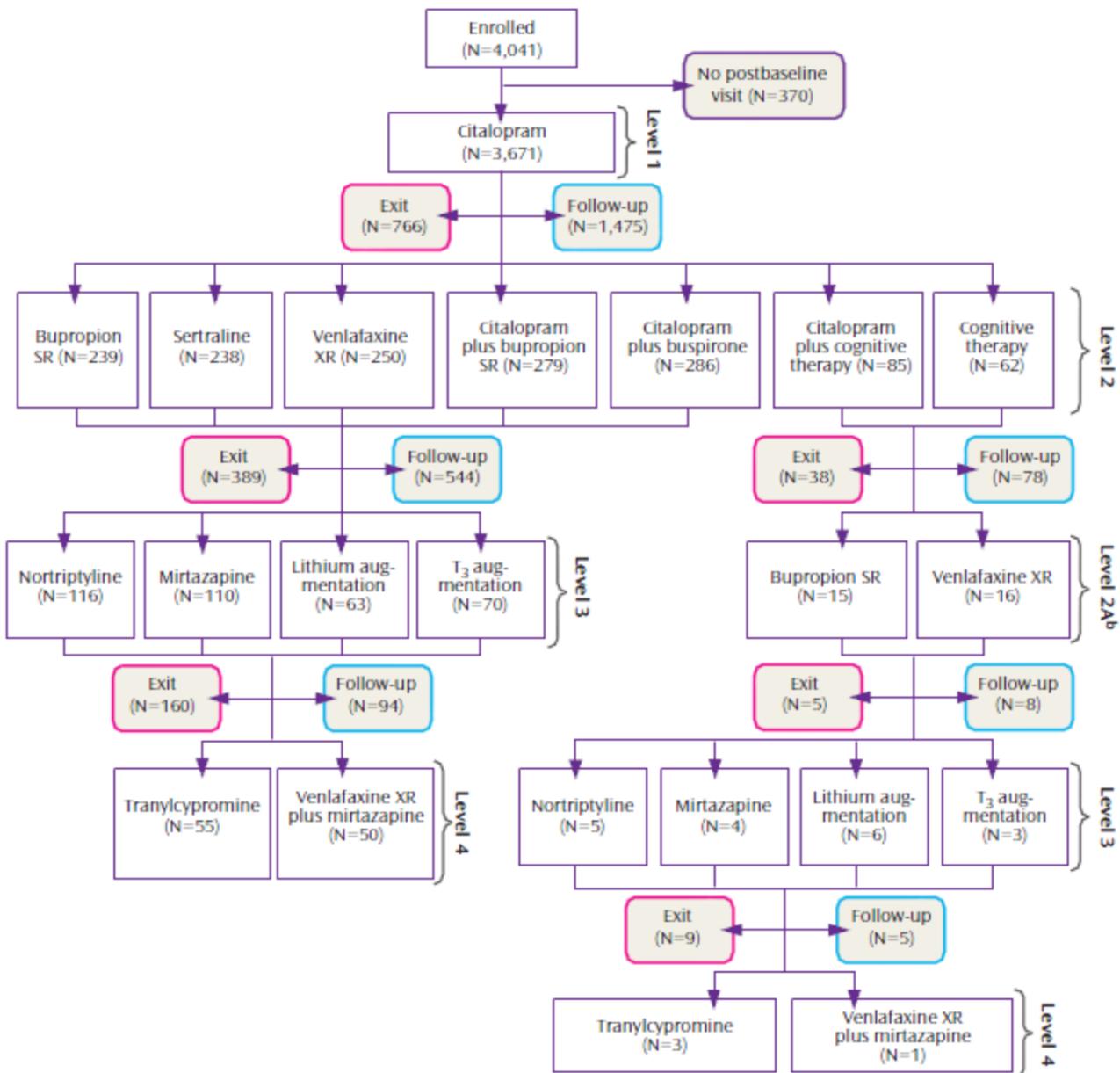
10 - Idées de suicide

Cela correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le 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.
- 2 : Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- 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.
- 6 : Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

ANNEXE 2

*STAR*D Algorithm : Sequenced treatment alternatives to relieve depression*



Formulaire demande ATU nominative ANSM



DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Q11ADOC025 v02

Tous les champs sont obligatoires. Veillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée.

Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur www.ansm.sante.fr

Onco/Hémato/Néphro	01 55 87 34 52	Cardio/Endocrino/Gynéco/Uro	01 55 87 30 53
Neuro/Psy/Antalgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph	01 55 87 33 32	Anti-infectieux/Gastro-Hépatite/Dermato/Mal.métab.rares	01 55 87 34 02
Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins			01 55 87 34 92

<p>► Patient</p> <p>NOM (3 prem. lettres) <input type="text"/> PRENOM (2 prem. lettres) <input type="text"/></p> <p>Date de naissance(JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>► Médicament demandé</p> <p>NOM/DCI <input type="text"/></p> <p>Forme et dosage <input type="text"/></p> <p>Posologie <input type="text"/></p> <p>Durée demandée <input type="text"/></p> <p>Association thérapeutique prévue ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, laquelle <input type="text"/></p> <p>► Informations supplémentaires en cas de renouvellement</p> <p>Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Données relatives à l'efficacité du traitement instauré <input type="text"/></p> <p>Des effets indésirables ont-ils été observés ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...)</p> <p><input type="text"/></p> <p>Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non www.ansm.sante.fr</p>	<p>► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU</p> <p><input type="text"/></p> <p>► Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.</p> <p><input type="text"/></p>
<p>Partie réservée au médecin prescripteur</p> <p>NOM <input type="text"/> Service <input type="text"/></p> <p>Tél <input type="text"/> Date, signature et cachet</p> <p>Fax <input type="text"/></p> <p>Email <input type="text"/></p> <p>Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.</p>	<p>Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé</p> <p>NOM <input type="text"/> Date, signature et cachet</p> <p>Tél <input type="text"/></p> <p>Fax <input type="text"/></p> <p>Email <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Initiation</p> <p><input type="checkbox"/> Renouvellement ► n° ATU précédente <input type="text"/></p>

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 18 janv 2020;395(10219):200-11.
2. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, Conway CR, Demitrack MA, George MS, et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res*. juin 2019;113:125-36.
3. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. mai 1995;12(3):185-219.
4. HAS. SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE – EDC de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf
5. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
6. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 26 juill 2011;9:90.
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 22 août 2015;386(9995):743-800.
8. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2005;62(6):593-602.
9. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. févr 2017;4(2):146-58.
10. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. oct 1992;49(10):809-16.
11. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*. janv 2014;152-154:65-75.
12. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman ATF, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BWJH. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*. 2014;83(5):279-88.
13. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. janv 2018;72(1):3-12.
14. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2013;37(10 Pt 1):2331-71.
15. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. avr 2017;22(4):527-36.
16. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. mars 2011;73(2):114-26.
17. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. févr 2018;30(1):1-16.
18. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. janv 2016;16(1):22-34.
19. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. mars 2015;72(3):268-75.
20. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*. avr 2015;16(4):189-200.
21. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus B a. A, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF

- concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. juill 2014;19(7):791-800.
22. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2017;77:317-26.
 23. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2016;64:101-33.
 24. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. nov 2011;134(1-3):483-7.
 25. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2011;68(7):675-90.
 26. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology*. mai 2013;38(6):1068-77.
 27. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*. juill 2012;169(7):693-703.
 28. Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA Psychiatry*. 1 janv 2017;74(1):47-55.
 29. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 5 févr 2014;81(3):484-503.
 30. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. avr 2013;18(4):497-511.
 31. CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 30 juill 2015;523(7562):588-91.
 32. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:191-214.
 33. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. juin 1999;156(6):837-41.
 34. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med*. mars 2016;46(4):717-30.
 35. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. janv 2013;16(1):33-41.
 36. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*. 17 juin 2015;86(6):1343-57.
 37. Bigdeli TB, Ripke S, Peterson RE, Trzaskowski M, Bacanu S-A, Abdellaoui A, et al. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Transl Psychiatry*. 28 mars 2017;7(3):e1074.
 38. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2013;37(10 Pt 1):2331-71.
 39. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 24 nov 2018;392(10161):2299-312.
 40. Peyrière H. Traitement de la dépression. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 18 août 2021]. p. 665-692.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000384>
 41. Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Yrondi A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression]. *Encephale*. sept 2017;43(4S):S1-24.
 42. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2003;53(8):649-59.
 43. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):28-40.
 44. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:827-38.
 45. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-

- treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. déc 2014;130(6):452-69.
46. Croxtall JD, Scott LJ. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *CNS Drugs*. mars 2010;24(3):245-62.
 47. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. *Encephale*. févr 2015;41(1):93-102.
 48. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. janv 1999;9(1-2):83-91.
 49. McIntyre RS, Filteau M-J, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. mars 2014;156:1-7.
 50. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1991;48(9):851-5.
 51. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. avr 1979;134:382-9.
 52. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol*. mai 2009;24(3):133-8.
 53. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. nov 2006;163(11):1905-17.
 54. Amsterdam JD, Shults J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression--a retrospective study. *J Affect Disord*. déc 2005;89(1-3):183-8.
 55. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1563-86.
 56. Sandler M. Monoamine oxidase inhibitors in depression: history and mythology. *J Psychopharmacol*. janv 1990;4(3):136-9.
 57. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) - Mechanism of Action | Psychopharmacology [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://psychscenehub.com/psychinsights/maoi-psychopharmacology/>
 58. Baker GB, Coutts RT, McKenna KF, Sherry-McKenna RL. Insights into the mechanisms of action of the MAO inhibitors phenelzine and tranylcypromine: a review. *J Psychiatry Neurosci*. nov 1992;17(5):206-14.
 59. Sub Laban T, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>
 60. Tipton KF. 90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion. *J Neural Transm (Vienna)*. nov 2018;125(11):1519-51.
 61. Rabkin JG, Quitkin FM, McGrath P, Harrison W, Tricamo E. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part II. Treatment correlates and clinical management. *J Clin Psychopharmacol*. févr 1985;5(1):2-9.
 62. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. oct 2005;95(4):434-41.
 63. Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract*. août 2013;26(4):389-96.
 64. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:17-24.
 65. Sathyanarayana Rao TS, Yeragani VK. Hypertensive crisis and cheese. *Indian J Psychiatry*. janv 2009;51(1):65-6.
 66. McCabe-Sellers BJ, Staggs CG, Bogle ML. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. *Journal of Food Composition and Analysis*. août 2006;19:S58-65.
 67. Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *J Neural Transm (Vienna)*. nov 2018;125(11):1707-17.
 68. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Tailor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry*. mars 1996;57(3):99-104.
 69. Shulman KI, Fischer HD, Herrmann N, Huo CY, Anderson GM, Rochon PA. Current prescription patterns and safety profile of irreversible monoamine

- oxidase inhibitors: a population-based cohort study of older adults. *J Clin Psychiatry*. déc 2009;70(12):1681-6.
70. Meister R, von Wolff A, Mohr H, Härter M, Nestoriuc Y, Hölzel L, et al. Comparative Safety of Pharmacologic Treatments for Persistent Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153380.
 71. Saraghi M, Golden LR, Hersh EV. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy- Part I. *Anesth Prog*. 2017;64(4):253-61.
 72. Lippman SB, Nash K. Monoamine oxidase inhibitor update. Potential adverse food and drug interactions. *Drug Saf*. juin 1990;5(3):195-204.
 73. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*. avr 2015;35(4):433-49.
 74. Lecrubier Y, Guelfi JD. Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1990;360:18-23.
 75. Paykel ES, Rowan PR, Parker RR, Bhat AV. Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1982;39(9):1041-9.
 76. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer DJ. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry*. janv 1992;53(1):5-11.
 77. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welickson K, Rabkin JG, Quitkin FM, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry*. janv 1993;150(1):118-23.
 78. Liebowitz MR. Depression with anxiety and atypical depression. *J Clin Psychiatry*. févr 1993;54 Suppl:10-4; discussion 15.
 79. Henkel V, Mergl R, Allgaier A-K, Kohlen R, Möller H-J, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res*. 30 janv 2006;141(1):89-101.
 80. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. sept 2006;163(9):1531-41; quiz 1666.
 81. Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, Köberle U, Ricken R, Janssen G, et al. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry*. Nov 2008;41(6):252-7.
 82. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*. déc 2003;5(6):421-33.
 83. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. févr 1992;149(2):195-8.
 84. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M, Goldstein E, Suplit B, Lucier J, et al. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry*. nov 1994;151(11):1642-5
 85. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. déc 2014;130(6):452-69.
 86. Menkes D, Bosanac P, Castle D. MAOIs - does the evidence warrant their resurrection? *Australas Psychiatry*. août 2016;24(4):371-3.
 87. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis*. juin 1991;179(6):366-70.
 88. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition. 2010;152
 89. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. mai 2015;29(5):459-525.
 90. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. sept 2016;61(9):540-60.
 91. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:10-6.
 92. Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d'utilisation (atu) [Internet]. VIDAL. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-id14188.html>

GUEUDET Marie

Analyse de l'efficacité et de la tolérance de la Phénelzine dans la dépression pharmaco-résistante au travers d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier du Rouvray

Thèse Médecine, D.E.S. Psychiatrie, Rouen, 2021, 95 pages, Soutenance le 22/09/2021

Résumé :

Introduction : Le traitement de la dépression est un enjeu de santé publique majeur. Cette maladie touche plus de 264 millions de personnes dans le monde. Environ 30% des patients ne répondent pas aux premières lignes de traitement antidépresseur.

Les IMAO ont depuis longtemps été mis à l'écart, au bénéfice des nouveaux antidépresseurs, pour leur moins bon profil de tolérance et une accessibilité devenue difficile. Peu d'études se sont intéressées à son utilisation dans le cas de la résistance pharmacologique.

Objectif : Le but de ce travail est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la Phénelzine en pratique courante dans une cohorte de patients présentant un épisode dépressif caractérisé pharmaco-résistant.

Méthode : Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective, chez des patients présentant une dépression résistante, ayant bénéficié d'au moins une prescription de Phénelzine entre 2016 et 2020.

L'évaluation de l'efficacité de la Phénelzine a été réalisée à l'aide de l'échelle MADRS à 6 mois.

Résultats : Sur les 45 patients inclus dans notre étude, après 6 mois de prise de Phénelzine, 41% des patients présentent une réponse et 19% une rémission avec une différence significative de 14,7 points sur l'échelle MADRS. Il n'a pas été montré de différence significative d'efficacité entre patients unipolaires et bipolaires. 40% des patients ont présenté un effet indésirable, réversible à l'arrêt de la Phénelzine.

Discussion : Nos résultats sont encourageants et globalement comparables à la littérature. Il semble que notre population présente un plus haut taux de pharmaco-résistance. Une étude intégrant un plus grand nombre de patients, réalisée de manière prospective permettrait d'éviter les biais présents dans notre travail ainsi que d'améliorer la puissance statistique.

Conclusion : La Phénelzine est un traitement efficace dans la dépression pharmaco-résistante tant unipolaire que bipolaire. Elle présente une tolérance globalement satisfaisante avec des effets indésirables contrôlables et réversibles. Son accès devrait être simplifié pour permettre d'en faire bénéficier plus de patients.

Mots-clés : Phénelzine, IMAO, psychiatrie, dépression, résistance, efficacité, tolérance

Jury : Président du jury : *Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN*

Directeur de thèse : *Monsieur le Docteur Pierre QUESADA*

Membres du jury : *Madame le Professeur Gisèle APTER*

Monsieur le Docteur Julien WILS