

Dépression résistante au traitement : actualité et perspective en 2017

Treatment resistant depression : actuality and perspectives in 2017

N. Lucas¹, P. Hubain², G. Loas², F. Jurysta³

¹Service de Psychiatrie, C.H.U. Ambroise Paré, Mons, ²Service de Psychiatrie, Hôpital Erasme, Bruxelles, ³Service de Psychiatrie, Hôpital de Jolimont, La Louvière

RESUME

3 à 17 % de la population adulte souffre d'un épisode dépressif majeur (EDM). Parmi ceux-ci, 15 à 30 % présenteront une dépression résistante au traitement (DRT).

Malgré l'absence de consensus international sur une définition de la DRT, la définition la plus fréquemment utilisée est " l'EDM est caractérisé par l'absence d'effet acceptable après deux traitements médicamenteux antidépresseurs de classes différentes prescrits à dose et durée adéquates ". La dose adéquate est reconnue comme la dose maximale autorisée par les recommandations officielles ; tandis que la durée adéquate, basée sur un ensemble d'études pharmacologiques contrôlées et randomisées, varie souvent autour de 6 semaines.

Le diagnostic de DRT peut être posé après avoir exclu toutes causes de pseudorésistance : soit une mauvaise compliance au traitement, soit la présence d'un autre diagnostic différentiel psychiatrique ou somatique.

Tout comme dans l'EDM, des perturbations moléculaires, neuro-anatomiques et métaboliques sont également en cause dans la DRT. Une diminution de la plasticité cérébrale provoquée par une diminution du facteur de croissance Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est également rapportée. Plusieurs auteurs décrivent une atrophie cérébrale plus importante et un plus grand dysfonctionnement des systèmes dopamino-glutaminoergiques chez les patients souffrant de DRT.

Le traitement des DRT est essentiellement basé sur les techniques de neurostimulation. L'électroconvulsivothérapie (ECT) avec relais vers un antidépresseur tricyclique et/ou le lithium reste le plus efficace. La stimulation cérébrale profonde et la stimulation du nerf vague présentent également des taux de rémission

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) affects 3 to 17 % of adults. 15 to 30 % of patients with MDD suffer from treatment resistant depression (TRD). No international consensus defines TRD. The most common definition is " MDD that is not enough improved after two successive and different classes of antidepressant treatments in appropriate dose and duration ". The appropriate dose corresponds to maximal dose accepted by scientific reports and clinical recommendations, while the appropriate duration is around 6 weeks. TRD is diagnosed after excluding a pseudo-resistant depression, that is related to weak compliance or to somatic and psychiatric differential diagnosis.

As well as in MDD, molecular, neuro-anatomical and metabolic disturbances are involved in TRD. A decreased cerebral plasticity induced by low level of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is also reported. Several authors describe that the cerebral atrophy and the dopamino-glutaminoergic system disturbances are more severe in TRD than in MDD.

In contrast to MDD treatment, TRD treatment is most often physical treatment. Electroconvulsive therapy (ECT) followed by a tricyclic antidepressant and/or lithium is the most effective treatment. Deep brain stimulation and vagal nerve stimulation reach also a high rate of remission but they are both very invasive technique. Repetitive transcranial magnetic stimulation in TRD seems to be effective in TRD but lower than ECT.

There are two majors purposes for this review. First it may help the clinician to understand the TRD's complexity and also it details the kind of treatment useful to care it.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 16-25

élevés mais restent des techniques invasives. La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive apporte également de bons résultats en cas de DRT. Toutefois son efficacité reste inférieure à celle de ECT.

Le but de cet article est double : aider le clinicien à comprendre la complexité de la DRT, et offrir une revue détaillée des différents traitements, pharmacologiques ou non, pouvant y faire face.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 16-25

Key words : depressive disorder, treatment resistant depression, neurophysiology, neurostimulation therapy

INTRODUCTION

Définitions

Malgré l'absence de consensus international, la définition la plus fréquente de la dépression résistante au traitement (DRT) est " un épisode dépressif majeur (EDM) caractérisé par l'absence d'effet acceptable après deux traitements médicamenteux anti-dépresseurs de classes différentes prescrits à dose et durée adéquates "^{1,2}. La dose adéquate est reconnue comme la dose maximale autorisée par les recommandations officielles¹ ; tandis que la durée adéquate, basée sur un ensemble d'études pharmacologiques contrôlées et randomisées, varie souvent autour de 6 semaines¹, des durées de 10 semaines pour les adultes et jusqu'à 12 semaines pour les personnes âgées ont été suggérées¹. Cependant, la définition communément utilisée, ne fait pas l'unanimité³. En effet, bien qu'acceptée par le " *group for study of resistant depression* " (GSRD)³, elle est critiquée par l'Agence européenne des médicaments (EMA)³. Celle-ci soutient qu'il n'a jamais été prouvé qu'un changement vers une classe différente d'antidépresseurs soit plus efficace qu'un changement au sein de la même classe³. Elle réfute donc la notion d'échec après deux essais thérapeutiques différents. De plus, tout comme les autres définitions proposées, elle ne prend pas en compte le traitement concomitant par psychothérapie³. Parallèlement, d'autres définitions de la résistance de l'EDM ont également été proposées. Le spectre des définitions s'étend de la simple absence de réponse après 4 semaines de traitement d'un premier antidépresseur³, à l'absence de réponse à plusieurs essais de traitements correctement menés dont une cure d'électroconvulsivothérapie³.

L'épisode dépressif majeur, nécessaire à la définition du trouble dépressif majeur (TDM), se caractérise, selon le DSM- IV, par la présence d'au moins 5 symptômes parmi les 9 suivants : humeur dépressive, anhédonie, perte ou prise de poids, hypersomnie ou insomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue, dévalorisation, diminution de la concentration, idée de mort récurrente. Le critère temporel retrouvé dans toutes les définitions des pathologies psychiatriques implique une durée du

trouble d'au moins 2 semaines durant lesquelles les symptômes sont présents. Il est à noter que la tristesse, ou l'anhédonie, doivent obligatoirement être présentes parmi les symptômes cités précédemment. De plus, les symptômes doivent provoquer une souffrance significative avec altération du fonctionnement social, professionnel ou autre ; et ne pas répondre aux critères d'une autre pathologie psychiatrique. Leur étiologie ne doit pas être due à l'effet d'une consommation de toxique ou à l'évolution d'une affection médicale⁴.

Le TDM est défini par la présence d'un EDM qui ne peut pas être expliqué par un autre trouble psychiatrique⁴. Si le TDM ne comporte qu'un seul EDM, on parle de TDM isolé ; par contre, s'il existe plusieurs EDM, on parle de TDM récurrent⁴. En plus du nombre d'EDM utilisé pour définir le TDM, la prédominance de certains symptômes déterminera les différents types de TDM comme le type catatonique, mélancolique, atypique, du post-partum⁴. Enfin, il reste à préciser si le TDM comporte ou non des caractéristiques psychotiques⁴.

Epidémiologie

Le TDM et sa forme résistante au traitement sont un problème majeur de santé publique puisque dans le monde, 3 à 17 % de la population adulte souffre d'un TDM⁵. 15 % à 30 % de ces patients présentent une résistance aux traitements selon la définition classiquement acceptée de la dépression résistante aux traitements (DRT)^{1,3,6}.

La DRT est associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques. 40 % des patients souffrant de DRT présentent un trouble anxieux contre 20 % de comorbidité chez des patients souffrant d'un TDM non résistant³. D'autres comorbidités sont associées à la DRT comme le trouble panique, la phobie sociale, les caractéristiques mélancoliques, et les troubles de la personnalité³. A côté des comorbidités psychiatriques, il existe également des associations prouvées avec de nombreuses pathologies somatiques comme l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing, les connectivites et des troubles neurologiques^{3,6}.

Plusieurs auteurs rapportent que le risque de développer une DRT augmente en cas de début

précoce de la maladie (< 18 ans), d'histoire familiale de TDM, de sévérité importante de l'épisode en cours, du nombre croissant d'hospitalisations, de la récurrence des épisodes^{1,3,6}.

Donc, face à un diagnostic de dépression résistante, il convient systématiquement d'exclure tout autre trouble psychiatrique ou somatique.

HYPOTHESES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE L'EDM ET DE LA DRT

Les mécanismes physiologiques impliqués dans le développement et le maintien d'un EDM sont encore mal connus. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer à la fois le mécanisme de l'EDM et les spécificités de la DRT.

Hypothèses moléculaires

Implication des neurotransmetteurs

La première hypothèse de l'EDM concerne les systèmes de neurotransmetteurs mono-aminergiques, GABAergiques, cholinergiques et glutaminergiques^{7,8}.

L'hypothèse mono-aminergique a été proposée en regard de l'efficacité des traitements par antidépresseurs⁷. Elle suppose que les systèmes de neurotransmission cités précédemment seraient dysfonctionnels. Donc la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, l'acétylcholine, le glutamate et le GABA seraient plus ou moins impliqués en fonction du tableau clinique du patient^{7,8}. Toutefois, les études réalisées dans le but de pouvoir mettre en évidence une altération dans les taux de neurotransmetteurs chez les patients déprimés se sont révélées contradictoires et non probantes⁷. C'est pourquoi, les théories se sont tournées vers l'hypothèse d'une anomalie liée non pas aux neurotransmetteurs mais à leurs récepteurs⁷. Là non plus, aucune preuve claire et cohérente n'a pu être mise en place⁷.

Pour la DRT, la protéine COMT impliquée dans le catabolisme des catécholamines est également le siège de mutations génétiques³.

Implication du brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Une seconde hypothèse de l'EDM pourrait être liée à l'altération de la neuroplasticité, rendant le patient incapable de produire des réponses adaptatives adéquates aux stimuli environnementaux. Des anomalies de production de certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF altèrent la plasticité cérébrale⁹. Le gène codant pour le BDNF, lorsqu'il est réprimé sous l'effet du stress, entraînerait l'atrophie des neurones de l'hippocampe et conduirait à la dépression^{7,8}. La réversibilité du processus pathologique a également été mise en évidence par les traitements antidépresseurs ou par l'électroconvulsivothérapie¹⁰.

Par contre, dans la DRT, le taux de facteur de croissance BDNF est non seulement diminué, mais il existe des erreurs de transcription moléculaire de cette protéine (échange Val-Leu) engendrant une absence de réponse à l'antidépresseur censé augmenter le taux de BDNF³.

Implication des transporteurs de la sérotonine

Une autre cause d'altération de la réponse adaptative aux stimuli environnementaux est en lien avec un polymorphisme dans le gène codant pour le transporteur de la sérotonine¹¹ (un allèle dominant sauvage code pour un transporteur fonctionnel et un allèle récessif code pour un transporteur muté moins fonctionnel). Ce polymorphisme constitue une vulnérabilité génétique au stress. En effet, les individus ayant une majorité d'allèles codant pour des protéines moins fonctionnelles auront un risque plus élevé de développer un EDM lorsqu'ils sont confrontés à différents facteurs de stress. Or, sans aucun facteur de stress, ce gène n'a aucune influence sur le risque de développer un EDM¹¹. En effet, le transporteur de la sérotonine semble jouer un rôle dans la réponse émotionnelle au stress¹¹. Les individus porteurs du gène muté présentent une réponse émotionnelle exagérée au stress¹¹.

Hypothèses neuro-anatomiques

Les techniques d'imagerie médicale mettent en évidence chez les patients déprimés, des altérations anatomiques et des déséquilibres de perfusion cérébrale.

Des anomalies anatomiques existent non seulement au niveau de l'hippocampe, mais également au niveau du cortex préfrontal, du gyrus cingulaire, du noyau accumbens, des noyaux de la base (Striatum-GPI), de l'amygdale et de l'hypothalamus^{12,13}.

L'imagerie par IRM chez des patients souffrant d'EDM rapporte des anomalies structurales focales caractérisées essentiellement par des atrophies du système limbique¹³.

Le modèle " neuro-anatomique de la dépression ", suppose qu'il existe des déséquilibres métaboliques entre deux groupes de structures interconnectées. Un groupe dorsal, hypo-actif, et un groupe ventral hyperactif^{8,13}. Le groupe hypo-actif se compose du cortex préfrontal dorso-latéral (DLFPC), du cortex cingulaire supra-calleux antérieur et postérieur, du cortex pariétal inférieur, des ganglions de la base. Le groupe hyper-actif est composé du cortex orbito-frontal médian, du cortex cingulaire antérieur infra-calleux, de l'insula rostrale, de la formation hippocampique, de l'axe corticotrope et de l'amygdale¹³. Ces deux systèmes communiquent par l'intermédiaire du gyrus cingulaire rostral, des ganglions de la base et du thalamus¹³.

Le gyrus cingulaire antérieur (aires de Brodmann

24-25) semble jouer un rôle clef dans l'apparition et le maintien des symptômes dépressifs¹⁴. Il est établi que l'activation de l'aire 25 de Brodmann est associée à une humeur triste alors que son inhibition diminue les affects dépressifs. Le gyrus cingulaire antérieur occupe une position centrale entre différents circuits neuronaux interconnectés¹⁴.

En comparaison avec des sujets en rémission d'un EDM ou des sujets contrôles, les patients souffrant de DRT peuvent présenter de manière plus importante :

- une atrophie fronto-striatale droite¹⁵ ;
- une atrophie du cortex orbito-frontal (associé aux neurones sérotoninergiques)¹⁵ ;
- une atrophie du cortex préfrontal dorso-latéral¹⁵ (associé aux neurones dopaminergiques et glutaminergiques)¹⁵ ;
- une atrophie hippocampique^{15,16}.

De plus, il existe une diminution de la sécrétion de dopamine dans la région striatale¹⁵.

Hypothèse inflammatoire

Cette hypothèse se base sur le fait que la valeur plasmatique moyenne des médiateurs inflammatoires tend à être plus élevée chez les patients déprimés que chez les individus non-déprimés¹⁷. Celle-ci se situe toutefois dans le range des valeurs normales et se montre inférieure à celle attendue dans les autres maladies infectieuses ou auto-immunes¹⁷. Les médiateurs inflammatoires en cause dans l'EDM peuvent aussi bien être des cytokines pro-inflammatoires (Il-1, Il-2, Il-6, IFN-gamma, TNF-alfa) que des protéines de phases aiguës (haptoglobine, faible niveau d'albumine) ou que des facteurs impliqués dans la cascade du complément (C3 et C4) ou que la CRP^{17,18}.

Tant le background génétique que l'effet du stress chronique sont impliqués dans la formation de ce profil pro-inflammatoire. En effet, le stress chronique a été corrélé à une production aberrante de médiateurs inflammatoires¹⁸.

Les médiateurs inflammatoires pourraient être responsables des changements structurels, fonctionnels et cognitifs mis en évidence dans l'EDM¹⁸. On remarque que l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires semble jouer un rôle dans le phénomène neurodégénératif en cause dans l'EDM (réduction de la neuroplasticité et augmentation de l'apoptose neuronale). Il semblerait par exemple que le TNF-alfa soit impliqué dans la neuro-toxicité du glutamate¹⁸.

Outre l'élévation des marqueurs pro-inflammatoires, une diminution du taux d'antioxydants (co-enzyme Q10, vitamine E, glutathion) est également mise en évidence chez des patients souffrant d'un EDM. Cela prédispose donc l'apparition des dégâts liés au stress oxydatif (lésion des acides gras, des mitochondries et des brins d'ADN)¹⁸.

LES TRAITEMENTS

L'évaluation de l'efficacité des traitements se fait grâce à l'utilisation d'échelles psychométriques. Les plus fréquemment utilisées dans les études cliniques sont l'échelle de Hamilton (HDRS) 17 ou 24 critères et l'échelle de Montgomery et Asberg (MADRS)^{19,20}. Ces échelles ne sont en aucun cas utilisées pour le diagnostic de dépression, mais bien pour évaluer la réponse au traitement. On parle de réponse au traitement lorsque les scores aux différentes échelles sont diminués de 50 %^{19,20} et/ou de rémission quand les symptômes du patient ne répondent plus à la définition d'un EDM selon les critères du DSM-IV. La rémission peut être partielle (persistance de quelques symptômes ou absence complète de symptômes ne persistant pas plus de 2 mois) ou complète (absence de symptômes caractéristiques de l'EDM pendant plus de 2 mois)^{4,19}.

Traitement pharmacologique

Les antidépresseurs (seuls ou en association)

La prise en charge d'un EDM comporte en première intention les traitements pharmacologiques par antidépresseurs associés ou non à une psychothérapie. Il existe différentes classes d'antidépresseurs. Celles-ci sont définies par leur mécanisme d'action et leur spécificité moléculaire.

Plusieurs études rapportent que le taux de rémission d'un EDM varie de 30 % après 3 mois d'un premier traitement par antidépresseur à 66 % après 4 essais thérapeutiques par différents antidépresseurs seuls ou en combinaison^{1,21}.

L'étude STAR*D montre un taux de rémission de 36,8 %, 30,6 %, 13,7 % et 13 % après respectivement les premiers, deuxièmes, troisièmes et quatrièmes essais thérapeutiques²¹.

Une autre stratégie en cas de non réponse au premier traitement antidépresseur, est de potentialiser son action par l'ajout d'autres molécules comme le lithium, les hormones thyroïdiennes (T3 plus efficace que T4, mais non disponible en Belgique), les agonistes dopaminergiques, les psychostimulants dérivés amphétaminiques dont le méthylphénidate, et les antipsychotiques de seconde génération^{1,6,22}. En lien avec la théorie inflammatoire décrite ci-dessus, l'ajout de molécules anti-inflammatoires montre également une certaine efficacité^{17,18}. Le Celecoxib utilisé comme adjuvant à la réboxétine ou à la fluoxétine permet d'obtenir une amélioration significative de l'EDM¹⁸. De même pour l'utilisation de l'Infliximab chez des patients déprimés avec une large élévation du taux de marqueurs inflammatoires plasmatiques¹⁸. En revanche l'utilisation de l'acide acétylsalicylique (aspirine) donne peu de résultat¹⁸ même si toutes les études ne vont pas dans le même sens¹⁷. La potentialisation de l'antidépresseur par des molécules anti-oxydantes (comme le Zinc ou la Minocycline) montre également

une relative efficacité¹⁸.

Une dernière stratégie consiste à associer deux antidépresseurs dont les mécanismes d'action sont différents et complémentaires²².

Dès lors, les taux de remissions pour l'EDM varient de 13,7 % à 71 % en fonction de la stratégie utilisée²².

Approximativement 30 % des patients souffrant d'un EDM n'atteindront pas le stade de la rémission malgré les changements successifs d'antidépresseurs ou leurs associations^{21,22}. Ces patients répondront donc aux critères de la DRT.

La kétamine

Depuis 2012, il existe un engouement pour l'utilisation de la kétamine dans le traitement de la dépression résistante²³.

La kétamine, antagoniste du glutamate sur les récepteurs NMDA, est utilisée depuis 1964 comme agent anesthésiant²³.

Comme cité ci-dessus, le glutamate, neurotransmetteur excitateur, semble être impliqué dans la physiopathologie de la dépression^{7,23}, ce qui explique l'intérêt de cette molécule dans le traitement de la DRT.

Des études ont pu mettre en évidence une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du cortex préfrontal (PFC) et une diminution de la réponse limbique aux stimuli négatifs chez des patients déprimés traités par kétamine²³.

Cependant, l'efficacité antidépressive de la kétamine chez des patients présentant une DRT reste controversée²⁴. Ni son utilisation seule, ni comme traitement adjuvant à une cure d'ECT, n'ont pu montrer une efficacité supérieure à la cure ECT seule dans le traitement à long terme de la DRT^{24,25}.

Traitement psychothérapeutique

De nombreuses techniques psychothérapeutiques ont été étudiées dans la prise en charge de l'EDM^{19,26}. Certaines techniques restent cependant difficiles à interpréter en terme d'EBM (exemple de la psychothérapie analytique)²⁶. La combinaison d'un antidépresseur et d'un traitement psychothérapeutique montre une efficacité supérieure à la monothérapie²⁶. En cas de dépression résistante, les thérapies de type cognitivo-comportemental ou psychothérapie interpersonnelle individuelle associées à un traitement antidépresseur semblent être les plus efficaces^{19,26}.

Traitement par neurostimulation

Les traitements classiquement décrits pour la prise en charge de la DRT sont l'électroconvulsivo-

thérapie (ECT) (avec ou sans relais antidépresseur), la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive (rTMS), la stimulation électrique trans-crânienne en courant continu (tDCS), la stimulation vagale (SNV) et la stimulation cérébrale profonde (DBS).

L'électro-convulsivothérapie (ECT)

L'ECT offre une réponse clinique partiellement satisfaisante. En effet elle permet d'obtenir un taux de rémission variant de 20 à 70 % chez des patients présentant une DRT en fonction des paramètres de stimulation et de la position des électrodes²⁷.

L'explication physiologique de ce traitement est encore mal connue.

Les ECTs amélioreraient rapidement l'état clinique du patient grâce à une libération massive et brutale de neurotransmetteurs. Ils augmentent la concentration corticale en GABA, et renforcent la fonction sérotoninergique²⁸. De plus, ils favorisent la neuroplasticité en stimulant la production du facteur de croissance BDNF¹⁰.

L'une des dernières hypothèses évoquées souligne que les ECTs agiraient comme un stress sévère ayant pour conséquence une activation brutale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système dopaminergique suivi d'une diminution d'activité des lobes fronto-temporaux²⁹.

La méthode consiste à induire une convulsion en appliquant un courant électrique au niveau cérébral. Cet influx électrique est envoyé entre deux électrodes qui peuvent être placées en bitemporales, bifrontales ou unilatéralement. L'efficacité dépend à la fois des paramètres du courant délivré et de la position des électrodes. Une étude réalisée sur 80 patients traités par ECT, a comparé l'efficacité de ce traitement appliqué en uni-latéral (UL) à faibles, moyennes et hautes doses (amplitude et fréquence de stimulation), et en bilatéral (BL) à haute dose. Le taux de rémission une semaine après une cure en unilatéral à faible et moyenne dose avoisine les 30 % et à haute dose atteint 60 %^{28,30}. Un taux de rémission comparable est obtenu après une semaine de traitement en bilatéral à haute dose (65 %).

Cependant, le placement des électrodes en unilatéral permet de diminuer significativement les effets secondaires cognitifs (essentiellement la désorientation spatio-temporelle, l'amnésie rétrograde et antérograde)^{28,30}.

Les séances d'ECT sont le plus souvent délivrées deux à trois fois par semaine sous surveillance médicale²⁸.

Selon l'étude de Kellner, dans la prévention de la rechute après la cure, un relais vers la nortriptiline et le lithium se montre aussi efficace que des séances d'ECTs de maintien (fréquence allant d'une à quatre

fois par mois)²⁹.

La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive (rTMS)

La rTMS est connue depuis 1980 et permet de quantifier la conduction nerveuse dans la voie pyramidale³¹. Depuis 2008, elle a l'indication de traitement pour l'EDM³¹.

Une bobine placée en périphérie de la boîte crânienne permet d'obtenir une stimulation cérébrale par l'application d'un champ magnétique. Celui-ci produit une dépolarisation des neurones qui modifie la fonction neuronale. Cinq séances par semaine sont nécessaires pour obtenir une efficacité après 2 à 6 semaines³².

L'action antidépressive de la rTMS se base sur l'hypothèse que la dépression est issue d'un déséquilibre métabolique au niveau cérébral avec communication entre un groupe cérébral dorsal hypoactif (entre autre le cortex préfrontal dorso-latéral) et un groupe cérébral ventral hyperactif (entre autre le système limbique) créant ainsi un déséquilibre de perfusion entre les deux hémisphères^{13,31}. En stimulant la région préfrontale dorso-latérale soit gauche à haute fréquence (excitatrice) soit droite à basse fréquence (inhibitrice), la rTMS permet ainsi de rétablir l'équilibre métabolique au niveau cérébral³¹.

En 2008, une méta-analyse regroupant 24 essais cliniques contrôlés-randomisés en double aveugle, publiés entre 1996 et 2008, utilisant la rTMS chez des patients souffrant de DRT, a conclu à une efficacité significative de ce traitement³³. En effet, selon cette méta-analyse, l'utilisation de la rTMS chez des patients souffrant de DRT permet d'obtenir un taux de rémission de 17 % contre 6 % dans le groupe placebo³³.

Les principaux effets secondaires rapportés sont l'épilepsie (1 % des patients traités non épileptiques), les troubles auditifs, les céphalées, les troubles endocriniens (diminution de la prolactine et augmentation de la TSH), les lymphocytoses et élévations du nombre de macrophages, l'HTA, l'élévation du rythme cardiaque, ainsi que l'anxiété, l'agitation, et les idées suicidaires^{31,32}. La technique est formellement contre-indiquée chez des sujets ayant un pacemaker ou un implant métallique ou magnétique intra-cérébral³¹.

La stimulation électrique trans-crânienne en courant continu (Transcranial Direct current stimulation (tDCS))

Cette technique, basée sur un concept très simple, est connue depuis de très nombreuses années. Cependant il faudra attendre les années 2000 pour que les bases de son utilisation soient remises au goût du jour³⁴.

Deux électrodes (l'anode et la cathode) recouvertes d'un tissu humide délivrent en continu un

courant de très faible intensité. Les électrodes peuvent être placées bilatéralement ou unilatéralement. En bilatéral, l'anode est placée au niveau du DLPFC gauche et la cathode au niveau de la région supra-orbitale droite. En unilatéral, l'une des électrodes va être placée sur la zone à stimuler (ou à inhiber) alors que l'autre est placée sur une zone neutre (le cou ou l'épaule). Les séances ont lieu 1 à 2 fois par jour pendant 20 à 40 minutes sans discontinuer. Cependant la durée totale de la cure et la fréquence optimale des répétitions doivent encore être déterminées³⁴.

L'action antidépressive de la tDCS se joue à plusieurs niveaux³⁴. Tout d'abord via son action directe sur les neurones en contact avec l'électrode³⁴. L'anode provoque une excitation neuronale par le biais de la dépolarisation qu'elle induit. La cathode va au contraire provoquer une hyperpolarisation de la membrane neuronale avec pour conséquence une inhibition du neurone en question. Donc, en plaçant l'anode sur la région du DLPFC lors d'une stimulation bilatérale, on va provoquer une excitation de cette zone qui est habituellement hypoactive chez les patients déprimés^{8,13,34}. La cathode, placée elle au niveau de la région supra-orbitale, aura plutôt une action inhibitrice sur le cortex orbito-frontal étant une zone hyperactive chez les patients souffrant d'un EDM^{8,13,34}. Ensuite l'action antidépressive de la tDCS est permise grâce aux modifications synaptiques qu'elle provoque³⁴. En effet, cette technique permettrait de modifier l'activité NMDA et GABAergique. Pour finir on remarque également un effet de la tDCS sur les neurones des régions corticales et sous-corticales à distance de la zone stimulée³⁴.

Depuis 2006, 12 études ont été publiées sur l'utilisation de la tDCS dans la dépression³⁵. Seulement 4 d'entre elles évaluent son efficacité dans le traitement de la DRT. Une seule utilise un groupe contrôle³⁵. En 2009, Ferrucci réalise une étude prospective ouverte, sans groupe contrôle, évaluant l'efficacité de la tDCS sur un groupe de 14 patients hospitalisés pour DRT. Il place les électrodes en bilatéral et réalise deux séances de 20 minutes par jour pendant 5 jours. Il obtient un taux de réponse de 85 % 1 mois après la fin du traitement. Le taux de rémission n'est pas mentionné dans l'étude³⁶. En 2012 Palm publie le seul essai contrôlé randomisé avec cross-over³⁵. Cette étude inclut 22 patients souffrant d'une DRT. La stimulation est réalisée 20 minutes par jour pendant 20 jours au moyen d'électrodes placées bilatéralement. Il ne met en évidence aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de réponse et de rémission. En revanche, il note une amélioration significative de l'humeur en ce qui concerne l'évaluation subjective des émotions positives ($P = 0,0145$) et la réduction subjective des émotions négatives ($P = 0,0735$)³⁵.

La majorité des effets secondaires répertoriés sont : sensation de fourmillement local (75 %), démangeaisons légères localisées (30 %), fatigue modérée (35 %) et céphalée (11,8 %). Si le coton

humide ne recouvre pas suffisamment bien l'électrode, on peut assister à des irritations cutanées localisées. La technique est formellement contre-indiquée chez des sujets ayant un pacemaker ou un implant métallique intra-cérébral³⁴.

La stimulation du nerf vague (SNV)

La SNV est reconnue efficace dans le traitement des épilepsies réfractaires depuis 1988³⁷. Elle a depuis 2001, une indication, dans l'Union européenne, pour le traitement de la dépression résistante chez l'adulte³⁷ (bien que la plupart des études portent sur l'effet antidépresseur de ce traitement chez des patients traités initialement pour une épilepsie rebelle).

La technique consiste à placer des électrodes hélicoïdales autour de la partie cervicale du nerf vague gauche. Ces électrodes sont reliées à un générateur implanté dans une poche sous-cutanée au niveau de la clavicule gauche permettant une stimulation³⁸.

Une telle stimulation vagale a pour conséquence une élévation de la transmission monoaminergique, en lien avec son action antidépressive^{37,38}.

L'efficacité à court terme de cette méthode dans le traitement de la DRT est controversée³⁸. En revanche, à long terme, la SNV s'avère efficace dans le traitement de la DRT³⁹.

Une étude réalisée sur des patients présentant un EDM résistant non psychotique, chez qui les auteurs ont associé au traitement antidépresseur une stimulation vagale, montre un taux de réponse et de rémission atteignant respectivement 27 % et 16 % après 12 mois^{37,39}.

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont, par ordre décroissant de fréquence d'apparition : l'altération de la voix, les douleurs de nuque, la toux (6-29 %), la dyspnée, les céphalées, la dysphagie, les tentatives de suicide, l'hypomanie (3,3 %) et la manie (1,2 %)³⁷.

La stimulation cérébrale profonde (Deep brain stimulation DBS)

La DBS a d'abord été utilisée aux USA comme traitement antalgique⁴⁰. En 1980, cette technique est utilisée progressivement dans le traitement des mouvements anormaux comme la maladie de Parkinson⁴⁰. Aujourd'hui, elle s'est montrée efficace dans le traitement des TOC résistants⁴⁰ et laisse augurer d'un avenir prometteur dans la DRT^{32,40,41}.

La DBS consiste à implanter des électrodes sous guidance IRM dans une région du cerveau. Celles-ci sont connectées à un stimulateur implanté au niveau thoracique qui délivre une stimulation électrique régulière^{32,42}.

Bien que les mécanismes d'action restent toujours inconnus, trois théories ont été abordées. La première hypothèse serait que cette stimulation agisse directement sur les neurones stimulés en les inhibant. La deuxième hypothèse serait qu'elle module les réseaux neuronaux et la neurotransmission. La dernière hypothèse suppose qu'elle puisse moduler la plasticité cérébrale⁴². Des modifications dans les complexes neuronaux entourant l'électrode ont également été décrites. Ceux-ci sont activés par la voie de la dépolarisation alors que d'autres sont inhibés par hyperpolarisation⁴². L'efficacité n'est probablement pas uniquement liée à l'action sur les neurones. En effet, d'autres types cellulaires sont également touchés par cette stimulation : les fibres afférentes et les cellules gliales. Toutefois, on ne sait toujours pas à l'heure actuelle quelle est leur implication dans l'amélioration de la dépression⁴².

Dans le cas de la dépression résistante, trois régions cérébrales peuvent être la cible d'une stimulation profonde³² :

- Une stimulation bilatérale du gyrus cingulaire antérieur (aires 24-25 de Brodmann) a été réalisée chez des patients présentant un EDM unipolaire d'intensité modérée à sévère (ayant résisté à au moins 4 traitements antidépresseurs.) Un taux de rémission de 18 %, 36 %, 58 % est obtenu après respectivement 24 semaines, 1 an et 2 ans de stimulations⁴³. De la même manière, Lozano retrouve un taux de rémission allant de 10 % à 35 % après respectivement 1 mois et 6 mois de stimulations⁴⁴ ;
- Une stimulation du noyau accumbens permet d'améliorer objectivement les affects dépressifs, l'anxiété et également la cognition⁴⁵. Dix patients souffrant d'une dépression résistante tant au traitement psychopharmacologique qu'au traitement par ECT ont bénéficié d'une stimulation bilatérale du noyau accumbens. Parmi ceux-ci, 50 % présentent une réponse au traitement⁴⁶ ;
- Une stimulation bilatérale du noyau caudé ventral/striatum ventral réalisée chez des patients présentant une DRT (ayant reçu 5 essais pharmacologiques et une cure ECT bilatérale) montre un taux de réponse allant jusque 53 % à 12 mois et un taux de rémission complète avoisinant les 40 % à 12 mois⁴⁷.

Les effets secondaires principalement décrits sont : des douleurs postopératoires au niveau du site d'intervention, des céphalées, des infections intracrâniennes et claviculaires, des hémorragies intracrâniennes, des symptômes psychiatriques de type : virage (hypo)maniaque, anxiété, irritabilité, psychose, suicide et des symptômes neurologiques de type : syncope, paresthésie, dyskinésie, et finalement des symptômes digestifs de type gastrite et dysphagie^{32,41}.

La DBS, au vu de son efficacité, montre un avenir très prometteur dans le traitement de la DRT. Toutefois elle reste une technique invasive.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES EN CAS DE DRT

Devant toute suspicion de dépression résistante, nous conseillons d'une part, de s'assurer de la bonne compliance au traitement et d'autre part, de s'assurer que le diagnostic soit précisément et correctement établi. Il est important d'identifier toutes les comorbidités psychiatriques ou somatiques. En effet, elles peuvent rendre le traitement d'un EDM plus difficile. De plus, il est important de s'assurer que le diagnostic d'EDM soit correctement posé et qu'il ne s'agisse pas d'un autre trouble psychiatrique ayant une présentation semblable comme par exemple les troubles anxieux, bipolaires, ou psychotiques. Il importe de s'assurer que chaque patient soit correctement suivi en psychothérapie adjuvante.

Lorsque le diagnostic est confirmé, nous proposons, tenant compte des différentes études sur le taux de rémissions et des potentiels effets secondaires, de choisir en première intention le traitement par électroconvulsivothérapie avec un relai consécutif par un traitement antidépresseur associant par exemple la nortriptyline et le lithium ou des séances hebdomadaires ou mensuelles d'ECT d'entretien. Si la symptomatologie persiste malgré la conduite adéquate des recommandations ci-dessus, le traitement par stimulation profonde (DBS) devrait être envisagé après concertation avec le neurochirurgien et le patient. Il est important de souligner que ce dernier traitement est toujours en cours de validation pour la prise en charge des DRT. Cependant, il montre déjà des résultats très encourageants.

Finalement, nous devons accepter notre impuissance à atteindre la rémission complète. En effet, 40 à 60 % des patients souffrant de DRT n'atteindront jamais la rémission complète. Cela représente approximativement 15 % des patients souffrant de TDM et entre 1 à 7,5 % de la population générale

CONCLUSIONS

3 à 17 % de la population souffre d'un EDM⁵. Le traitement de première intention est un traitement antidépresseur pris à dose efficace (dose maximale reconnue par les recommandations officielles) et pendant une durée avoisinant les 6 semaines¹. Ce traitement doit être associé à une psychothérapie^{19,26} et potentialisé par une molécule adjuvante (lithium, hormones thyroïdiennes, psychostimulants dérivés des amphétamines, neuroleptiques, Celecoxib, Infliximab)^{6,17,18,21}. Parmi ces patients, 15 à 30 % n'atteindront pas la rémission après deux essais d'antidépresseurs correctement pris, ces patients présenteront donc une DRT^{1,2}.

Tout comme dans la dépression sensible au traitement, des déséquilibres tant métaboliques que monoaminergiques et glutaminergiques au niveau cérébral sont impliqués dans la DRT⁷. Ils auront pour conséquence une hypoactivité au niveau du cortex

préfrontal dorso-latéral et une hyperactivité limbique aux stimuli négatifs¹³. Dans la DRT le gyrus cingulaire antérieur (aire de Brodmann 25) joue également un rôle central en connectant ces différents circuits neuronaux dysfonctionnels¹⁴. La perte de plasticité en lien avec la diminution du facteur de croissance BDNF est également en cause dans la DRT³. On remarque cependant une atrophie cérébrale plus importante que dans l'EDM, et un plus grand dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques et glutaminergiques¹⁵.

En cas de DRT, les traitements par neurostimulation peuvent être proposés. En première intention, on préférera les ECTs qui offrent un taux de rémission moyen proche de 40 % dans une population souffrant de DRT²⁷. L'inconvénient majeur de cette cure reste les troubles mnésiques antérogrades et rétrogrades^{28,30}. Le traitement par stimulation magnétique trans-cranienne répétitive (rTMS) reste une technique également très intéressante. Elle permet d'obtenir un taux de rémission allant jusque 17 %³³ tout en étant extrêmement bien tolérée^{31,32}. La stimulation électrique trans-crânienne en courant continu (tDCS) offre des résultats encourageants, mais variables selon les études et les techniques utilisées^{34,35,36}. Sa facilité d'utilisation et sa relative innocuité justifient que d'autres études complémentaires soient réalisées. La stimulation vagale montre un taux de rémission de 16 % après 12 mois de traitement chez des patients épileptiques atteints de DRT^{33,38}. Finalement la stimulation cérébrale profonde (DBS) offre des résultats très prometteurs. Elle permet d'atteindre un taux de rémission allant de 9 à 58 % chez des patients atteints de DRT en fonction de la zone cérébrale stimulée^{41,43-47}. La complexité de la technique neurochirurgicale et le coût du dispositif ne la rendent pas très populaire. De plus cette technique est toujours en cours de validation.

Bien que ces traitements offrent de belles perspectives de rémissions complètes, 40 à 60 % des patients souffrant de dépression résistante ne trouveront pas actuellement de solution satisfaisante à leur pathologie.

Le développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes devrait être réalisé dans l'avenir afin de trouver une solution adjuvante aux traitements actuels.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kosel M, Berney A : Dépression résistante au traitement : enjeu, thérapie et place des nouvelles approches de neurostimulation. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 942-5
2. Vieta E, Colom F : Therapeutic options in treatment-resistant depression. Ann Med 2011 ; 43 : 512-30

3. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S *et al.* : European Group for the study of resistant depression (GSRD) ; Where have we gone so far : Review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012 ; 22 : 453-68
4. American Psychiatric Association : MINI DSM-IV-TR ; Critères diagnostiques. Paris, Masson, 2004
5. Patten SB, Kennedy SH, Lam RW : Canadian Network for mood and anxiety treatment (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : 5-14
6. Berlim MT, Turecki G : Definition, Assessment, and Staging of treatment-Resistant Refractory Major Depression : a review of current concept and Methods. *Can J Psychiatry* 2007 ; 52 : 46-53
7. Stahl S : Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques, 2eme édition. Paris, Lavoisier, 2010
8. Thase ME : The role of neurobiologic processes in symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : e08
9. Brunoni AR, Lopes M., Fregni F : A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels : implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 ; 11 : 1169-80
10. Taylor SM : Electroconvulsive Therapy, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Possible Neurorestorative Benefit of the Clinical Application of Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2008 ; 24 : 160-5
11. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H *et al.* : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003 ; 301 : 386-9
12. Drevets WC, Savitz J, Trimble M : The subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS Spectr* 2008 ; 13 : 663-81
13. Ollat H : Neuroanatomie de la dépression majeure. *Neuropsychiatrie : Tendances et débats* 1998 ; 1 : 25-7
14. Holtzheimer PE, Mayberg HS : Stuck in a Rut : rethinking depression and its Treatment. *Trends Neurosci* 2011 ; 34 : 1-9
15. Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP : Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 2002 ; 180 : 434-40
16. Videbech P, Ravnkilde B : Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1957-66
17. Raison CL, Miller AH : Is depression an inflammatory disorder ? *Curr Psychiatry Rep* 2011 ; 13 : 467-75
18. Noto C, Rizzo LB, Mansur RB, McIntyre RS, Maes M, Brietzke E : Targeting the Inflammatory Pathway as a therapeutic tool for major depression. *Neuroimmunomodulation* 2014 ; 21 : 131-9
19. Jaafari N : Avancées thérapeutiques dans la dépression résistante. *L'encéphale* 2013 ; 39 : 15-17
20. Furukawa TA : Assessment of mood : Guides for clinicians. *J Psychosom Res* 2010 ; 68 : 581-9
21. 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* 2006 ; 163 : 1905-17
22. Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D : Manuel de psychopharmacothérapie. Gent, Academia Press, 2012
23. Mathew SJ, Shah A, Lapidus K *et al.* : Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression : Current Evidence. *CNS Drugs* 2012 ; 26 : 189-204
24. Kellner CH, Lisanby S, Weiner R, Prudic J, Rudorfer MV, Young RC *et al.* : Speed of response to electroconvulsive therapy compared with ketamine. *Psychiatry Res* 2015 ; 225 : 215
25. Ghasemi M, Kazemi M, Yoosefi A. *et al.* : Rapid antidepressant effects of repeat doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2014 ; 215 : 355-61
26. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW *et al.* : Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : 15-25
27. Merkl A, Heuser I, Bajbouj M : Antidepressant electroconvulsive therapy : mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol* 2009 ; 219 : 20-6
28. Lisanby SH : Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1939-45
29. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K *et al.* : Continuation Electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for Relapse Prevention in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 1337-44
30. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S *et al.* : A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 : 425-34
31. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A *et al.* : Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin* 2011 ; 41 : 221-95
32. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P *et al.* : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : S44-53
33. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN : Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2008 ; 53 : 621-631
34. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L *et al.* : Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS) : challenges and future directions. *Brain Stimul* 2012 ; 5 : 175-95
35. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E *et al.* : Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression : A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012 ; 5 : 242-51
36. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacobuzzi M *et al.* : Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009 ; 118 : 215-19
37. Ansari S, Chaudhri K, Al Montaery KA *et al.* : Vagus nerve stimulation : indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007 ; 97 : 281-6

38. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA *et al.* : Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression : a randomized, controlled Acute Phase Trial. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 347-54
39. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB *et al.* : Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression : a naturalistic study. *Biol psychiatry* 2005 ; 58 : 355-63
40. Coffey RJ : Deep brain stimulation devices : a brief technical history and review. *Artif Organs* 2009 ; 33 : 208-20
41. Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillivray JA, Berk M *et al.* : Deep brain stimulation for treatment-resistant depression : efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav* 2012 ; 36 : 1920-33
42. Tye SJ, Frye MA, Lee KH : Disrupting disorder neurocircuitry : treating refractory illness with neuromodulation. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 : 522-35
43. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE *et al.* : Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ; 69 : 150-8
44. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH : Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008 ; 64 : 461-7
45. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE : Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression : evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012 ; 37 : 1975-85
46. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B *et al.* : Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010 ; 67 : 110-6
47. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN *et al.* : Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 267-75

Correspondance et tirés à part :

N. LUCAS
Service de Psychiatrie
C.H.U. Ambroise Paré
Boulevard Président Kennedy 2
7000 Mons
E-Mail : nathalie.211@hotmail.com

Travail reçu le 25 février 2016 : accepté dans sa version définitive le 12 mai 2016.