

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

par

Caroline CEOLATO

Née le 5 avril 1988 à Limoges (87)

Toxine botulique dans le traitement de la dépression résistante

Étude comparative de deux sites d'injection faciaux

Thèse dirigée par : Mme le Docteur Danièle RANOUX (Directrice)

& M. le Docteur Éric CHARLES (Co-Directeur)

Examineurs :

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT..... Président

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER..... Juge

M. le Professeur Jean-Yves SALLE..... Juge

Mme le Docteur Danièle RANOUX..... Directrice

M. le Docteur Éric CHARLES..... Co-Directeur

Mme le Docteur Muriel ARTHUS..... Membre invité

M. le Docteur Hervé MERVEILLE..... Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

par

Caroline CEOLATO

Né(e) le 5 avril 1988 à Limoges (87)

**Toxine botulique dans le traitement de la dépression
résistante**

Étude comparative de deux sites d'injection faciaux

Thèse dirigée par : Mme le Docteur Danièle RANOUX (Directrice)

& M. le Docteur Éric CHARLES (Co-Directeur)

Examineurs :

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT..... Président

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER..... Juge

M. le Professeur Jean-Yves SALLE..... Juge

Mme le Docteur Danièle RANOUX..... Directrice

M. le Docteur Éric CHARLES..... Co-Directeur

Mme le Docteur Muriel ARTHUS..... Membre invité

M. le Docteur Hervé MERVEILLE..... Membre invité



PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
-------------------------	----------------------------

BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE (Retraite au 31-07-2018)
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE

COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne
RUDELLE Karen
SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)
LERAT Justine	O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)
MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

« L'étroitesse d'esprit et le rétrécissement dans les spécialités ne sont jamais une bonne chose, surtout lorsque l'on s'occupe de psychologie. »

Pierre Janet, 1929.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres du jury

Monsieur le Professeur CLEMENT

Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée (Centre Hospitalier Esquirol de Limoges)

Psychiatre des hôpitaux

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Président du jury

Professeur,

Vous m'avez fait aimer cette discipline qu'est la psychiatrie ou plutôt « médecine psychologique » comme vous aimeriez qu'on la nomme, dès ma première année d'étude au concours de médecine. Les deux heures de cours qui vous ont été consacrées le lundi matin de 8h à 10h pour votre enseignement de la psychiatrie étaient fortement attendues car nous savions qu'elles seraient ponctuées de quelques calembours carabins ou anecdotes, dont vous seul avez le secret.

Vous me faites l'honneur d'être le Président de ce jury.

Merci pour l'aide précieuse et les conseils que vous m'avez apportés dans la rédaction du protocole de ce travail de thèse, qui nécessite tant de rigueur, et pour le temps que vous nous avez accordé autour de nos discussions sur ce fameux groupe contrôle.

Je vous remercie de l'attention que vous m'avez portée tout au long de mon internat, des connaissances que vous m'avez transmises, de votre ouverture d'esprit, de votre humanité et de votre gentillesse.

Je suis extrêmement contente de venir travailler au sein de votre Pôle universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée.

Je vous témoigne ma plus profonde admiration et mon profond respect.

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Professeur associé à mi-temps de médecine générale

Médecin libéral

Nathalie,

Je suis très heureuse que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse. J'admire le temps et l'énergie que vous consacrez aux patients et à l'enseignement des étudiants en médecine. Vous avez été jury à la thèse de Maud, à celle de Charles, et maintenant à la mienne, en espérant que vous y trouverez de l'intérêt. Je sais que la psychiatrie est une discipline qui vous tient à cœur et qui de toute évidence prend une place forte dans votre pratique libérale quotidienne.

J'espère que ce travail saura témoigner des multiples liens pouvant exister entre la psychiatrie et la médecine générale.

Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Responsable du service de Médecine Physique et de Réadaptation (Centre Hospitalier
Universitaire de Limoges)*

Professeur,

Je vous remercie d'avoir si gentiment accepté de faire partie de ce jury de thèse, j'en suis très honorée. Je suis d'autant plus ravie que j'ai appris que vous utilisiez la toxine botulique dans votre pratique médicale. J'espère que ce travail saura être à la hauteur de vos attentes.

Madame le Docteur Danièle RANOUX

Ma directrice de Thèse

Neurologue

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, service de Neurochirurgie, et à l'Hôpital Saint Joseph à Paris, service de Neurologie

Danièle,

Quelle belle rencontre !

J'ai pu mesurer au cours de tous ces mois écoulés l'énorme chance de vous avoir à mes côtés dans la réalisation de ce travail. Je ne remercierai jamais assez Éric de m'avoir permis de vous rencontrer. J'admire l'enthousiasme et l'énergie avec lesquels vous vous êtes plongée dans ce projet avec moi. Cette thèse n'aurait pas eu le même goût ni le même sens sans vous, c'est une évidence.

Les neurones miroirs n'ont désormais vraiment plus aucun secret pour nous !

Merci pour tout le temps que vous m'avez accordé sans jamais compter, pour toute votre disponibilité et votre gentillesse sans limite. Travailler avec vous n'a été, très sincèrement, que plaisir. Rares sont les personnes passionnées comme vous.

Merci pour votre soutien, depuis le début, qui m'a apporté un apaisement certain et immense (non facile pourtant pour moi à atteindre) pour la réalisation de cette thèse. Vous avez été un pilier.

J'espère grandement avoir de nouveau l'occasion et surtout le plaisir de partager d'autres projets professionnels avec vous, dans lesquels je vous suivrai en toute confiance.

Monsieur le Docteur Éric CHARLES

Mon Co-Directeur de thèse

Psychiatre

*Praticien Hospitalier, Pôle universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée
(Centre Hospitalier Esquirol Limoges)*

Éric,

Je t'ai d'abord connu en tant qu'externe à Lafarge où ton esprit éclectique m'avait à l'époque déjà interpellée. Puis ensuite à Widlöcher où j'ai adoré être ton interne. J'ai beaucoup appris à tes côtés, non seulement bien sûr sur le plan de la clinique psychiatrique mais aussi je dois le dire sur les histoires mythologiques grecques, qui venaient régulièrement agrémenter nos visites widlöchéennes. Je vais maintenant avoir le plaisir de travailler avec toi. J'espère acquérir un jour tes connaissances en termes de pharmacologie psychiatrique et surtout qu'elles me contaminent en étant à tes côtés.

Merci pour les conseils, toujours judicieux, que tu m'as apportés pour la réalisation de ce travail de thèse et pour ta relecture. Avec les sœurs Ceolato, les thèses sont devenues pour toi une histoire de famille !

Merci pour ta bonne humeur constante et permanente et pour ton optimisme à toute épreuve, qui font partie des qualités que j'apprécie le plus chez toi.

Il me tarde d'intégrer l'unité Widlöcher, où je m'y suis sentie tellement bien en tant qu'interne et que j'ai eu peine à quitter. Puisse m'y plaire au moins autant, si ce n'est plus, au cours de ce chemin professionnel qui m'attend.

Madame le Docteur Muriel ARTHUS

Psychiatre

Praticien Hospitalier, Pôle de Territoire (Centre Hospitalier Esquirol de Limoges)

Membre invité

Muriel,

Vous savez à quel point j'admire le psychiatre que vous êtes, et vous apprécie. J'ai toujours été admirative de l'implication que vous mettiez pour prendre en charge les patients.

Étant encore novice, j'avais une petite appréhension, je vous l'avoue, de venir travailler à vos côtés au Pôle universitaire d'Addictologie. Si j'avais su finalement ... je serais même venue plus tôt. J'apprécie votre rigueur et votre côté pragmatique. Un semestre de plus avec vous ailleurs qu'en addictologie aurait été un plaisir.

Merci de toujours être là pour me rassurer et être présente quand j'en ai besoin. Heureusement que je vous ai. Vous m'avez beaucoup apporté, tant sur le plan professionnel bien sûr mais bien plus encore sur le plan personnel. Je vous remercie de votre bienveillance envers moi, de près comme de loin.

Dire qu'à quelques mois près, j'aurai pu vous manquer lors de mon passage à l'unité Henri Ey.

Monsieur le Docteur Hervé MERVEILLE

Psychiatre

*Praticien Hospitalier, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Âgée,
(Centre Hospitalier Esquirol, Limoges)*

Membre invité

Hervé,

Je ne pouvais pas faire autrement que de t'inviter à faire partie de mon jury, toi qui m'a connue si jeune, lorsque j'accompagnais mes parents à ton cabinet. J'ai ensuite eu le plaisir de te retrouver dans le monde de la psychiatrie.

Je te remercie d'avoir tout de suite accepté avec joie, d'être présent à ce jury.

J'ai beaucoup apprécié de travailler à tes côtés au cours de mon stage à l'Équipe Mobile Personne Âgée (EMESPA), et te remercie de la confiance que tu m'as tout de suite accordée.

Tu as été un des premiers à être enthousiasmé par mon projet. J'admire le calme, la patience, la sagesse et l'humanisme dont tu fais preuve tous les jours envers les patients. Merci pour tous les conseils que tu m'as apportés tout au long de mes années d'internat et la prévenance que tu as toujours à mon égard.

A Madame Murielle Girard

Docteur en Sciences, Ingénieur de recherche et chef de projet à l'Unité Recherche et Neurostimulation

Murielle,

Je te remercie pour tous les conseils méthodologiques que tu nous as apportés dans la réalisation de ce travail, pour la réalisation des analyses statistiques et en particulier pour le protocole de recherche qui a nécessité un travail de rigueur, mais tu nous avais prévenu ! Grâce à toi, les tableaux d'analyse statistique et leur interprétation ont désormais plus de sens pour moi.

Je me rappellerai bien sûr du « Alors, combien d'inclusion aujourd'hui ? » cette douce phrase qui a si souvent grâce à toi ponctué mon stage à l'URN, mais également de nos conversations plus philosophiques sur la vie, l'éducation des enfants, l'alimentation bio, la préservation des ours blancs ! et sur bien d'autres sujets.

J'espère avoir un jour l'occasion de travailler sur d'autres projets de recherche avec toi.

A Monsieur le Docteur Axel Wollmer,

Responsable du département de psychiatrie du sujet âgé

Hôpital psychiatrique de Hambourg, Allemagne

Pionnier des études randomisées sur le rôle de la toxine botulique dans la dépression résistante, merci pour les encouragements enthousiasmants qu'il a témoigné à notre égard concernant la réalisation de ce travail.

A l'ensemble des psychiatres avec qui j'ai eu l'occasion de travailler et auprès desquels je me suis formée :

- Au Docteur Nathalie Salomé, qui m'a vu faire mes premiers pas, dans ce monde merveilleux qu'est la psychiatrie. Nathalie, je suis maintenant devenue grande ! J'espère que tu es fière de moi !
- Au Docteur Sophie Bonnefond, avec qui j'ai énormément apprécié travailler lors de mon stage aux urgences du CHU, et dont le calme, la douceur et la façon d'apaiser les patients m'ont toujours marquée.
- Au Docteur Benjamin Calvet, merci de m'avoir convaincue de venir travailler avec toi à l'Unité de Recherche et de Neurostimulation. Cela m'a permis de découvrir un autre aspect de la psychiatrie.
Merci également pour ta disponibilité, tes conseils et l'aide que tu m'as apportés à divers moments de mon internat. Je sais que je peux compter sur toi et que tu répondras toujours présent.
- Merci au Docteur Odile Gardère. J'ai eu la chance de travailler à tes côtés lors de tes débuts aux urgences psychiatriques du CHU. Ta façon d'être affirmée et droite va manquer au CH Esquirol.
- Au Docteur Françoise Blanchard-Bouhajja, pour sa bienveillance et ta gentillesse.
- Au Docteur Julie Martin, merci d'avoir toujours eu la gentillesse de m'éclairer lors de mon stage à l'EMESPA et pour tes conseils en matière de thérapeutique psychiatrique.
- Au Docteur Jean-Jacques Timon, qui n'allie comme personne le sérieux et la dérision.
- Au Docteur Cristina Ciobanu, avec qui j'ai adoré travailler. Cristina, j'ai appris beaucoup auprès de toi. Merci pour tous les moments de rire que l'on a partagé ensemble.
- A tous les médecins avec qui j'ai eu le plaisir de travailler à l'HME : Géraldine Buisson, Émilie Frachet, Coralie Lauliac, Florence Juppe, Céline Dumont, notre mémorable Chantal Plougeaut, Aline Meynard, Bertrand Olliac, Aurélie Guy-Moyat, Nadine Mercier. Le stage de l'HME nous a permis de tous vous côtoyer et de tirer parti de plusieurs visions de ce qu'est la pédopsychiatrie.
- Au Docteur Mirvat Hamdan. Ne t'inquiète pas Mirvat, ce n'est pas ta faute si tu n'as pas réussi à me convertir pour le travail en secteur fermé ! mon choix pour les unités ouvertes avait déjà été fait depuis longtemps !

A toutes les équipes médicales avec lesquelles j'ai travaillé :

- A l'équipe de Dide, ma première ! au sein de laquelle le travail se fait dans la bonne humeur.
- A l'équipe d'Henri Ey avec laquelle nous avons fait plusieurs fois la chasse aux benzodiazépines, ce qui a valu le titre à Muriel de « Miss Benzo » !
- A l'équipe de l'EMESPA qui m'emmenait parcourir les routes de la Haute Vienne.
- A l'équipe de Widlöcher, la meilleure ! avec laquelle travailler est un bonheur. Je suis très heureuse de vous rejoindre.
- A l'équipe de Deniker, avec une pensée particulière pour Sylvie, toi que j'ai osé faire parcourir tout Limoges en pleine nuit, tout cela pour une histoire de téléphone portable ! Et comment ne pas oublier Pascal, Mr Cappello, dont l'humour fin et délicat m'a accompagné une bonne partie de mon stage !
- A l'équipe des urgences du CHU. Ce stage a été un bonheur. Une dédicace particulière à Patricia, Marie-Christine, que j'apprécie, malgré tous les mauvais coups que vous m'avez fait subir les filles ! et Catherine, pour sa gentillesse.
- A l'équipe de l'Unité Recherche et de Neurostimulation avec qui j'ai eu le plaisir de passer ce dernier semestre d'internat. A Michelle Bouchareychas, merci pour ton aide dans la réalisation de mon protocole. Tu as pu découvrir pendant ce stage mon ignorance en matière de culture de tomates ! mais je sais que tu ne m'en tiendras pas rigueur ; à Patrice Balestrat qui a pris le temps de me faire partager son savoir et m'initier à la pratique des rTMS, merci pour ta bonne humeur et ton sourire qui m'accueillaient tous les matins quand j'arrivais en stage ; à Aude Paquet, merci pour les conseils méthodologiques toujours avisés que tu m'a apportés pendant ce stage et pour m'avoir fait découvrir un peu mieux le métier de psychomotricienne ! J'admire le sérieux et la rigueur que tu as dans ton travail ; à Sandrine Guignandon, pour ta gentillesse envers moi et pour avoir toujours fait en sorte que mon stage se déroule pour le mieux ; à Brigitte, qui m'a bien fait rire avec ses anecdotes autour du naturisme !
Vous m'avez tous donné le goût de la recherche !
- A Sylvie Ducouret, merci pour tes encouragements depuis le début de mon internat où tu m'as connue à Henri Ey, pour le soutien que tu m'as toujours témoigné, tes attentions à mon égard et ta gentillesse. J'ai aimé nos discussions venant entrecouper la relecture des courriers !

- A Farah, avec qui ce fut également un plaisir de travailler.
- A Dominique Thévenoux. Merci pour ton professionnalisme et ta rapidité d'action qui sont tellement appréciables au quotidien, ainsi que pour toutes les fois où tu m'as apporté ton aide dès que tu pouvais le faire au cours de mon internat.
- A Virginie Granet, pour nos discussions « détente » dans ton bureau ! et ton efficacité dans le travail.
- A Sandrine Mazard-Rouffignac, ma première secrétaire de l'HME ! Ma Sandrine, quel bonheur cela a été de te connaître à l'HME, qu'est-ce que l'on a pu rigoler avec toi et le Bonilla. Que de fous rires ! Quel dommage que tu nous quittes pour la Corse, mais comme dirait Anthony, on sait où on va passer nos prochaines vacances !!
- A Sandrine Flacard, notre deuxième secrétaire de l'HME. Tu as vite su prendre tes marques. Et tu as surtout courageusement supporté les conversations qu'Anthony et moi t'avons fait subir ! Merci pour ton naturel !

A Madame Joëlle Rocher de l'unité d'électro neurophysiologie du CH Esquirol, pour son aide précieuse dans la réalisation pratique de l'étude lorsque le Docteur Danièle Ranoux venait faire les injections de toxine botulique au CH Esquirol. Merci de toujours avoir fait en sorte que les injections de toxine botulique et la réalisation des EMG se déroulent dans les meilleures conditions.

A Madame Anne-Laure Roudier, de la bibliothèque de la faculté de Limoges, qui s'est toujours rendue disponible pour répondre à mes questions lors de la rédaction de ma thèse.

A MA FAMILLE

A mes parents,

Merci pour tout, pour tout ce que vous faites pour moi tous les jours depuis toutes ces années. Je n'en serais évidemment pas où j'en suis aujourd'hui sans vous. J'ai conscience de la chance énorme de vous avoir comme parents à mes côtés. Vous nous gâtez tellement. Merci d'avoir toujours respecté mes choix et d'avoir tout accepté de moi, de toujours nous avoir fait passer avant vous, de m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études, et d'avoir tout fait pour que nous puissions au mieux réussir. Vous m'avez transmis de belles valeurs. Je vous aime tellement.

Maman, merci pour l'amour inconditionnel et sans limite que tu me portes. Merci de ta joie de vivre et de ton énergie débordante qui nous ont toujours portées. Tu m'as transmis le goût de la médecine. En te voyant, je n'ai jamais envisagé à vrai dire aucune autre voie professionnelle. Cela semblait être une évidence.

Papa, merci de toujours être là pour moi, présent à mes côtés et devancer mes besoins. Je pense avoir hérité de ton calme et de ta patience à toutes épreuves. Je sais que je peux toujours compter sur toi et tout te demander. Je te remercie de m'avoir aidée, rassurée et soutenue durant toutes ces années.

A ma sœur Maud, que j'aime tant.

Quel bonheur de t'avoir à mes côtés tous les jours.

Mon enfance, mon adolescence et toutes ces années n'auraient pas été les mêmes sans toi. Tu es la plus jeune de nous deux et j'ai pourtant souvent eu l'impression que c'était toi l'aînée par ta façon d'être affirmée et sage, que j'ai toujours admirée.

Nous avons toujours tout partagé. Le fait que nous soyons si différentes contribue très certainement au fait que nous nous entendions si bien.

Tu as choisi de me suivre dans ce long parcours qu'est la médecine, et cela soit sûre, m'a portée pendant toutes ces années.

Que d'heures à passer à travailler ensemble côte à côte dans nos chambres, mais qui m'ont paru moins longues en te sachant avec moi.

A Charles,

Comme je suis contente de t'avoir comme beau-frère, depuis déjà toutes ces années qui sont passées si vite.

Nous avons affronté ensemble notre concours de médecine, et je ne savais pas à l'époque que tu allais faire partie de la famille ! Tu sais à quel point je t'apprécie, toi qui me fais pourtant remarquer que j'embrasse toujours Basile avant toi.

Merci pour tous les moments partagés ensemble. Et n'oublie pas Charles, dispose toujours d'un calendrier sur toi car tu sais bien qu'avec moi tout peut aller très vite !

A Babeth et Jean-Jacques, mes deuxièmes parents.

Merci pour votre soutien sans faille depuis mon enfance. Vous avez toujours compris l'investissement que nécessitaient nos études, justifiant le fameux « ah non je ne peux pas, il faut que je travaille ».

Comme nous aimions la semaine où tu venais Babeth avec nous à Limoges pendant nos révisions car ta présence nous faisait oublier leur pénibilité.

Merci à vous deux de toujours être là pour moi, et pour toutes les heures passées au téléphone dans les moments de doute.

Merci pour votre relecture attentive de ma thèse.

A mes autres tantes et oncles, que j'ai la chance de voir si souvent. Les moments passés avec eux me réjouissent toujours autant.

A tous mes cousins et cousines, pour tous ces moments et souvenirs partagés depuis mon enfance.

A ma mamie chérie, que j'ai la chance d'avoir encore à mes côtés.

A mon papi Jean, qui je l'espère aurait été fier de moi.

A mes autres grands-parents, tes parents papa, qui m'ont transmis leur sang italien, que je regrette de ne jamais avoir pu connaître, ils sont partis trop tôt.

Et enfin, évidemment à **Basile,** mon cœur d'amour, cette merveilleuse petite créature que j'adore, le castafior dont je sais désormais qu'il est capable de m'accompagner au piano.

A MES AMIS

A Henri,

Merci pour ton soutien et j'ose le dire, ton dévouement à mon égard. Tu as toujours été là pour moi, en n'importe quelles circonstances, et je t'en remercie. Tu me connais si bien, tu es comme un frère pour moi. Nous avons passé tellement de temps ensemble depuis le début de notre internat, même ton téléphone en a rendu l'âme à force. Je suis contente que tu aies choisi de rester sur Limoges après ton internat car cela veut dire que je vais pouvoir continuer à te voir.

A Anthony,

Mon BG adoré. Je suis si heureuse que tu aies fait toi aussi le choix de la psychiatrie. Merci de me faire autant rire, et ce tous les jours. Nous nous sommes bien trouvés.

Tu as d'abord été mon externe à deux reprises, puis mon co-interne et très prochainement mon interne. Quelle joie ! Mon stage à l'HME n'aurait évidemment pas été le même sans toi, que de fous rires grâce à toi. Je te remercie aussi pour nos moments plus studieux et pour les heures pendant lesquelles tu es venue m'accompagner les soirs ou les week-end travailler avec moi. Merci pour tous les moments que nous passons ensemble si souvent.

A Anne-Laure,

Merci pour ces bons moments partagés depuis le début de notre internat, dont certains resteront inoubliables. Que seraient des vacances sans toi Melle Virevialle ! première spectatrice de nos représentations données, malgré nous, avec Monsieur Anzieu !

A Martin,

Crois-tu au destin ?!

Nous passons le même jour, à la même heure, notre thèse de psychiatrie. Toi à Paris et moi à Limoges. J'aurais tellement aimé t'avoir à mes côtés aujourd'hui et te voir obtenir le titre de Docteur en médecine mais circonstance oblige.

La distance n'a pas suffi à séparer notre amitié qui j'espère sera encore longue. Merci pour tous ces bons souvenirs partagés au cours de nos années d'études, et à nos vacances à La Faute où tu nous emmenais.

A Jérémie,

Nous sommes amis depuis si longtemps, 17 ans pour être exact. Que de bons moments partagés à tes côtés, et surtout de rire, que ce soit devant les marches de Léonard Limosin, à la cafétéria, au lycée, La Rochelle, Arcachon, Biarritz, et j'en passe ... Même si je déplore le fait que tu ne nous reviennes pas plus souvent à Limoges (je suis certaine que ta mère ne me contredira pas sur cela !)

A Paul,

Tout a commencé au lycée avec les cours de mathématiques de Mme Bonneset-Lamaud. Je ne savais pas à ce moment-là que nous partagerions tous ces moments et bien sur le long chemin qui nous restait à parcourir jusqu'à l'internat. Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée. Ta présence m'a toujours rassurée. Je suis heureuse de t'avoir retrouvé, tu m'avais manquée.

A Florent,

Et ton inoubliable 2 CV avec laquelle la vitesse nous a souvent fait faire du deux roues et où tu faisais chanter Jacques Brel si fort que les portes en tremblaient !

Tu as été un pilier et un soutien avec Paul au cours de ma première année de médecine. Nous avons dû passer pendant cette année plus de temps tous les trois à travailler qu'avec le reste de nos proches.

La musique nous a également réunis. J'espère avoir de nouveau l'occasion de partager des quatre mains avec toi, jouer à tes côtés est un réel plaisir.

A Perrine,

Toi que j'ai rencontrée au cours de ma première année d'internat et qui est devenue une amie. Je t'ai tout de suite appréciée. Je te remercie pour tous tes encouragements et les conseils que tu m'as donnés, de même que ton aide en m'adressant des patients pour la réalisation de l'étude.

A mes autres amis que j'ai rencontré au cours de mon internat :

A Charles,

Je constate malheureusement pour toi que nous arrivons à la date fatidique (il ne te reste plus que quinze jours) et que tes tentatives pour me remettre dans le droit chemin restent infructueuses. Mais rassure-toi, tu n'y es pour rien, et tu sais bien au fond de toi que c'est mathématiquement impossible entre nous.

J'ai réellement appris à te connaître lors de mon stage à Widlöcher. Tu as été un super co-interne. Merci pour tous les bons moments partagés à tes côtés. Toi, le futur psychiatre bordelais, sache que tu vas me manquer.

A Aurélie, ma chère Mme Ménage, merci pour ton soutien. Tu es pour moi une personne de confiance. Tu m'as souvent écoutée, dans les moments de doute et je t'en remercie.

A Arnaud, ta présence à l'internat est un plaisir quotidien. Comme c'est agréable de côtoyer quelqu'un d'aussi jovial que toi. Merci pour tous les bons moments que nous partageons ensemble qui je l'espère seront encore nombreux.

A Roffy, tu n'es jamais le dernier quand il s'agit de plaisanter. Les conversations que je peux avoir avec toi à l'heure des repas en matière vestimentaire et de chaussures me ravissent Guillaume et je dois le dire, c'est bien rare que je trouve quelqu'un qui en achète plus que moi !

A Dorine, organisatrice inégalable des grands repas esquioliens. Ton côté décalé apporte du peps à l'internat Dodo !

A Victor, toi avec qui j'ai partagé le binôme de couple présidentiel du bureau de l'internat pendant un an, rôle de Président que tu as tenu à merveille je dois le souligner. J'espère que tu continueras toi aussi ton parcours professionnel au Centre Hospitalier Esquirol et si nous devons un jour travailler ensemble Victor, promis, je veillerai à changer de parfum afin d'éviter tout débordement émotionnel de ta part !

A tous ceux qui apportent gaieté et bonne humeur à l'internat : Anna Zaza la lady, Sandra, Tristan, Valentine, Matthieu, Émilie RL, Bertrand T., Benjamin L. et les autres. Merci pour les bons moments quotidiens partagés à vos côtés.

A tous ceux que j'ai rencontrés durant ces années et ceux que je ne cite mais qui comptent pour moi, vous vous reconnaissez.

DROITS D'AUTEURS

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	35
Partie I : État des connaissances	37
1. LA DEPRESSION	38
1.1. Caractéristiques cliniques	38
1.1.1. Symptômes psychiques	38
1.1.2. Symptômes psychomoteurs	41
1.1.3. Symptômes somato-instinctuels	42
1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risque	43
1.3. Évolution	44
1.4. Forme clinique et classification dans le DSM 5	45
1.5. Prise en charge thérapeutique de la dépression	46
2. PROBLEMATIQUE DE LA RESISTANCE AU TRAITEMENT	48
2.1. Définition de la dépression résistante	48
2.1.1. Définition de l'échec du traitement	48
2.1.2. Définition de la rémission	49
2.1.3. Définition de la guérison	50
2.1.4. Définition de la rechute et de la récurrence	51
2.2. Données épidémiologiques et facteurs de risque	51
2.3. Évolution des épisodes de dépression résistante	54
2.3.1. Devenir des sujets souffrant de dépression résistante	54
2.3.2. Cas de la dépression chronique	54
2.4. Conduite à tenir devant une dépression résistante	55
2.5. Démarche thérapeutique	56
2.5.1. Traitement pharmacologique	56
2.5.2. Traitement non pharmacologique	59
2.5.3. Thérapies psychologiques	61
2.5.4. Retour ... vers le futur	61
3. LA TOXINE BOTULIQUE	63
3.1. Qu'est-ce que la toxine botulique ?	63
3.2. Histoire de la toxine botulique	63
3.3. Structure de la toxine botulique	64
3.4. Mécanisme d'action moléculaire	65
3.4.1. Action au niveau des terminaisons nerveuses périphériques	65
3.4.2. Action centrale de la toxine. Directe ou indirecte ?	67
3.5. Mécanisme d'action cellulaire	68
3.6. Réversibilité de l'action de la toxine botulique	69
4. TOXINE BOTULIQUE ET DEPRESSION	71
4.1. Historique et état actuel des connaissances : démonstration de l'efficacité de la toxine botulique	71
4.1.1. Étude de Finzi et Wasserman (2006), première série de cas : intérêt de la toxine botulique dans le traitement de la dépression est pour la première fois évoquée	73
4.1.2. Premier essai contrôlé randomisé : étude de Wollmer et al. (2012)	74
4.1.3. Deuxième essai contrôlé randomisé : étude de Finzi et Rosenthal (2013)	77
4.1.4. Troisième essai contrôlé randomisé : étude de Magid et al. (2014)	79
4.1.5. Tableau récapitulatif des 3 premiers essais contrôlés randomisés	83
4.1.6. Étude de Magid et al. de 2015	84

4.1.7. Discussion de la littérature	88
4.1.8. Les prémices ... publications préliminaires	90
4.2. Explications possibles	92
4.2.1. L'effet cosmétique	92
4.2.2. Théorie de la rétroaction faciale et du feed-back émotionnel à travers le système des neurones miroirs.....	94
4.2.2.1. Historique.....	95
4.2.2.2. Découverte du système des neurones miroirs.....	98
4.2.2.3. Rétroaction faciale (feedback facial).....	100
4.2.2.4. Le feedback émotionnel (feedback social)	102
4.2.2.5. Quel est le rôle du système des neurones miroirs ?.....	104
4.2.2.6. La toxine botulique dans le circuit des neurones miroirs	106
4.2.3. Troisième théorie : action directe sur le cerveau.....	108
4.2.4. Facteurs prédictifs de réponse au traitement par toxine botulique	109
4.2.4.1. Hyperactivité des muscles <i>corrugator</i> à l'électromyographie faciale.....	109
4.2.4.2. Score d'agitation psychomotrice.....	110
4.2.4.3. Intensité clinique des rides de froncement glabellaire	111
4.3. Avantages du traitement du trouble dépressif caractérisé par OnaA	112
4.4. Limites méthodologiques des études.....	113

Partie II : Infiltrations d'OnaA dans la dépression résistante : comparaison de deux sites d'injection faciaux 117

1. CONTEXTE, JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE.....	118
1.1. Hypothèse	119
1.2. Justification des choix méthodologiques.....	119
1.3. Rapport bénéfice-risque.....	120
1.4. Retombées attendues	121
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	123
2.1. Objectif principal	123
2.2. Objectifs secondaires.....	123
3. MATERIEL ET METHODES	125
3.1. Schéma de la recherche	125
3.2. Population étudiée.....	129
3.2.1. Critères d'inclusion.....	129
3.2.2. Critères de non inclusion.....	129
3.2.3. Modalités de recrutement et nombre de sujets nécessaires.....	130
3.3. Recueil des données et évaluations psychométriques	130
3.3.1. Données recueillies.....	130
3.3.2. Évaluations psychométriques	131
3.3.3. Traitements et procédures associés.....	135
3.4. Critères de jugement.....	135
3.4.1. Critère de jugement principal.....	135
3.4.2. Critères de jugement secondaires	135
3.5. Analyse statistique	136
3.6. Déroulement de l'étude	137
3.6.1. Calendrier de l'étude.....	137
3.6.2. Tableau récapitulatif du suivi des patients	137
4. RESULTATS PRELIMINAIRES	138
4.1. Description de la population d'étude	138

4.1.1. Description de la population à l'inclusion	140
4.1.2. Caractéristiques cliniques psychiatriques à l'inclusion	141
4.1.3. Traitement psychotrope à l'inclusion.....	142
4.1.4. Évaluations psychométriques à l'inclusion.....	143
4.2. Évolution du score MADRS après la 1 ^{ère} injection d'OnaA	144
4.3. Analyses portant sur les critères secondaires.....	146
4.4. Facteurs prédictifs de l'efficacité de l'injection de toxine botulique.....	154
4.4.1. Score d'agitation psychomotrice à l'item 9 de l'échelle HAM-D.....	154
4.4.2. Activité du muscle <i>corrugator</i> à l'EMG.....	154
5. DISCUSSION.....	156
5.1. Discussion des résultats de l'étude.....	156
5.1.1. Efficacité thérapeutique de l'injection de toxine botulique dans la dépression résistante	156
5.1.2. Comparaison de l'efficacité de la toxine botulique en fonction du site d'injection : injection dans le muscle <i>corrugator</i> versus injection dans le muscle <i>orbicularis oculi</i>	157
5.2. Apports spécifiques de notre étude	161
5.3. Biais et critiques de notre étude.....	162
5.4. Hypothèses concernant le mode d'action de la toxine botulique.....	163
5.5. Perspectives d'avenir.....	164
 CONCLUSION	 168
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 169
 LISTE DES ABREVIATIONS.....	 188
 ANNEXES.....	 190
 SERMENT D'HIPPOCRATE	 212

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure de la toxine botulique.....	64
Figure 2 : La toxine botulique inhibitrice de l'exocytose	65
Figure 3 : Schéma d'un fuseau musculaire	67
Figure 4 : Liaison de la toxine botulique à son récepteur membranaire	68
Figure 5 : Récepteur SV2 spécifique de la toxine botulique A	68
Figure 6 : Schéma de la repousse axonale.....	70
Figure 7 : Muscles <i>corrugator</i> et <i>procerus</i> de la région glabellaire	71
Figure 8 : Oméga mélancolique et plis de Véraguth chez une patiente dépressive.....	95
Figure 9 : Les monomanes de Géricault.....	97
Figure 10 : Aire de Broca et cortex pariétal inférieur.....	99
Figure 11 : Feed-back émotionnel	103
Figure 12 : Prophétie auto-réalisatrice	103
Figure 13 : Théorie du feedback facial	107
Figure 14 : Muscle <i>orbicularis oculi</i>	118
Figure 15 : Injection dans la zone glabellaire.....	127
Figure 16 : Injection dans la zone de la patte d'oie.....	127
Figure 17 : Diagramme de flux.....	138
Figure 18 : Évolution des scores de la MADRS après la 1 ^{ère} injection (t = 0) en fonction du temps en semaines, dans les 2 groupes	146
Figure 19 : Récapitulatif de la répartition des réponses au traitement.....	153
Figure 20 : EMG avec activité de repos du muscle <i>corrugator</i>	154
Figure 21 : EMG sans activité musculaire	154

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression.....	52
Tableau 2 : Synthèse des 3 premiers essais contrôlés randomisés	83
Tableau 3 : Analyse comparative des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets.....	140
Tableau 4 : Analyse comparative des données cliniques psychiatriques de la population à l'inclusion.....	141
Tableau 5 : Analyse comparative du traitement psychotrope des sujets à l'inclusion (n = 23)	142
Tableau 6 : Analyse comparative des évaluations psychométriques et des EMG à l'inclusion (n = 23).....	143
Tableau 7 : Score MADRS dans le groupe « glabelle », le groupe « patte d'oie », à V0 et à V2	144
Tableau 8 : Score de la MADRS à V2 et V0 et pourcentage de diminution du score MADSR entre V0 et V2 dans les deux groupes - probabilité de différence entre groupes	145
Tableau 9 : Évolution des caractéristiques psychométriques et des idéations suicidaires entre V0 et V2, dans le groupe « glabelle » et dans le groupe « patte d'oie ».....	147
Tableau 10 : Analyse secondaire comparative du groupe « glabelle » versus groupe « patte d'oie » à V0 et V2 du nombre de réponders, du score HAM-A, du score ECG et du ressenti du relâchement musculaire par le patient (n = 23).....	148
Tableau 11 : Description des modifications thérapeutiques ayant eu lieu chez 4 patients de l'étude.....	150
Tableau 12 : Évolution des caractéristiques psychométriques entre V0 et V3, dans le groupe « glabelle » et dans le groupe « patte d'oie »	151
Tableau 13 : Analyse secondaire comparative du groupe « glabelle » versus groupe « patte d'oie » à V0 et V3 du nombre de réponders, du score HAM-A, du score ECG	152

INTRODUCTION

La dépression est une affection courante dans le monde qui concerne 450 millions de personnes selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle représente l'une des pathologies les plus fréquentes en psychiatrie et potentiellement mortelle dont le suicide est la première complication. Selon un rapport de l'Académie de Médecine, le risque de tentative de suicide est multiplié par 20 en cas d'épisode dépressif (1).

Il s'agit d'une maladie handicapante, représentant la deuxième cause d'invalidité dans le monde. L'OMS considère qu'en 2020, cette pathologie sera l'affection qui entraînera les plus gros coûts de santé après les maladies cardiovasculaires, et sera la première cause d'incapacité en 2030 (2).

Elle représente 31 milliards de coûts indirects (dont 7,5 milliards de coûts liés au suicide).

Même si le nombre de traitements antidépresseurs disponibles sur le marché s'accroît de façon constante, de même que les nombreuses possibilités thérapeutiques non-médicamenteuses (psychothérapies, techniques de neurostimulation), le développement de nouveaux traitements dans le trouble dépressif caractérisé est une nécessité majeure pour soulager rapidement les symptômes dépressifs, en particulier chez les patients atteints de dépression résistante au traitement.

Récemment, plusieurs études ont suggéré l'efficacité d'injections de toxine botulique dans la région glabellaire.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'analyse des différentes études démontrant l'efficacité de la toxine botulique injectée dans la région glabellaire du visage pour la prise en charge de la dépression. Nous décrirons les différents mécanismes pouvant expliquer que la toxine botulique améliore l'humeur. Nous aborderons également les limitations des études décrites et les perspectives d'avenir envisageables.

Nous proposerons dans une deuxième partie une étude de faisabilité portant sur une méthodologie différente de la celle utilisée dans les études de référence afin d'évaluer l'intérêt du site glabellaire pour les injections de toxine botulique A dans le traitement de la dépression résistante. L'enjeu de notre étude est de déterminer si le site d'injection sur l'oméga, dont le

soulagement est supposé apporter une amélioration à la dépression, est efficace, et si cette efficacité est maintenue dans le temps par une seconde injection.

Des résultats positifs permettraient d'envisager une étude multicentrique contrôlée sur un échantillon de patients plus important.

Les retombées pour le traitement de la dépression résistante pourraient être majeures. En effet, les patients auxquels sera administré le traitement sont sans solution thérapeutique. La toxine botulique dans cette région (pour d'autres indications) est un traitement très bien toléré et est donc aisé à mettre en œuvre.

Partie I : État des connaissances

1. LA DEPRESSION

1.1. Caractéristiques cliniques

Chez l'adulte, l'état dépressif dans sa forme typique est caractérisé par trois types de symptômes : les symptômes psychiques, les symptômes psychomoteurs et les symptômes dits somato-instinctuels.

1.1.1. Symptômes psychiques

Ils comprennent :

- **L'humeur dépressive et les représentations négatives**

Dans la forme type, elle se manifeste le plus spontanément soit par les propos du patient, soit par son attitude vis-à-vis de son entourage familial.

Elle se caractérise par une souffrance et une douleur morale dans les formes les plus sévères (3). La douleur morale se traduit par une tristesse profonde, une tonalité désagréable de l'humeur, un sentiment de dépersonnalisation, un affaiblissement de la volonté, un ralentissement psychique intense avec son expression dans le langage (discours lent et monotone, voire mutisme), un sentiment d'infériorité voire un dégoût de soi-même et de la vie. La tristesse infiltre tous les pans de la vie affective et relationnelle. Elle est invincible et souvent incompréhensible, conduisant insidieusement à des pensées suicidaires.

L'humeur dépressive s'installe plus souvent de façon lente que de façon soudaine. La réactivité émotionnelle à des stimulations anodines devient exagérée : cette hypersensibilité émotionnelle plus ou moins douloureuse peut confiner à l'incontinence émotionnelle (4).

L'humeur dépressive est caractérisée par une perte de la capacité à éprouver du plaisir, appelée anhédonie (5,6). La cénesthésie pénible domine le tableau clinique. Le sujet a la conscience pénible que les activités auparavant agréables et sources de plaisir deviennent vidées de leur connotation de jouissance, de bonheur. Il n'y a plus d'accès au plaisir et l'humeur se polarise sur un versant triste, fataliste, pessimiste. Il a des ruminations à propos de soucis réels, fréquemment mineurs, prenant une dimension que l'entourage considère comme exagérée. A l'extrême survient l'anesthésie affective où l'incapacité à éprouver des sentiments adéquats (joie, colère, peur, amour, désaccord, dégoût, etc.) envers ceux que l'on

sait aimer ou que l'on serait en devoir d'aimer, confère une intense sensation d'inutilité, de culpabilité et de honte (7). L'abrasion émotionnelle, l'impossibilité à moduler les émotions affectives participent à l'hyperthymie douloureuse.

Le sujet ayant un trouble dépressif entrevoit ses rapports à son histoire personnelle et au monde au travers d'un prisme dont les différentes facettes ne lui renvoient qu'échec, ratage, impossibilité, auto dévalorisation, impuissance, impasse. Il a une vision pessimiste du monde et de lui-même, avec le sentiment de vivre une situation sans espoir. Le dépressif est persuadé que sa vie est un échec. Des travaux récents ont confirmé l'importance de ces biais émotionnels qui pourraient selon certains auteurs être responsables du délai d'action des traitements pharmacologiques de la dépression.

Le sujet montre parfois une irritabilité. Il peut voire même devenir caractériel. Sa morosité et son irritabilité participent à des difficultés relationnelles. Le doute, l'indécision appelée aboulie, l'apathie, l'inertie et l'inhibition s'installent.

L'ennui, la monotonie, la longueur interminable du temps vécu sont des qualificatifs pour le sujet déprimé. Une asthénie vitale essentielle le fixe dans un présent douloureux, vécu sur le mode du désintérêt et de l'échec, un passé parfois considéré comme inavouable et un futur inenvisageable du fait d'une perte de la capacité d'anticipation et du vécu péjoratif qui nourrit un pessimisme disproportionné (4).

Les pleurs, témoins d'une hyper-émotivité intense, surviennent de façon plus fréquente. La dysphorie, la mauvaise adaptation des émotions donnent à ces patients un caractère asynchrone tenant à l'inadaptation des sentiments au contexte environnemental : les événements gais ne sont plus ressentis, les événements tristes n'accroissent même plus le profond malaise (3). A la différence des schizophrènes qui présentent une discordance idéo-affective, le sujet déprimé est conscient de la paralysie de ses émotions dans le registre monothématique de la tristesse. L'état de tristesse immuable admet quelques variations sous la forme de fluctuations de l'humeur qui oscille, parfois brutalement, de la profonde douleur morale, souvent matinale, à une amélioration, typiquement vespérale.

En résumé, le sujet déprimé est dans une expérience de perte totale : perte d'intérêt, du goût aux plaisirs, du sens de la vie, de la sérénité, avec son corrélat, l'irruption de l'anxiété et l'éprouvé de l'angoisse.

- **L'anxiété**

Symptôme non spécifique de la dépression, l'anxiété est liée au vertige devant l'avenir qu'il ne peut concevoir, qu'il craint car il le pare de tous les dangers et menaces. Ceci apparaît sous la forme d'un état de tension psychologique interne plus ou moins permanent où le sentiment d'un danger imminent prédomine.

Cette situation d'attente intolérable explique pour une bonne part l'agitation des déprimés, les réactions de sursaut, l'intolérance aux stimuli lumineux ou aux bruits domestiques familiers.

Le malaise peut être tel qu'il engendre des passages à l'acte soudain ou des raptus anxieux auto ou hétéro-agressifs. C'est dans ce contexte que peut survenir une tentative de suicide.

L'anxiété se manifeste également par l'incapacité à se détendre, la nécessité de déambuler par impossibilité à rester en place. Physiquement, le sujet déprimé éprouve l'angoisse sous des formes variées : gorge serrée, difficulté à déglutir, tremblements ou crampes musculaires, sensation de chaud, de froid, palpitations précordiales, sueurs, nausées, diarrhées, difficultés d'endormissement du fait des ruminations anxieuses, réveils nocturnes par des cauchemars.

L'anxiété peut s'organiser en générant une symptomatologie anxieuse qui en impose pour un trouble panique avec ou sans agoraphobie, ou un trouble anxieux généralisé, comorbidité présente dans près de la moitié des épisodes dépressifs sévères. Le retentissement cognitif de l'anxiété passe par un déficit de l'attention notamment lié à une hypervigilance face à tout nouveau stimulus, mais aussi par des troubles de la concentration intellectuelle, des troubles mnésiques, un sentiment de tête vide et de ne plus pouvoir penser (3).

- **Les troubles cognitifs :**

Ces troubles sont fonctionnels et l'atteinte mnésique est surtout subjective. Le respect de la mémoire implicite en témoigne. Le déprimé est surtout gêné pour les tâches requérant une attention et un effort cognitifs soutenus. Les représentations et les contenus de pensée sont caractéristiques : ils ont en commun d'être teintés par le pessimisme et le sentiment d'infériorité qui infiltrent la conviction du patient. Ce trouble du jugement peut aller jusqu'au délire typique de certaines formes de dépression mélancolique. Le déprimé a une propension quasi pathognomonique à revisiter son passé pour en utiliser contre lui-même les failles et les erreurs (5). Dans certaines variétés cliniques ce peut être à l'inverse une forme d'auto-apitoiement où affleurent des idées plus ou moins bien organisées de préjudice, d'abandon, de persécution.

Le pessimisme dépressif peut conduire à l'idée d'incurabilité dont le sujet se convainc parfois envers et contre tous arguments. L'incurabilité est un symptôme toujours alarmant en raison des idées suicidaires associées à cette conviction.

L'ensemble de ces modifications sous-tend en partie les troubles conatifs en outre aggravés par le ralentissement psychomoteur.

En effet, l'initiative spontanée et la volonté sont progressivement entamées. Tout ce qui a trait à l'expression d'un désir, à l'affirmation d'une volonté, à la prise d'une décision, à l'argumentation d'un choix provoque embarras, doute, peur, incapacité, inhibition. A l'extrême, ceci aboutit à une incurie : négligence corporelle, absence d'hygiène et clinophilie. Les proches ne comprennent pas toujours un tel changement et, de bonne intention, essaient de mobiliser, de stimuler le sujet en l'invitant à plus de volonté.

1.1.2. Symptômes psychomoteurs

La dépression, la mélancolie ont été, dans la peinture de Dürer par exemple, l'objet de multiples études qui montrent le caractère infra verbal des manifestations de trouble de l'humeur.

Le ralentissement psychomoteur avec lenteur de l'idéation et des gestes, est considéré comme une véritable pierre angulaire de la dépression. Celui-ci va de la perte d'élan vital à la prostration dans une mimique douloureuse, le front cerné de rides soucieuses exprimant la douleur morale.

L'asthénie est constante et couvre tous les domaines de l'activité physique et intellectuelle à l'origine d'une baisse de rendement que le patient ressent péniblement. Elle prédomine habituellement sur les tâches les plus investies (5). Elle est classiquement présente et plus intense le matin dès le réveil (7). Le ralentissement peut atteindre l'ensemble des processus intellectuels. On parle alors de bradypsychie qui se traduit par une idéation lente, un appauvrissement de la pensée avec monoïdéisme, des associations idéiques pauvres et fragmentées, un discours lent, hésitant. La bradypsychie va le plus souvent de pair avec l'inertie motrice, l'aboulie (perte de l'initiative motrice), la lenteur et la rareté des gestes.

Tout mouvement devient effort vite épuisant. La clinophilie du déprimé traduit son asthénie fondamentale, intriquée à l'aboulie et susceptible de fluctuer au cours du nyctémère. La mise en train matinale est particulièrement difficile. Le déprimé se plaint d'un déficit d'énergie. A l'extrême, l'inhibition psychomotrice réalise un tableau de catatonie mélancolique.

Monotone, le discours est souvent non spontané. Le délai de réponse est plus long qu'à l'habitude, les réponses sont courtes, laconiques, contaminées par l'impression subjective d'incapacité à éclairer l'interlocuteur sur ses questions qui deviennent de véritables problèmes. Le ralentissement mental (90 % des sujets) trouve son expression dans la viscosité, la lenteur idéatoire. Le déprimé se sent incapable de penser, appauvri sur le plan intellectuel. A la différence du dément, le déprimé a conscience d'une perte de ses facultés à penser et il se plaint de sa bradypsychie.

1.1.3. Symptômes somato-instinctuels

Ils sont quasi constants, à la condition de les rechercher, d'intensité souvent variable au cours du nyctémère. L'aggravation matinale pourrait évidemment être sous-tendue par la nature physiopathologique de ce type de manifestation.

La perte de poids est parfois sévère, jusqu'à dix kilogrammes en quelques semaines. Cette perte de poids est directement en rapport avec l'anorexie globale (80 %) des sujets ou l'anorexie élective, la perte du goût, l'anxiété (96 % des sujets) et à la sensation d'oppression ou de boule dans la gorge. A l'extrême, le mélancolique refuse l'alimentation. Parfois, c'est au contraire des comportements boulimiques qui alertent avec une prise de poids.

Les troubles du sommeil à type d'insomnie sont quasi constants (85 % des hommes déprimés) : insomnie d'endormissement ou plus souvent insomnie de la deuxième partie de nuit, réveil nocturnes fréquents avec cauchemars ou encore réveils précoces. L'insomnie matinale est un symptôme souvent corrélé à un risque suicidaire accru. Le réveil vers deux ou trois heures du matin étant suivi d'une longue période de ruminations anxieuses et pessimistes (4,5).

L'hypersomnie peut avoir la même valeur sémiologique, d'autant que le sommeil n'est ni réparateur ni susceptible de diminuer la plainte d'asthénie (90 % des sujets). Associée à une hyperphagie avec prise de poids, on parle alors de symptômes atypiques de dépression, généralement associés à la dépression dite atypique ou à la dépression saisonnière.

Une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, une diminution du temps de sommeil total, une fragmentation du sommeil, une diminution du sommeil lent profond ont été montrées par polysomnographie.

Les troubles sexuels se manifestent par une diminution de la libido, voire une dysérection ou un trouble du désir sexuel. Les hommes s'en plaignent particulièrement (60 %).

L'anxiété somatique est présente chez plus de 85 % des déprimés. Les manifestations les plus fréquemment retrouvées sont (8) :

- les troubles génito-urinaires : pollakiurie, dysurie voire rétention urinaire, brûlures mictionnelles, douleurs de la région périnéale, aménorrhée ou dysménorrhée
- les troubles digestifs : diarrhée, constipation opiniâtre, état saburral des voies digestives, anorexie, nausées, vomissements, gastralgies. Il n'est pas anodin de constater chez de grands déprimés mélancoliques des idées de négation d'organe ou de paralysie d'organe : la réalité d'une occlusion vient parfois démentir la notion de délire, ce qui souligne la nécessité d'un examen clinique toujours minutieux et d'une prudence dans l'utilisation des médicaments possédant des effets atropiniques. Les plaintes hypocondriaques du déprimé ont souvent un point de départ digestif.
- les troubles cardio-vasculaires : palpitations, bouffées vasomotrices, tachycardie, précordialgies, dyspnée, sensation douloureuse thoracique. Dans les formes de dépression très ralenties, une hypotension et une bradycardie peuvent être observées
- les troubles cénesthésiques : crispations, crampes musculaires, céphalées, vertiges, paresthésies, troubles cénestopathiques expriment des préoccupations hypocondriaques à la mesure des traits de personnalité pré morbide.

1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risque

En France, on estime que près d'une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie (9). Les données de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé indiquent qu'en 2010, 7,5 % des 15-85 ans avaient vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois, avec une prévalence deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes. Les chiffres varient par tranche d'âge : 6,4 % chez les 15-19 ans, 10,1 % chez les 20-34 ans, 9 % chez les 35-54 ans et 4,4 % entre 55 et 85 ans. Chez les hommes, la prévalence est maximale entre 45 et 54 ans (10,3 %) (10).

La plus grande vulnérabilité des femmes à la dépression a été largement documentée par de nombreux travaux épidémiologiques, avec une prévalence plus élevée chez elles (6). Cela n'est pas seulement dû au vécu de la maladie (avec peut-être une expression sémiologique différente chez la femme) mais aussi à une tendance à recourir plus volontiers aux services de santé.

Globalement, les sujets mariés sont moins à risque dépressif que les sujets non mariés. Toutefois, les taux de prévalence les plus bas sont retrouvés chez les personnes jamais mariées, alors que les taux les plus hauts affectent les veufs, les séparés et les divorcés.

Le niveau de diplôme ou de revenu ne semble pas avoir d'influence sur la survenue d'un épisode dépressif caractérisé alors que le fait d'être au chômage augmente la probabilité de survenue de dépression, uniquement chez la femme (OR = 1,5) (11).

Différents facteurs de risques cliniques de survenue de dépression existent, au premier rang desquels se trouvent les troubles psychiatriques non thymiques (les troubles anxieux, troubles de personnalité, troubles de l'usage d'une substance) et les affections somatiques chroniques telles que le diabète, les cancers, les pathologies algiques au long cours et les maladies cardiovasculaires. De plus, le trait de tempérament appelé névrosisme (disposition à éprouver des émotions négatives), les expériences négatives dans l'enfance (surtout s'il s'agit d'expériences multiples de divers types), les événements de vie stressants et les antécédents familiaux de troubles dépressifs (parent au premier degré) surtout s'ils sont précoces ou récidivants, augmentent le risque relatif de survenue d'un épisode dépressif (6).

1.3. Évolution

L'évolution spontanée est l'amélioration clinique vers la guérison dans 80 % des cas, la durée de l'épisode dépressif pouvant alors varier de plusieurs semaines à plusieurs années mais est en moyenne de six à douze mois. La guérison est définie par une disparition des symptômes pendant une durée minimale de six mois. On parle alors de rémission complète. La rémission partielle correspond à une amélioration clinique avec la persistance de quelques symptômes, elle survient dans 30 à 50 % des cas (8).

Le profil évolutif des troubles dépressifs est caractérisé par un fort risque de chronicité d'une part (les critères diagnostiques persistant au-delà de deux ans) (5), survenant dans 20 % des cas, et d'autre part de rechute et de récurrence. On estime que 50 % des patients ayant une dépression unipolaire feront une rechute (réapparition des symptômes avant la guérison, c'est-à-dire avant une période asymptomatique égale ou supérieure à six mois) ou une récurrence (réapparition des symptômes après la guérison) dans les deux ans, ce chiffre variant de 50 à 80 % à cinq ans (10,12) et entre 50 et 85 % pour la vie entière. Cette probabilité décroît cependant au fil du temps : elle est maximum dans les quatre à six mois qui suivent un

épisode, ce qui correspond au risque de rechute et justifie la poursuite d'un traitement d'entretien durant cette période.

La maladie dépressive impacte de façon considérable le fonctionnement socio-professionnel de l'individu, ainsi que sa qualité de vie, y compris après l'obtention de la rémission symptomatique (13), les individus étant souvent tout simplement incapables de fonctionner dans des situations de la vie quotidienne.

Les facteurs de risque de la chronicisation sont une durée importante de l'épisode, une résistance aux traitements, des caractéristiques psychotiques, une anxiété marquée et la sévérité des symptômes. D'autres facteurs de risque, indépendants de l'épisode, peuvent influencer l'évolution clinique comme certains facteurs sociodémographiques, une comorbidité somatique chronique et/ou invalidante et les antécédents familiaux de dépression.

La dépression est considérée aujourd'hui comme une pathologie chronique et récidivante. Les facteurs de risque d'une récurrence sont la gravité de l'épisode précédent, le jeune âge de survenue, la multiplicité des épisodes, des antécédents familiaux de dépression ou de trouble bipolaire et la persistance de symptômes dépressifs lors de la rémission. A contrario, le risque de récurrence diminue progressivement au cours du temps lorsque la durée de rémission augmente.

La mortalité des patients souffrant d'un trouble de l'humeur est supérieure à celle de la population générale. Cette surmortalité est presque exclusivement attribuable au suicide des déprimés : on estime que 10 à 20 % des déprimés ayant été hospitalisés décéderont par suicide, mais aussi que 50 % des suicides surviennent dans un contexte dépressif. Ces chiffres justifient l'importance qu'il convient d'accorder à la prévention de ce risque chez les déprimés.

1.4. Forme clinique et classification dans le DSM 5

Différentes formes cliniques de dépression sont décrites en fonction de leur durée, de leur caractère récurrent et de leur association à d'autres épisodes thymiques. La classification établie par le DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux - 5^{ème} édition ou *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (6) publié par l'Association Américaine de Psychiatrie ou *American Psychiatric Association* (APA) les répertorie comme telles :

- Le trouble dépressif caractérisé

- Le trouble dépressif persistant ou dysthymie
- Le trouble bipolaire
- Le trouble dysphorique prémenstruel
- Le trouble dépressif induit par une substance/un médicament
- Le trouble dépressif dû à une autre affection médicale
- Le trouble dépressif non spécifié

Le diagnostic de trouble ou épisode dépressif caractérisé doit être spécifié concernant :

- sa sévérité : légère, moyenne ou grave (en fonction du nombre de critères, de la sévérité des symptômes et du degré de l'altération du fonctionnement social ou professionnel)
- la présence éventuelle de certaines caractéristiques cliniques comme la détresse anxieuse, les caractéristiques mixtes (association d'éléments dépressifs et hypomaniaques ou maniaques), les caractéristiques mélancoliques anhédonie totale ou absence de réactivité aux stimuli habituellement agréables et sévérité des autres symptômes), les caractéristiques atypiques, les caractéristiques psychotiques congruentes ou non à l'humeur et la catatonie.

1.5. Prise en charge thérapeutique de la dépression

Il existe de nombreux traitements pour la prise en charge de la dépression, tels que les traitements psychotropes (14), la psychothérapie (15), la neurostimulation (16) (stimulation magnétique transcrânienne et stimulation du nerf vague ayant de faibles effets indésirables par rapport à l'électro convulsivothérapie) et d'autres méthodes de médecine complémentaire et alternative (17), résumées dans les guides de pratique clinique (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*). Malgré l'existence de ces nombreux traitements disponibles, les résultats sont loin d'être idéaux, avec une proportion significative de patients n'obtenant pas la rémission (18). Seulement 30 % des patients traités avec une première ligne d'antidépresseurs présentent une rémission symptomatique et peuvent encore souffrir d'une déficience fonctionnelle importante (19), ce qui induit des dépressions chroniques et résistantes au traitement (20).

Les taux d'arrêt des antidépresseurs chez les patients souffrant de dépression sont également très problématiques, en particulier dans la phase précoce du traitement. Près de 50% des patients arrêtent leur traitement antidépresseur pour une raison quelconque dans un délai de six mois après le début du traitement (21). Une des principales raisons de cet arrêt est que certains traitements antidépresseurs présentent des effets secondaires, tels que l'insomnie, une diminution de la libido et des symptômes cardiaques. Et bien que leur efficacité ait été prouvée, de nombreux traitements antidépresseurs laissent toujours 33 % des patients symptomatiques (18). Les patients présentant des symptômes résiduels ont une rechute qui survient de façon plus rapide et ont plus d'épisodes récurrents que s'ils avaient atteints une rémission totale (22). Par conséquent, plusieurs autres options thérapeutiques ont été développées pour contourner ces difficultés mais il apparaît nécessaire de développer de nouvelles et meilleures méthodes de traitement.

Y aurait-il une meilleure alternative thérapeutique, plus directe, plus sûre et n'ayant pas d'effet systémique ?

2. PROBLEMATIQUE DE LA RESISTANCE AU TRAITEMENT

La résistance représente une problématique majeure dans la mesure où la rémission ne peut être obtenue que dans 35 à 40 % des cas après un traitement antidépresseur bien conduit (18). La dépression résistante est un enjeu majeur tant en termes de santé publique qu'à l'échelon de l'individu. Sa fréquence représenterait 15 à 30 % des épisodes dépressifs (23). Sa prise en charge optimale est donc indispensable.

Les dépressions résistantes pourraient constituer une part importante dans le lourd fardeau médico-économique que représente la dépression, se situant en 2010 au deuxième rang mondial pour les années passées en invalidité (24), à travers d'une part les formes de dépression ne répondant pas aux antidépresseurs et évoluant sur le long terme vers la chronicité, et d'autre part les situations cliniques de réponse partielle. Il existe aujourd'hui en effet un consensus pour définir comme objectif de soins la rémission symptomatique.

2.1. Définition de la dépression résistante

La définition de la dépression résistante n'est pas toujours claire dans la littérature. Actuellement, elle est caractérisée de façon assez consensuelle par l'échec de deux antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée, tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée) (25,26). Un traitement pharmacologique ne peut être jugé inefficace qu'après une durée minimale de traitement de 4 à 6 semaines à posologie efficace. La durée minimale optimale d'un traitement antidépresseur, une fois la dose cible obtenue (on parle de traitement de consolidation), est de 4 à 6 mois pour un premier épisode et peut être prolongée sur plusieurs années en cas de dépression récidivante (traitement de maintenance).

2.1.1. Définition de l'échec du traitement

La définition de l'échec du traitement la plus fréquemment retrouvée dans la littérature est l'absence de rémission complète malgré un traitement bien conduit. Cela concerne 50 à 60 % des patients atteints de dépression selon les études.

- **Définition de la réponse**

Un sujet est répondeur s'il présente :

- une diminution d'au moins 50 % du score à une échelle quantitative d'évaluation de la dépression telle que la MADRS (Échelle Montgomery et Asberg d'Évaluation de la Dépression ou *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) (27) ou l'échelle d'Évaluation de la Dépression de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD ou HAM-D)*) (28) ou l'Inventaire de Symptomatologie Dépressive (*Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician Rating*), après 4 à 8 semaines de traitement antidépresseur (29)
- Un score inférieur ou égal à 8 à l'Inventaire de Dépression de Beck (*Beck Depression Inventory (BDI)*) (30).
- Un score « nettement amélioré » ou « très nettement amélioré » à l'échelle CGI-I (Clinical Global Impressions - Improvement) (31).

Néanmoins, certains patients peuvent présenter un score initial très élevé à une échelle d'évaluation de la dépression et qui, après réduction de 50 % de ce score, présentent toujours des symptômes dépressifs. Les sujets non répondeurs peuvent de ce fait être classés en trois catégories : les non répondeurs ou faiblement répondeurs au traitement (diminution < 25 % du score à l'échelle HAM-D), ceux n'obtenant pas une réponse complète (diminution < 50 % du score à l'échelle HAM-D) et ceux n'atteignant pas la rémission (score final à l'échelle HAM-D-17 > 7) (32).

2.1.2. Définition de la rémission

La définition de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5 associe l'existence de symptômes dépressifs à un retentissement fonctionnel dans la vie du patient. En conséquence, on peut s'attendre à ce que la définition de la rémission du trouble dépressif repose sur la disparition des symptômes et de la déficience fonctionnelle. Cependant, la rémission est habituellement évaluée sur des critères uniquement symptomatiques. En effet, elle est le plus souvent définie par un score de 7 ou moins sur la HAM-D-17 items (33), par exemple.

L'objectif acceptable du traitement d'attaque d'un épisode dépressif caractérisé est donc la rémission (34,35).

Certains auteurs ont constaté une certaine discordance entre la rémission clinique symptomatique (définie par le fait de ne plus remplir les critères diagnostiques de dépression) et l'amélioration du fonctionnement psychosocial, suggérant que la mesure de la rémission uniquement basée sur des critères symptomatiques était inadéquate (36). Ainsi a été introduite la notion de rémission fonctionnelle, définie par le retour au statut professionnel et de vie quotidienne antérieur (37). Cette dernière survient plus tardivement que la rémission clinique symptomatique. Une étude faite par Tohen et al. en 2010 estime que le délai pour la rémission fonctionnelle est deux à trois fois plus long que celui nécessaire à l'obtention de la rémission clinique (38).

A la différence du chercheur, le clinicien considère la rémission comme étant synonyme d'absence de symptômes dépressifs et d'un retour à l'état de base du sujet (32). C'est pourquoi les recommandations issues de plusieurs algorithmes thérapeutiques, dont celui de STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), définissent l'objectif d'un traitement optimal comme étant l'obtention d'une rémission symptomatique complète et la restauration d'une fonction psychosociale satisfaisante avec un minimum d'effets indésirables (39).

2.1.3. Définition de la guérison

La guérison est couramment définie par l'absence de critères d'épisode dépressif caractérisé selon le DSM pendant une durée d'au moins 8 semaines (40). La résistance pourrait ainsi être également définie par l'échec à maintenir une rémission symptomatique et fonctionnelle de manière prolongée (41).

Dans cette optique, l'objectif du traitement est donc triple :

- une réponse précoce en termes d'amendement des symptômes (phase aiguë du traitement ou phase d'attaque)
- la restauration du niveau de fonctionnement psychosocial pré morbide (phase aiguë et de consolidation)

- le maintien de la réponse à long terme, caractérisée par le maintien de la rémission symptomatique complète et la prévention des récurrences dépressives (phase de consolidation et de maintenance).

Une résistance peut donc survenir à différents moments d'une dépression : lors du traitement de la phase aiguë ou plus tard au cours du traitement de consolidation (4 à 9 mois) ou de maintenance (> 1 an) (42), se traduisant alors par une rechute ou une récurrence.

2.1.4. Définition de la rechute et de la récurrence

La rechute est définie par la réapparition d'une symptomatologie dépressive dans les 6 mois suivant la réponse (considérée comme appartenant au même épisode) alors qu'une récurrence survient après 6 mois et est considérée comme un nouvel épisode (32). Le taux de récurrence après un premier épisode serait de l'ordre de 60 %, puis de 70 % après un deuxième et enfin 90 % après trois épisodes (34).

Les frontières entre ces deux concepts et celui de résistance sont le plus souvent mal établies dans la littérature.

2.2. Données épidémiologiques et facteurs de risque

La prévalence de la dépression résistante représenterait entre 15 à 30 % des épisodes dépressifs (23,25,43,44) et concernerait 2 % de la population (45). L'étude STAR*D menée en 2006 a retrouvé un taux de rémission de 36,8 % après la première ligne de traitement antidépresseur, de 30,6 % après la deuxième ligne, de 13,7 % après la troisième et de 13,0 % après la quatrième. Le taux de rémission cumulé de façon globale était de 67 %, soit une prévalence de 33 % de résistance.

Les facteurs associés à la résistance sont nombreux. Le tableau 1 présente les facteurs les plus fréquemment reconnus dans la littérature pour exposer à la résistance thérapeutique (25).

Tableau 1: Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression

Facteurs sociodémographiques	<p>Sexe féminin</p> <p>Age du premier épisode < 30 ou > 60 ans</p> <p>Statut marital : veuf, divorcé, séparé</p> <p>Précarité sociale</p> <p>Bas niveau de scolarisation, d'éducation</p>
Caractéristiques du trouble dépressif	<p>Antécédents familiaux de dépression</p> <p>Sévérité importante</p> <p>Symptômes psychotiques</p> <p>Délai élevé d'instauration du traitement</p> <p>Nombre de traitements tentés pour l'épisode</p>
Antécédents psychiatriques	<p>Épisode dépressif résistant antérieur</p>
Comorbidités psychiatriques	<p>Troubles anxieux (46)</p> <p>Trouble obsessionnel-compulsif</p> <p>État de stress post-traumatique</p> <p>Troubles des conduites alimentaires</p> <p>Troubles de personnalité* (cluster A et C)</p> <p>Addictions (trouble de l'usage de l'alcool ou substances psychoactives)</p>
Comorbidités somatiques	<p>Endocriniennes : dysthyroïdies, hyperparathyroïdies, diabète, affections surrénaliennes</p> <p>Respiratoires : maladies coronariennes, syndrome d'apnées du sommeil, hypertension artérielle, BPCO</p> <p>Métaboliques : carences en vitamine D, B12, acide folique</p> <p>Neurologiques : maladie de Parkinson, sclérose en plaque, maladies neurodégénératives</p> <p>Néoplasiques : pancréas, poumon ...</p> <p>Douleurs chroniques</p>
Facteurs psychologiques	<p>Évènements de vie négatifs</p> <p>Dysfonctionnement sphère professionnelle</p> <p>Dysfonctionnement sphère familiale</p>
Facteurs pharmacologiques	<p>Interactions médicamenteuses : antiépileptiques, oestroprogestatifs, antidépresseurs, antihypertenseurs ...</p> <p>Traitements dépressogènes : β-bloquants, interférons, corticoïdes ...</p>

* Malgré leurs limites méthodologiques, les études disponibles à propos des troubles de la personnalité permettent d'estimer la fréquence de ces troubles chez les patients présentant un

épisode dépressif caractérisé à 20 à 50 % chez ceux hospitalisés et 50 à 85 % chez ceux pris en charge en ambulatoire. L'existence d'une pathologie de la personnalité altère le pronostic et la réactivité thérapeutique du trouble thymique (47).

Les deux troubles de la personnalité les plus fréquents sont les troubles de la personnalité histrionique et borderline, la fréquence des autres troubles de la personnalité étant moins précisément connue en raison de la grande variabilité des résultats (personnalités évitantes, dépendantes, obsessionnelle-compulsive, antisociale, passive-agressive), soit plus faibles (personnalités paranoïaques, schizoïde, schizotypique ou narcissique) (48).

Ainsi, les troubles du cluster B (personnalités antisociale, borderline, histrionique, narcissique) sont les plus fréquents, les troubles du cluster A (personnalités paranoïaques, schizoïde, schizotypique) constituent un groupe hétérogène et les troubles du cluster C (personnalités évitantes, dépendantes, obsessionnelles) ont une prévalence très variable d'une étude à l'autre (49).

Un certain nombre d'études suggèrent que les patients avec une dépression résistante présentent un score plus élevé d'évitement du danger, et un score de détermination plus bas, et dans une moindre mesure, un score de coopération plus bas, mesurés d'après l'Inventaire du Tempérament et du Caractère (TCI) de l'approche dimensionnelle du modèle de personnalité de Cloninger. Aussi, un score bas de coopération serait un facteur de risque de dépression résistante au traitement (50).

Une autre étude s'est intéressée à l'approche du modèle « OCEAN » (Ouverture, Conscienciosité, Extraversion, Agréabilité, Neuroticisme) ou « Big Five » de Goldberg, en administrant l'inventaire de la personnalité du modèle à cinq facteurs de Costa et McCrae, Inventaire de la personnalité NEO - Révisé (NEO-PI-R (Revised - Névrosisme, Extraversion, Openness - Personality Inventory)) aux patients avec un trouble dépressif caractérisé résistant au traitement antidépresseur et aux patients ayant un trouble dépressif en rémission. Un score élevé de névrosisme, ou des scores bas d'extraversion, de conscienciosité et d'ouverture à l'expérience, étaient plus fréquemment trouvés dans le groupe résistant au traitement (51).

2.3. Évolution des épisodes de dépression résistante

2.3.1. Devenir des sujets souffrant de dépression résistante

Même si les données longitudinales suggèrent la possibilité d'une rémission spontanée pour plus de 30 % des cas au-delà de 5 ans, 12 % des sujets ayant un épisode dépressif caractérisé ne sont toujours pas en rémission au bout de 5 ans (40). Les taux de réponse à un an et deux ans seraient respectivement de 11,6 % et 18,4 %, et le taux de rémission de 3,6 % et 7,8 % respectivement (52).

On constate également des taux de rechute plus importants quand plusieurs traitements antidépresseurs ont été tentés, même chez les sujets présentant une rémission symptomatique (45), ce qui peut témoigner d'épisodes dépressifs caractérisés plus sévères ou ayant développé une résistance au traitement.

Le risque serait plus élevé parmi les femmes et les sujets âgés de moins de 65 ans (53). Enfin, la dépression résistante serait associée à un retentissement psycho-social plus important (52).

2.3.2. Cas de la dépression chronique

Il existe un chevauchement entre dépression résistante et dépression chronique, définie par l'échec à obtenir ou maintenir une rémission complète sur une durée de 24 mois (54), qu'il y ait ou non prescription d'antidépresseur. De plus, la chronicité serait un critère de gravité de dépression résistante (55). Les études naturalistes suggèrent que 7 à 12 % des sujets déprimés suivis de manière prospective évolueront vers la chronicité (40). Or, un quart des sujets atteints de dépression chronique ne répondraient pas au traitement antidépresseur (54).

De plus, la dépression chronique est souvent associée à des comorbidités psychiatriques, en particulier les troubles anxieux, l'abus de substances et les troubles de la personnalité, qui influent sur la réponse au traitement (56).

Malgré l'idée communément admise que la dépression chronique est le plus souvent de mauvais pronostic et résistante au traitement, il s'avère cependant qu'elle peut se traiter, à condition d'employer les moyens adéquats en termes de pharmacothérapie et psychothérapies (55).

2.4. Conduite à tenir devant une dépression résistante

Face à une dépression étiquetée comme résistante, certaines démarches apparaissent comme primordiales (57,58):

- Premièrement, le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé doit être confirmé. Le clinicien doit s'assurer de ne pas être face à une dépression « pseudo-résistante » (15), c'est-à-dire face à une situation où la résistance au traitement n'est pas évoquée dans un contexte précis s'accompagnant d'un faisceau d'arguments solides. Il recherchera alors la présence d'une comorbidité somatique ou psychiatrique pouvant être la cause de cette résistance ou au moins y contribuer, et recherchera la présence d'éléments en faveur d'un trouble bipolaire, un des principaux diagnostics différentiels de la dépression résistante. Cette recherche pouvant alors aboutir à une remise en cause du diagnostic d'épisode dépressif caractérisé.
- Deuxièmement, il est primordial de déterminer avec précision les traitements reçus au cours de l'épisode en cours : type de molécule et classe pharmacologique (incluant les stratégies de potentialisation), posologie maximale, durée de traitement, mesure des taux plasmatiques (si ceux-ci sont disponibles) et observance.

Sous-utilisé en France, le dosage plasmatique des psychotropes peut s'avérer un outil précieux pour mieux appréhender les causes qui peuvent être source d'erreur dans la prise en charge des dépressions résistantes, en permettant d'apprécier les problèmes d'observance de façon complémentaire à l'interrogatoire, de dépister les variations de certains paramètres pharmacocinétiques liés à des profils de métaboliseurs particuliers (lents, rapides et ultra rapides), voire pour certains traitements, comme la venlafaxine ou les tricycliques, de guider au mieux la posologie efficace sur la base de fenêtres thérapeutiques précises, aujourd'hui disponible.

Sur le plan pharmacologique, des études ont montré que de nombreux cas de réponse partielle ou d'absence de réponse étaient en lien avec des taux plasmatiques de l'antidépresseur et de ses métabolites actifs. Or, il existe des variables individuelles qui peuvent entrer en considération pour expliquer ces résultats biologiques et qui se traduisent par l'existence de métaboliseurs rapides (ou ultrarapides) et lents (ces derniers pouvant plus facilement arrêter le traitement pur des raisons de tolérance) (59). Ces éléments, liés au métabolisme des médicaments qui est modulé par les cytochromes

P450, peuvent être reliés directement à la notion de résistance au traitement. Mais dans de nombreux cas, c'est un facteur indirect qui entre en jeu via un problème d'induction enzymatique (ou inhibition enzymatique) : c'est donc une forme de pseudo-résistance puisqu'en l'absence de cette molécule inductrice, on peut supposer que le résultat serait différent.

- Certaines formes d'épisode dépressif peuvent être à l'origine d'erreur potentielle dans la prise en charge des dépressions résistantes. On recherchera principalement : un trouble affectif bipolaire méconnu, un épisode dépressif caractérisé avec caractéristique psychotique, une dépression avec caractéristique mélancolique méconnue (60).

Les autres causes pouvant être à l'origine d'erreur sont : une dépression secondaire avec une étiologie organique ou pharmaco-induite ainsi qu'une comorbidité psychiatrique (60).

- Enfin, il est nécessaire de rechercher de façon systématique une mauvaise observance qui attendrait 20 à 50 % des personnes traitées par antidépresseur, pouvant être une cause de résistance au traitement. Du fait des difficultés à mesurer précisément ce phénomène, ce chiffre pourrait probablement être sous-estimé. Certains outils psychométriques, comme la Medication Adherence Rating Scale, peuvent permettre de l'évaluer, bien qu'aucun n'en assure une représentation complète et exacte.

2.5. Démarche thérapeutique

2.5.1. Traitement pharmacologique

En cas de réponse partielle ou d'absence de réponse au traitement antidépresseur et après avoir maximisé la posologie, plusieurs options sont possibles : changer de molécule, une potentialisation de l'antidépresseur par une autre molécule, association de deux antidépresseurs, utilisation d'une technique non pharmacologique type électro convulsivothérapie (ECT) par exemple (61–63).

Concernant le choix de la monothérapie de première ligne, il n'a pas été démontré de différence d'activité statistiquement significative entre les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de

la Sérotonine), les IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) et les imipraminiques chez les patients pris en charge en ambulatoire.

Le risque d'un arrêt de traitement toutes causes confondues du fait d'effets indésirables est plus faible sous ISRS et IRSNA que sous imipraminiques, de manière statistiquement significative. Les ISRS et IRSNA sont considérés comme mieux tolérés, notamment à long terme et constituent, avec les autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO (Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase), les molécules de choix en monothérapie de première intention (64).

- **Stratégie de substitution**

Les techniques de substitution peuvent être utilisées au sein d'une même classe pharmacologique ou parmi des classes différentes. Cette approche est une alternative couramment employée en cas d'inefficacité d'une molécule.

Les antidépresseurs sérotoninergiques, bien qu'ayant une efficacité similaire, ne sont pas interchangeables (65). En effet, dans l'étude STAR*D de 2006, le taux de rémission chez les non-répondeurs au citalopram ayant participé à la deuxième phase de l'étude n'était pas statistiquement différent si on effectuait un changement pour un autre ISRS (sertraline), un IRSNa (venlafaxine) ou le bupropion (66). Cependant, le changement d'antidépresseur pour une molécule appartenant à une autre classe est plus répandu (67). Le changement interclasse est basé sur l'idée qu'en changeant de mécanisme d'action on améliore l'efficacité (68). La stratégie la plus couramment employée est le passage d'une molécule sélective sérotoninergique à une autre ayant une action double sérotoninergique et noradrénergique (67).

- **Stratégie de combinaison : la bithérapie antidépressive**

Une autre alternative est l'association de deux antidépresseurs de classe pharmacologique différente mais de mécanisme d'action pharmacologique complémentaire, afin d'augmenter l'efficacité antidépressive, mais au prix d'une augmentation du risque d'effets indésirables et de mauvaise observance ainsi que du coût. Ainsi, l'association médicamenteuse offrant le meilleur rapport bénéfice risque semble être : ISRS ou IRSNa avec mirtazapine ou miansérine (68,69). Les IMAO ne sont pas recommandés en association du fait du risque important d'interactions médicamenteuses et les bithérapies imipraminiques tricycliques avec ISRS apparaissent à risque de mauvaise tolérance (70).

- **Stratégie de potentialisation**

La potentialisation consiste en l'addition au traitement antidépresseur déjà prescrit d'une molécule de classe pharmacologique différente, afin d'améliorer l'efficacité de celui-ci, le rationnel théorique étant d'utiliser une molécule agissant sur des neurotransmetteurs différents (68).

Les agents potentialisateurs reconnus comme efficaces dans la prise en charge des dépressions résistantes sont les sels de lithium et les hormones thyroïdiennes telles que la triiodothyronine (T3). Il est ainsi possible d'adjoindre des sels de lithium ou de la T3 à un ISRS, un tricyclique ou un IMAO (61). L'efficacité par les sels de lithium nécessite une lithémie supérieure à 0,5 mEq/L (71). Le taux de réponse de l'addition de lithium à un tricyclique est de 50 à 60 % (68). Les données de la littérature sont en faveur d'une meilleure efficacité de l'hormone T3 (triiodothyronine) par rapport à la T4 (thyroxine), en raison de sa meilleure tolérance (72), et la dose quotidienne recommandée est de 25 µg (à augmenter à 50 µg en cas d'absence d'amélioration après une semaine de traitement). La potentialisation par la triiodothyronine s'accompagne de taux de réponse compris entre 25 et 60 % (61). Cependant, les résultats de la troisième phase de l'étude STAR*D ont montré que la potentialisation avec le lithium ou la triiodothyronine n'apportait qu'un gain modeste dans la rémission (13.7 %).

Les agents les plus utilisés en pratique courante dans cette indication sont les antipsychotiques atypiques possédant une activité anti 5-HT_{2A}, avec des posologies moins élevées que dans la schizophrénie (68). L'ariprazole, la quétiapine et la rispéridone semblent être plus efficaces que l'olanzapine. L'utilisation de traitement anticonvulsivant dans la dépression résistante est controversée avec des résultats contradictoires en fonction des études. La lamotrigine et les dérivés de l'acide valproïque pourraient être efficaces dans certaines indications (dépression sévère pour la lamotrigine, dépression mixte pour les dérivés de l'acide valproïque).

Au total, dans l'étude STAR*D, un tiers des sujets n'ayant pas répondu à un ISRS obtiennent une rémission grâce à une stratégie d'augmentation et un quart en changeant d'antidépresseur (45).

2.5.2. Traitement non pharmacologique

- L'ECT a depuis longtemps montré son efficacité dans la prise en charge des troubles dépressifs (73). Il s'agit du plus ancien traitement par stimulation cérébrale. Elle est indiquée en cas de dépression aiguë sévère ou de résistance au traitement médicamenteux et psychothérapeutique (74). Son taux de réponse chez les sujets résistants serait compris entre 50 % et 70 %.

L'ECT est le traitement le mieux étudié et le plus efficace pour les sujets atteints d'une dépression résistante aux antidépresseurs, les méta-analyses réalisées au cours des vingt dernières années étant toujours largement en faveur de l'ECT comparativement aux antidépresseurs de toutes classes (75). En effet, ne voir l'ECT que comme un traitement de dernière ligne (notamment à cause de la stigmatisation de cette technique et des risques liés à l'anesthésie) est une erreur dans la prise en charge des patients résistants. Les taux de réponse à l'ECT chez les sujets résistants (50 %) sont plus faibles comparés à ceux des sujets non- résistants (86 %) (76). La résistance aux traitements psychotropes avant l'ECT est aussi un facteur prédictif de rechute après ECT (77).

D'autres techniques peuvent être utilisées, avec des résultats variables selon les études :

- La stimulation du nerf vague (SNV) dans la dépression résistante est basée sur la découverte d'une amélioration de l'humeur de sujets atteints d'épilepsie partielle résistante et traités par SNV. Elle est devenue, depuis le début des années 2000, un traitement de la dépression. Son principe consiste en une stimulation électrique chronique du nerf vague gauche. Elle est recommandée par l'APA dans les dépressions résistantes après échec de quatre stratégies thérapeutiques dont l'ECT (78). Dans les autres recommandations nationales ou internationales, le nombre d'échec thérapeutique requis n'est pas spécifié.

Cependant cette technique est peu utilisée en clinique en raison du manque d'études en double aveugle et de son coût (79). Elle a toutefois été validée aux États-Unis en 2005 dans l'indication de la dépression résistante.

- La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive ou *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS), développée initialement pour la recherche, aurait un effet bénéfique chez certains sujets résistants en agissant sur le cortex préfrontal dorsolatéral,

lui-même connecté à d'autres aires cérébrales impliquées dans la dépression, telles que le cortex cingulaire antérieur. D'abord deux études de forte puissance et d'une bonne qualité méthodologique ont démontré l'efficacité de ce traitement chez des sujets présentant une dépression n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur (80,81). La FDA (*Food and Drug Administration*) s'est appuyée sur les résultats de ces deux études pour donner son accord, en 2009, pour l'indication de la rTMS dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé en cas d'échec d'au moins un traitement médicamenteux antidépresseur (82). En France, la rTMS est indiquée comme alternative thérapeutique en troisième ou quatrième ligne de traitement, avant l'ECT. Une méta-analyse de 2014, incluant 29 études comparant l'efficacité de la stimulation haute fréquence du cortex préfrontal gauche contre placebo, retrouvait 29 % de taux de réponse et 19 % de taux de rémission dans le groupe rTMS contre, respectivement, 10% et 5 % dans le groupe placebo (83). Une deuxième méta-analyse s'intéressant à l'efficacité de la stimulation basse fréquence du cortex pré-frontal droit et reprenant 8 essais contrôlés (contre placebo) montrait un taux de réponse de 38 % chez les sujets ayant reçu le traitement actif contre 15% chez les sujets du groupe placebo (84). Enfin, une troisième méta-analyse, reprenant 18 essais comparant les rTMS au placebo, dans le traitement de la dépression résistante, entre 1980 et 2013, retrouvait un taux de réponse de 29 % (sur 643 sujets) et un taux de rémission de 30 % (sur 332 sujets) (85).

Une revue de la littérature de 2014 (82), ne retrouvait que deux études comparant l'efficacité des rTMS aux antidépresseurs (86,87). La première comparait la stimulation gauche à haute fréquence à la fluoxétine (ISRS) et la deuxième la stimulation droite à basse fréquence et la venlafaxine (IRSN), les deux études ne retrouvaient pas de différence significative.

- La stimulation transcranienne à courant continu ou *transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS). Elle consiste à délivrer un courant continu de faible intensité (1 à 2 milliampères) par des électrodes recouvertes d'une éponge humidifiée et placées sur le scalp du sujet.
- La stimulation cérébrale profonde : cette technique est déjà utilisée dans certaines formes graves de maladie de Parkinson et de TOC. Elle ne s'adresse qu'aux formes très résistantes du trouble dépressif. Différentes régions appartenant au réseau des projections monoaminergiques issues du tronc cérébral ont été testées, notamment la

partie subgéniale du cortex cingulaire antérieur et la partie ventro-médiane du striatum incluant la tête du noyau caudé et le noyau accumbens (88). Cependant, il s'agissait d'études ouvertes portant sur un nombre limité de sujets rigoureusement sélectionnés et les résultats apparaissent modestes en regard des effets indésirables potentiellement graves.

- D'autres techniques ont été développées, telles que la luminothérapie et la privation partielle de sommeil, sans que leur efficacité ait pu être démontrée dans cette indication (44).

2.5.3. Thérapies psychologiques

Une grande variété de techniques psychothérapeutiques structurées peuvent être utilisées dans la dépression, telles que la thérapie cognitive et comportementale (TCC), la psychothérapie interpersonnelle (TIP), la thérapie de résolution de problèmes, la psychothérapie analytique, les groupes de psychoéducation ou la thérapie systémique (34). Les psychothérapies focalisées plus spécifiquement sur la dépression, comme la TCC et la TIP, prolongées au moins 8 à 16 semaines, sont plus efficaces que la liste d'attente ou un groupe de soutien. Elles entraînent des taux de réponse similaires à ceux obtenus par les antidépresseurs dans les essais cliniques randomisés et améliorent la probabilité de rémission de sujets traités par antidépresseurs, ceci sans supériorité d'une thérapie par rapport à l'autre (89,90).

2.5.4. Retour ... vers le futur

D'autres molécules sont actuellement développées dans l'indication de la dépression résistante.

La kétamine, un antagoniste du récepteur au glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) permettrait l'obtention d'une réponse rapide, dans les 2 heures suivant l'injection intraveineuse et persistant pendant une semaine (91–93). La kétamine a des effets antidépresseurs rapides mais il existe aujourd'hui une compréhension limitée du temps d'effet de la kétamine au-delà d'une seule perfusion. Un rapport comprenant 10 participants avec une dépression majeure résistante au traitement a révélé que six infusions de kétamine ont entraîné un effet antidépresseur soutenu. Bien que les études cliniques pilotes soient prometteuses, un certain

nombre de questions critiques restent sans réponse. Ils concernent l'utilisation sûre et efficace de la kétamine chez les patients souffrant de troubles de l'humeur concernant les doses optimales, les modalités d'administration pour un maintien aigu et à long terme de l'effet, et les biomarqueurs associés à la réponse / non-réponse. Des études ont montré que la kétamine est associée à un effet antidépresseur de la dépression résistante aux traitements (94–96). De futurs essais contrôlés seront nécessaires pour identifier les stratégies permettant de maintenir un effet antidépresseur sur les patients bénéficiant de cures de kétamine.

Il existe également des études menées sur d'autres agents glutamatergiques : le Riluzole (neuroprotecteur) utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique, les autres antagonistes NMDA (Amantadine, Mémantine, Lanicémine). De même, la scopolamine intraveineuse, un agent anticholinergique impliqué dans la régulation du récepteur NMDA, aurait également une action antidépressive rapide, dans les 3 à 5 jours suivant la perfusion, majorée si l'on poursuit le traitement et persistant jusqu'à 12 à 16 jours après l'arrêt (97).

Au total, la plupart des stratégies thérapeutiques établies sont élaborées après l'échec d'un premier traitement antidépresseur. Il n'existe pas d'algorithme précis guidant le clinicien face à une résistance à au moins deux traitements antidépresseurs, mais des éléments de réponse sont apportés par les résultats de l'étude STAR*D.

La stratégie de prise en charge recommandée pour une dépression résistante est de la diagnostiquer précocement, de la traiter efficacement, en étant particulièrement vigilant à la persistance de symptômes résiduels (39) et en poursuivant par un traitement de consolidation durant au moins six mois après l'obtention de la rémission ou au moins deux ans en cas de risque de rechute. Ces recommandations sont cependant peu précises et reflètent le bon sens clinique. Elles justifient donc le développement de méthodes d'évaluation plus performantes afin d'améliorer la prise en charge des sujets résistants.

3. LA TOXINE BOTULIQUE

3.1. Qu'est-ce que la toxine botulique ?

La toxine botulique est une protéine synthétisée par la bactérie anaérobie *Clostridium botulinum*, qui est la neurotoxine la plus puissante connue à l'heure actuelle (98).

Il en existe sept sérotypes distincts, notés de A à G (A, B, C, D, E, F et G) (99). Actuellement, seuls les deux sérotypes A et B sont utilisés en thérapeutique (essentiellement la toxine botulique de type A). La toxine botulique de type A est commercialisée par trois compagnies pharmaceutiques : OnaBotulinum Toxin A (OnaA) (Botox®), IncoBotulinum Toxin A, AboBotulinum Toxin A (100). La toxine botulique de type B est de moins en moins utilisée en raison de ses effets secondaires (douleur à l'injection et effets végétatifs importants).

La toxine botulique est une métalloprotéase qui induit un blocage soutenu mais de durée limitée de la libération du neurotransmetteur à partir des terminaisons nerveuses périphériques. Elle entraîne ainsi une paralysie des muscles striés dans lesquels elle est injectée (101).

L'OnaA est un des différents sérotypes de la toxine botulique, et a été le premier sérotype à être approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux pour le traitement des rides du lion. En effet, le traitement des rides dues au froncement des sourcils de la région glabellaire, à des fins esthétiques, est une indication approuvée pour l'OnaA et constitue l'indication la plus fréquente en médecine esthétique (102), avec plusieurs millions d'injections par an de toxine botulique pour le traitement des rides du lion. Mais c'est avant tout un traitement utilisé depuis plus de 30 ans dans diverses affections neurologiques ou autres, caractérisées par une hypertonie musculaire localisée : dystonie, spasticité, spasmes faciaux, hypertonie du *détrusor* ...

3.2. Histoire de la toxine botulique

La toxine botulique est l'agent du botulisme. Cette maladie redoutable engendre une paralysie flasque des quatre membres (103) et peut être fatale en l'absence de réanimation efficace. La toxine botulique a d'ailleurs été développée initialement à des fins militaires dans des laboratoires des armées américaine et anglaise.

C'est Kerner, en 1820, qui décrit pour la première fois le tableau clinique de cette affection, et qui le premier a spéculé que de petites doses de toxine pourraient être utilisées en thérapeutique pour affaiblir certains muscles. Cette idée prémonitoire a été reprise dans les années 1970 par un ophtalmologue américain, le Docteur Alan Scott. Si l'ingestion massive de toxine botulique pouvait engendrer une paralysie généralisée, l'injection de doses très faibles dans un muscle hypertonique pourrait en diminuer l'hypertonie. Le Docteur Scott a eu l'intuition que l'injection de doses infimes de toxine botulique dans un muscle oculomoteur hypertonique pourrait corriger certains strabismes de l'enfant. Au-delà de l'intuition, il a eu le courage de l'expérimenter d'abord chez l'animal puis chez l'homme. C'est ainsi qu'il a été le premier à démontrer l'action décontractante musculaire locale de la toxine après injection d'un muscle. Cela illustre les qualités majeures d'un médecin : l'intuition, la curiosité et le courage. Sans qu'il ait pu en tirer le moindre bénéfice financier, cette idée a été reprise très rapidement par les neurologues travaillant sur la prise en charge des mouvements anormaux, qu'il s'agisse de blépharospasme, d'hémispasme facial (104) ou de dystonie cervicale.

3.3. Structure de la toxine botulique

La toxine comprend deux sous-unités asymétriques (figure 1) :

- une chaîne lourde constituée d'environ 800 acides aminés de 100 kilodaltons environ
- une chaîne légère d'environ 50 kilodaltons

Ces deux chaînes sont reliées entre elles par un pont disulfure (105). La chaîne lourde est responsable de la spécificité de chaque sérotype et la chaîne légère est responsable de l'action pharmacologique proprement dite de la toxine.

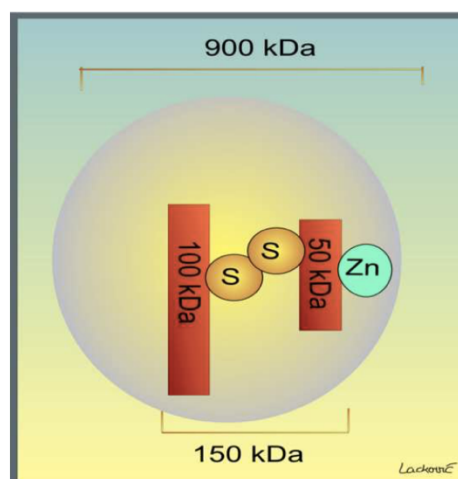


Figure 1 : Structure de la toxine botulique

3.4. Mécanisme d'action moléculaire

3.4.1. Action au niveau des terminaisons nerveuses périphériques

La toxine botulique est un inhibiteur non sélectif de l'exocytose par le biais du clivage du complexe protéique SNARE (*Soluble N-éthymaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*). Ce complexe formé de plusieurs protéines : la SNAP-25 (*Synaptosomal-Associated Protein 25*) et la syntaxine, deux protéines situées sur la membrane présynaptique, et la synaptobrevine ou VAMP (*Vesicular Associated Membrane Protein*), enchâssée dans la membrane vésiculaire) (106). L'intégrité du complexe SNARE est indispensable à la fusion et à l'amarrage de la vésicule d'exocytose à la membrane synaptique, sans lesquels le phénomène d'exocytose est impossible.

La protéine cible du complexe SNARE varie selon le sérotype. La toxine botulique de type A agit sur la protéine SNAP-25 (107). Quelle que soit la protéine clivée, cela inactive le complexe SNARE et permet ainsi d'inhiber le phénomène d'exocytose (figure 2) (108).

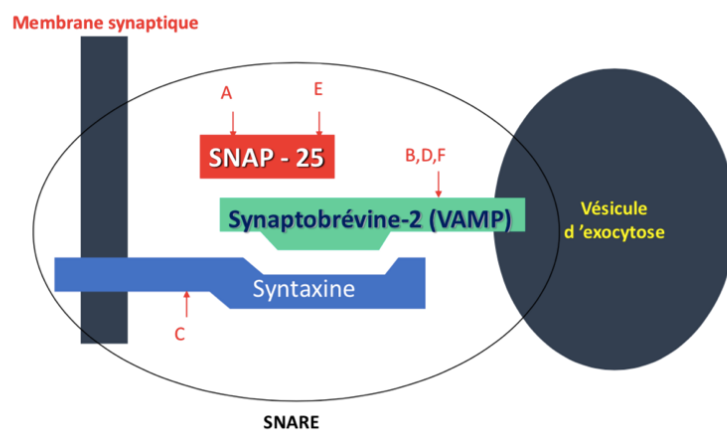


Figure 2 : La toxine botulique inhibitrice de l'exocytose (108)

Ce mode d'action a été mis en évidence dans les années 40 concernant l'exocytose de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire (108). Injectée dans un muscle, la toxine se fixe sur le complexe SNARE, ce qui inhibe l'exocytose de l'acétylcholine et donc la contraction du muscle. La toxine entraîne une relaxation du muscle injecté, s'accompagnant d'une atrophie du muscle. Cette propriété est utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement de contractures

musculaires localisées telles que la spasticité et les dystonies focales (109) (blépharospasme (110), torticolis spasmodique (111)...).

Par la suite, il a été montré que le complexe SNARE était ubiquitaire, régissant la très grande majorité des phénomènes exocytotiques dans l'organisme. Ainsi, ce complexe n'est pas spécifique d'un organe. La toxine botulique est capable d'inhiber l'exocytose de l'acétylcholine ailleurs qu'à la jonction neuromusculaire. Elle l'inhibe par exemple au niveau des terminaisons nerveuses sudoripares libres de la peau (expliquant son utilisation dans le traitement de l'hyperhidrose), des terminaisons lacrymales ou salivaires (la toxine botulique est couramment utilisée pour le traitement de l'hypersialorrhée dans des pathologies neurologiques comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Parkinson). La toxine botulique n'est pas non plus spécifique de l'acétylcholine, elle est de plus en plus utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques et des migraines chroniques (112,113) puisqu'on a montré depuis une dizaine d'années qu'elle est capable d'inhiber l'exocytose de nombreux neurotransmetteurs et de substances algogènes tels que la substance P, le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), le glutamate, etc, ainsi que la translocation de TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloide 1*), récepteur multimodal de la douleur (114). La toxine botulique peut donc être vue comme un inhibiteur non sélectif de l'exocytose des neurotransmetteurs (115).

L'action de la toxine botulique sur un muscle ne se limite pas à une action sur les fibres extrafusales mais intéresse également les fibres intrafusales contenues dans les fuseaux musculaires. Le fuseau musculaire est une structure composée de fibres musculaires particulières, dites intrafusales, tendues d'un tendon à l'autre du muscle, contenues dans une capsule de tissu conjonctif, et dont le rôle est de transmettre au système nerveux central des informations concernant la tension du muscle (figure 3). Il a été démontré que la toxine botulique induisait, au-delà de l'atrophie des fibres musculaires extrafusales, une atrophie des fibres intrafusales (116,117), ce qui modifie profondément le message proprioceptif envoyé par le muscle au système nerveux central.

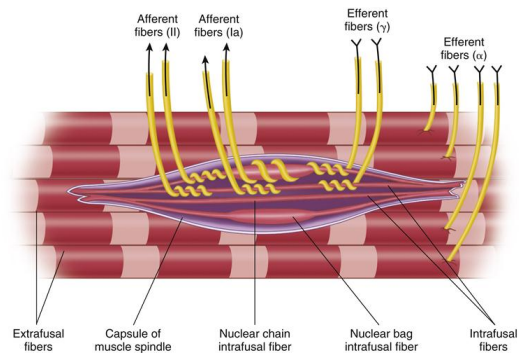


Figure 3 : Schéma d'un fuseau musculaire

3.4.2. Action centrale de la toxine. Directe ou indirecte ?

Tous les effets de la neurotoxine de type A ne peuvent être expliqués par une action sur les terminaisons nerveuses périphériques. L'existence d'une action centrale de la toxine est débattue depuis le début de l'utilisation de la toxine botulique, et particulièrement depuis une dizaine d'années. Il a été démontré que la toxine botulique pouvait être transportée de manière rétrograde vers la moelle épinière et même sauter des synapses (103,118–121). Toutefois, il est probable que la quantité de toxine transportée vers le système nerveux central soit minime. Cela ne veut pas dire que la toxine botulique n'a aucune action centrale mais il est plus vraisemblable que celle-ci s'exerce à travers des changements plastiques au niveau du cerveau. Le cerveau est un organe très plastique, en constant changement. Par exemple, il se modifie évidemment au cours du développement d'un enfant et permet ainsi des adaptations aux changements environnementaux. La plasticité du cerveau est un phénomène bien connu permettant de récupérer au moins partiellement dans les suites d'une lésion cérébrale comme un accident vasculaire cérébral. La plasticité cérébrale secondaire à des injections de toxine botulique a été particulièrement étudiée chez les patients traités par toxine pour dystonie cervicale (122), à partir d'IRM fonctionnelles. Les études montrent que la toxine botulique réduit la représentation corticale des muscles injectés, du fait de la diminution des inputs afférents provenant de ses muscles (123). Il n'y a pas dans la littérature d'étude d'IRM fonctionnelle dans les indications douleur de la toxine, mais l'existence d'une plasticité cérébrale est probable.

3.5. Mécanisme d'action cellulaire

- Pour que la toxine botulique puisse exercer son activité moléculaire, l'étape indispensable est la fixation de la chaîne lourde de la toxine botulique sur la membrane synaptique du neurone (figure 4). La chaîne lourde va se fixer sélectivement et de façon irréversible sur des récepteurs spécifiques, SV2 pour la toxine botulique de type A (figure 5) (124). Il a été démontré que plus la synapse ou la terminaison nerveuse était excitée, plus le récepteur SV2 était exposé, et plus la toxine botulique était captée par la terminaison nerveuse. Cela a une importance clinique, dans le sens où la toxine se fixera préférentiellement sur des terminaisons hyper excitées, par exemple sur les jonctions neuromusculaires les plus actives.

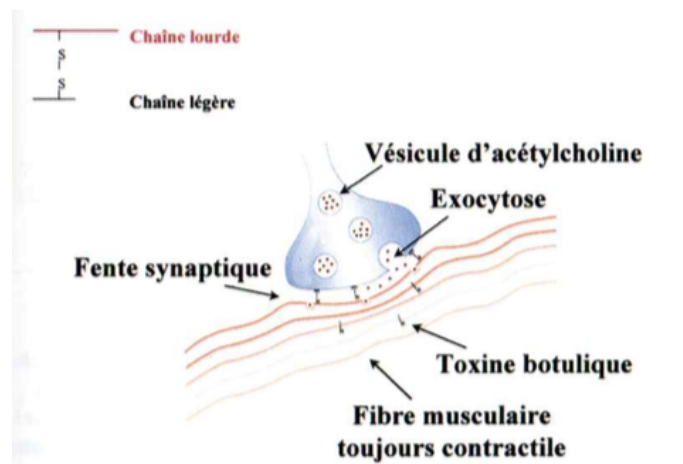


Figure 4 : Liaison de la toxine botulique à son récepteur membranaire (108)

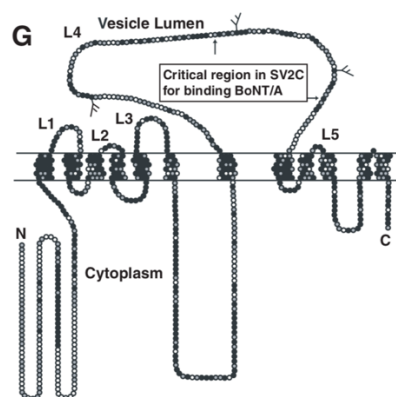


Figure 5 : Récepteur SV2 spécifique de la toxine botulique A

- Après la fixation de la toxine, la deuxième étape importante est l'internalisation par endocytose. La toxine se trouve alors encapsulée dans un endosome qui migre dans le cytoplasme du neurone.
- La troisième étape est la libération de la toxine à partir de l'endosome de la chaîne légère, qui va alors pouvoir exercer son activité moléculaire sur le complexe SNARE.

3.6. Réversibilité de l'action de la toxine botulique

La toxine botulique est un médicament ancien, utilisée depuis plus de 30 ans, dont on connaît parfaitement le mode d'action et les particularités essentielles :

Elle est captée de façon très rapide, en moins de 24 heures, par les terminaisons nerveuses du muscle ou la synapse. Le passage systémique de la toxine botulique est donc de ce fait extrêmement limité, expliquant l'absence d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires systémiques, en tout cas pour les doses utilisées dans les injections faciales. Il n'existe en particulier pas d'interaction avec les traitements antidépresseurs, y compris anticholinergiques. Aussitôt captée, la protéine est clivée en deux sous-unités dont une seule est active et est rapidement dégradée après fixation sur le complexe SNARE. La toxine botulique en tant que molécule disparaît donc rapidement, mais son effet biologique persiste pendant un temps variable, ce qui explique le caractère limité dans le temps de ses effets thérapeutiques comme de ses effets secondaires. La raison pour laquelle la durée d'action est variable (de quelques semaines à quelques mois, selon les indications) est encore largement mal connue.

La fixation au neurone est comme nous l'avons dit auparavant irréversible mais la terminaison intoxiquée par la toxine va dégénérer avec ultérieurement la repousse d'un nouveau bouton synaptique parfaitement fonctionnel.

Des études biopsiques ont mis en évidence que cette repousse axonale, appelée « sprouting », commençait au bout de quelques jours et qu'une synapse injectée par de la toxine redevenait au bout de quelques semaines à mois une synapse morphologiquement et fonctionnellement indistinguable d'une synapse qui n'aurait jamais été traitée par toxine botulique (figure 6) (125).

Ce caractère entièrement réversible de l'action de la toxine botulique explique que des patients puissent être injectés régulièrement tous les trois à quatre mois pendant des dizaines d'années, sans effet à long terme.

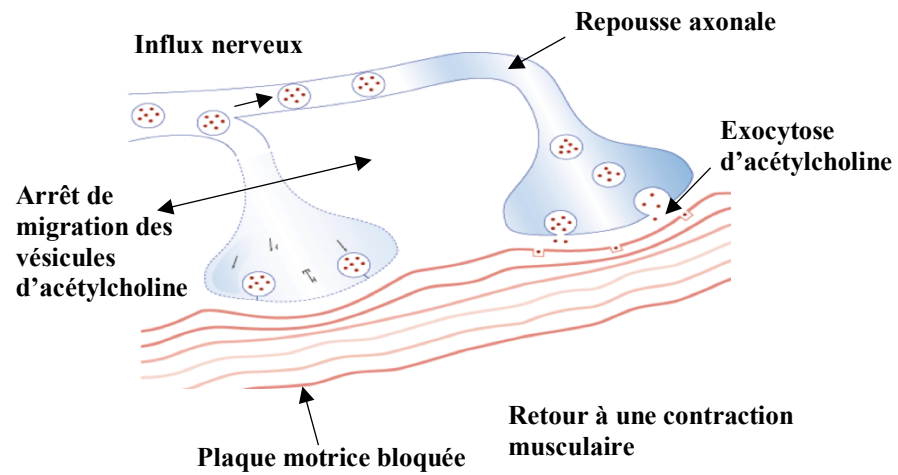


Figure 6 : Schéma de la repousse axonale (108)

4. TOXINE BOTULIQUE ET DEPRESSION

4.1. Historique et état actuel des connaissances : démonstration de l'efficacité de la toxine botulique

La dépression comporte un certain nombre de symptômes significatifs tels que la tristesse de l'humeur, la perte d'énergie, les idéations suicidaires, la diminution de la concentration, la perturbation du sommeil, l'irritabilité, l'anxiété, le ralentissement psychomoteur et l'angoisse. Diverses expressions faciales de tristesse, telles que le fait de froncer les sourcils, peuvent aussi être facilement reconnues chez les patients souffrant de dépression. Des muscles importants sont impliqués dans le développement de telles émotions négatives chez des patients déprimés, en particulier les muscles de la région glabellaire du visage servant à froncer les sourcils : les muscles *corrugator* (ou sourciliers), muscles pairs situés au-dessus de l'extrémité interne du sourcil, servant à froncer les sourcils, et le muscle *procerus* (ou pyramidal du nez), muscle impair, médian, situé entre les sourcils, responsable de l'abaissement de l'angle interne des sourcils et contribuant à leur froncement (figure 7).

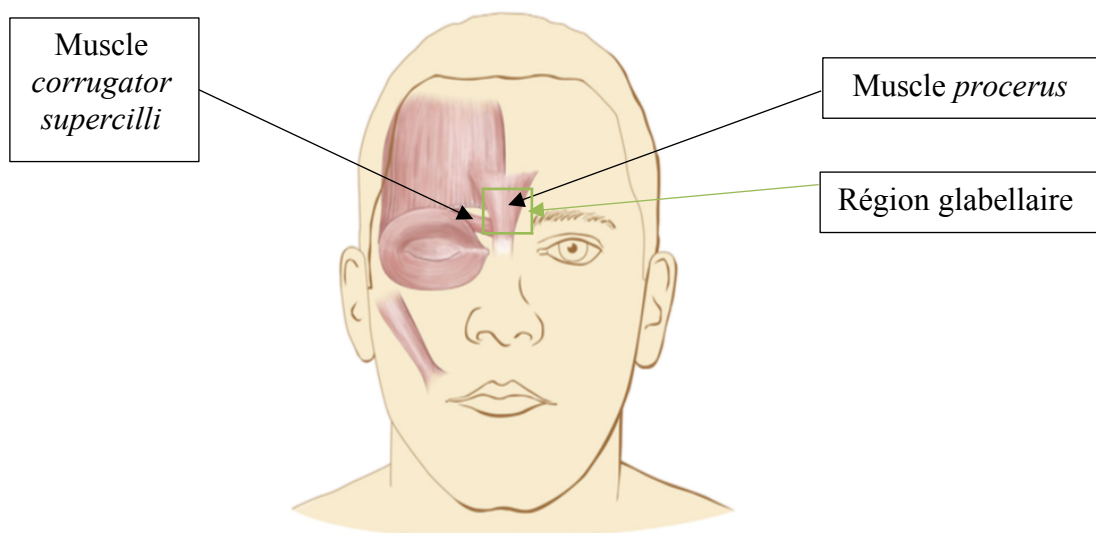


Figure 7 : Muscles *corrugator* et *procerus* de la région glabellaire (108)

En 2006, les médecins esthétiques Finzi et Wasserman ont rapporté leur expérience avec dix patients traités par toxine pour les rides du lion. Ces derniers ont eu une amélioration significative de l'humeur. Ces résultats préliminaires ont conduit par la suite à plusieurs études

contrôlées, et à émettre des hypothèses pour essayer d'expliquer cet effet. C'est d'ailleurs le même type d'observation qui a conduit dans les années 2000 à envisager l'efficacité de la toxine botulique dans la migraine. Cette indication est maintenant admise dans de nombreux pays.

L'injection de toxine botulique dans la région glabellaire inhibe l'activité des muscles *corrugator* et *procerus* et donc les expressions faciales de froncement des sourcils, pendant environ trois mois (126). C'est cet effet qui est utilisé dans le traitement cosmétique des rides du lion.

Plusieurs études ont montré que ce traitement cosmétique en particulier peut exercer des effets psychologiques, ce qui peut contribuer à sa popularité (127–131).

Les rides glabellaires sont produites par la contraction des muscles *corrugator* qui se produit par exemple lors de l'exposition à la lumière vive, pendant la concentration et avant tout lors de l'expression des émotions négatives comme la colère, la peur ou la tristesse. Ainsi, la motivation à être traité par toxine botulique au niveau de la région glabellaire et à faire disparaître les rides d'expression faciale peut ne pas être seulement le souhait de paraître plus jeune, mais aussi celui d'avoir une expression faciale plus détendue. Il a été constaté que l'injection de toxine botulique dans la région glabellaire induisait une diminution des émotions négatives en faveur des émotions positives (127). Ainsi, ce n'est pas seulement l'expression émotionnelle qui est modifiée par la toxine, mais aussi l'expérience émotionnelle.

Le traitement de la région glabellaire avec la toxine botulique produit un changement relatif de l'expression faciale produite par la colère, la tristesse, la peur et la joie, pouvant influencer sur l'expérience émotionnelle (127,128). Les sujets ayant bénéficié de ce traitement ont rapporté une augmentation de leur bien-être émotionnel, avec plus spécifiquement une diminution de la peur et de la tristesse (129), au-delà du simple bénéfice cosmétique (130).

L'OnaA comme traitement dans la dépression offre des propriétés avantageuses. Il s'agit d'une injection en « dose unique » avec un effet qui dure plusieurs mois. Il a une excellente innocuité et une excellente tolérance, et il est déjà approuvé en tant que traitement des rides glabellaires, également appelées « rides du lion » (132–134). En prenant en compte le coût des traitements *off-label* et de la psychothérapie, le traitement par OnaA peut présenter un bon rapport coût-efficacité pour certaines populations de patients (135).

4.1.1. Étude de Finzi et Wasserman (2006), première série de cas : intérêt de la toxine botulique dans le traitement de la dépression est pour la première fois évoquée

Le dermatologue et plasticien Éric Finzi a été le premier à tester spécifiquement l'hypothèse selon laquelle des injections de toxine botulique pouvaient être efficaces dans le traitement de la dépression (136).

- **Population étudiée**

Il s'agissait d'une étude pilote réalisée en ouvert portant sur dix patients atteints de trouble dépressif qui ont été traités avec de l'OnaA au niveau de leurs rides glabellaires. Des patients âgés de 18 à 65 ans ont été recrutés. Pour être inclus, ils devaient présenter une symptomatologie dépressive depuis au moins 6 mois, chronique ou résistante au traitement, modérée à sévère.

La population étudiée comprenait dix femmes âgées de 36 à 63 ans. Neuf d'entre elles avaient une dépression unipolaire et une avait un trouble bipolaire.

- **Procédure**

Les patientes ont été traitées par injection de toxine botulique (29 unités) dans le muscle *procerus* et les muscles *corrugator supercilii* de la région glabellaire (137). L'échelle BDI-II (Inventaire de Dépression de Beck-II ou *Beck Depression Inventory-II*) a été utilisée pour évaluer l'évolution des symptômes dépressifs.

- **Résultats**

Toutes les patientes ont bien toléré le traitement par OnaA, et n'ont pas présenté d'effets secondaires notables.

Elles ont eu une amélioration de leur humeur lors de l'évaluation à deux mois. Neuf patientes étaient en rémission selon les critères du DSM-IV ou d'après leur score à l'échelle BDI-II. La dixième patiente, celle qui avait un trouble bipolaire, n'était pas en rémission mais s'était améliorée sur le plan thymique. Le score moyen à l'échelle BDI-II de l'échantillon était de 30,7 (sur 39) avant le traitement par OnaA, contre 8,1 (sur 39) après le traitement, $p < 0,005$ (test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés).

Une des patientes en rémission a présenté un changement spectaculaire dans son expression faciale au repos après le traitement par OnaA. Son faciès semblait considérablement plus heureux après que son froncement de sourcils au repos eut disparu avec l'abaissement des extrémités médianes des sourcils.

Il est intéressant de noter que chez une des patientes de l'étude, lorsque l'OnaA a été complètement éliminée de son organisme, elle a eu une rechute de sa dépression et son froncement de sourcils au repos est réapparu. Une deuxième injection d'OnaA a permis à nouveau d'obtenir la résolution des symptômes dépressifs.

Finzi et Wasserman ont été ainsi les premiers à montrer la disparition complète de l'oméga mélancolique associée à une amélioration spectaculaire de l'humeur chez un patient après traitement par toxine botulique A.

4.1.2. Premier essai contrôlé randomisé : étude de Wollmer et al. (2012)

Six ans après Finzi et Wasserman, Wollmer et al. (138) ont émis l'hypothèse que les caractéristiques faciales rencontrées dans la dépression n'étaient pas seulement un épiphénomène mais une partie intégrante de la maladie et pouvaient être ciblées dans le cadre de son traitement. Pour explorer si l'atténuation de ces caractéristiques faciales pouvait entraîner une diminution des symptômes dépressifs, ils ont mené un essai contrôlé randomisé étudiant l'injection de toxine botulique dans la région glabellaire comme traitement adjuvant du trouble dépressif caractérisé.

- **Population étudiée**

La plupart des patients étaient des femmes, avec un âge moyen d'environ 50 ans, ayant une dépression unipolaire légère à modérée, chronique ou résistante, avec un traitement psychotrope en cours stable en termes de durée et de posologie, comprenant un ou (au plus) deux antidépresseurs. Ces patients étaient capables de produire un froncement glabellaire de façon modérée à sévère. Pour être inclus, ils devaient avoir un score total à l'échelle HAM-D 17 (Échelle de dépression de Hamilton à 17 items (ou *17-item Hamilton Depression Rating Scale*)) ≥ 15 à l'inclusion. Wollmer et al. ont restreint leur étude à des patients qui avaient une ligne glabellaire verticale visible de façon modérée à sévère lors du froncement sourcilier volontaire maximal (évaluation faite selon un indice d'intensité clinique en quatre points) (139).

- **Procédure**

Trente patients ont été assignés au hasard soit dans le groupe recevant de l'Onabotulinum toxin A (n = 15) soit dans le groupe placebo recevant une solution saline (n = 15).

L'injection a été faite une fois, à la fin de la visite d'inclusion. Pour le groupe recevant le produit actif, l'OnaA a été dissoute dans une solution de NaCl à 0,9 % à une concentration de 100

unités/2,5 ml. Les femmes ont reçu 29 unités d'OnaA (7 unités dans le muscle *procerus*, 6 unités de façon bilatérale dans la partie centrale des muscles *corrugator* et 5 unités de façon bilatérale dans la partie latérale des muscles *corrugator*). Les hommes ont reçu deux unités de plus au niveau de chaque site d'injection, c'est-à-dire 39 unités au total, afin de tenir compte de leur masse musculaire plus élevée.

Les seringues préparées pour l'injection d'OnaA ou de placebo étaient visuellement identiques. Pour obtenir un double aveugle, aussi bien les évaluateurs que les sujets portaient un bonnet de chirurgien opaque, qui recouvrait la glabella et le front pendant les visites, pour dissimuler les changements cosmétiques induits par l'OnaA dans la région glabellaire. Aucun commentaire ou observation n'a été fait aux sujets sur leurs modifications cosmétiques présentes ou non.

Le critère principal de jugement était la **diminution du score de dépression à l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items (HAM-D 17) à 6 semaines de l'injection (par rapport au score initial)**. La réponse clinique, mesurée par le score à l'échelle HAM-D 17, était classée en non réponse (diminution < 25 % du score de dépression initial à l'échelle HAM-D 17), réponse partielle (diminution de 25 à 49 % du score de dépression initial à l'échelle HAM-D 17), réponse (diminution \geq 50% du score de dépression initial à l'échelle HAM-D 17) ou rémission (score HAM-D 17 \leq 7).

- **Résultats**

Il n'y a pas eu d'amélioration dans le groupe placebo, alors que l'amélioration était significative dans le groupe OnaA.

Les **scores totaux de dépression à l'échelle HAM-D 17 se sont améliorés de manière significative dans le groupe OnaA à 6 semaines par rapport au groupe placebo (47,1 % versus 9,2 %)**. Le taux de réponse (60,0 % dans le groupe OnaA versus 13,3 % dans le groupe placebo) et le taux de réponse partielle (86,7 % dans le groupe OnaA versus 26,7 % dans le groupe placebo) étaient également significativement plus élevés dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe placebo, tandis que malgré une nette tendance (33,3 % versus 13,3 %), la différence n'était pas statistiquement significative pour le taux de rémission entre le groupe recevant l'OnaA et le groupe placebo.

L'amélioration des scores s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude à 16 semaines où elle était encore plus importante. La réponse au traitement ne semblait pas associée au bénéfice cosmétique induit par le traitement actif car les patients préoccupés sur le plan esthétique par leurs rides de froncement glabellaire n'étaient pas inclus.

Résultat intéressant, les patients avec des scores initiaux plus élevés pour l'agitation psychomotrice (item 9 de l'échelle HAM-D > 2) avait une probabilité de réponse particulièrement élevée (100 % de répondeurs dans ce sous-groupe) (140).

L'OnaA a été bien tolérée. A part une irritation locale immédiatement après l'injection, des céphalées de courte durée ont été les seuls effets indésirables constatés durant cette étude.

- **Conclusion**

L'étude de Wollmer et al., portant sur l'injection d'OnaA sur un petit nombre de 30 patients avec un trouble dépressif, a montré un taux de réponse significativement plus important et de façon si, chez les sujets traités par OnaA versus un groupe contrôle. Les taux de rémission n'étaient pas différents de façon significative.

Les auteurs concluent que, dans ce premier essai contrôlé randomisé, une seule injection de toxine botulique dans la région glabellaire pouvait réduire les symptômes du trouble dépressif caractérisé. Les tailles d'effet étaient importantes, et les taux de réponse et de rémission étaient relativement supérieurs à ceux de l'essai STAR*D avec des patients atteints de dépression chronique et résistante au traitement (45).

L'étude de Wollmer et al. a soutenu de façon préliminaire qu'une expression faciale plus positive et la rétroaction induite après l'utilisation de toxine botulique peuvent améliorer l'humeur (138). Cette étude aide à confirmer que les muscles faciaux ne sont pas seulement impliqués dans les expressions faciales mais aussi dans la régulation de l'humeur, ainsi que le supposé lien entre les expressions faciales et les troubles de l'humeur tels que le trouble dépressif caractérisé.

- **Apports spécifiques de l'étude menée par Wollmer et al.**

La diminution des symptômes dépressifs après l'injection de toxine botulique s'est manifestée à partir de la deuxième semaine de traitement et a persisté jusqu'à la fin de la période de suivi à 16 semaines, ce qui signifie qu'une seule dose de toxine botulique peut conserver son effet pendant au moins quatre mois (138), ce qui permet d'améliorer l'observance du traitement. La mauvaise observance thérapeutique est en effet un problème majeur dans la prise en charge des patients atteints de trouble dépressif (141). En fait, les patients peuvent s'attendre à ce que l'effet du traitement dure au moins trois mois voire jusqu'à quatre ou cinq mois en fonction de la zone du visage qui est injectée et de la posologie (142). Cela va dans le sens des efforts menés par les cliniciens pour augmenter l'observance qui est faible dans le traitement du trouble dépressif caractérisé.

Ensuite, les auteurs montrent que l'efficacité du traitement par OnaA est largement comparable à celle des antidépresseurs (18) et est meilleure que celle du traitement par stimulation magnétique transcranienne et stimulation du nerf vague (143,144).

De plus, le traitement par toxine botulique est bien toléré. Les céphalées modérées et de courte durée ont été le seul effet secondaire noté et possiblement lié au traitement au cours de l'étude (138). L'innocuité et la tolérance des injections de toxine botulique dans la région glabellaire est excellente (132). Comme cela est bien connu, les traitements antidépresseurs comportent un certain nombre d'effets indésirables, en particulier une prise de poids (145) et une dysfonction sexuelle (146), qui sont également clairement responsables de la mauvaise observance du traitement antidépresseur.

4.1.3. Deuxième essai contrôlé randomisé : étude de Finzi et Rosenthal (2013)

Si l'hypothèse du feed-back facial est exacte et, en particulier, si l'hyperactivité des muscles *corrugator* renforce l'émotion de tristesse ou les symptômes dépressifs, Finzi et Rosenthal ont émis l'hypothèse, dans un article publié en 2013 (147), que des injections d'OnaA dans ces muscles devaient avoir des propriétés antidépressives.

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique de l'OnaA dans le traitement du trouble dépressif caractérisé, ils ont utilisé un protocole voisin de celui de l'étude de Wollmer et al., mais sur un effectif de patients plus important. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle dans laquelle les sujets recevaient une injection d'OnaA ou de placebo dans les muscles *corrugator* et le muscle *procerus*, comme traitement du trouble dépressif caractérisé. Ils ont obtenu des résultats similaires à l'étude précédente.

- **Population étudiée**

Les patients inclus avaient tous un diagnostic de trouble dépressif caractérisé posé par un psychiatre d'après le MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*). Ils devaient de plus avoir un score à l'échelle MADRS ≥ 26 et un score à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impressions – Severity*) ≥ 4 lors de l'inclusion. Les participants de cet essai avaient des scores de dépression légèrement plus importants avec des caractéristiques initiales similaires à celles des patients de l'étude de Wollmer et al.

Les sujets ont été randomisés au moment de l'inclusion, pour recevoir soit une injection d'OnaA (Botox® Cosmetic, Allergan), soit une injection de placebo (0,9 % de NaCl). Les injections ont

été faites en cinq points d'injections spécifiques dans les muscles *corrugator* et *procerus*, comme décrits précédemment dans l'étude de Finzi et Wasserman de 2006 (136). Le flacon de 100 unités d'OnaA a été dilué avec 1,0 ml de NaCl à 0,9 %. Les femmes ont reçu un total de 29 unités d'OnaA. Des doses plus élevées d'OnaA ont été administrées aux sujets de sexe masculin (49 unités), en raison de la masse musculaire plus importante des muscles *corrugator* et *procerus* chez les hommes.

- **Procédure**

75 sujets ont été randomisés pour recevoir soit l'OnaA, soit le placebo. Les seringues pour l'injection d'OnaA ou de placebo étaient visuellement non distinguables les unes des autres. Les patients ont été randomisés dans l'un ou l'autre groupe par blocs de 4.

L'étude a duré 6 semaines. Tous les patients ont été évalués lors de la visite d'inclusion, puis à 3 semaines et à 6 semaines après l'injection. Le **critère principal de jugement** était **la réponse au traitement, définie comme une diminution ≥ 50 % du score de dépression à l'échelle MADRS, par rapport à la valeur initiale**. Les critères de jugement secondaires comprenaient : le taux de rémission, défini comme un score à l'échelle MADRS ≤ 10 ; et des changements aux scores des échelles BDI et CGI.

- **Résultats**

Le **taux de réponse à 6 semaines** était de **52 % dans le groupe OnaA contre 15 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$** .

Le taux de rémission à 6 semaines, tel qu'indiqué par l'échelle MADRS, était significativement plus élevé dans le groupe OnaA que dans le groupe placebo (27 % versus 7 %), $p < 0,02$. Il y avait une diminution de 47 % des scores de dépression à l'échelle MADRS chez les sujets ayant reçu l'OnaA contre 20,6 % pour les sujets du groupe placebo, $p < 0,0005$.

Comme attendu (126), les sujets du groupe OnaA avaient une capacité à froncer les sourcils diminuée à 6 semaines.

- **Conclusion**

L'étude de Finzi et Rosenthal vient à l'appui des recherches antérieures suggérant que l'injection d'OnaA dans les muscles *corrugator* et *procerus* a des effets antidépresseurs chez les sujets atteints d'un trouble dépressif caractérisé (133,135,145).

A noter que les patients n'ont pas été sélectionnés sur le critère de la résistance au traitement (moins de la moitié des sujets étaient traités par antidépresseur).

- **Apport spécifique de l'étude**

Contrairement à l'étude de Wollmer et al., l'étude de Finzi et Rosenthal n'exigeait pas que les sujets aient des caractéristiques faciales spécifiques, comme la capacité à froncer les sourcils ou la présence d'un froncement de sourcils visible au repos, afin d'être inclus. Ainsi, cet essai contrôlé et randomisé signifie que la présence de rides glabellaires visibles de façon involontaire au repos n'est pas une condition préalable à la réponse au traitement par toxine botulique chez les sujets ayant un trouble dépressif. Néanmoins, bien qu'il n'y eût pas de corrélation significative entre les variations des scores d'intensité clinique de froncement glabellaire et l'amélioration de l'humeur, il y avait une tendance dans ce sens ($p = 0,07$).

4.1.4. Troisième essai contrôlé randomisé : étude de Magid et al. (2014)

Cette étude a été faite en *cross-over*. Elle a duré 24 semaines. Elle a été menée pour évaluer si une seule injection d'OnaA dans la région glabellaire pouvait diminuer les symptômes dépressifs chez les patients atteints de trouble dépressif caractérisé et si les effets antidépresseurs duraient plus longtemps que les effets cosmétiques (durant eux habituellement 12 semaines) (149).

- **Population étudiée**

Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans, présentant un épisode dépressif caractérisé depuis au moins 6 mois, selon les critères du DSM-IV. Le diagnostic de trouble dépressif caractérisé devait déjà avoir été posé avant leur inclusion dans l'étude. Le diagnostic était confirmé par un psychiatre, via un entretien clinique structuré utilisant les critères du DSM-IV et reposant sur le MINI (150). Les patients devaient avoir un score ≥ 14 à l'échelle HDRS-21 (Échelle d'Évaluation de la Dépression de Hamilton à 21 items ou *Hamilton Depression Rating Scale 21-Item*) lors de l'inclusion. L'intensité des rides glabellaires au cours du froncement de sourcils volontaire maximal a été évaluée sur une échelle de 0 à 10. Les patients devaient avoir un score ≥ 7 , indiquant des rides glabellaires visibles de façon modérée à sévère, pour être inclus dans l'étude. L'évaluation portait également sur une échelle de 0 à 3 selon un score d'intensité clinique à quatre points pour les rides de froncement glabellaire CSS-GFL (*Clinical Severity Score for Glabellar Frown Lines*), déjà

utilisée dans d'autres études portant sur l'OnaA (138,139) pour permettre une autre comparaison.

Les traitements psychotropes en cours devaient être stables depuis les 60 jours précédant l'inclusion dans l'étude. Les patients étant préoccupés d'un point de vue esthétique par les rides du lion ou présentant un diagnostic avéré de l'Axe II du DSM ont été exclus.

- **Procédure**

Magid et al. ont recruté **30 patients** qui étaient capables de froncer les sourcils avec une intensité modérée à sévère lors de la contraction maximale des muscles de la région glabellaire. L'OnaA a été injectée dans cette zone.

Les 30 patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection de placebo, soit une injection d'OnaA dans la région glabellaire. Les femmes ont reçu 29 unités et les hommes 39 unités. Au bout de trois mois, les groupes ont été croisés : les sujets initialement traités par OnaA ont ensuite reçu du placebo, et ceux initialement traités par placebo ont ensuite reçu de l'OnaA.

Les sujets ont été évalués lors de la visite d'inclusion, puis à 3 semaines, 6 semaines, 12 semaines, 15 semaines, 18 semaines et 24 semaines sur l'amélioration ou non des symptômes dépressifs en utilisant le PHQ-9 (Questionnaire sur la santé du patient ou *Patient Health Care Questionnaire-9*), le BDI, l'HDRS-21 (Échelle de dépression de Hamilton à 21 items ou *Hamilton Depression Rating Scale 21-item*). Le **critère principal de jugement**, comme dans les précédents essais, était le **pourcentage de diminution du score de dépression à l'échelle HDRS-21, six semaines après l'injection**. Le taux de réponse, mesuré par l'échelle HDRS-21, était défini comme une diminution $\geq 50\%$ du score de dépression initial. A été qualifiée de non réponse une diminution du score de dépression à l'échelle HDRS-21 $< 25\%$; de réponse partielle une diminution du score de dépression à l'échelle HDRS-21 comprise entre 25% et 49% ; de réponse une diminution du score de dépression à l'échelle HDRS-21 $\geq 50\%$; et de rémission un score de dépression à l'échelle HDRS-21 ≤ 7 .

Les critères secondaires étaient le pourcentage de variation des scores au BDI et au PHQ-9. LA définition de la réponse clinique était la même que pour la HDRS-21.

- **Résultats**

Pour le critère principal de jugement, il y avait une **diminution significative du score de dépression à l'échelle HDRS-21 après l'injection d'OnaA, de $-45,5\%$ ($p < 0,0001$) dans**

le groupe ayant reçu l'OnaA en premier, de – 35,4 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en second ($p < 0,0001$), et de – 1,7 % pour les sujets ayant reçu le placebo.

Le taux de réponse était de 55 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en premier à la semaine 0, de 24 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en second au bout de 12 semaines, et de 0 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Autrement dit, les patients ayant reçu l'OnaA en premier et ceux l'ayant reçu à la 12^{ème} semaine ont eu une diminution statistiquement significative de leurs symptômes dépressifs par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Les trois échelles de mesure ont montré une poursuite de la diminution des scores de dépression tout au long des 24 semaines dans le groupe ayant reçu l'OnaA en premier, indiquant que l'humeur continuait à s'améliorer malgré le fait que les effets cosmétiques de l'OnaA s'étaient estompés au bout de 12 à 16 semaines. Dans ce groupe, il y a avait une diminution de 50 % des scores de dépression à l'échelle HDRS-21, une diminution de 57 % des scores au BDI, et une diminution de 59 % des scores à l'échelle PHQ-9 ($p < 0, 0001$).

Le taux de rémission était respectivement de 18 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en premier, de 18% dans le groupe ayant reçu l'OnaA en second et de 0 % dans le groupe ayant reçu le placebo ($p = 0, 057$).

Pour les critères de jugement secondaire, les scores à l'échelle BDI ont chuté de – 42 % et – 35 % dans les groupes ayant reçu l'OnaA en premier et en second contre – 15 % dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).

Le taux de réponse à l'échelle BDI était de 45 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en premier, de 33 % dans le groupe ayant reçu l'OnaA en second, et de 5 % dans le groupe ayant reçu le placebo ($p = 0, 0067$). Le taux de rémission à l'échelle BDI (score ≤ 9) était respectivement de 27 %, 33 % et de 5 % ($p = 0,09$).

- **Conclusion**

L'étude de Magid et al. montre une diminution statistiquement significative des symptômes dépressifs chez les sujets ayant reçu une injection d'OnaA dans la région glabellaire par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Il s'agit de la troisième étude réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo, montrant l'efficacité de l'OnaA dans le traitement du trouble dépressif caractérisé, et la première à montrer une poursuite de l'amélioration sur une période de 24 semaines, qui est la plus longue que les études antérieures ont montrée. Ce résultat donne particulièrement à réfléchir étant donné que les effets neuromusculaires de l'OnaA durent environ 12 à 16 semaines. Cela indique que le traitement du trouble dépressif caractérisé par OnaA ne reposerait

pas exclusivement sur les effets paralytiques de la toxine. Celle-ci ne diminue pas seulement les symptômes dépressifs uniquement le temps où l'effet paralytique est actif, elle conduit aussi à une amélioration thymique durable des sujets ayant un trouble dépressif caractérisé, même une fois l'effet cosmétique disparu.

- **Apports spécifiques de l'étude de Magid et al.**

L'étude de Magid et al. présente plusieurs avantages par rapport aux études antérieures. Le groupe ayant reçu l'injection de placebo s'est amélioré après le changement de traitement par OnaA, permettant ainsi d'exclure le fait que des biais de sélection cachés entre les groupes puissent expliquer les résultats différents. Au cours des 12 premières semaines, il n'y a eu aucune amélioration clinique dans le groupe recevant le placebo avant le traitement par OnaA, indiquant une relation causale entre le traitement par OnaA et l'amélioration de l'humeur.

Les scores de dépression de cette étude reposent sur l'échelle de dépression HDRS à 21 items, alors que la plupart des études portant sur le trouble dépressif caractérisé sont faites en utilisant l'échelle de dépression HDRS à 17 items, qui prend seulement en considération les 17 premières questions de l'échelle HDRS à 21 items. Dans l'étude de Magid et al., les patients avec une forme plus légère de trouble dépressif caractérisé ont donc été inclus. Cela n'est pas pour autant une limite car cela a permis aux auteurs de l'étude d'évaluer les effets du traitement par OnaA sur les formes moins sévères du trouble, dont souffre une partie importante de la population.

4.1.5. Tableau récapitulatif des 3 premiers essais contrôlés randomisés

Tableau 2 : Synthèse des 3 premiers essais contrôlés randomisés

Essais	1 ^{er} essai contrôlé randomisé : étude de Wollmer et al. (2012)	2 ^{ème} essai contrôlé randomisé : étude de Finzi et Rosenthal (2013)	3 ^{ème} essai contrôlé randomisé : étude de Magid et al. (2014)
Nombre de sujets	30	75	30
Méthodologie	<p><i>Groupes parallèles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisation : groupe OnaA versus groupe placebo • Double aveugle 	<p><i>Groupes parallèles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisation (par blocs de 4) : groupe OnaA versus groupe placebo • Double aveugle 	<p><i>Cross-over</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisation : groupe OnaA versus groupe placebo • <i>Cross-over</i> à 3 mois entre le groupe OnaA et le groupe placebo
Critère principal	Diminution du score de dépression en % à l'échelle de dépression HAM-D 17 (par rapport au score initial) à 6 semaines de l'injection d'OnaA	Réponse au traitement (définie par une diminution ≥ 50 % du score de dépression par rapport à la valeur du score initial) mesuré par l'échelle MADRS	Diminution du score de dépression en % à l'échelle de dépression HDRS-21 (par rapport au score initial), à 6 semaines de l'injection d'OnaA
Résultats	<p>Amélioration significative des scores totaux de dépression dans le groupe OnaA (47,1 %) par rapport au groupe placebo (9,2 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse : 60,0 % groupe « OnaA » versus 13,3 % groupe placebo (S) - Taux de réponse partielle : 86,7 % groupe « OnaA » versus 26,7 % groupe placebo (S) - Taux de rémission : 33,3 % groupe « OnaA » versus 13,3 % groupe placebo (NS) 	<p>Taux de réponse plus élevé dans le groupe « OnaA » (52 %) par rapport au groupe placebo (15 %) (S)</p>	<p>Amélioration significative des scores totaux de dépression dans le groupe ayant reçu l'OnaA en 1er (45,5%) et au bout de 12 semaines (35,4 %) par rapport au groupe placebo (1,7 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse - Groupe ayant reçu l'OnaA en 1^{er} : 55% (S) - Groupe ayant reçu l'OnaA au bout de 12 semaines : 24 % - Groupe placebo : 0 %

(S) = Significatif

(NS) = Non significatif

4.1.6. Étude de Magid et al. de 2015

Magid et al. ont fait en 2015 une analyse groupée (151) des trois essais contrôlés randomisés décrits précédemment (138,147,149). Les données individuelles des patients et les critères de jugement principaux partagés par ces trois essais ont été regroupés et analysés en une seule étude (n = 134) en utilisant des modèles de régression multiple à effets aléatoires.

- **Procédure**

Les trois études à partir desquelles Magid et al. ont regroupé les données étaient toutes des essais contrôlés randomisés, initiés par un investigateur, qui ont été menés à bien sans aucune entité commerciale. Les études ont été initiées et menées indépendamment les unes des autres, mais Magid et al. ont adapté le protocole de Wollmer et al. pour faciliter leur comparaison.

Toutes les trois incluaient des patients adultes, hommes et femmes, présentant un trouble dépressif caractérisé unipolaire, randomisés pour recevoir soit une injection d'OnaA (onabotulinumtoxinA, Botox®, Allergan), soit un placebo de solution saline de NaCl à 0,9 %, de 29 unités pour les femmes et 39 ou 40 unités pour les hommes, en cinq points dans les muscles *corrugator supercilii* et le muscle *procerus* de la région glabellaire. Les patients ont été évalués sur l'amélioration ou non des symptômes dépressifs 6 semaines après l'injection.

Dans leur analyse conjointe, Magid et al. ont inclus les variables initiales et les résultats mesurés partagés par les trois études. Les variables étaient sensiblement similaires dans les trois études, permettant de les regrouper. Il est à noter que le score BDI était supérieur de 4 points (p = 0,009) dans l'étude de Finzi et Rosenthal par rapport aux autres études ; le CSS-GFL était plus faible (p < 0,0001) dans cette étude que dans les autres études. Dans l'échantillon groupé (n = 134), les groupes OnaA (n = 59) et placebo (n = 75) ne différaient dans aucune des variables de référence partagées, y compris pour le score BDI et les scores CSS-GFL.

Dans les études de Wollmer et al. (138) et Magid et al. (149), les patients devaient être capables de froncer les sourcils de façon modérée à sévère afin d'être inclus. Cela n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude de Finzi et Rosenthal (147). Il est à noter que très peu de sujets (n = 5) ont été exclus sur ce critère car la plupart des personnes, à l'exception des très jeunes adultes, sont capables de pouvoir froncer au moins modérément les sourcils, voire de façon maximale.

Les trois études ont étudié l'OnaA comme traitement complémentaire au traitement antidépresseur, en particulier l'étude réalisée par Finzi et Rosenthal, ainsi que l'OnaA en monothérapie (chez des patients ne prenant pas de traitement antidépresseur). L'analyse des

données regroupées a permis de comparer l'OnaA en tant que traitement adjuvant par rapport à son utilisation en monothérapie.

Le critère de jugement principal était une diminution des symptômes dépressifs 6 semaines après l'injection d'OnaA, par rapport au score initial à l'échelle HAM-D dans l'étude de Wollmer et al. et Magid et al., et à l'échelle MADRS dans l'étude de Finzi et al. Magid et al. ont utilisé des variables continues (% de changement dans les scores) et catégorielles (réponse : amélioration ≥ 50 % par rapport aux scores initiaux ; rémission : score ≤ 7 à l'échelle HAM-D et ≤ 10 à l'échelle MADRS), afin d'éliminer des facteurs de confusion pouvant découler de l'utilisation de différentes échelles d'évaluation. En particulier, les valeurs seuils pour la rémission ont permis une comparabilité optimale des échelles HAM-D et MADRS (152). Avec les données de l'étude de Magid et al. de 2014, les taux de réponse et de rémission ont été recalculés à partir de la version à 17 items de l'échelle HAM-D au lieu de la version à 21 items initialement utilisée, ceci afin d'améliorer la comparabilité avec l'étude de Wollmer et al. Les trois études ont utilisé le BDI comme échelle d'auto-évaluation (la rémission étant définie par un score ≤ 9). Toutes les études ont utilisé le même score CSS-GFL afin d'évaluer les scores de froncement glabellaire initiaux et 6 semaines après l'injection (139). L'essai de Magid et al. de 2014 comportait un *cross-over* entre les groupes OnaA et placebo à 12 semaines. Les données du *cross-over* n'ont pas été incluses dans l'analyse conjointe de Magid et al. de 2015.

Tous les modèles d'analyse statistique ont conclu que les patients qui recevaient le traitement par OnaA avaient des résultats significativement meilleurs sur les symptômes dépressifs ($p < 0,001$) ; l'effet du traitement par OnaA ne variait pas et aucune interaction significative n'a été trouvée concernant le score initial, l'âge et le sexe.

- **Résultats**

Dans l'échantillon groupé ($n = 134$), le groupe OnaA ($n = 59$) et le groupe placebo ($n = 75$) ne différaient pas dans les variables initiales. Les résultats sur l'efficacité ont montré une supériorité de l'OnaA par rapport au placebo.

Concernant le critère principal de jugement : l'amélioration des scores à l'échelle HDRS ou à la MADRS six semaines après l'injection d'OnaA était de 45,7 % pour le groupe OnaA contre 14,6 % pour le groupe placebo ($p < 0,0001$). Les taux de réponse étaient de 54,2 % dans le groupe OnaA contre 10,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,001$) et les taux de rémission de 30,5 % dans le groupe OnaA contre 6,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,03$).

Pour le BDI, le groupe OnaA s'est amélioré de 14,3 points (47,4 %) contre 5,1 points pour le groupe placebo (16,2 %) ($p < 0,0001$), avec des taux de réponse de 52,5 % dans le groupe OnaA contre 8,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) et des taux de rémission de 42,4 % dans le groupe OnaA contre 8,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Les taux de réponse ne différaient pas significativement entre les patients recevant l'OnaA en monothérapie et les patients recevant l'OnaA comme un traitement adjuvant du traitement psychotrope en cours (BDI : $p = 0,61$). Le traitement par OnaA avait donc la même efficacité que ce soit en monothérapie ou en traitement adjuvant.

Une sous-analyse a mis en évidence une relation statistiquement significative entre les scores CSS-GFL initiaux et la variation en pourcentage des scores des patients à l'échelle HDRS ou à la MADRS ($p = 0,03$), avec des scores CSS-GFL initiaux plus élevés étant associés à une moindre amélioration de l'humeur. Cependant, il n'y avait pas de relation significative entre les scores initiaux CSS-GFL et les taux de réponse ($p = 0,13$) ou les taux de rémission ($p = 0,14$) des patients.

- **Apport spécifique de l'étude**

Cette étude, regroupant les résultats des trois essais contrôlés randomisés précédemment décrits et équivalente à une méta-analyse, montre avec une plus grande puissance statistique et un niveau de significativité plus élevé, qu'une seule injection d'OnaA dans les muscles de la région glabellaire peut entraîner une forte diminution des symptômes de dépression caractérisée. Avec de grandes tailles d'effet, ceci s'appliquait à tous les résultats portant sur l'efficacité, mesurés par variables continues et catégorielles. Ainsi, l'analyse groupée des données individuelles des patients de ces trois essais élargit la validité des résultats des essais individuels et apportent de fortes preuves préliminaires de l'efficacité de l'OnaA dans le traitement de la dépression et un support solide pour des essais plus importants.

Les patients à prédominance féminine souffrant de dépression unipolaire chronique et résistante au traitement ont connu une amélioration rapide, importante et durable de leurs symptômes dépressifs après une seule injection d'OnaA dans les muscles de la région glabellaire, que ce soit en monothérapie ou en traitement adjuvant.

Les trois études décrites ci-avant sont les seuls essais contrôlés randomisés précédemment publiés sur l'utilisation de l'OnaA dans le traitement de la dépression et ils sont bien comparables en ce qui concerne les variables initiales démographiques et cliniques regroupées. Les scores initiaux plus élevés au BDI de l'étude de Finzi et Rosenthal de 2013 peuvent indiquer

que des patients souffrant de dépression plus sévère ont été inclus dans cette étude. Cependant, lorsque les données ont été regroupées, il n'y avait aucune différence statistique pour les scores BDI ou d'autres variables initiales entre les groupes placebo et OnaA.

Dans l'échantillon groupé, les patients qui ont reçu l'OnaA en monothérapie et les patients qui l'ont reçu en tant que traitement complémentaire se sont améliorés de la même manière. Il existe ainsi un potentiel d'efficacité pour les deux stratégies de traitement. Cependant, étant donné la petite taille de l'échantillon dans chaque groupe (n = 86 dans le groupe recevant l'OnaA comme traitement complémentaire ; n = 49 dans le groupe recevant l'OnaA en monothérapie), et les résultats de l'étude initiale de Finzi et Rosenthal de 2013 montrant un taux de rémission supérieur pour le groupe recevant l'OnaA comme traitement adjuvant par rapport au groupe recevant l'OnaA en monothérapie (36 % contre 21 % respectivement), d'autres études sont justifiées avant de conclure définitivement que l'OnaA en monothérapie est aussi efficace que l'OnaA en traitement adjuvant.

Dans l'analyse groupée, environ 9,3 % (n = 7) des sujets du groupe placebo et 13,6 % (n = 8) du groupe OnaA ont rapporté des céphalées temporaires après l'injection. Il n'y avait pas de différence statistique dans les événements indésirables entre les groupes placebo et OnaA (p = 0,44) et aucune réaction sévère n'a été rapportée. Cet excellent profil de tolérance est conforme à des études précédentes où l'OnaA était injectée dans la glabelle pour des raisons esthétiques (132,133). L'innocuité et la tolérance de l'OnaA ont été largement étudiées. Cependant, les études futures sur l'OnaA dans le traitement de la dépression devraient continuer à confirmer ces données d'innocuité autant que cette étude, qui est à ce jour la plus grande concernant l'innocuité de l'OnaA pour cette indication spécifique.

La relation entre les scores CSS-GFL et l'amélioration de l'humeur n'était pas concluante (relation statistiquement significative pour les variations de pourcentage dans les scores de dépression, mais relation négligeable avec les taux de réponse et de rémission). Ainsi, les scores initiaux CSS-GFL plus élevés avaient tendance à être associés à une moindre amélioration de l'humeur, ce qui suggère que la présence de rides de froncement glabellaires visibles au repos n'est pas un bon facteur prédictif de réponse, et que ceux ayant des rides du lion plus marquées n'auront pas nécessairement une plus grande amélioration de l'humeur que ceux ayant des rides du lion moins marquées. Des rides du lion plus marquées sont peut-être un indicateur d'un état dépressif présent depuis plus longtemps, ce qui en fait un signe de résistance au traitement, et une moindre susceptibilité de répondre à toute injection. Des études futures sont donc justifiées pour étudier la corrélation entre les scores d'intensité clinique de froncement des lignes

glabellaires et l'amélioration de l'humeur, et si oui ou non cela pourrait être utilisé comme un facteur prédictif de réponse.

4.1.7. Discussion de la littérature

Des résultats positifs de façon significative ont donc été montrés pour l'efficacité de l'injection de toxine botulique dans la diminution des symptômes dépressifs. Néanmoins, le principal écueil de ces études a été la difficulté à assurer un double aveugle lorsque la toxine botulique était injectée dans les *corrugator* et le *procerus* avec comme placebo du sérum physiologique.

- Dans leur étude, Finzi et Rosenthal ont mis beaucoup d'effort dans leur procédure pour assurer le double aveugle. Les seringues étaient préparées par une infirmière, sous la direction d'un médecin qui n'avait pas eu de contact avec les patients. Les patients et les psychiatres qui les évaluaient ne connaissaient pas le traitement attribué. Un autre médecin, qui n'avait aucun contact avec les psychiatres évaluant les patients, effectuait toutes les injections. Aucune indication n'était donnée ni aux sujets ni aux psychiatres évaluateurs quant aux changements dans l'expression faciale qui pourraient se produire après l'injection d'OnaA. Tous les patients ont été évalués à partir de photographies prises, au moment de l'injection et lors de la visite finale, au repos et après un froncement volontaire maximal des sourcils (effort). Les photographies des sujets ont été évaluées en aveugle, selon un score de cotation clinique standard de froncement des sourcils à quatre points, 0 correspondant à aucun froncement sourcilier et 3 à un froncement sourcilier maximal (139). La prise en charge thérapeutique et psychothérapeutique des sujets restait inchangée durant toute la durée de l'étude.

Malgré cette rigueur dans la méthodologie, la problématique de l'aveugle du patient et le fait qu'il parvienne à savoir si oui ou non il a reçu l'injection active, perdure. En effet, pour mieux évaluer l'efficacité de l'aveugle après l'achèvement de l'essai, les photographies des sujets prises lors des visites initiale et finale ont été montrées aux psychiatres évaluateurs qui ont été invités à deviner quelle injection ils pensaient que les sujets avaient reçue. De leur côté, les sujets devaient, après la fin de l'essai, indiquer quel traitement ils pensaient avoir reçu. Le pourcentage de sujets devinant correctement le groupe dans lequel ils avaient été assignés a été calculé. La majorité des sujets avait correctement deviné leur groupe à la fin de l'étude.

Pour évaluer si la levée de l'aveugle avait pu influencer le résultat des différents groupes (ceux qui avaient deviné correctement, ceux qui avaient deviné incorrectement ou ceux qui n'avaient pas du tout deviné le groupe dans lequel ils avaient été randomisés) et s'ils avaient pu être biaisés par cette éventuelle limite de l'aveugle, Finzi et Rosenthal ont évalué les scores de dépression MADRS pour chaque groupe de traitement, à partir d'une analyse multivariée ANOVA à trois catégories. Il n'y avait pas de différence dans les scores MADRS entre ceux qui avaient correctement deviné le groupe dans lequel ils avaient été assignés et ceux qui ne l'avaient pas deviné correctement.

- Magid et al. en 2014 se sont employés à utiliser cette même rigueur méthodologique pour assurer le double aveugle. L'OnaA a été diluée par l'investigateur de l'étude et injectée par un dermatologue, aucun d'entre eux ne participant à l'évaluation psychométrique des participants pour la réponse au traitement. Les seringues de placebo et d'OnaA étaient indiscernables les unes des autres. L'évaluateur ne savait pas quel traitement avait été attribué aux sujets, car tous les participants portaient des coiffes chirurgicales qui couvraient la région du front pendant les visites, empêchant la visualisation de changements cosmétiques. Cette méthode avait déjà été utilisée dans l'étude de Wollmer et al. en 2012.

Lors de la visite initiale, les patients devaient estimer dans quelle mesure ils s'attendaient à ce que leur humeur s'améliore avec l'OnaA, afin de mieux prendre en compte les effets placebo (153).

Les trois groupes suivants ont été comparés :

- les patients ayant reçu le placebo à la semaine 0
- les patients ayant reçu l'OnaA à la semaine 0
- les patients ayant reçu l'OnaA lors du changement de traitement à 12 semaines.

Le groupe qui a reçu le placebo lors du changement de traitement n'a pas été inclus dans l'analyse, car les scores d'intensité clinique des rides glabellaires n'étaient pas encore revenus à la valeur initiale et il y avait une possibilité que la toxine botulique soit encore active. Au contraire, dans ce groupe, le protocole s'est poursuivi comme tel, et les données ont été recueillies tout au long de la période des 24 semaines pour déterminer si l'effet antidépresseur était maintenu même lorsque les effets cosmétiques de l'OnaA s'atténaient.

Les études antérieures présentent des points forts comme cela a été décrit précédemment. Les auteurs ont essayé d'évaluer au mieux la durée d'action et l'effet antidépresseur résultant de la toxine botulique. Ils se sont également intéressés à son délai d'action afin d'estimer de façon la plus précise possible au bout de combien de semaines la diminution des symptômes dépressifs commençait à être significative.

4.1.8. Les prémices ... publications préliminaires

En 1992, Carruthers et Carruthers présentent un nouveau traitement pour les rides glabellaires (126). Le traitement de ces rides est généralement demandé par les personnes avec des rides du lion marquées se plaignant souvent de l'image qu'elles peuvent renvoyer aux autres. Le traitement proposé par Carruthers et Carruthers est une injection de toxine botulique, visant la cause musculaire sous-jacente plutôt que l'effet cutané. Cette indication est entrée dans l'arsenal de routine des médecins esthétiques.

Plusieurs années plus tard, en 2008, Alam et al. émettent l'hypothèse qu'une injection de toxine botulique dans les rides d'expression de la partie supérieure du visage pouvait induire des états émotionnels positifs en réduisant la capacité à froncer les sourcils (154). Selon eux, l'utilisation de toxine botulique pour modifier pharmacologiquement l'expressivité musculaire du haut du visage peut réduire des émotions négatives comme la tristesse. Basé sur l'hypothèse du feedback facial, le changement induit par la toxine botulique sur l'expression faciale peut potentiellement avoir l'effet de réduire l'expérience interne des émotions négatives, rendant ainsi les patients moins tristes.

En 2013, Hexsel et al. ont mené une étude ouverte portant sur les effets d'injections de toxine botulique A dans la région glabellaire sur l'estime de soi et la dépression (155). Chez 25 sujets atteints de trouble dépressif caractérisé, ils ont noté une baisse du score au BDI, qui passait d'une moyenne de 27 à une moyenne de 13.

Plus récemment, en 2015, Boudreau et al. ont étudié l'effet de la toxine botulique A sur les symptômes dépressifs légers chez des patients atteints de migraine chronique (156). La toxine botulique A dans cette étude a été utilisée selon le schéma développé pour le traitement de la migraine chronique, comprenant l'injection des *corrugator* et du *procerus*. Les auteurs ont rapporté non seulement une amélioration du nombre de jours sans céphalées mais aussi une diminution de l'intensité des symptômes dépressifs mesurés par le BDI-II après 12 et 24 semaines. Cependant, le fait que l'un ait eu lieu en fonction de l'autre ne peut être exclu.

Deux méta-analyses ont encore augmenté le niveau de preuve de l'efficacité de la toxine botulique, particulièrement comme traitement complémentaire pour la dépression unipolaire légère à modérée chez les femmes (151,157). Par ailleurs, certaines questions importantes sont encore sans réponse : la toxine botulique est-elle également active dans la dépression sévère ? Peut-elle être efficace dans la dépression bipolaire ? Est-elle aussi efficace pour les hommes que pour les femmes ?

Comme les essais contrôlés randomisés décrits précédemment ont montré l'efficacité de l'injection de toxine botulique dans la région glabellaire comme traitement de la dépression chez la femme, Chugh et al. ont voulu en 2018 étendre ces résultats et évaluer comment ils pouvaient être utilisés dans la vie réelle (158).

Ils ont suivi 42 patients ayant une dépression sévère, avec un épisode en cours unique ou récurrent, sans caractéristiques psychotiques, et résistant au traitement. Tous les patients présentaient des rides glabellaires qui étaient dans la majorité des cas visibles de façon modérée à sévère. Ils étaient pris en charge en consultations ambulatoires libérales, et ont reçu la toxine botulique comme un traitement complémentaire. La sévérité de la dépression a été évaluée avant l'injection et trois semaines après, en utilisant l'échelle HDRS à 17 items (28), l'échelle MADRS (27), et le BDI (30). Presque tous les patients (41 patients sur 42) se sont améliorés cliniquement, les scores de dépression baissant de 27 % aux trois échelles dans l'ensemble de l'échantillon, de façon significative ($p < 0,001$, test t apparié ou test de Wilcoxon). Les différences de score pré et post traitement étaient similaires à celles observées dans les essais contrôlés randomisés précédents. Fait important, les effets du traitement ne différaient pas entre les hommes ($n = 23$) et les femmes ($n = 19$). Au cours de la période de suivi, tous les patients ont rapporté une poursuite de la diminution des symptômes dépressifs, qui a été cliniquement observée par leurs psychiatres. Aucune modification dans leur traitement n'a été faite, ce qui a été confirmé par les soignants les prenant en charge.

Ces résultats suggèrent que l'injection de toxine botulique dans la région glabellaire peut également être efficace dans le traitement de la dépression sévère et chez les hommes, non seulement lorsqu'elle est faite dans le cadre des essais cliniques mais aussi dans la vie réelle.

Dans cette étude de cas, Chugh et al. ont montré que l'injection de toxine botulique adjuvante au traitement psychotrope en cours dans la région glabellaire pouvait entraîner une amélioration clinique et réduire les symptômes dépressifs dans le trouble dépressif caractérisé sévère unipolaire, dans les trois semaines qui suivent l'injection, dans une situation de vie réelle n'étant pas un essai clinique. L'amélioration clinique moyenne obtenue durant cette période

correspondait à une réponse partielle (réduction du score ≥ 25 % sur une échelle d'évaluation de la dépression), et plus de la moitié des patients (53 %) étaient des répondeurs partiels trois semaines après.

Dans les trois essais contrôlés randomisés précédents évaluant l'efficacité du traitement par toxine botulique dans la dépression (138,147,149), la proportion de participants masculins était particulièrement faible. Même dans l'échantillon groupé issu des trois essais ($n = 134$), il n'y avait que 14 hommes et seulement 4 d'entre eux étaient traités par toxine botulique (151). Ainsi, il n'était pas possible d'évaluer l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la dépression chez les hommes.

Dans cette étude de cas de Chugh et al. , la majorité des patients étaient de sexe masculin ($n = 23$). Ils ne différaient pas des patientes dans aucune des variables initiales recueillies et présentaient la même amélioration clinique que les femmes. Cette découverte suggère que la toxine botulique fonctionne aussi bien dans le traitement de la dépression chez les hommes que chez les femmes.

4.2. Explications possibles

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le fait que l'injection de toxine botulique A dans les muscles *corrugator* et le muscle *procerus* puisse améliorer les symptômes du trouble dépressif caractérisé (107,110,131,134,159) :

1. La toxine botulique A, par son effet cosmétique, conduirait indirectement à une amélioration de l'humeur.
2. Une diminution de l'activité des muscles *corrugator* induite par l'injection, diminuerait les signaux nerveux afférents vers le cerveau, diminuant ainsi la rétroaction faciale et le feed-back émotionnel négatif.
3. La toxine botulique atteindrait elle-même le cerveau, entraînant des effets directs sur le traitement des émotions.

4.2.1. L'effet cosmétique

Les effets cosmétiques obtenus par la relaxation des muscles de la région glabellaire peuvent améliorer l'image corporelle, l'estime de soi et l'humeur (160), ce qui induit l'expression

faciale d'une émotion positive (127). Heckmann et al., en 2003, ont voulu étudier comment les visages de personnes traités par toxine botulique pour les rides du lion étaient perçus par autrui (127). Les visages traités par toxine botulique A étaient considérés par les observateurs comme exprimant plus de joie et moins de colère, de peur et de tristesse que les visages non traités. Les effets esthétiques de la toxine pourraient donc constituer une explication à l'action de la TB dans la dépression.

Un bénéfice purement esthétique comme principale explication de l'amélioration de l'humeur est cependant peu probable. L'étude de Wollmer et al. en particulier n'incluait pas les patients préoccupés sur le plan esthétique par leurs rides du lion. Notamment, la réponse au traitement n'était pas fonction d'une appréciation positive du changement de l'aspect esthétique induit par l'OnaA. Par exemple, un participant de l'étude qui était en rémission n'avait pas aimé le changement de l'aspect de son visage.

La méthode étudiée, à savoir l'injection de toxine botulique, ne figurait pas dans la lettre d'information pour le recrutement des participants mais était annoncée uniquement lors de l'inclusion, afin d'éviter de sélectionner des participants particulièrement intéressés par la perspective de recevoir un traitement par toxine botulique A, du fait de ses effets cosmétiques connus. L'efficacité du traitement n'était pas corrélée à l'appréciation du changement cosmétique (138). Plus spécifiquement, l'amélioration des scores au BDI ne montrait pas de corrélation avec les changements des scores de l'estime de soi mesurés par l'échelle de Rosenberg (155). De plus, la présence de lignes de froncement glabellaires visibles au repos à l'inclusion n'était pas un prérequis pour la réponse au traitement, ni un critère d'inclusion (147). Un patient qui avait une ligne de froncement glabellaire marquée de façon sévère n'a perçu aucun changement cosmétique mais a évolué vers la rémission. Une autre patiente a même rapporté qu'elle n'aimait pas particulièrement le changement cosmétique induit mais a quand même atteint la rémission (138).

De plus, l'effet antidépresseur a duré plus longtemps que l'effet cosmétique dans l'essai contrôlé randomisé de Magid et al. de 2014 avec une période de suivi de 24 semaines (149).

D'autres études ont comparé l'efficacité dans la dépression de l'injection d'OnaA à d'autres traitements anti-rides et vont dans le sens d'une absence de relation entre l'effet cosmétique et l'effet antidépresseur.

- Une étude menée en 2009 (129) a comparé des patients traités par OnaA dans la région glabellaire à des patients recevant des procédés cosmétiques tels que des peelings

glycoliques, des traitements au laser, ou du Restylane (produit cosmétique de comblement n'ayant pas d'effet sur les muscles faciaux). Alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans l'attrait physique ressenti par les patients après l'injection, ceux qui recevaient l'OnaA avaient une diminution statistiquement significative de leurs scores de dépression et d'anxiété.

- Davis et al. ont comparé dans une étude en 2010, les effets d'injections de Botox® sur l'expérience émotionnelle déclarée par les participants, avec comme groupe contrôle des participants recevant une injection de Restylane. Les comparaisons entre les deux groupes ont montré que par rapport au groupe contrôle, les participants du groupe Botox® présentaient une diminution globale significative de l'intensité de leur expérience émotionnelle (128). Davis et al. ont constaté que l'inhibition intentionnelle du mimétisme des expressions faciales diminuait la perception des expressions négatives et neutres, mais pas celle des expressions positives.
- Cela a été confirmé par Neal et Chartrand en 2011, qui ont recruté un échantillon apparié de patients recevant soit des injections de Botox®, soit des injections de Restylane comme traitement cosmétique des rides d'expression glabellaires. Ils ont prédit que si le feed-back facial aidait les gens à décoder les expressions perçues, le groupe recevant l'injection de Botox® présenterait une perception des émotions significativement diminuée par rapport au groupe contrôle recevant du Restylane (161), par inhibition du feed-back facial. Ils ont montré que dans le groupe de patients recevant les injections de Botox®, la perception des émotions était significativement diminuée par rapport à ceux qui avaient reçu des injections de Restylane, que ce soit pour les expressions positives ou négatives.

4.2.2. Théorie de la rétroaction faciale et du feed-back émotionnel à travers le système des neurones miroirs

Qu'est-ce qui vient en premier : l'expression ou l'émotion ? Si nous sourions, devenons-nous heureux, ou sommes-nous heureux donc nous sourions ? C'est toute la question posée par la relation entre mimique et émotion.

4.2.2.1. Historique

Historiquement, les cliniciens qui observaient les expressions faciales des patients déprimés ont constaté que ces derniers avaient des caractéristiques particulières au niveau du front, des sourcils et des paupières. Darwin, pionnier de la phénoménologie, a consacré un livre entier à l'observation de « l'expression des émotions chez l'Homme et les animaux » (162). Il était convaincu que le muscle *corrugator* avait un impact considérable sur l'expression émotionnelle. Il avait en effet observé en 1872 que chez les personnes déprimées, les sourcils sont rarement obliques, du fait que les extrémités internes sont surélevées. Cela produit des rides sur le front qui sont très différentes de celles formées par un simple froncement de sourcils. Généralement, les paupières tombent et la peau située près des coins extérieurs et dessous est ridée (162). Il considérait ces rides sur le front comme si caractéristiques qu'il les a appelées « oméga mélancolique » (figure 8). Il les a perçues comme une expression très spécifique de la tristesse et les a attribuées à l'activité des muscles *corrugator* de la région glabellaire qu'il appelait les « muscles du chagrin » (162).

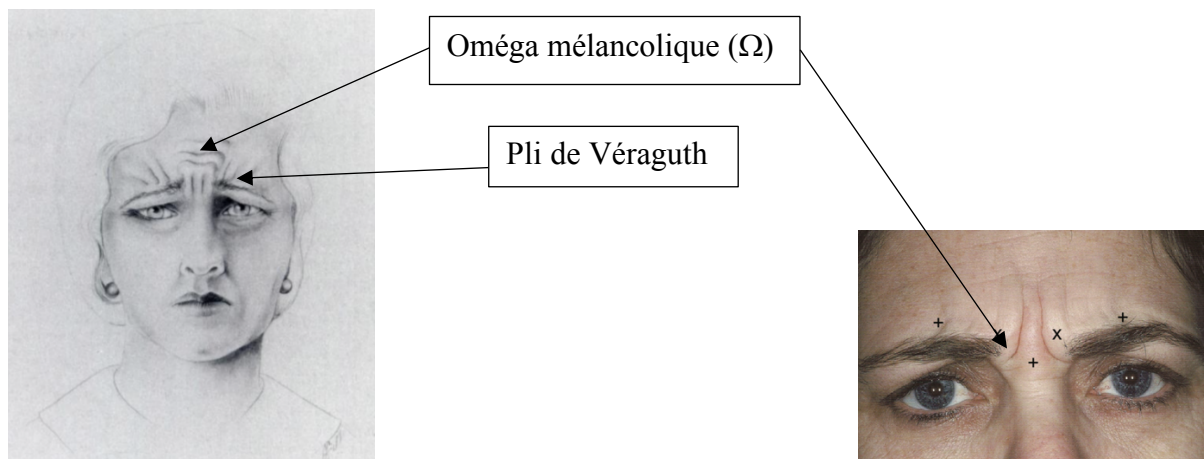


Figure 8 : Oméga mélancolique et plis de Véraguth chez une patiente dépressive (163)

Plus tard, en 1911, le neurologue Otto Veraguth a décrit la formation d'un pli sur la paupière supérieure qu'il considérait comme caractéristique de la dépression (figure 8) (163,164). Il a décrit ce pli comme une ligne oblique, commençant dans le coin externe de l'œil et s'inclinant vers le nez, touchant les deux-tiers latéraux de la paupière supérieure.

Ces observations s'inscrivent dans un contexte où l'étude de la « folie » était largement liée à la physiognomonie. La physiognomonie, dont les bases scientifiques remontent aux travaux de Lavater au XVIII^e siècle et qui a dominé l'imaginaire populaire dans la première moitié du

XIX^e siècle, présuppose une correspondance entre le caractère moral et les traits physiques d'une personne. Des psychiatres réalisent alors couramment des photographies de leur malades, les criminologues d'alors s'inspirent de cette théorie.

La physiognomonie s'invite aussi dans l'univers artistique. Les romans de Honoré de Balzac débordent de telles interprétations. « Un trait de sa physionomie confirmait une assertion de Lavater sur les gens destinés au meurtre : il avait les dents de devant croisées ». « Elle avait le nez mince, coupe de narines roses et passionnées, fait pour exprimer l'ironie, la moquerie des servantes de Molière » (165); « Son menton voulait rejoindre le nez, mais on voyait, dans le caractère de ce nez bossu au milieu, les signes de son énergie et de sa résistance bretonne » (166); « Son nez, gros par le bout, supportait une loupe veinée que le vulgaire disait, non sans raison, pleine de malice. Cette figure annonçait une finesse dangereuse, une probité sans chaleur, l'égoïsme d'un homme habitué à concentrer ses sentiments dans la jouissance de l'avarice » (167).

Un artiste comme Théodore Géricault a peint vers 1820 une série de dix portraits d'aliénés (dont cinq actuellement perdus ou détruits) intitulée les monomanes. L'exécution de ces œuvres semble faire suite à une dépression dont a souffert l'artiste à l'automne 1819. Une dépression survenue après les mois de travail intensif pour la réalisation du « Radeau de la Méduse » et les mauvaises critiques qu'il a engendrées. Géricault aurait alors été soigné par le docteur Georget (1795-1828), pour lequel il a réalisé ces toiles. Les titres de ces œuvres révèlent la classification opérée à l'époque des différentes formes de folie. Elles portaient alors le nom de « manies » ou « monomanies », évoquant la fixation psychique et obsédante d'un malade sur un objet unique (figure 9). Ces images de la folie ne sont pas les premières de l'histoire de l'art mais la particularité de ces toiles réside dans le fait qu'il s'agit de la première représentation quasi scientifique de malades mentaux en peinture. Le docteur Georget aurait commandé ces toiles à l'artiste guéri pour illustrer ses théories et ses démonstrations, ce qui lui évitait d'amener les malades dans les amphithéâtres où il enseignait.



Monomane de l'envie
(ou « hyène de la
Salpêtrière »)

Monomane du
commandement

Monomane du jeu



Monomane du vol



Monomane du vol
d'enfants

Figure 9 : Les monomanes de Géricault.

L'observation d'expressions faciales caractéristiques chez les patients déprimés a amené à se poser la question d'une relation entre la mimique faciale et le ressenti de l'émotion.

L'hypothèse selon laquelle les mouvements de la peau et des muscles du visage peuvent, dans une certaine mesure, contribuer à notre propre humeur et à nos émotions, a été suggérée par le dramaturge allemand du 18^{ème} siècle Gotthold Lessing qui disait : « Quand l'acteur imite correctement tous les signes extérieurs et toutes les modifications corporelles qui sont les expressions de tel ou tel état interne, l'impression qui en résulte induit automatiquement un état dans son âme qui s'accorde correctement avec ses propres mouvements, sa posture et sa tonalité vocale. » (168).

Darwin a été le premier à observer que « même la simulation d'une émotion tend à la susciter dans notre esprit » (162). En 1872, il a observé que l'expression faciale induite par une émotion conduisait à ressentir cette émotion (114). Il notait : « La libre expression d'une émotion, par

des signes extérieurs, l'intensifie. D'autre part, l'inhibition, dans la mesure du possible, de tous les signes extérieurs adoucit nos émotions. Celui qui cède sa place à des gestes violents augmentera sa colère, celui qui ne contrôle pas les signes de la peur éprouvera davantage la peur et celui qui reste passif lorsqu'il est submergé par le chagrin perd sa meilleure chance de retrouver une élasticité d'esprit. » (162).

En proposant sa célèbre théorie de l'émotion en 1884, William James introduit la possibilité d'un rôle causal des expressions du visage sur les émotions, en présentant l'hypothèse de la « rétroaction faciale » de l'expérience émotionnelle (précurseuse de la théorie actuelle du feedback facial). Dès 1890, il propose quatre étapes pour expliquer comment le feedback facial peut aider à percevoir les émotions :

1. un stimulus sensoriel (d'origine externe ou interne) est perçu et transmis au cortex
2. des impulsions réflexes se déplacent vers les muscles
3. les modifications qui en résultent sont transmises par des voies afférentes au cerveau
4. des impulsions de retour sont alors perçues au niveau cortical, et lorsqu'elles sont combinées avec la perception initiale du stimulus, elles produisent ce que James appelle « le ressenti émotionnel ».

Ainsi, Charles Darwin et William James proposent une nouvelle théorie de l'émotion qui implique une interaction mutuelle entre les émotions et l'activité musculaire faciale. Selon eux, les expressions faciales transmettent une information au cerveau qui influe ensuite positivement ou négativement les émotions.

Parallèlement, en 1884 et 1885 respectivement, William James et Carl Lange postulent que les réactions vasomotrices ont un impact important sur les émotions (162). Leur concept des émotions, connu sous le nom de la théorie de James-Lange, implique que le fait de froncer les sourcils peut générer des émotions négatives, telles que la tristesse. Selon eux, plus nous fronçons les sourcils (pour quelque raison que ce soit), plus nous éprouvons de la tristesse.

4.2.2.2. Découverte du système des neurones miroirs

L'intuition de ces auteurs anciens s'est trouvée confortée a posteriori avec la découverte des neurones miroirs.

Il s'agit de l'une des découvertes les plus importantes dans le domaine des neurosciences cognitives au cours de ces dernières années. Les neurones miroirs sont une catégorie de

neurones cérébraux qui sont activés aussi bien lorsqu'un individu exécute une action que lorsqu'il observe un autre individu exécuter la même action (162), d'où le terme « miroir ». Ils peuvent même être activés lorsque le sujet ne fait qu'imaginer une telle action.

L'identification des neurones miroirs au cours des années 1990 est due à l'équipe de Giacomo Rizzolatti, directeur du département de neurosciences de la faculté de médecine de Parme. Les neurones miroirs ont d'abord été découverts dans le cortex pré moteur ventral du singe macaque (aire F5) mais aussi, par la suite, dans la partie rostrale du lobe pariétal inférieur (172). Des neurones ayant des propriétés de miroir ont ensuite été trouvés dans de nombreuses aires corticales du cerveau de primates, y compris l'Homme, et d'autres espèces, comme les oiseaux, (173,174). Chez l'Homme, la région du cortex moteur est formée de deux zones différentes : l'aire 4 de Brodmann ou cortex moteur primaire (M1) et l'aire 6 de Brodmann ou cortex pré moteur. Ainsi, il est possible d'observer par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle dans certaines régions du cortex cérébral, notamment autour de l'aire de Broca (homologue à l'aire F5 du singe) et au niveau du cortex pariétal inférieur, une activation à la fois quand l'individu produit une action et lorsqu'il observe un autre individu exécuter une action plus ou moins similaire.

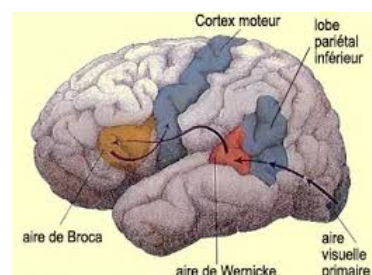


Figure 10 : Aire de Broca et cortex pariétal inférieur

Plusieurs études ont étudié les régions du cerveau associées à l'imitation d'expressions faciales émotionnelles. Des zones cérébrales spécifiques ont été retrouvées activées lorsque les participants imitaient de façon volontaire des expressions faciales émotionnelles d'autres sujets. L'Ona diminuait l'activation des régions cérébrales limbiques au cours de la contraction volontaire des muscles *corrugator* et *procerus*, indiquant que le feed-back des muscles faciaux pouvait moduler le traitement des émotions (175).

Outre les régions corticales classiquement associées au système des neurones miroirs comme le gyrus frontal inférieur et la zone du gyrus préfrontal, d'autres régions mésiales telles les régions temporales et pariétales spécifiquement associées au traitement des émotions comme la

scissure temporale supérieure, le gyrus temporal moyen, l'insula, l'amygdale, l'aire motrice supplémentaire et le cortex somato-sensoriel, sont également activées (176–181).

4.2.2.3. Rétroaction faciale (feedback facial)

- **La théorie**

L'hypothèse du feed-back facial (ou rétroaction faciale) suggère que la contraction des muscles faciaux envoie un message aux centres émotionnels du cerveau (161,182). Produire une expression qui est caractéristique d'une émotion particulière pourrait ainsi amener à éprouver cette émotion. La contraction volontaire des muscles faciaux lors d'un sourire provoquerait des émotions de joie, renforcerait et maintiendrait des sentiments de bien être, alors que froncer les sourcils entraînerait l'effet inverse et pourrait générer une tristesse (183,184). La contraction des muscles faciaux entraînerait de plus des changements spécifiques dans le système nerveux autonome (185).

Froncer les sourcils en contractant les muscles *corrugator* et *procerus* engendrerait des émotions négatives comme la colère, la peur ou la tristesse. Elle provoquerait également un retour d'information au cerveau qui maintient et renforce ces émotions. Cette théorie postule donc que les expressions faciales influencent le ressenti des émotions et que la contraction des muscles de la région glabellaire peut être en soi dépressogène. Les sujets qui sont tristes ont tendance à froncer les sourcils, et ceux qui froncent les sourcils sont plus susceptibles d'être tristes.

Finzi et Rosenthal ont récemment proposé le concept de proprioception émotionnelle, par lequel les muscles de l'expression faciale jouent un rôle central dans l'encodage et la transmission de l'information aux circuits émotionnels du cerveau. Ils ont étudié l'influence de l'expression faciale sur l'humeur dépressive (186).

- **Les preuves expérimentales**

Un grand nombre de preuves a depuis appuyé l'hypothèse de la rétroaction faciale, qui suggère que l'émotion suit l'expression (187,188) (185,189–191). Paul Ekman a étudié les effets des expressions faciales, ce qui nous a permis d'acquérir une compréhension détaillée de la façon dont les mouvements musculaires du visage transmettent des informations à l'amygdale et déclenchent les manifestations du système nerveux autonome, via les voies neuronales du cortex moteur primaire (175,185,192).

Afin de montrer que l'acte moteur à lui seul suffit pour induire un état émotionnel, plusieurs paradigmes ont été mis au point.

- Strack et al., en 1988 ont mené une importante étude expérimentale sur la théorie du feed-back facial et l'hypothèse selon laquelle l'activité des muscles faciaux des gens influe sur leurs émotions (190). Les sujets étaient amenés à contracter des muscles faciaux impliqués dans l'expression d'une émotion par le visionnage de dessins animés, sans leur demander de simuler cette émotion. Les dessins animés ont été jugés plus amusants par le premier groupe de participants, dont les expressions faciales représentaient des sourires, que par le deuxième groupe, produisant une expression faciale contraire à un sourire. Ainsi, la mimique « sourire », uniquement motrice car dissociée de son couplage à une émotion agréable, a suffi à engendrer des émotions plus positives chez les patients. La démonstration de la théorie du feed-back facial de Strack et al. a été reprise par Soussignan en 2002, avec une méthodologie voisine (183).
- La théorie du feed-back facial ne se limite pas au sourire. Flack, en 2006, a étudié les effets qu'entraînaient des expressions faciales comparables à la tristesse, la colère, la peur et la joie (182). Quand les participants faisaient une expression faciale de tristesse (sourcils relâchés et descendus, et lèvre inférieure soulevée), ils se disaient plus tristes. Des résultats similaires ont été trouvés pour la colère, la peur et la joie.
- Larsen et al., en 1992, ont constaté que lorsque les participants baissaient leurs sourcils (au moyen de tees de golf attachées à leur front), ils rapportaient que les images avec une valence négative qu'on leur présentait les rendaient plus tristes que s'ils ne baissaient pas leurs sourcils (191).

- **Les arguments venant de la pathologie**

Il a été suggéré que le dysfonctionnement du système des neurones miroirs conduit à un trouble de la cognition sociale chez les humains, comprenant les troubles du spectre autistique (193–195). Yuan et Hoff ont publié en 2008 (196) un article sur le rôle du dysfonctionnement du système des neurones miroirs dans les troubles émotionnels inhérents à l'autisme et aux patients présentant des troubles moteurs post-accident vasculaire cérébral. Ils ont montré que l'activation du système des neurones miroirs induite artificiellement pouvait être une modalité de traitement pour les troubles émotionnels chez ces patients.

Le syndrome de Moebius est un trouble congénital rare affectant environ 1 à 500 000 naissances (197) et qui est caractérisé par une paralysie faciale congénitale unilatérale non progressive,

avec altération de l'abduction oculaire. La paralysie du nerf facial affecte donc la mobilité faciale. Le syndrome de Moebius peut être associé à une variété de manifestations cliniques mais l'altération de l'expression faciale est ce qui crée le plus de difficultés sociales (198). Ce syndrome est donc une occasion d'étudier l'impact d'un trouble de la motilité faciale sur les émotions. Au XXème siècle, Jonathan Cole s'était déjà intéressé à des patients atteints du syndrome de Moebius pour mieux comprendre la théorie de feed-back facial. Un de ses patients atteint du syndrome de Moebius avait la sensation qu'il « menait une vie à travers son esprit, ... » et « que son esprit ne parvenait pas facilement à communiquer ses pensées ou même ses sentiments. » Le patient poursuivait en disant, « Je pense que je suis heureux ou que je suis triste, en fait je ne me sens pas heureux ou je ne me sens pas triste. » (199). Cole poursuit en concluant que « perdre l'expression faciale signifiait non seulement perdre la communication avec les autres mais aussi réduire l'intensité et l'étendue des sentiments en soi. » (199).

Des études portant sur des personnes souffrant de troubles de la mobilité faciale ont montré que cela pouvait générer différents types de souffrances psychologiques altérant le fonctionnement social et physique (200). Cela confirme le rôle central de l'expression faciale pour faciliter les échanges sociaux. Une augmentation du taux de symptômes de type autistique a été observée chez ces patients (201).

Twerski et Twerski, en 1986, ont montré que l'hypothèse du feed-back facial pouvait expliquer les symptômes dépressifs présents chez les personnes atteintes de paralysie faciale. L'intensité des symptômes dépressifs chez ces personnes était liée à l'importance de leur altération dans la capacité à sourire (202). Les personnes ayant une plus grande altération de leur capacité à sourire avaient des scores de dépression plus élevés (203). Le manque de feed-back facial positif chez ces personnes dû à l'absence de sourire signifiait qu'une humeur positive était plus difficile à maintenir, ce qui soutient le fait que l'incapacité à produire une expression émotionnelle affecte l'humeur.

4.2.2.4. Le feedback émotionnel (feedback social)

La théorie du feed-back émotionnel (Figure 10) est l'idée qu'une expression faciale plus agréable améliore les interactions sociales à travers le système des neurones miroirs, ce qui conduit à une amélioration de l'humeur. Les gens qui paraissent plus heureux renvoient une image plus positive à leur entourage, ce qui entraîne des relations sociales positives et conduit pour le sujet à une amélioration de son humeur.

C'est un peu comme si les humeurs étaient quelque chose de contagieux. On parle d'ailleurs de contagion émotionnelle. Si nous côtoyons des personnes tristes, nous devenons tristes. Si vous souriez et êtes heureux, les personnes autour de vous sourient et deviennent alors plus heureuses.

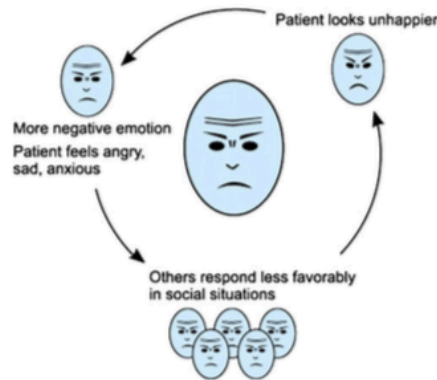


Figure 11 : Feed-back émotionnel

Cette théorie peut être rapprochée de la notion de prophétie auto-réalisatrice développée au XIXème siècle selon laquelle énoncer un postulat de façon plus ou moins récurrente à quelqu'un modifie ses comportements de telle sorte que ce qu'annonce le postulat se réalise (figure 11).



Figure 12 : Prophétie auto-réalisatrice

Cette prophétie renvoie à ce qui se passe dans le feed-back social : si un sujet a un visage plus ouvert, il va être plus ouvert envers les autres d'un point de vue des interactions sociales, ce qui est ressenti par autrui, qui est donc lui-même plus ouvert envers le sujet.

Le feed-back émotionnel est largement médié par différentes formes d'imitation, dont le mimétisme facial. Le mimétisme facial peut être défini comme notre tendance à reproduire sur notre visage les expressions faciales des autres. Les théories de simulation des émotions

confèrent à ce phénomène, sous-tendu par l'activité des neurones miroirs, un rôle dans le processus d'attribution des affects. En d'autres termes, il nous serait utile de copier (et revivre intérieurement) les émotions des autres pour les reconnaître. Le mimétisme facial représente une habilité sociale importante qui aide les individus à synchroniser leurs propres réponses corporelles avec celles des autres, permettant de comprendre leurs émotions (203–205).

Le mécanisme de miroir est fortement impliqué dans différentes formes d'imitation. Le mimétisme facial et l'imitation semblent être soutenus par un mécanisme neuronal de simulation impliquant le système des neurones miroirs des cortex pariétaux et moteurs. Le mimétisme facial reflète l'activité d'un mécanisme neuronal qui simule intérieurement les expressions faciales observées des autres, mises en œuvre par des mécanismes de miroir, afin de faciliter la compréhension implicite des émotions des autres (204,207–210).

4.2.2.5. Quel est le rôle du système des neurones miroirs ?

Selon Rizzolatti et Sinigaglia (211), les neurones miroirs jouent un rôle dans la cognition sociale (depuis le langage jusqu'à l'art, en passant par les émotions et la compréhension d'autrui), notamment dans l'apprentissage par imitation (c'est-à-dire la capacité consciente et intentionnelle de copier une gestuelle faciale), mais aussi dans les processus affectifs tels que l'empathie.

- **Apprentissage de la capacité à exprimer des émotions**

La découverte des neurones miroirs (162,170) a montré que les neurones du cortex pré moteur étaient impliqués dans le décodage du comportement d'autrui. L'observation visuelle d'une action active la représentation motrice correspondante et permet de constituer un répertoire moteur qui est cartographié dans le système moteur de l'observateur.

La correspondance entre l'acte moteur et l'émotion se fait par l'activation du système des neurones miroirs liée à l'expérience que l'observateur a des actions observées (212,213). Cette expérience est nourrie d'observations, d'imitations, de simulations, de mimétisme facial. L'observation des mimiques de son entourage, et singulièrement celles de sa mère, l'amène à imiter inconsciemment leur expression, puis à ressentir cette émotion.

Ainsi, au fil des expériences du sujet, va se constituer une relation mimique-émotion. La compréhension de l'action se fait par un mécanisme appelé « matching direct », par lequel se produit une copie interne de l'action observée, permettant à l'observateur de comprendre les objectifs de l'action (170,171). Par exemple, l'ensemble des actes moteurs nécessaires à la

mimique de tristesse (dont la contraction des muscles *procerus* et *corrugator*) va être encodée, puis, au fil des expériences, être associée à l'émotion « tristesse ». Le système des neurones miroirs joue donc un rôle majeur dans le couplage « mimique-émotion », dans les deux sens : froncer les sourcils va engendrer une émotion de tristesse, qui va elle-même renforcer cette mimique, et perpétuer le sentiment dépressif. Savoir exprimer des émotions chez les êtres humains est essentiel à la communication et à la survie des êtres humains (214). Une telle transmission immédiate de l'information émotionnelle aux autres que permet le système des neurones miroirs a été fondamentale pour l'évolution humaine (214).

- **Compréhension des émotions des autres**

Le mécanisme de miroir permet également une compréhension directe et implicite des émotions des autres. Il a récemment été émis l'hypothèse que durant l'évolution, l'émergence du mécanisme de miroir a été en lien avec le développement de la communication socio-affective (215). Cela révèle la nature sociale inhérente chez l'Homme. Contrairement à Blaise Pascal (XVII^{ème} siècle), qui pense que l'Homme est seul (« *Jetés dans un coin de l'univers, nous sommes dans la situation de quelqu'un qui se réveillerait sur une île déserte sans savoir ni où il est, ni comment il y est arrivé, ni pourquoi il s'y trouve. Nous n'avons qu'une certitude : notre mort ; un seul désir : être heureux. Tout le reste n'est que ténèbres.* »), « *l'Homme est un animal social* » pour le philosophe antique Aristote (384-322 av. J.-C). La propension de l'Homme à la sociabilité est un trait inné qui existe déjà quelques heures après la naissance et même avant la naissance (216,217). En effet, les humains sont des animaux sociaux, et la plupart de leurs actions sont dirigées vers les autres. Les nouveaux nés sont préparés de façon précoce aux relations sociales, ce qui se manifeste, entre autres, par leur imitation des expressions faciales des autres.

Comprendre ce que l'autre pense et être en particulier capable d'appréhender ses représentations et ses intentions lorsqu'elles sont différentes des nôtres constituent des opérations indispensables à la communication humaine. Ces facultés sont désignées par l'expression *théorie de l'esprit*. Avoir une théorie de l'esprit, c'est succinctement être capable de se représenter les états mentaux d'autrui. Cette notion a été introduite dans le champ de la psychopathologie par Baron-Cohen, Leslie et Frith dans un article paru en 1985 dans *Cognition*, intitulé « *Does the autistic child have a theory of mind ?* » (218). La notion de théorie de l'esprit, qui s'est imposée comme une hypothèse de recherche puis comme un concept opératoire dans de nombreuses sous-disciplines de la psychologie (développement, psychopathologie, neuropsychologie et neuroscience, éthologie), désigne ce qui est considéré comme une faculté

mentale essentielle à notre vie quotidienne, plus précisément à nos interactions sociales, la faculté d'attribuer à autrui des désirs, des croyances, des intentions, en résumé des états mentaux par lesquels nous pouvons non seulement comprendre ou expliquer le comportement d'autrui, mais aussi l'anticiper et le prédire. Autrement dit, cette faculté apparaît au centre de notre aptitude à comprendre autrui, à nous coordonner avec lui, et en ce sens elle s'avère essentielle à notre condition d'être social (219). Il est maintenant établi à quels stades cette faculté est acquise dans le développement phylogénétique et dans le développement de l'enfant. C'est autour de 4 ans, entre 3 et 6 ans précisément, que se mettent en place les aptitudes dont la somme permet d'admettre que l'enfant a acquis la théorie de l'esprit (220–222). Il est probable que la théorie de l'esprit soit en partie soutenue par le mécanisme miroir.

4.2.2.6. La toxine botulique dans le circuit des neurones miroirs

L'amélioration de l'humeur par injection d'OnaA pourrait être expliquée par l'hypothèse de la rétroaction faciale (ou *feed-back facial*). Paralyser les muscles servant à froncer les sourcils en les injectant par de l'OnaA interromprait le circuit de rétroaction proprioceptive partant du visage dirigé vers le cerveau émotionnel, réduisant ainsi la capacité à ressentir des émotions négatives (175,191,223). En effet, le traitement par toxine botulique entraîne un état de relaxation passif et continu du muscle. Le cerveau évalue continuellement le niveau de la contraction musculaire et de la tension musculaire par proprioception (plus précisément le cerveau évalue le degré de tension du muscle par analyse des influx proprioceptifs en provenance des fuseaux musculaires). On peut considérer l'état de tension musculaire du muscle *corrugator* comme faisant partie d'un circuit neuronal impliquant le tronc cérébral, avec un input moteur venant du nerf facial et des afférences sensorielles de ce dernier, et du nerf crânien trijumeau. Dans la dépression, le traitement par OnaA des muscles *corrugator* interromprait le circuit normal, réduirait les informations négatives qu'ils envoient au cerveau et influencerait ainsi l'humeur d'une manière favorable. Lewis va dans ce sens (184). Il a étudié l'humeur indépendamment de tout stimulus pour déterminer si la contraction du muscle *corrugator* était suffisante en soi pour influencer sur l'humeur d'une personne. Dans le groupe traité par OnaA en glabellaire, la modification de l'humeur pouvait être quasi-instantanée

Une expression faciale plus positive et la mise en œuvre d'un *feed-back* social positif (c'est-à-dire l'image de soi et l'image renvoyée par les autres dans les interactions sociales), pourraient

également contribuer à l'amélioration de l'humeur. Le fait de froncer les sourcils peut affecter la perception que les gens ont d'eux-mêmes lorsqu'ils se regardent dans le miroir et la manière dont les autres y répondent (figure 12). L'OnaA, en diminuant l'intensité du froncement glabellaire par relâchement musculaire, peut amener les autres à interagir de manière positive, ce qui influence positivement l'humeur. Des expressions faciales plus heureuses peuvent influencer sur l'humeur en facilitant des relations sociales plus positives avec les autres (127).

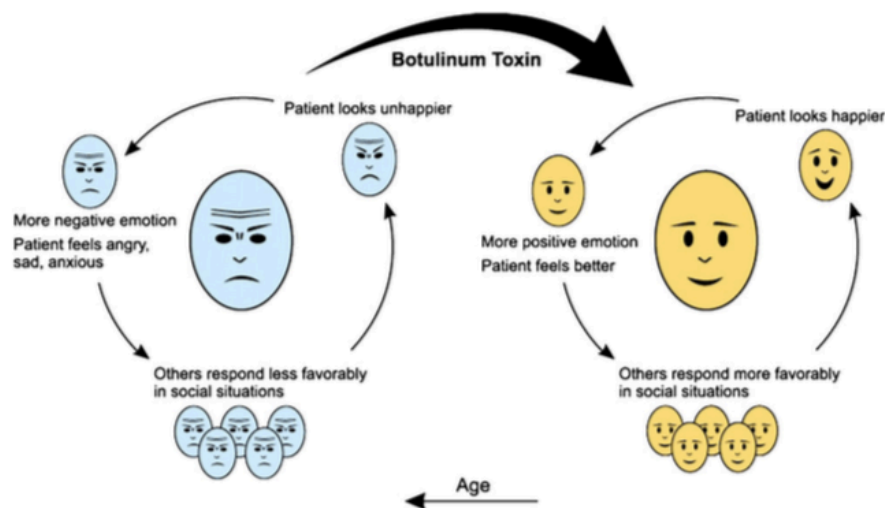


Figure 13 : Théorie du feedback facial (154)

Hennenlotter et al ont observé les modifications en IRMf chez des patients déprimés mimant des expressions faciales (175). Un groupe était injecté par OnaA dans les *corrugator*, l'autre était un groupe contrôle. L'activité cérébrale de l'amygdale gauche était significativement réduite dans le groupe des patients traités par OnaA lorsque les participants simulaient une expression faciale de colère, par rapport au groupe contrôle. L'activité du cortex orbito-frontal et des centres du tronc cérébral impliqués dans la régulation autonome était également diminuée après traitement par OnaA (175). Ainsi, lors de l'imitation de l'expression faciale de colère, la réduction du feedback facial des muscles de la région glabellaire, due à la paralysie des muscles *corrugator* par la toxine botulique, diminuait l'activation de l'amygdale gauche et son couplage fonctionnel avec les centres du tronc cérébral impliqués dans les manifestations du système nerveux autonomes des états émotionnels. Ces résultats sont importants car une hyperactivité de l'amygdale gauche est liée à l'anxiété, la dépression, l'état de stress post-traumatique et les réactions de sidération (224). Sheline et al. avaient déjà montré dans une étude en 2001 (108)

que les patients avec un trouble dépressif caractérisé avaient une hyperactivité de l'amygdale gauche quand on leur montrait des images de visages avec comme émotion la peur. Après une prise en charge par traitement antidépresseur, l'hyperactivité de l'amygdale gauche se normalisait.

D'autres études en IRMf ont montré qu'après injection de toxine botulique dans la région glabellaire, l'amygdale cérébrale devenait moins sensible aux stimuli négatifs (226).

Havas et al ont exploré l'impact psychologique du traitement par OnaA. Ils ont constaté que la toxine botulique A, en paralysant le *corrugator*, ralentissait sélectivement la lecture de phrases dont le contenu nécessite normalement ce muscle pour l'expression d'une émotion congruente de tristesse et de colère (131). Aucun changement n'a été observé dans les temps de lecture des phrases évoquant de la joie. Il faut néanmoins noter que cet essai ne comportait pas de groupe contrôle.

4.2.3. Troisième théorie : action directe sur le cerveau

La troisième explication, découverte récemment, est que la toxine botulique conduit à des modifications neurochimiques directes et indirectes dans le cerveau qui peuvent diminuer les symptômes dépressifs (227,228).

Bien que le Botox® agisse de manière très localisée et ne franchisse pas la barrière hémato-encéphalique, Hennenlotter et al. ont montré que la paralysie des muscles périphériques pouvait conduire à des modifications du traitement des émotions dans le système nerveux central (175,228).

La toxine botulique peut avoir des effets directs sur le système nerveux central via un transport rétrograde dans les motoneurons afférents (transport axonal rétrograde) (27,42,44). La preuve d'effets directs sur le système nerveux central est faible mais une découverte récente chez les rats a montré que la toxine botulique active pouvait être transportée à travers les synapses afférentes et causer des changements neurologiques à distance de son site d'injection (118). En effet, Antonucci et al. ont démontré en 2008 que la toxine botulique A catalytiquement active est transportée de manière rétrograde par les neurones centraux et les motoneurons et atteint par transcytose les synapses afférentes, dans lesquelles son substrat SNAP-25 est clivé (224–226,229–231). Ils ont conclu que la toxine botulique A ne restait pas localisée au site d'injection mais se propageait en quantités physiologiquement significatives à des synapses éloignées via un transport axonal rétrograde.

Cela a de même été étudié plus récemment par Ibragic et al. en 2016. En utilisant une chromatographie en phase liquide à haute performance en phase inverse avec détection électrochimique et élution graduée, ils ont quantifié les concentrations de dopamine, de noradrénaline, de sérotonine et de leurs métabolites dans dix régions cérébrales, ipsilatérales et controlatérales du site d'administration facial unilatéral de toxine botulique A chez le rat (232). La toxine botulique A a provoqué une augmentation de la sérotonine dans l'hypothalamus (région cérébrale jouant un rôle important dans la dépression) de façon bilatérale et une augmentation de noradrénaline dans le striatum de façon ipsilatérale. Selon eux, les concentrations localisées accrues de noradrénaline et de sérotonine pourraient jouer un rôle dans l'efficacité signalée de la toxine botulique A pour le traitement de la dépression.

D'autres études animales *in vitro* et *in vivo* montrent que la toxine botulique modifie la transmission de l'acétylcholine, du glutamate, de la noradrénaline, de la sérotonine, de la dopamine et de la glycine, et peut modifier les propriétés électrophysiologiques, la différenciation et la survie des neurones centraux (122).

4.2.4. Facteurs prédictifs de réponse au traitement par toxine botulique

4.2.4.1. Hyperactivité des muscles *corrugator* à l'électromyographie faciale

Une hyperactivité des muscles *corrugator* et du muscle *procerus* servant à froncer les sourcils a été associée à la dépression. Il a été démontré par électromyographie faciale que l'activité des muscles *corrugator* pouvait être un facteur prédictif de l'efficacité du traitement par toxine botulique dans la dépression, indépendamment des résultats du traitement (164,192,233).

Le simple fait de froncer les sourcils peut réduire la neurotransmission, alors que sourire peut réguler positivement le système.

L'inhibition de cette hyperactivité des muscles *corrugator* chez les patients atteints de trouble dépressif caractérisé par l'effet paralysant de la toxine botulique A injectée pourrait atténuer l'expérience correspondant à la tristesse, la peur et la colère (164,192).

Lorsque les sujets imaginent des situations heureuses, tristes ou pouvant engendrer de la colère, différents modèles de l'activité musculaire faciale sont produits, pouvant être mesurés par électromyographie. Schwartz et al., en 1976, ont pensé qu'il serait possible de les enregistrer pendant la visualisation d'images traduisant de tristesse et de joie (192). Les sujets non déprimés avaient une tendance à avoir une diminution plus importante de l'activité musculaire

de leurs muscles *corrugator* pendant la visualisation des images joyeuses et avaient à la fois une augmentation de leur humeur dépressive et de l'activité de leurs muscles *corrugator*, deux variables qui sont fortement corrélées (234). Chez les sujets déprimés, l'activité des muscles *corrugator* servant à froncer les sourcils était augmentée pendant la visualisation des images tristes et elle ne diminuait pas même lorsqu'ils voient des images heureuses (192).

L'humeur dépressive et l'activité musculaire par électromyogramme (EMG) du muscle *corrugator* ont également été évaluée et mesurée par Teasdale et Bancroft en 1977, pendant qu'il était demandé aux patients dépressifs de penser à des situations de vie heureuses et malheureuses (234). Chez tous les sujets, l'humeur était significativement plus triste après avoir pensé à des événements de vie malheureux. L'activité sur l'EMG du muscle *corrugator* était plus élevée de façon significative dans la situation des pensées malheureuses que dans celle des pensées heureuses. Des corrélations positives significatives entre une humeur dépressive et l'hyperactivité à l'EMG des muscles *corrugator* ont été obtenues chez tous les sujets. Ainsi, Teasdale et Bancroft ont avancé qu'il était possible que l'activité électromyographique des muscles *corrugator* soit un indicateur passif de l'état émotionnel, sans rôle causal dans la production de l'émotion.

Greden et al., en 1985, ont mené une étude sur 61 femmes présentant un trouble dépressif caractérisé. Ils ont montré une corrélation positive significative entre les valeurs à l'EMG de l'activité du muscle *corrugator* et l'agitation psychomotrice. Les résultats n'étaient pas dus à des différences d'intensité des symptômes dépressifs. Ces données offraient des preuves préliminaires que l'agitation se traduit par l'activité du muscle *corrugator* et peut apporter une explication au signe de l'« oméga mélancolique » (163).

4.2.4.2. Score d'agitation psychomotrice

L'activité des muscles *corrugator* est également corrélée à l'agitation psychomotrice de la dépression et contribue à des traits du visage caractéristiques chez les sujets déprimés comme « l'oméga mélancolique » et les plis de Veraguth (163).

Afin de savoir quels patients seraient le plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par toxine botulique, Wollmer et al., en 2014, dans l'analyse à postériori (140) de leur étude initiale (138), ont tenté de déterminer des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse au traitement par toxine botulique chez les patients avec un trouble dépressif caractérisé. Ils ont observé qu'un score d'agitation initial plus élevé (mesuré par l'item 9 de l'échelle de dépression de Hamilton

(*Hamilton Rating Scale for Depression* (HDRS, abrégé par HAM-D)) était le facteur prédictif principal de la réponse au traitement par toxine botulique, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 56 % (235). L'agitation peut être associée à une activité motrice plus dynamique, entraînant plus de changements dans l'expression faciale. L'intensité initiale des rides glabellaires n'était pas un facteur prédictif dans leur analyse.

Greden et al. ont observé dans leurs évaluations cliniques portant sur l'agitation psychomotrice chez les patients déprimés, que le signe de l'oméga et le pli de Veraguth étaient le signe d'une agitation psychomotrice (163). Ils ont étudié l'association possible entre l'activité des muscles *corrugator* et l'agitation psychomotrice des patients ayant un trouble dépressif caractérisé. Ils ont trouvé que les niveaux d'activité à l'EMG des muscles *corrugator* étaient positivement corrélés avec les scores cliniques d'évaluation de l'agitation. Les patients avec une agitation cliniquement importante avaient à l'EMG des niveaux d'activité des muscles *corrugator* plus élevés que les patients évalués comme n'ayant pas d'agitation.

4.2.4.3. Intensité clinique des rides de froncement glabellaire

La reproductibilité de ce score clinique côté de 0 à 3 pour évaluer l'intensité des rides de froncement glabellaire a été étudiée en 2003 par Honeck et al (139). Les résultats ont montré une bonne reproductibilité inter et intra-observateur. Il s'agit du système de cotation le plus fréquemment utilisé dans les essais cliniques portant sur une population importante de patients, pour les plis formés par un froncement de sourcils au niveau de la région glabellaire, au repos ou lors d'un froncement de sourcils maximal, est une échelle d'évaluation en quatre points. La cotation est la suivante : 0 = pas de rides glabellaires, 1 = rides glabellaires légères, 2 = rides glabellaires modérées, 3 = rides glabellaires sévères (187–190).

Reichenberg et al. ont étudié l'association entre le score CSS-GFL initial et un changement dans le score BDI (240). L'intensité des lignes de froncement glabellaire a été mesurée sur une échelle de 0 à 3, en utilisant le score CSS-GFL (ou *Clinical Severity Score for Glabellar Frown Lines*) et l'intensité de la dépression a été évaluée avec l'Inventaire de Dépression de Beck (ou *Beck Depression Inventory* (BDI)). Les patients étaient recrutés sur la présence d'un antécédent de dépression, et non dans un contexte de traitement cosmétique des rides glabellaires.

Les résultats ont montré que le score CSS-GFL avant le traitement était inversement corrélé à l'amélioration des symptômes dépressifs après le traitement. Des rides de froncement glabellaire plus marquées au départ n'étaient pas un facteur prédictif d'une meilleure réponse à

la toxine botulique A. Aucune association significative n'a été montrée entre l'amélioration visible des scores de froncement glabellaire et l'amélioration des scores de dépression. Ainsi, des rides de froncement glabellaires moins marquées ou absentes ne permettent pas de prédire le niveau de réponse au traitement par OnaA.

Ces résultats sont conformes aux études qui ont montré que les patients sans rides de froncement glabellaire visibles pouvaient atteindre la rémission après une injection de toxine botulique A (147), que l'amélioration de la symptomatologie dépressive allait au-delà des effets cosmétiques (149) et que l'effet antidépresseur était présent même chez les personnes qui n'aimaient pas le changement de l'aspect physique induit par la toxine botulique A (138).

4.3. Avantages du traitement du trouble dépressif caractérisé par OnaA

Si l'OnaA s'avère être efficace dans le traitement de la dépression, elle serait particulièrement utile dans la mesure où elle n'a pas d'interactions avec des traitements concomitants, puisque l'OnaA, selon le protocole d'injection actuellement utilisé, n'est pas absorbée par voie systémique. Son action dans le relâchement musculaire étant temporaire, d'une durée moyenne d'environ trois mois, Finzi et Rosenthal ont suggéré que l'on pouvait s'attendre à ce que les patients reçoivent des injections répétées afin de maintenir l'amélioration des symptômes dépressifs.

Le traitement du trouble dépressif caractérisé par OnaA a des avantages :

- Une innocuité et une excellente tolérance sont enregistrées pour les injections dans les muscles *corrugator* et *procerus* (132). Les seuls effets indésirables individuels rencontrés étaient légers : un trouble sensoriel de la paupière, un ptosis palpébral ou un œdème palpébral, dans le cas d'injection dans les muscles *corrugator*. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, ni aucun effet systémique, du fait des faibles doses utilisées.
- L'effet prolongé d'une seule injection favorise l'observance, qui peut être un problème dans le traitement de la dépression (141). De nombreux patients arrêtent leur traitement antidépresseur bien avant la période minimale recommandée de six mois de traitement pour un épisode dépressif caractérisé. La poursuite du traitement antidépresseur au cours d'un trouble dépressif au-delà de la phase aiguë est largement recommandée afin de consolider la réponse au traitement et de réduire le risque de rechute (34,241–248).

Cependant, malgré un large consensus concernant l'importance clinique de la poursuite du traitement antidépresseur pendant quatre mois ou plus (249), il y a de plus en plus de preuves et une préoccupation croissante qu'un nombre important de patients arrêtent leur traitement antidépresseur au cours des premières semaines.

- En raison des intervalles longs prévus entre chaque injection, il a un bon rapport coût-efficacité (135).
- Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec l'OnaA injectée localement.

4.4. Limites méthodologiques des études

Les limites de l'étude de Finzi et Wasserman étaient la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe contrôle, une procédure en aveugle imparfaite et le manque de suivi à long terme.

Pour les études randomisées faites par la suite, elles étaient :

- **La question de l'aveugle**

Comme nous l'avons explicité dans la première partie de ce travail pour justifier notre proposition d'une méthodologie différente, le problème de l'aveugle a été le principal biais rencontré dans les études randomisées antérieures. Plusieurs investigateurs ont indiqué qu'au moins trois quarts des participants avaient après la fin de l'essai deviné correctement le traitement qui leur avait été attribué . En effet, les patients peuvent deviner qu'ils ont reçu de la toxine botulique car ils ont plus de difficulté à froncer les sourcils.

Dans l'étude de Finzi et Rosenthal de 2013, même si la procédure en aveugle a montré une faille, la question qui se pose est de savoir si cela a eu une incidence sur le résultat de la réponse au traitement par OnaA. Les auteurs ont ainsi fait une analyse de variance multivariée ANOVA, évaluant le lien entre le fait de deviner correctement ou non le traitement reçu et la réponse au traitement mesurée par l'échelle MADRS, qui n'a montré aucun résultat significatif, ce qui veut dire que le caractère partiel de l'aveugle n'a pas eu d'impact sur les résultats.

On retrouve également cette limite dans l'étude de Magid et al. de 2014. Bien que les patients ne connaissent pas le groupe dans lequel ils avaient été randomisés, ils ont pu le deviner en raison des effets cosmétiques inhérents à l'OnaA visibles dans la plupart des cas. Cela a pu contribuer à un taux de réponse dans le groupe placebo plus faible que prévu, qui peut atteindre 30 % dans les essais portant sur les traitements antidépresseurs (253). Dans le protocole de

l'étude, il n'était pas demandé aux évaluateurs et aux participants de deviner après la fin de l'étude quelle injection ils avaient reçue, alors que cela aurait été un moyen utile d'évaluer l'efficacité de l'aveugle.

La levée de l'insu en raison des effets apparents du produit est un problème courant dans de nombreux essais en double aveugle bien menés, en particulier les études sur la migraine (250). En effet, concernant les résultats des essais contrôlés randomisés, une question peut être soulevée : dans quelle mesure peuvent-ils être attribués aux effets placebo ? Une injection faciale qui entraîne un changement visible dans l'expression faciale a certainement un pouvoir suggestif considérable. Il est donc possible que l'imputabilité des effets placebo dans l'amélioration clinique de la dépression soit plus élevée après un traitement par toxine botulique A qu'après un traitement par antidépresseur oral. Inversement, il est possible que la déception quant à la découverte manifeste de l'absence d'un changement cosmétique dans le groupe placebo peut avoir conduit à des effets nocebo dans ce groupe (254). Cela a pu entraîner une augmentation des différences dans les résultats entre les groupes dans les essais contrôlés randomisés et une surestimation dans le groupe ayant reçu le produit actif de l'efficacité de la toxine botulique A comme traitement de la dépression (254).

Wollmer et al. supposent que l'effet placebo, en jouant un rôle important dans l'amélioration clinique de la dépression prise en charge par traitement psychotrope, a contribué également à l'amélioration clinique observée dans leur étude (255,256). L'effet cosmétique immanent du traitement par OnaA a entraîné un taux élevé de levée de l'insu chez les participants. Cela peut avoir causé un biais de par les effets placebo en faveur du groupe recevant l'OnaA, conduisant à une sous-estimation de l'amélioration clinique dans le groupe placebo.

De même, dans l'analyse groupée de Magid et al. de 2015, la réponse dans le groupe placebo par rapport au groupe OnaA, pouvant être en partie liée à la levée de l'insu, peut avoir majorée les différences de résultats entre les deux groupes, ce qui complique l'estimation de la vraie taille de l'effet (253).

- **Des échantillons de petite taille et caractéristiques de la population à l'inclusion**
 - Seulement 30 patients ont participé aux études de Wollmer et al. de 2012 et de Magid et al. de 2014, si bien que les problèmes de généralisabilité et d'effets placebo persistent encore.

Bien que l'étude de Magid et al. de 2015 ait généré des résultats statistiquement significatifs avec une taille d'effet importante, la taille de l'échantillon était relativement petite ($n = 134$) et un échantillon de patients de plus grande taille aurait donné des résultats plus définitifs.

- Bien que les deux groupes de l'étude de Wollmer et al. ne différaient pas significativement concernant les caractéristiques démographiques et cliniques recueillies à l'inclusion, il n'est pas totalement exclu que des biais de sélection cachés aient pu être à l'origine de l'amélioration particulièrement faible dans le groupe placebo et à une inflation conséquente des différences de résultats entre les groupes.

- **Des populations d'étude surtout de genre féminin**

Peu d'hommes ont été inclus dans les trois premières études (138,147,149).

Près de 70% des sujets étaient des femmes dans l'étude de Wollmer et al. et les effets de la toxine botulique étaient plus prononcés dans cette population, limitant sa généralisation à la population masculine. Dans celle de Magid et al. de 2014, le fait que 93 % des participants étaient des femmes a représenté une limite, cela ne permettant pas de faire une analyse statistique en fonction du sexe. Dans l'échantillon groupé de 2015, le nombre d'hommes participants était trop faible ($n = 14$) pour déterminer l'efficacité du traitement par OnaA chez eux. Par conséquent, il semble nécessaire d'étudier spécifiquement les effets antidépresseurs de l'OnaA chez les hommes.

- **Certaines caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif**

Dans l'étude de Wollmer, parmi les 263 sujets sélectionnés, seuls 30 patients (11,4 %) ont été autorisés à participer à l'étude, ce qui est imputable au biais de sélection. Les sujets étaient principalement des patients atteints de trouble dépressif caractérisé chronique et récurrent. Environ 67% d'entre eux avaient une intensité au moins modérée des symptômes dépressifs. Par conséquent, les auteurs de l'étude ne pouvaient pas présupposer que le traitement par toxine botulique serait également efficace dans d'autres populations de patients atteints de trouble dépressif caractérisé. Par exemple, il n'apparaît pas clairement que la toxine botulique soit

utilisable chez les patients atteints de trouble dépressif caractérisé non traité ou non chronique. Enfin, la plupart des sujets inclus semblaient présenter des caractéristiques mélancoliques.

Dans l'étude de Magid et al. de 2015, le faible taux d'amélioration, de réponse et de rémission dans le groupe placebo peut être lié à ce problème, car les effets nocebo associés à la déception d'être dans le groupe témoin peuvent contrecarrer l'amélioration de la dépression. La faible amélioration dans le groupe placebo peut également s'expliquer par la forte proportion dans cette étude de patients souffrant de dépression chronique et en partie résistante au traitement. Chez ces patients, la probabilité que l'évolution spontanée entraîne une amélioration marquée ou une rémission est faible. De plus, on sait que les réponses placebo sont faibles chez ces patients (257).

Ainsi, il est à envisager que d'autres sous-types de patients atteints de trouble dépressif caractérisé devraient également être étudiés dans des études ultérieures.

Partie II :

Infiltrations d'OnaA dans la dépression résistante :

comparaison de deux sites d'injection faciaux

1. CONTEXTE, JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE

Les trois études récentes décrites dans la première partie sur la revue de la littérature, randomisées en double aveugle contre placebo, ont montré qu'une seule injection d'OnaBotulinum Toxin A (OnaA) dans les muscles *corrugator* et le muscle *procerus* permettait une diminution significative des scores de dépression de patients présentant un épisode dépressif caractérisé (138,147,149).

Toutefois, l'efficacité de cette méthode de traitement de la dépression ne peut à l'heure actuelle être considérée comme établie. Comme nous l'avons vu précédemment, le principal écueil de ces études est en effet la difficulté voire l'impossibilité à assurer un double aveugle lorsque la toxine botulique est injectée dans les *corrugator* et le *procerus* avec comme placebo du sérum physiologique, puisque le patient comme l'examineur peuvent deviner quel produit a été administré.

L'objectif principal de notre étude est donc d'évaluer l'efficacité des injections d'OnaA dans la zone glabellaire avec une méthodologie différente, Tous les patients reçoivent le produit actif mais la comparaison porte sur les sites d'injection. Le groupe contrôle est le groupe de patients recevant les injections dans le muscle *orbicularis oculi* (impliqué dans les rides de la patte d'oie) (figure 13).

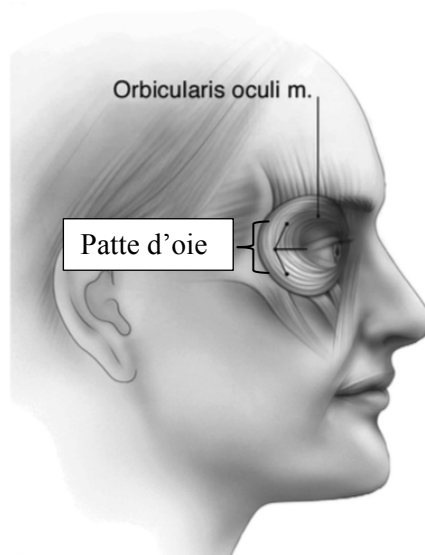


Figure 14 : Muscle *orbicularis oculi* (132)

Cette évaluation sera faite à 6 semaines de la 1^{re} injection (S6), puis à 6 semaines d'une 2^{de} injection (S18). Nous avons souhaité évaluer l'efficacité d'une 2^{de} injection trois mois après la première. En effet, il a été constaté chez les patients traités par OnaA pour migraines chroniques ou douleurs neuropathiques que l'effet positif ne pouvait intervenir qu'à la 2^{de} injection.

1.1. Hypothèse

Nous faisons l'hypothèse que les infiltrations d'OnaA dans la région glabellaire (au niveau des muscles *corrugator* et du muscle *procerus*) sont supérieures aux infiltrations dans la région de la patte d'oie (considérées comme sans effet) pour réduire l'état dépressif.

1.2. Justification des choix méthodologiques

Nous avons choisi de comparer deux sites d'injection faciaux pour le traitement de la dépression résistante par toxine botulique.

Les trois études existantes sont présentées comme contrôlées en double aveugle contre placebo, le placebo étant une injection dans la région glabellaire du même volume, de sérum physiologique. Toutefois, l'existence d'un réel maintien de l'aveugle est illusoire pour ce site d'injection. Aussi bien le patient que l'examineur peuvent deviner quel produit a été administré : la toxine botulique induit une difficulté à froncer les sourcils et une diminution des rides du lion. D'ailleurs, dans ces études, il a été établi que 90% des patients avaient deviné dans quel groupe ils avaient été randomisés (250–252). De ce fait, l'efficacité des injections d'OnaA dans les muscles *corrugator* pour traiter la dépression résistante ne peut être considérée comme établie.

Pour la présente étude, nous avons cherché une procédure permettant au mieux d'établir un groupe contrôle. L'injection de toxine botulique dans la zone de la patte d'oie (partie latérale du muscle *orbicularis oculi* ou muscle orbiculaire de l'œil) est utilisée en esthétique pour atténuer les rides de la patte d'oie situées à la partie externe des yeux. Ce type d'injection nous a paru un traitement de comparaison satisfaisant. Il a, comme les injections glabellaires, un effet cosmétique positif en diminuant les rides du coin des yeux. Certes, il n'existe pas d'étude évaluant l'effet sur l'humeur de l'injection de toxine botulique dans les muscles de la patte d'oie

et il n'est donc pas possible d'assurer qu'il ait un effet « neutre » sur l'humeur. La partie latérale de l'*orbicularis oculi* n'est pas impliquée dans l'expression faciale de tristesse mais plutôt dans l'expression faciale de joie puisqu'elle se contracte pendant le sourire. On peut donc s'attendre à ce qu'en affaiblissant ce muscle, il n'y ait au moins pas d'effet antidépresseur.

Dans la présente étude, après randomisation, les patients reçoivent forcément le produit actif (OnaA), mais la randomisation porte sur le site d'injection (région glabellaire ou région de la patte d'oie), le patient étant aveugle de la région sensée être efficace dans la dépression résistante.

Les patients sélectionnés sont des patients hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire avec un épisode dépressif caractérisé considéré comme résistant, c'est-à-dire avec une absence de rémission symptomatique (non réponse ou réponse partielle) après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée, tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80% du traitement pris sur la période considérée), donc en impasse thérapeutique. Nous avons choisi d'étudier cette population, plutôt que les états dépressifs caractérisés simples car cela nous a paru plus éthique, s'agissant d'une étude pilote.

Il a été suggéré que dans certaines indications comme la douleur neuropathique, l'effet pouvait n'intervenir qu'à partir de la 2nde injection (258). C'est pourquoi, pour ne pas méconnaître cette éventualité, une 2nde injection sera réalisée à 3 mois et les effets suivis durant les trois mois suivants.

1.3. Rapport bénéfice-risque

Du fait de son mécanisme d'action et de sa pharmacologie (décrits dans la première partie), les effets biologiques de la toxine botulique sont limités dans le temps. L'injection des muscles *corrugator* et du muscle *procerus*, situés dans la région supra-trochléaire, est utilisée depuis une vingtaine d'années dans le traitement de l'hémispasme facial, du blépharospasme, et des rides du lion. Son innocuité est bien documentée, les seuls risques étant une douleur modérée à l'injection et un ptosis transitoire (durant moins d'une semaine). La difficulté à froncer les sourcils peut durer quelques semaines mais n'est pas vécue comme gênante. Dans une revue récente portant sur l'injection des rides de la patte d'oie par toxine botulique, le seul effet secondaire rencontré a été un œdème palpébral transitoire (259).

Dans la littérature, aucun effet systémique n'a été rapporté avec l'OnaA, du fait des faibles doses utilisées.

Les risques apparaissent de ce fait très limités.

D'un autre côté, la dépression résistante est une affection sévère et de mauvais pronostic. Le patient bénéficie par ailleurs lors de notre étude du meilleur traitement possible selon les règles de l'art. Le plus grand risque se limite donc à une inefficacité du traitement étudié.

Le bénéfice attendu consiste en une amélioration possible de la dépression, maintenue dans le temps.

Concernant la qualification de la recherche, celle-ci s'inscrit dans les caractéristiques des recherches impliquant la personne humaine de catégorie 2, avec risques et contraintes minimales (article L1121.1 du Code de la Santé Publique). En effet, il s'agit de faire subir aux participants une injection de toxine botulique dont l'usage est courant depuis une trentaine d'années, dans sa destination classique (décontraction des muscles injectés) et ne comporte à ce jour que très peu d'effets indésirables (cités précédemment). Nous avons eu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 12 mars 2018. L'étude est enregistrée sur Clinical.Trials.gov (NCT03484754).

1.4. Retombées attendues

L'enjeu de cette étude est d'utiliser une méthodologie différente de la méthodologie utilisée dans les trois études de référence (138,147,149) pour évaluer l'intérêt du site glabellaire pour les injections d'OnaA dans le traitement de la dépression résistante. Celles-ci comportant à notre sens un biais important sur l'aveugle, notre étude est la première à employer cette méthodologie. L'enjeu est de déterminer si le site d'injection sur l'oméga mélancolique, dont le soulagement est supposé apporter une amélioration à la dépression, est efficace, et si cette efficacité est maintenue dans le temps, par une seconde injection.

Si, par une méthodologie différente, nous apportons des résultats positifs et des arguments en faveur de l'efficacité de l'OnaA injectée dans la région glabellaire, cela nous permettra d'envisager la mise en place d'une étude multicentrique contrôlée sur un échantillon de patients plus important.

Les retombées pour le traitement de la dépression résistante pourraient être majeures, la toxine botulique injectée dans cette région étant un traitement très bien toléré (126,132,133), facile à

mettre en œuvre, pour une population importante et dont les solutions thérapeutiques sont très limitées.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer, chez des patients atteints de trouble dépressif caractérisé résistant, l'efficacité d'injections d'OnaA dans la zone glabellaire, en ajout du traitement antidépresseur suivant les guidelines en vigueur, en utilisant l'injection du muscle *orbicularis oculi* comme groupe contrôle. L'évaluation porte sur l'amélioration (en pourcentage) du score de dépression MADRS à 6 semaines (S6) de l'injection d'OnaA (par rapport au score MADRS initial lors de la visite d'inclusion).

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

1. Rechercher une différence à 6 semaines de l'injection d'OnaA :

- du nombre de sujets répondeurs entre les deux groupes

La réponse est évaluée par la diminution des symptômes dépressifs sur la base de l'évolution du score de dépression à l'échelle MADRS. Seront considérés comme répondeurs les patients ayant une diminution $\geq 50\%$ du score de dépression MADRS par rapport au score initial.

- du nombre de sujets en rémission
- d'effet entre les deux sites d'injection sur :
 - le fonctionnement (échelle d'Évaluation Globale de Fonctionnement (EGF))
 - les symptômes anxieux (échelle d'évaluation de l'Anxiété de Hamilton (HAM-A))
 - les impressions cliniques globales (échelle CGI)
 - les idéations suicidaires (échelle d'évaluation de Columbia sur la gravité du risque suicidaire ou *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*)
 - le ressenti de relâchement musculaire en fonction de l'amélioration clinique

2. Rechercher une différence à 12 semaines :

- d'amélioration clinique par la MADRS entre les deux groupes
- d'effet entre les deux sites d'injection sur :
 - le fonctionnement (échelle (EGF)
 - les symptômes anxieux (échelle HAM-A)
 - les impressions cliniques globales (échelle CGI)
 - les idéations suicidaires (C-SSRS)

3. Rechercher des facteurs prédictifs d'amélioration clinique quel que soit le site d'injection :

- une activité électrique du muscle *corrugator* au repos enregistrée par un électromyogramme (EMG) de détection lors de l'inclusion
- un score d'agitation élevé à l'item 9 de l'échelle de dépression de Hamilton.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Schéma de la recherche

Cette étude pilote inclura à terme 58 patients atteints de dépression résistante.

Le principe était d'injecter tous les patients par le produit actif, la comparaison s'effectuant sur le site d'injection, le patient étant aveugle du site d'injection supposé efficace.

Il s'agit d'une étude randomisée en simple aveugle.

Il est proposé à ces patients de participer à l'étude lors de la **visite de pré-inclusion (V-1)**, après s'être assuré qu'ils répondent aux critères d'inclusion et de non-inclusion. L'étude leur est présentée et la note d'information leur est remise au cours de cette visite (Annexe 2). Un temps de 24 heures à 7 jours est laissé aux personnes afin qu'ils puissent décider s'ils souhaitent ou non participer à l'étude. Elles sont ensuite contactées par téléphone (dans le cas où elles sont prises en charge en ambulatoire) ou rencontrées dans l'unité où elles sont hospitalisées, pour connaître leur décision et pour décider du rendez-vous pour la visite d'inclusion (V0).

Le recueil du consentement éclairé est réalisé lors de la **visite d'inclusion (V0)** qui a lieu dans les 15 jours (+/- 3 jours) au Centre Hospitalier Esquirol.

Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient. L'exemplaire original est conservé par le Docteur Éric Charles, médecin investigateur de l'étude dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.

A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur de l'étude (le Centre Hospitalier Esquirol) ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Sont également recueillis lors de la visite d'inclusion (Annexe 3) :

- les données sociodémographiques : âge, sexe, situation familiale, mode de vie, profession
- les données médicales : critères DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé, prises de toxiques, comorbidités somatiques et psychiatriques

- le traitement du patient à l'inclusion
- les échelles d'évaluation psychométriques : échelle MADRS d'hétéro-évaluation, échelle EGF, échelle HAM-A pour les symptômes anxieux, échelle C-SSRS pour l'évaluation des idéations suicidaires, item 9 de l'échelle HAM-D (pour l'agitation, échelle CGI pour les impressions cliniques globales.
- l'EMG de détection.

L'injection d'Ona A (Botox®, Allergan Inc) est faite à la fin de la visite d'inclusion.

Le patient informé des conditions de l'étude et ayant signé le formulaire de consentement de participation peut être assigné à l'un ou l'autre des groupes par randomisation via une liste de randomisation permettant d'attribuer les patients à l'un ou l'autre des groupes en fonction du numéro d'inclusion, préparée par l'Unité de Recherche et de Neurostimulation (URN).

L'injection d'OnaA est réalisée au Centre Hospitalier Esquirol par le Docteur Danièle Ranoux, neurologue au Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren de Limoges. Ce geste est un acte simple réalisé en ambulatoire. Un flacon de 50 unités Botox® est dilué dans 0,5 ml de sérum physiologique. 0,05 ml de cette solution (5 unités) est injectée à chaque site d'injection, à l'aide d'une aiguille de 30 gauges et demi (0,3 x 13 mm). En fonction de la randomisation est injectée :

- soit la région glabellaire : 5 unités dans le muscle *procerus*, 5 unités dans chaque muscle *corrugator* (figure 14).
- soit la région de la patte d'oie : 5 unités sont injectées en chacun des 6 points dans cette zone (figure 15).

Le repérage du muscle se fait cliniquement, en faisant froncer les sourcils au patient. Le choix de cette concentration vise à éviter le plus possible les effets secondaires locaux tels qu'un ptosis. En effet, ces effets secondaires sont liés à une diffusion à des muscles adjacents, diffusion qui est proportionnelle à la dilution utilisée. Plus la toxine botulique est diluée, plus elle diffuse, ce qui augmente le risque d'effets secondaires.

L'injection est réalisée à deux reprises à trois mois d'intervalle.

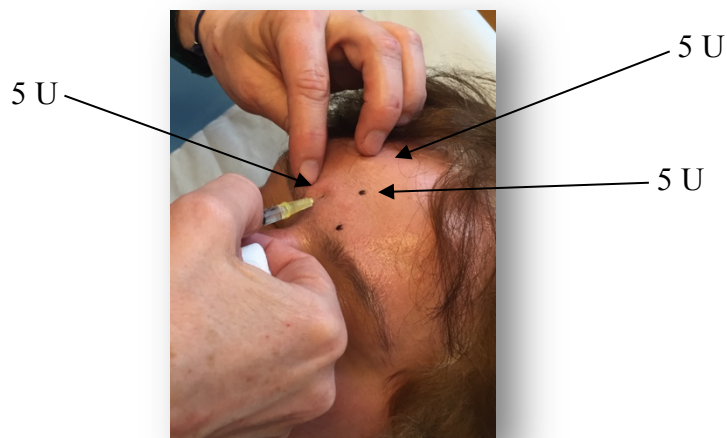
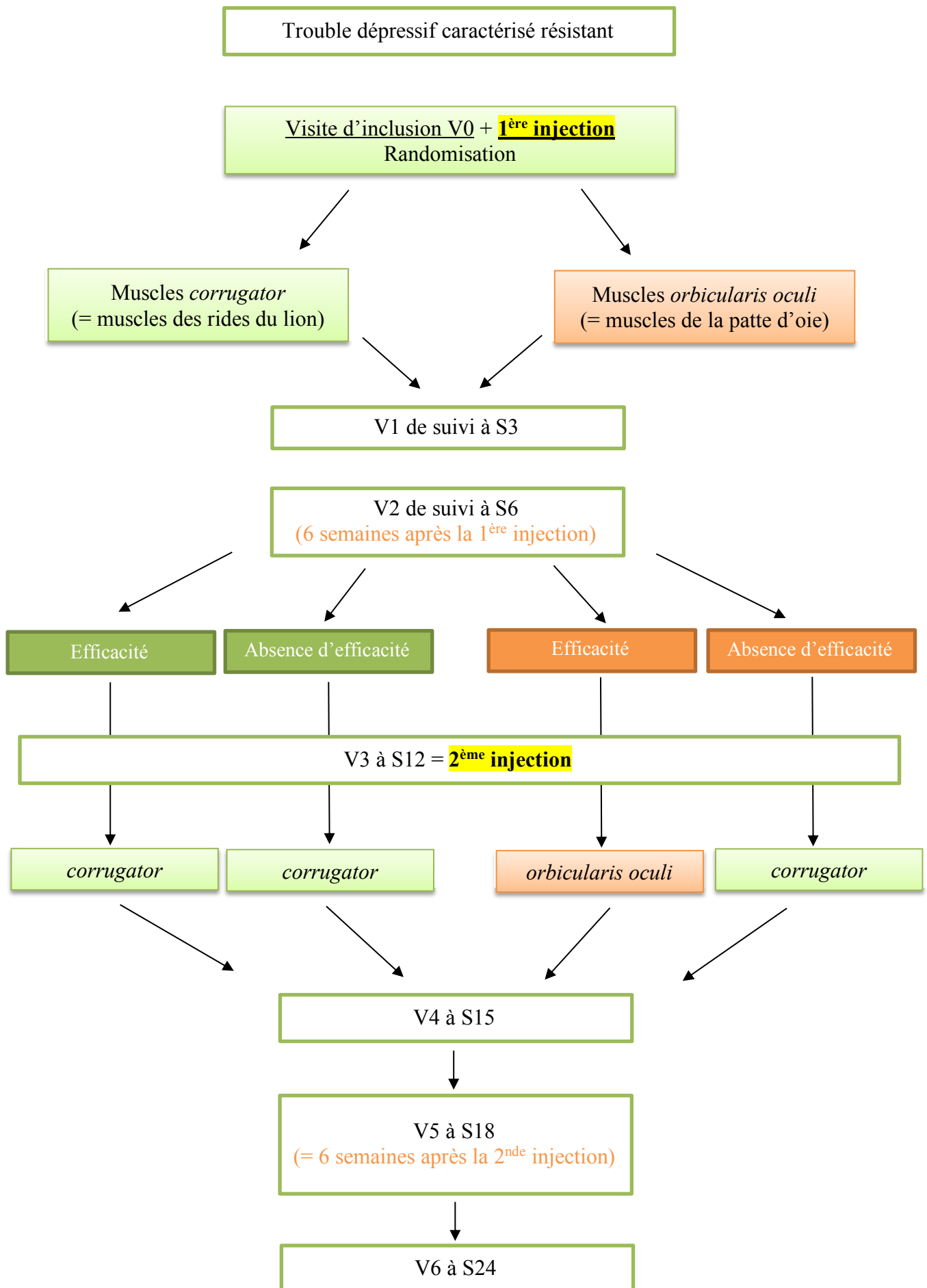


Figure 15 : Injection dans la zone glabellaire



Figure 16 : Injection dans la zone de la patte d'oie

Il est demandé au médecin traitant et au psychiatre prenant en charge le patient inclus en hospitalisation ou en ambulatoire de ne pas modifier les doses d'antidépresseur dans les 15 jours qui précèdent chaque injection, et au moins dans les 6 semaines qui suivent, une fois les



3.2. Population étudiée

3.2.1. Critères d'inclusion

- Homme ou femme de 18 à 80 ans inclus
- Patients hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire pour épisode dépressif caractérisé résistant, c'est-à-dire par une absence de rémission symptomatique (non réponse ou réponse partielle) après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée, tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80% du traitement pris sur la période considérée)
- Diagnostic selon le DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé avec score à la MADRS > 20

3.2.2. Critères de non inclusion

- Comorbidité psychiatrique actuelle diagnostiquée (trouble psychotique, trouble affectif bipolaire, comorbidité addictive, trouble neurocognitif majeur)
- Déficience intellectuelle sévère
- Hypersensibilité connue à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients
- Myasthénie grave
- Présence d'une infection au(x) site(s) d'injection
- Participation en cours à une étude clinique interventionnelle
- Femme enceinte, allaitante, ou qui prévoit d'être enceinte pendant l'étude ou dans les 6 semaines après la dernière administration du traitement
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir une méthode de contraception efficace (taux d'échec < 1% par an avec une utilisation correcte) : stérilet, pilule, ... (déclaration de la participante)
- Tout patient recevant déjà un traitement à visée esthétique
- Incapacité à adhérer aux restrictions et interdictions du protocole
- Refus de signer le consentement éclairé

3.2.3. Modalités de recrutement et nombre de sujets nécessaires

- Au sein du Centre Hospitalier Esquirol, une information est donnée aux patients lors de la visite de pré-inclusion (V-1) qui se fait sous la forme d'une consultation ambulatoire. Les médecins impliqués dans la prise en charge des patients susceptibles d'être inclus dans l'étude sont informés du fait qu'ils ne doivent pas modifier les doses d'antidépresseur (dans les 15 jours qui précèdent chaque injection, et au moins dans les 6 semaines qui suivent) une fois les injections faites, le temps de l'étude.
- Les patients éligibles sont adressés à Caroline Ceolato pour l'inclusion.
- En considérant une proportion de répondeurs au traitement de 15 % dans le groupe injecté au niveau des muscles *orbicularis oculi* et de 50 % dans le groupe injecté au niveau de la zone glabellaire, il est nécessaire d'inclure 26 sujets par groupe (puissance beta de 80%, risque alpha de 5%). En prenant en compte que 10% des sujets pourront être perdus de vue, il est souhaité inclure 29 sujets par groupe, soit 58 sujets au total en dépression pharmaco-résistante.
- La file active du Centre Hospitalier Esquirol, hôpital psychiatrique à vocation régionale, est suffisante pour recruter une population de 58 patients sur une période de 9 mois.

3.3. Recueil des données et évaluations psychométriques

3.3.1. Données recueillies

Les données recueillies sont les suivantes :

- Les données sociodémographiques :
 - Le genre
 - L'âge
 - La situation familiale : célibataire, marié(e), divorcé(e), pacsé(e), veuf(ve)
 - Le mode de vie : seul(e), seul(e) avec enfant(s), en couple sans enfant, en couple avec enfant(s), chez les parents ou chez un(des) autre(s) membre(s) de la famille, en institution ou en famille d'accueil

- La situation professionnelle : actif(ve), inactif(ve), étudiant(e), emploi aidé, retraité(e) (activité professionnelle antérieure ou non)
- Les données médicales : le diagnostic psychiatrique, les antécédents psychiatriques personnels, les antécédents psychiatriques familiaux, la présence de comorbidités somatiques, la prise de toxiques
- Le traitement du patient à l'inclusion
- Les échelles d'évaluation psychométriques : MADRS d'hétéro-évaluation, EGF, HAM-A, C-SSRS, item 9 de l'échelle HAM-D et CGI.
- L'EMG.

3.3.2. Évaluations psychométriques

- **L'échelle de dépression MADRS** (Échelle de Montgomery et Asberg d'Évaluation de la Dépression ou *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) (Annexe 3) :

C'est un questionnaire diagnostique d'hétéro-évaluation à dix items de la sémiologie dépressive chez des patients souffrant de troubles de l'humeur (260). Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression. Elle est validée. L'échelle a été conçue en 1979 par Stuart Montgomery et Marie Asberg comme un complément à l'échelle de dépression de Hamilton.

A l'heure actuelle, la MADRS comprend 10 items (tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide). Chacun des items comporte une définition générale et six degrés de gravité, les degrés 0, 2, 4, 6, étant eux-mêmes définis.

Interprétation : plus le score est élevé, plus la dépression est sévère. Le score peut aller de 0 à 60. Les sous-groupes couramment utilisés sont :

- de 0 à 6 points : patient sain
- de 7 à 19 points : dépression légère
- de 20 à 34 points : dépression moyenne
- > 34 points : dépression sévère.

La note de 20 est généralement considérée comme la note minimum pour l'inclusion dans un essai.

- **L'échelle d'évaluation de l'Anxiété de Hamilton (HAM-A)** (Annexe 3) :

Elle permet une évaluation quantitative de l'anxiété (260). Elle comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, l'anxiété somatique musculaire, viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil, l'humeur dépressive. A chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemples et aboutissant à leur définition par extension. La période d'évaluation couvre les 7 jours précédant l'entretien.

Dans les 14 items, 7 mesurent l'anxiété psychique (humeur anxieuse, tension, peurs, insomnie, fonctions cognitives, humeur dépressive, comportement lors de l'entretien) et 7 autres mesurent l'anxiété somatique (symptômes somatiques généraux musculaires, somatiques généraux sensoriels, cardio-vasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux, génito-urinaires, du système nerveux autonome). Ils sont évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence jusqu'à l'intensité invalidante.

La sommation des notes d'items permet d'obtenir une note globale qui va de 0 à 60. Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20.

- **L'échelle d'Évaluation Globale de Fonctionnement (EGF)** (Annexe 3) :

C'est une échelle numérique (allant de 0 à 100), validée, utilisée en psychiatrie pour évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel d'un individu, sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Elle se divise en 10 niveaux de fonctionnement : coter l'EGF revient à choisir le niveau qui reflète le mieux le niveau de fonctionnement de l'individu. La graduation se fait selon un continuum qui va de 1, valeur représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes (ou présentant des symptômes très minimes) et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou familial. L'échelle est divisée en 9 intervalles égaux allant de 1 à 10, 11 à 20, 21 à 30, etc.

Cotation : Chacun des 10 niveaux de l'échelle EGF a deux composantes : la gravité symptomatique et le fonctionnement. S'il y a une discordance entre les deux, la cotation

doit refléter l'atteinte la plus grave des deux secteurs et l'examineur doit toujours choisir l'intervalle le plus bas.

Un score de 0 à 100 est attribué au patient en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel actuel. La cotation peut se faire selon le niveau de fonctionnement le plus bas de la semaine, pour tenir compte de la variabilité du fonctionnement suivant les jours. Il ne faut pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

- **L'item 9 de l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS, abrégé par HAM-D)) :**

L'item 9 est utilisé pour évaluer l'état d'agitation (260). Plus son score est élevé, plus l'agitation est intense.

Cotation de l'agitation :

0 : aucune

1 : crispations, secousses musculaires

2 : joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 : bouge, ne peut rester assis tranquille

4 : se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres

- **L'échelle d'évaluation de Columbia sur la gravité du risque suicidaire ou Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (Annexe 3) :**

Elle est destinée à être utilisée par des personnes ayant été formées à son administration. Les questions contenues dans l'échelle d'évaluation de Columbia sur la gravité du risque suicidaire sont des suggestions à titre indicatif. Finalement, la détermination de l'existence d'une idéation ou de comportements suicidaires repose sur l'appréciation de la personne qui administre l'échelle (260).

- **L'échelle des Impressions Cliniques Globales (ou *Clinical Global Impressions*) (CGI)** (Annexe 3) :

Les impressions cliniques globales sont au nombre de trois. Elle concerne l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale ainsi que la mesure de l'index thérapeutique (260).

- La première Impression Clinique Globale (CGI 1) ou CGI-S de gravité (*Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S)) concerne la gravité de l'état clinique du patient, avant l'instauration d'un traitement. C'est la seule qui cotée à l'inclusion du patient. Elle est cotée de 0 à 7, la cotation 1 correspondant à l'état normal.
- La deuxième Impression Clinique (CGI 2) concerne l'amélioration globale ou *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I). Avec la CGI 2, le médecin évalue sur une échelle de sept points l'amélioration globale de l'état clinique du patient consécutive au traitement, par comparaison à son état lors de visite d'inclusion. Elle n'est cotée qu'à partir de la deuxième cotation, et peut être faite de manière répétée lors des consultations de suivi pour quantifier le changement dans la sévérité des symptômes par rapport à l'évaluation initiale réalisée avec la CGI 1.

La CGI 1 et la CGI 2 permettent une évaluation de l'amélioration de l'état du patient dans le temps, après prescription du traitement.

- La troisième Impression Clinique, certainement la plus intéressante, concerne l'index thérapeutique et nécessite une seule cotation résumant à la fois l'effet thérapeutique et les effets secondaires. Cet index est présenté sous forme d'un tableau à double entrée (4 lignes et 4 colonnes). Le cotateur doit cocher la case correspond à son évaluation de l'effet thérapeutique (en lignes) et à son évaluation des effets secondaires (en colonnes).

- **L'évaluation par le patient du ressenti du relâchement musculaire** de 0 à 10 par une échelle numérique. 0 = aucun relâchement musculaire, 10 = relâchement musculaire le plus important possible.

- **Un EMG** à la recherche d'une activité électrique des muscles *corrugator* au repos. Il s'agit d'un examen de détection, sans stimulation électrique d'un nerf, permettant d'étudier l'activité électrique des muscles. On réalise l'étude au repos. L'activité est

recueillie par des électrodes aiguilles insérées dans le muscle *corrugator*. L'examen est court, de l'ordre de cinq minutes, peu douloureux et sans effet secondaire induit.

3.3.3. Traitements et procédures associés

Tout traitement, autre qu'antidépresseur, administré dans les 30 jours avant l'entrée dans l'étude, doit être notifié à la visite d'inclusion.

Tout traitement antidépresseur, incluant les éventuelles thérapies additionnelles faites dans le cadre de la dépression, administré pendant l'épisode actuel, doit être notifié à la visite d'inclusion.

Les praticiens référents sont invités à ne pas modifier le traitement de leurs patients au cours de l'étude.

3.4. Critères de jugement

3.4.1. Critère de jugement principal

L'évaluation principale est la diminution en pourcentage du score de dépression à l'échelle MADRS entre la visite d'inclusion V0 et la visite V2 ayant lieu 6 semaines après la 1^{ère} injection de toxine botulique, de façon comparative entre le groupe glabellaire et le groupe contrôle de la patte d'oie.

3.4.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

1. Dans chaque groupe à V2 :

- le nombre de sujets répondeurs
- le nombre de sujets en rémission
- le score à l'échelle EGF, le score à l'échelle HAM-A, le score à l'échelle HAM-A, le score à l'échelle EGF, le score à l'échelle C-SSRS
- le ressenti par le patient du relâchement musculaire évalué par une échelle numérique.

3. Dans chaque groupe à V3 :

- le nombre de sujets répondeurs
- le nombre de sujets en rémission
- le score à l'échelle EGF, le score à l'échelle HAM-A, le score à l'échelle HAM-A, le score à l'échelle EGF, le score à l'échelle C-SSRS

3. La valeur prédictive de la contraction du muscle *corrugator* au repos, mesurée par l'EMG

4. La valeur prédictive du score d'agitation à l'item 9 de l'échelle HAM-D.

3.5. Analyse statistique

Les variables à l'inclusion et aux différents suivis sont décrites, pour la population globale et pour chacun des groupes. Les variables quantitatives sont décrites selon moyenne \pm écart-type, et les variables qualitatives sont décrites selon les effectifs.

Analyse principale :

La comparaison en pourcentage d'amélioration entre les deux groupes est recherchée par le test de Mann-Whitney.

Analyses secondaires :

Les différences de répartition des variables qualitatives (amélioration clinique) entre groupes aux différents suivis sont recherchées par test de Chi 2 et test exact de Fischer si nécessaire. Les différences de score aux échelles psychométriques entre groupes aux différents suivis sont recherchées par test non paramétrique de Mann-Whitney (en raison des faibles effectifs prévus).

L'effet prédicteur de réponse est recherché par un test de régression linéaire binomial.

L'étude de la modification des scores aux échelles d'un suivi à l'autre pour chacun des patients est réalisée par test apparié de Wilcoxon.

Les analyses sont réalisées avec le logiciel SPSS. Une probabilité est considérée comme significative si $< 0,05$.

3.6. Déroulement de l'étude

3.6.1. Calendrier de l'étude

Les inclusions ont débuté le 14 mars 2018. La durée de participation théorique de chaque patient est de 6 mois. Le recueil s'est arrêté le 27 août 2018.

La durée totale de la recherche (de l'inclusion du premier patient à la dernière visite du dernier patient) a été fixée à 21 mois.

3.6.2. Tableau récapitulatif du suivi des patients

	V-1 Visite pré- inclusion	V0 Visite inclusion + 1 ^{ère} injection	V1 S3	V2 S6	V3 S2 (M3) + 2 ^{ème} injection	V4 S15	V5 S18	V6 S24 (M6)
Critères d'inclusion et de non inclusion	✓	✓						
Remise information patient	✓							
Signature consentement		✓						
EMG		✓						
Injection		✓			✓			
Échelle MADRS		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Recherche d'événement(s) indésirable(s)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Symptômes anxieux (HAM-A)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Échelle Évaluation Globale de Fonctionnement (EGF)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Idéations suicidaires (C-SSRS)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical Global Impressions			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation relâchement musculaire				✓			✓	
Item 9 échelle dépression de Hamilton		✓						

4. RESULTATS PRELIMINAIRES

4.1. Description de la population d'étude

Depuis le 14 mars 2018, date du début de l'étude, 27 patients avec une dépression résistante nous ont été adressés par les psychiatres du Centre Hospitalier Esquirol participant à leur prise en charge ambulatoire ou hospitalière. Après vérification, ils répondaient tous aux critères d'inclusion.

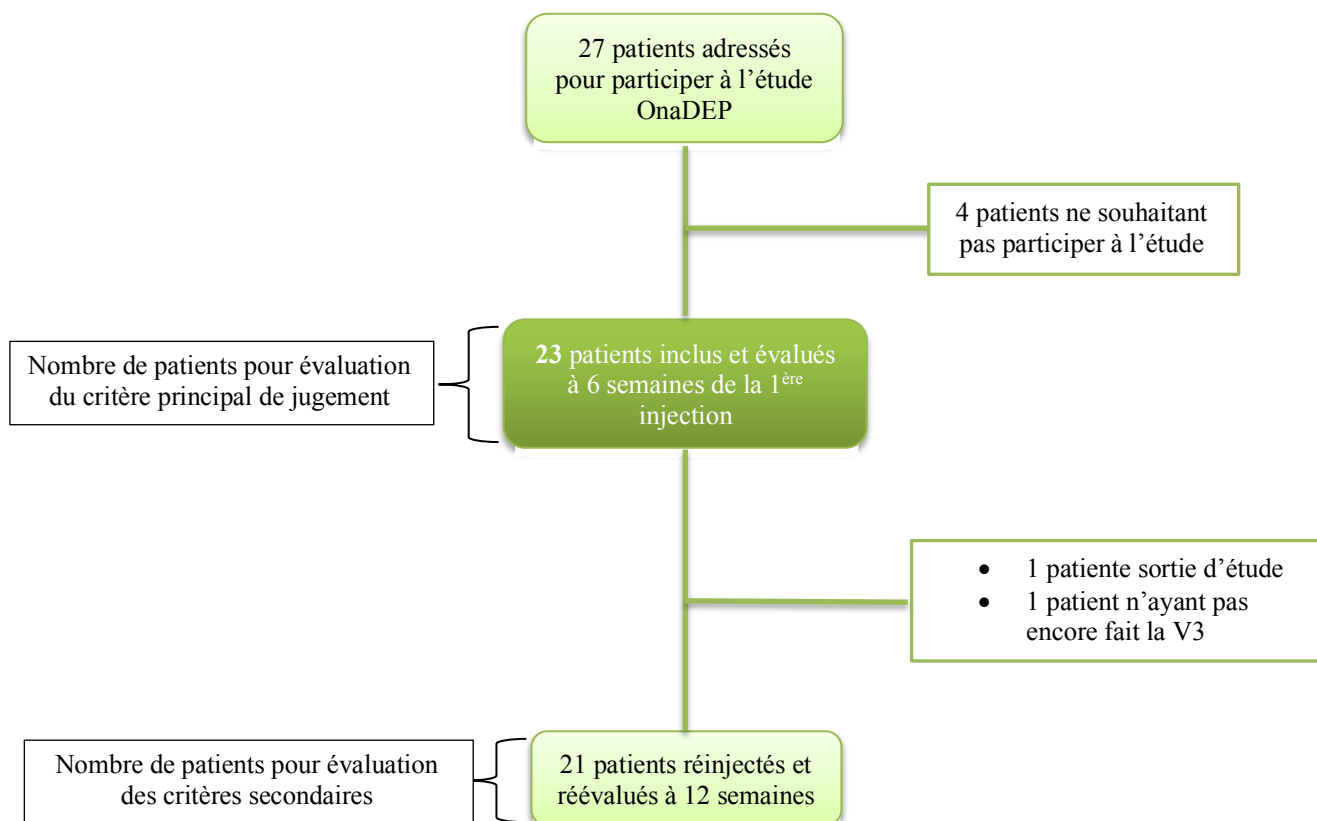


Figure 17 : Diagramme de flux

Parmi eux, **23 patients** ont accepté d'y participer et ont donné leur consentement éclairé par écrit, 4 autres patients ont refusé. Il s'agissait pour ces derniers de trois femmes et un homme. Deux d'entre eux ont exprimé la crainte que l'injection de toxine botulique ait des effets secondaires ou entraîne des modifications de l'apparence physique de leur visage ; une autre assimilait les injections de toxine à un traitement antipsychotique retard ; et la dernière patiente n'a pas voulu donner les raisons de son refus, précisant simplement que participer à cette étude ne l'intéressait pas.

Parmi les 23 patients ayant donné leur accord, **12** ont été **randomisés** dans le **groupe de la région glabellaire** et **11** dans le **groupe contrôle au niveau de la patte d'oie**. Ils ont été évalués à 6 semaines de la 1^{ère} injection de toxine botulique (V2) sur le **critère principal de jugement**, c'est-à-dire le pourcentage de diminution du score de l'échelle de dépression MADRS entre V0 et V2.

L'analyse des critères secondaires a porté sur 21 patients car une patiente est sortie de l'étude entre V2 et V3 et n'a donc pas eu la 2^{nde} injection, et un autre patient n'avait pas encore fait la V3 puisqu'il avait été décidé d'arrêter l'analyse des résultats préliminaires le 27 août 2018. La patiente sortie de l'étude était dans le groupe injecté au niveau de la région glabellaire. Elle n'a pas souhaité donner les raisons de l'arrêt de sa participation.

La clôture du recueil de données pour notre étude s'est faite le *27 août 2018*, permettant de faire **l'analyse des résultats des 23 premiers patients pour le critère de jugement principal** et celle des **résultats des 21 premiers patients** (ayant fait toutes les visites jusqu'à V5) **pour les critères secondaires** (figure 16).

4.1.1. Description de la population à l'inclusion

Les données sociodémographiques initiales des 23 sujets de l'étude sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Analyse comparative des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets (n = 23)

Variables	Total (n = 23)	Groupe « glabeller » (n = 12)	Groupe « patte d'oie » (n = 11)	p (entre groupes)
Genre				0,59 (NS)
• Féminin (effectif)	20	11	9	
• Masculin (effectif)	3	1	2	
Age (moyenne ± écart type)	53,0 ± 11,2	49,8 ± 11,9	56,6 ± 9,7	0,19 (NS)
Situation familiale (effectif)				0,465 (NS)
• Célibataire	7	5	2	
• Marié(e)/pacsé(e)	14	6	8	
• Divorcé(e)	2	1	1	
Mode de vie (effectif)				0,218 (NS)
• Seul(e)	6	5	1	
• Seul(e) avec enfant(s)	2	1	1	
• En couple sans enfant	10	3	7	
• En couple avec enfant(s)	5	3	2	
Situation professionnelle (effectif)				0,865 (NS)
• Actif(ve)	3	2	1	
• Inactif(ve)	14	7	7	
• Retraité(e)	6	3	3	

(NS) = Non Significatif

La population étudiée est principalement constituée de femmes, avec une moyenne d'âge de 53 ans et un écart type de 11 ans, l'âge des sujets étant compris entre 37 et 78 ans. L'étude compte

plus de femmes (n = 20) que d'hommes (n = 3) mais les deux groupes sont comparables à l'inclusion (p = 0,59).

Les sujets sont en majorité mariés ou pacsés (pas de différence entre les deux groupes, p = 0,465), en couple sans enfant (p = 0,218) et inactifs (arrêt de travail ou arrêt maladie ou invalidité) (p = 0,865).

4.1.2. Caractéristiques cliniques psychiatriques à l'inclusion

Tableau 4 : Analyse comparative des données cliniques psychiatriques de la population à l'inclusion (n = 23)

Variables	Total (n = 23)	Groupe « glabelle » (n = 12)	Groupe « patte d'oie » (n = 11)	p (entre groupes)
Diagnostic CIM 10 (code)				0,358 (NS)
• F32.0 (épisode dépressif léger)	1	1	0	
• F.32.1 (épisode dépressif moyen)	3	1	2	
• F32.2 (épisode dépressif sévère, sans symptômes psychotiques)	13	7	6	
• F33.2 (trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques)	4	1	3	
• F33.9 (trouble dépressif récurrent, sans précision)	2	2	0	
Antécédent(s) personnel(s) psychiatrique(s) (effectif)	19	9	10	0,590 (NS)
Antécédent(s) de tentative(s) de suicide (effectif)	5	3	2	(NS)
Antécédents psychiatriques familiaux (effectif)	13	8	5	0,414 (NS)
Durée de l'épisode actuel (moyenne ± écart type en mois)	7,2 ± 6,8	8,3 ± 6,7	6,0 ± 7,0	0,19 (NS)
Ancienneté du trouble dépressif (moyenne ± écart type en mois)	68,3 ± 93,9	68,2 ± 126,2	68,5 ± 43,8	0,079 (NS)
Présence d'idées suicidaires (effectif)	12	6	6	0,217 (NS)

Parmi les 23 sujets inclus avec une dépression résistante, le diagnostic codé par la CIM 10 (Classification statistique Internationale des Maladies – 10^{ème} révision) le plus représenté est le

trouble dépressif caractérisé sévère, sans symptômes psychotiques. Nous retrouvons aussi 4 patients ayant un trouble dépressif récurrent avec épisode en cours sévère, 3 un épisode dépressif moyen, 2 un trouble dépressif récurrent sans précision et 1 un trouble dépressif léger (tableau 4).

19 patients ont un ou des antécédents psychiatriques personnels qui sont : antécédent d'une ou de plusieurs hospitalisations et/ou prise en charge ambulatoire et/ou prise en charge en hôpital de jour. Cinq des 23 patients ont un antécédent de tentative de suicide et 13 un antécédent familial de trouble de l'humeur. La durée moyenne de l'épisode dépressif lors de l'inclusion dans l'étude est de 7 mois, avec une ancienneté moyenne du trouble de 68 mois (5 ans et 8 mois). Nous avons évalué la présence d'idées suicidaires chez les patients à partir de l'échelle C-SSRS lors de l'inclusion. Douze patients en avaient.

4.1.3. Traitement psychotrope à l'inclusion

Le tableau 5 répertorie les différentes classes thérapeutiques des patients à l'inclusion.

Tableau 5 : Analyse comparative du traitement psychotrope des sujets à l'inclusion (n = 23)

Classes thérapeutiques	Total (n = 23)	Groupe « glabelle » (n = 12)	Groupe « patte d'oie » (n = 11)	p (entre groupes)
Antidépresseur(s) (effectif)				
• 1 antidépresseur	12	5	7	0,414 (NS)
• 2 antidépresseurs	11	7	4	0,414 (NS)
• ISRS	8	4	4	(NS)
• IRSNa	8	3	5	0,400 (NS)
• Autres	15	9	6	0,400 (NS)
• Tricycliques	1	1	0	(NS)
• IMAO	3	2	1	(NS)
Anxiolytique(s)	20	12	8	0,093 (NS)
Hypnotique(s)	8	5	3	0,667 (NS)
Antiépileptique(s)	6	3	3	(NS)
Antipsychotique(s)				0,782 (NS)
• 1 antipsychotique	6	3	3	
• 2 antipsychotiques	5	2	3	

Tous les patients ont un traitement psychotrope comprenant un ou deux antidépresseurs. La classe des autres antidépresseurs (Mirtazapine, Miansérine) est la plus représentée. Vingt patients ont un anxiolytique, 8 un hypnotique, 6 un antiépileptique et 11 un ou deux antipsychotiques à visée potentialisatrice du traitement antidépresseur.

4.1.4. Évaluations psychométriques à l'inclusion

Une évaluation initiale portant sur les échelles psychométriques : MADRS, HAM-A, EGF et CGI a été faite.

Tableau 6 : Analyse comparative des évaluations psychométriques et des EMG à l'inclusion (n = 23)

Évaluations psychométriques (moyenne ± écart type)	Total (n = 23)	Groupe « glabelle » (n = 12)	Groupe « patte d'oie » (n = 11)	p (entre groupes)
Échelle de dépression MADRS	36,3 ± 7,6	36,8 ± 7,7	35,9 ± 7,9	0,88 (NS)
Échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A)	27,8 ± 7,0	28,0 ± 7,1	27,6 ± 7,3	0,695 (NS)
Échelle Globale de Fonctionnement (EGF)	40,9 ± 13,1	41,4 ± 11,9	40,3 ± 14,8	0,786 (NS)
Échelle des Impressions Cliniques Globales (CGI)	5,4 ± 0,8	5,4 ± 0,7	5,5 ± 0,9	0,88 (NS)

Les deux groupes sont comparables (tableau 6). Ils ne présentent pas de différence statistiquement significative pour les évaluations psychométriques initiales.

Selon les cotations :

- Le score moyen de la MADRS des sujets à l'inclusion, supérieur à 34, correspond à un « épisode dépressif d'intensité sévère ».
- Le score moyen de l'échelle d'anxiété de Hamilton est supérieur à 20, ce qui signifie que leur anxiété est « significative ».

- Le score moyen à l'échelle EGF correspond à des « symptômes importants » selon la cotation de l'échelle.
- Les sujets ont un score CGI traduisant selon l'échelle de cotation qu'ils sont « manifestement malades ».

Au total, la population étudiée correspond à une population qui présente des caractéristiques psychiatriques sévères tant sur le plan des antécédents psychiatriques que sur l'intensité de l'épisode dépressif actuel.

Les deux groupes ne diffèrent dans aucune des variables, que ce soit les variables sociodémographiques ou les caractéristiques cliniques psychiatriques ou le traitement à l'inclusion. Le groupe des patients injecté au niveau de la glabelle et celui injecté au niveau de la patte d'oie sont donc comparables.

4.2. Évolution du score MADRS après la 1^{ère} injection d'OnaA

- **Score MADRS dans chacun des groupes entre V0 et V2**

Dans les deux groupes, une diminution significative du score MADRS est observée (tableau 7).

Il y a déjà une différence de score entre l'inclusion et V1 pour toute la population ($p < 0,001$), et une amélioration significative de la MADRS est observée, quel que soit le groupe, ainsi qu'entre V1 et V2 ($p = 0,002$). Ce qui n'est plus le cas entre V2 et V3 ($p = 0,167$).

Tableau 7 : Score MADRS dans le groupe « glabelle », le groupe « patte d'oie », à V0 et à V2

Score MADRS	V0	V2	p (intra groupe)
Groupe « glabelle » (n = 12)	36,8 ± 7,7	15,7 ± 6,1	0,002 (S)
Groupe « patte d'oie » (n = 11)	35,9 ± 7,9	24,0 ± 9,9	0,003 (S)

Dans le groupe injecté au niveau du muscle *corrugator* (tableau 7), le score de dépression à l'échelle MADRS diminue de façon significative, six semaines après l'injection de toxine botulique (V2), par rapport au score initial (V0) ($p = 0,002$). Le score de dépression MADRS diminue également de façon significative dans le groupe injecté au niveau de la patte d'oie ($p = 0,003$).

- **Comparaison entre les deux sites d'injection à V2 : groupe « glabella » versus groupe « patte d'oie »**

Sur les 23 sujets inclus pour l'étude, aucun n'a été perdu de vue pour l'évaluation de l'analyse du critère principal de jugement que nous avons défini comme la diminution en pourcentage du score de dépression à l'échelle MADRS entre la visite d'inclusion V0 et la visite V2 ayant lieu 6 semaines après la 1^{ère} injection de toxine botulique, de façon comparative entre le groupe glabellaire et le groupe contrôle de la patte d'oie.

Tableau 8 : Score de la MADRS à V2 et V0 et pourcentage de diminution du score MADSR entre V0 et V2 dans les deux groupes - probabilité de différence entre groupes

Variables	Groupe « glabella » (n = 12)	Groupe « patte d'oie » (n = 11)	p
MADRS à V0 (moyenne ± écart type)	36,8 ± 7,7	35,9 ± 7,9	0,08 (NS)
MADRS à V2 (moyenne ± écart type)	15,7 ± 6,1	24,0 ± 9,9	0,013*(S)
% de diminution du score MADRS (entre V0 et V2)	57,6	36,0	0,004*(S)

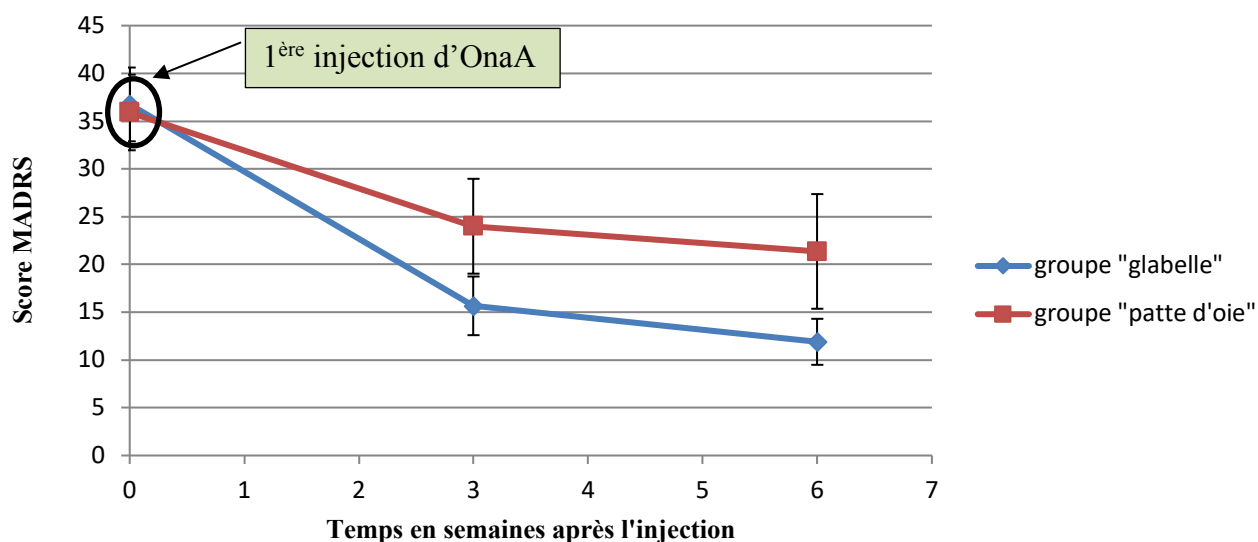


Figure 18 : Évolution des scores de la MADRS après la 1^{ère} injection (t = 0) en fonction du temps en semaines, dans les 2 groupes

Aucune différence de score de dépression MADRS entre les deux groupes n'est observée à l'inclusion. En revanche, **six semaines après la 1^{ère} injection de toxine botulique (V2)**, la moyenne du score de dépression MADRS diminue dans les 2 groupes, mais **le groupe glabelle s'améliore de façon plus importante que le groupe patte d'oie**, et cela de façon **statistiquement significative (p = 0,013)** (tableau 8).

L'analyse principale est en faveur d'une diminution en pourcentage du score MADRS significativement plus importante dans le groupe recevant l'injection au niveau de la glabelle (- 57,6 %) que dans le groupe contrôle (- 36,0 %) (p = 0,004).

4.3. Analyses portant sur les critères secondaires

- Réponse et rémission à V1

- Dans le groupe glabelle, 7 patients sont déjà répondeurs à la V1, de même que le patient répondeur du groupe patte d'oie. La différence entre le nombre de répondeurs dans les deux groupes est statistiquement significative (p = 0,013).
- Concernant les patients en rémission lors de la V1, c'est le cas seulement pour le patient répondeur du groupe patte d'oie (p = 0,286, non significatif).

- **Évolution des caractéristiques psychométriques 6 semaines après la 1^{ère} injection (V2) dans chacun des groupes**

Comme nous l'avons fait pour l'analyse principale, nous avons présenté dans le tableau 7 la variation des caractéristiques entre V0 et V2, de façon intragroupe, dans le groupe « glabelle » et dans le groupe « patte d'oie ».

Tableau 9 : Évolution des caractéristiques psychométriques et des idéations suicidaires entre V0 et V2, dans le groupe « glabelle » et dans le groupe « patte d'oie »

Variables	V0	V2	p (intra groupe)
HAM-A			0,003 (S)
• Groupe « glabelle »	28,0 ± 7,1	19,1 ± 5,4	
• Groupe « patte d'oie »	27,6 ± 7,3	19,8 ± 8,9	
EGF			0,002 (S)
• Groupe « glabelle »	41,4 ± 11,9	66,3 ± 9,8	
• Groupe « patte d'oie »	40,3 ± 14,8	52,0 ± 14,3	
Présence d'idées suicidaires			< 0,001 (S)
• Groupe « glabelle »	6	0	
• Groupe « patte d'oie »	6	1	

Tableau 10 : Analyse secondaire comparative du groupe « glabelle » versus groupe « patte d’oie » à V0 et V2 du nombre de répondeurs, du score HAM-A, du score ECG et du ressenti du relâchement musculaire par le patient (n = 23)

Variables		Groupe « glabelle » (n = 12)	Groupe « patte d’oie » (n = 11)	p (entre les deux groupes)
Nombre de répondeurs (effectif)		10	1	< 0,01*(S)
Taux de rémission (effectif)		1	1	NS
HAM-A (moyenne ± écart type)	V0	28 ± 7,1	27,6 ± 7,3	NS
	V2	19,1 ± 5,4	19,8 ± 8,9	NS
EGF (moyenne ± écart type)	V0	41,4 ± 11,9	40,3 ± 14,8	NS
	V2	66,3 ± 9,8	52,0 ± 14,3	0,004*(S)
CGI (moyenne ± écart type)				
• CGI 1	V0	5,4 ± 0,7	5,5 ± 0,9	0,88 (NS)
	V2	3,58 ± 0,79	4,72 ± 1,42	0,037 (S)
• CGI 2	V2	2,50 ± 0,80	3,55 ± 0,82	0,011 (S)
• CGI 3	V2	6,33 ± 2,61	10,09 ± 4,03	0,016 (S)
Présence d’idées suicidaires	V0	6	6	0,579 (NS)
	V2	0	1	0,478 (NS)
Ressenti relâchement musculaire par le patient (moyenne ± écart type)		2,2 ± 2,8	0,9 ± 2,4	0,347 (NS)

*(S) = Significatif

- **Pour chacun des groupes entre V0 et V2 (tableau 9)**

Dans le **groupe** injecté au niveau du muscle *corrugator*, on observe une diminution du score à l’échelle HAM-A, une amélioration du score à l’échelle EGF, et une baisse du score-score CGI item 1. Il en est de même pour le groupe « patte d’oie ».

- **Comparaison groupe « glabelle » versus groupe « patte d’oie » à V2 (tableau 10)**
 - Un **taux de réponse** à 6 semaines de la 1^{ère} injection de toxine (diminution du score initial de la MADRS ≥ 50 %) **significativement supérieur dans le groupe glabelle** (10/12 sujets soit **43 %**) que celui dans le groupe patte d’oie (1/11 sujets) (**p < 0,01**).
 - Il n’existe pas de différence significative entre le groupe glabelle et le groupe patte d’oie concernant le taux de rémission (diminution du score initial de la MADRS ≥ 50 % et score MADRS ≤ 10) à 6 semaines après la 1^{ère} injection de toxine botulique. Ce dernier étant de 1/12 sujets dans le groupe « glabelle » (4,3 %) et de 1/11 sujets dans le groupe « patte d’oie ».
 - Le **score à l’échelle EGF s’améliore de façon significativement plus importante dans le groupe « glabelle »** que dans le groupe « patte d’oie » (**p = 0,004**).
 - Les sous-scores CGI 1, CGI 2 et CGI 3 de l’échelle CGI sont tous les trois significativement plus bas, donc améliorés, dans le groupe « glabelle » que dans le groupe « patte d’oie ».
 - Les sujets n’ont pas ressenti plus de relâchement musculaire dans le groupe glabelle que dans le groupe patte d’oie.

- **Modification du traitement pharmacologique en cours d’étude**
 - Lors de la V2, 6 semaines après la 1^{ère} injection de toxine botulique, le traitement a été modifié par rapport à la V0, pour 2 patients du groupe glabelle et pour deux patients du groupe patte d’oie (p = 0,478, non significatif). Il s’agissait soit d’une augmentation de posologie d’une des molécules, soit d’un changement de molécule.
 - Pour les deux patients du groupe « patte d’oie », le changement de traitement psychotrope est une augmentation du traitement antidépresseur. Pour le patient 1, la mirtazapine a été majorée à 45 mg et pour le patient 2, la lamotrigine est passée de 75 à 225 mg (tableau 11).
 - Pour les deux patients du groupe « glabelle », il s’agit d’un changement de molécule antidépressive : arrêt de la clomipramine et introduction de lamotrigine à la posologie

de 50 mg pour le patient 3, et diminution du milnacipran à 75 mg avec introduction de vortioxétine à la posologie de 10 mg pour le patient 4 (tableau 11).

Tableau 11 : Description des modifications thérapeutiques ayant eu lieu chez 4 patients de l'étude

Groupe d'attribution initial du patient	Traitement psychotrope à l'inclusion (V0) (en dcj avec la posologie en mg)	Traitement psychotrope à V1	Traitement psychotrope à V2
Patient 1 : patte d'oie	Mirtazapine 15 mg Venlafaxine 225 mg	Mirtazapine 45 mg Venlafaxine 225 mg	Mirtazapine 45 mg Venlafaxine 225 mg
Patient 2 : patte d'oie	Sertraline 200 mg Risperdal 2 mg Lamotrigine 75 mg	Sertraline 200 mg Risperdal 2 mg Lamotrigine 125 mg	Sertraline 200 mg Risperdal 2 mg Lamotrigine 125 mg
Patient 3 : glabelle	Fluvoxamine 200 mg	arrêt Clomipramine 75 mg	arrêt Lamotrigine 50 mg (introduction)
Patient 4 : glabelle	Milnacipran 100 mg	Milnacipran 75 mg Vortioxétine 10 mg (introduction)	Milnacipran 50 mg Vortioxétine 15 mg

 : augmentation de posologie

 : changement thérapeutique

Parmi les sujets répondeurs, deux personnes seulement ont eu une modification de traitement dans la population globale, ce qui semble indiquer que cette modification n'a pas d'influence sur la réponse ($p = 0,217$).

- **Analyse des résultats 12 semaines après la 1^{ère} injection (V3)**

Elle porte sur 21 sujets.

Tableau 12 : Évolution des caractéristiques psychométriques entre V0 et V3, dans le groupe « glabelle » et dans le groupe « patte d’oie »

Variables	V0	V3	p (intragroupe glabelle)
MADRS			0,002 (S)
• Groupe « glabelle »	36,8 ± 7,7	11,9 ± 4,8	
• Groupe « patte d’oie »	35,9 ± 7,9	21,4 ± 12,0	
HAM-A			0,007 (S)
• Groupe « glabelle »	28 ± 7,1	14,9 ± 4,8	
• Groupe « patte d’oie »	27,6 ± 7,3	19,7 ± 11,3	
EGF			0,005 (S)
• Groupe « glabelle »	41,4 ± 11,9	68,7 ± 8,4	
• Groupe « patte d’oie »	40,3 ± 14,8	55,9 ± 14,4	
Présence d’idées suicidaires			0,001 (S)
• Groupe « glabelle »	6	0	
• Groupe « patte d’oie »	6	0	

- **Dans chacun des groupes** (tableau 12)

Dans le groupe « glabelle », le score de dépression à l’échelle MADRS, ainsi que la moyenne des scores à l’échelle HAM-A, diminuent de façon significative. La moyenne des scores à l’échelle EGF s’améliore de façon significative.

Tableau 13 : Analyse secondaire comparative du groupe « glabelle » versus groupe « patte d’oie » à V0 et V3 du nombre de répondeurs, du score HAM-A, du score ECG (n = 21)

Variables	Groupe « glabelle » (n = 10)	Groupe « patte d’oie » (n = 11)	p	
Score MADRS à V3	11,9 ± 4,8	21,4 ± 12,0	0,013*(S)	
% de diminution du score MADRS (entre V0 et V3)	67,2	42,3	0,024*(S)	
Nombre de répondeurs (effectif)	8	4	0,080 (NS)	
Taux de rémission (effectif)	3	1	NS	
HAM-A (moyenne ± écart type)	V0	28 ± 7,1	27,6 ± 7,3	NS
	V3	14,9 ± 4,8	19,7 ± 11,3	NS
EGF (moyenne ± écart type)	V0	41,4 ± 11,9	40,3 ± 14,8	NS
	V3	68,7 ± 8,4	55,9 ± 14,4	0,01*(S)

- **Comparaison groupe « glabelle » versus groupe « patte d’oie »** (tableau 13)

A V3, le score à l’échelle MADRS, ainsi que le **pourcentage de diminution du score MADRS**, sont **significativement supérieurs dans le groupe injecté au niveau de la glabelle (– 67,2 %)** par rapport au groupe patte d’oie.

Le score à l’échelle EGF s’améliore significativement de façon plus importante dans le groupe glabelle.

Parmi les analyses de toutes les données recueillies lors des différentes visites, le score à l’échelle CGI (item 3) est plus élevé dans le groupe glabelle de façon significative ($p < 0,006$).

- **Analyse du maintien de la réponse à 6 semaines après la 2^{nde} injection** (figure 18)

Parmi les 10 patients répondeurs du groupe glabelle (n = 10), 7 patients maintiennent la réponse clinique à V5 par rapport à V0 et 1 ne la maintient pas. Les données des 2 autres patients du groupe n’ont pas pu être recueillies, ces derniers n’ayant pas encore atteint la V5.

Le patient répondeur du groupe patte d’oie a maintenu sa réponse 6 semaines après une 2^{ème} injection au niveau du site glabelle.

Parmi les 2 patients non répondeurs du groupe glabelle à la 1^{ère} injection, 1 a atteint la réponse à 6 semaines après la 2^{ème} injection au même site, l’autre patiente est celle qui est sortie de l’étude, elle était non répondeuse à la 1^{ère} injection.

Parmi les 10 patients n’ayant pas répondu à la 1^{ère} injection dans le groupe patte d’oie, 7 patients ont répondu après une 2^{nde} injection au niveau de la glabelle (changement de site par rapport à la 1^{ère} injection).

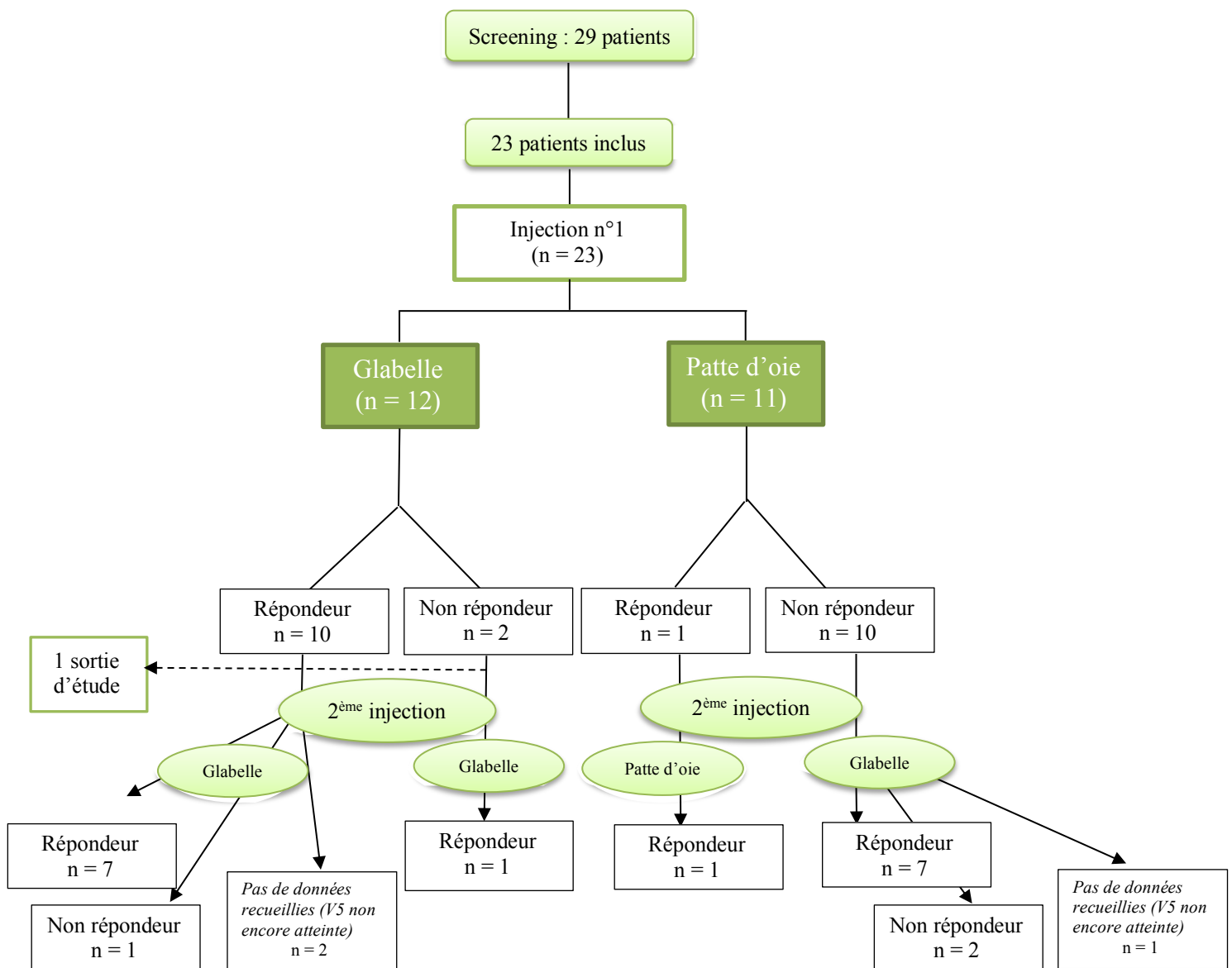


Figure 19 : Récapitulatif de la répartition des réponses au traitement

4.4. Facteurs prédictifs de l'efficacité de l'injection de toxine botulique

4.4.1. Score d'agitation psychomotrice à l'item 9 de l'échelle HAM-D

A l'inclusion, on peut dire que le score d'agitation psychomotrice n'était pas différent de façon significative entre les 2 groupes ($p = 0,089$), plus dans le groupe « patte d'oie » mais ce n'était pas significatif ($p = 0,089$).

Il n'y a pas de différence d'agitation significative entre les répondeurs et les non répondeurs 6 semaines après la 1^{ère} injection à V2. Un test de régression logistique n'a pas permis de mettre en évidence une influence du score d'agitation sur l'amélioration ($p = 0,120$).

4.4.2. Activité du muscle *corrugator* à l'EMG

Il faut tout d'abord mentionner qu'il ne doit normalement pas y avoir d'activité musculaire détectée lors de la réalisation d'un EMG de détection. Or, dans notre population d'étude, nous avons noté qu'un sujet sur deux avait une activité musculaire spontanée à l'EMG.

Nous parlons d'un EMG positif dans le cas d'une activité musculaire présente sur l'EMG et d'un EMG négatif dans le cas contraire.

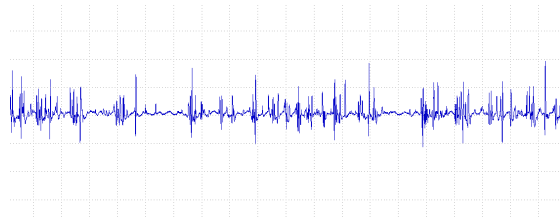


Figure 20 : EMG avec activité de repos du muscle *corrugator*

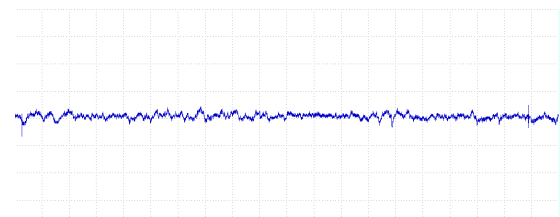


Figure 21 : EMG sans activité musculaire

D'après les analyses statistiques, il y a autant de sujets ayant une activité musculaire spontanée (EMG positif) dans les 2 groupes ($p = 1,000$).

Lors de la V2, chez les sujets présentant une hyperactivité à l'EMG, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les répondeurs à l'injection de toxine botulique et ceux ne l'étant pas. Parmi les 12 sujets ayant une hyperactivité à l'EMG, 5 sont répondeurs à la V2 et 7 ne le sont pas ($p = 0,684$). Le fait d'avoir une hyperactivité musculaire du muscle *corrugator* ne semble pas être un facteur prédictif de réponse au traitement par toxine botulique.

5. DISCUSSION

5.1. Discussion des résultats de l'étude

Notre étude est un travail préliminaire qui s'est déroulé du 14 mars 2018, date du premier patient injecté, au 27 août 2018, date du dernier recueil de données. Elle porte au final sur 23 patients, ce qui reste en deçà de notre objectif initial et nous conduit à considérer notre travail comme une étude préliminaire.

En revanche, les deux groupes étaient comparables, ne présentant pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les variables cliniques, démographiques, psychométriques (échelles d'évaluation psychométriques initiales) et thérapeutiques (traitements psychotropes prescrits) à l'inclusion. Cela était également le cas des études contrôlées randomisées de 2012 (Wollmer et al.), 2013 (Finzi et Rosenthal) et 2014 (Magid et al.), ainsi que de l'étude de 2015 (Magid et al.).

5.1.1. Efficacité thérapeutique de l'injection de toxine botulique dans la dépression résistante

- Nos résultats montrent que **l'injection de toxine botulique dans les muscles *corrugator* et le muscle *procerus* diminue de façon significative le score de dépression à l'échelle MADRS, six semaines après qu'elle ait été injectée (V2), par rapport au score initial (V0) avec une moyenne de $15,7 \pm 6,1$ à V2 versus $36,8 \pm 7,7$ à V0 ($p = 0,013$). Ce résultat va dans le sens des études antérieures de Finzi et Rosenthal qui ont montré une diminution statistiquement significative du score de dépression à la MADRS à 6 semaines de l'injection de toxine botulique (*moyenne de $16,9 \pm 9,2$ à V2 versus $31,6 \pm 3,9$ à V0 ; $p < 0,0001$*). Dans l'étude de Wollmer, le score de dépression à l'échelle HAM-D 17 diminuait aussi six semaines après l'injection ($p < 0,002$), de même que dans celle de Magid et al. à l'échelle HDRS-21 (*moyenne de $15,2$ à V2 versus $27,9$ à V0, $p < 0,0001$*).**
- **Le score de dépression MADRS diminuait dans notre étude de façon significative de ($- 57,6$ %) entre la visite d'inclusion V0 et 6 semaines après l'injection de toxine botulique à V2 dans le groupe « glabellle ». Comparativement, il diminuait de $47,1$ % à l'échelle HAM-D 17 dans l'étude de Wollmer et al. (2012), de $47,3$ % dans l'étude de Finzi et Rosenthal (2013), et de 46 % dans l'étude de Magid et al. (2014).**

- Dans le groupe « glabella », le **taux de sujets répondeurs** et **en rémission** est de **43,5 %** et **4,3 %** respectivement, **six semaines après l'injection**. Ils étaient respectivement de 60 % et de 33,3 % dans l'étude de Wollmer et al. ($p = 0,02$), 52 % ($p < 0,01$) et 27 % ($p < 0,02$) dans l'étude de Finzi et Rosenthal, et 55 % ($p < 0,0001$) et 18 % ($p = 0,057$) pour Magid et al.
- Entre la V0 et la V2, on observe également une diminution nette du score à l'échelle HAM-A (*moyenne de $19,1 \pm 5,4$ à V2 versus $28,0 \pm 7,1$ à V0*), une amélioration du score à l'échelle EGF (*moyenne de $66,3 \pm 9,8$ à V2 versus $41,4 \pm 11,9$ à V0*), et une baisse du score-score CGI item 1 (*moyenne de $3,58 \pm 0,79$ à V2 versus $5,4 \pm 0,7$ à V0*).

5.1.2. Comparaison de l'efficacité de la toxine botulique en fonction du site d'injection : injection dans le muscle *corrugator* versus injection dans le muscle *orbicularis oculi*

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer, chez des patients atteints de trouble dépressif caractérisé résistant, l'efficacité d'injections d'OnaA dans la zone glabellaire, en utilisant l'injection du muscle *orbicularis oculi* comme groupe contrôle. Notre étude est la première à utiliser un groupe contrôle satisfaisant. Tous les patients reçoivent de l'OnaA mais le groupe contrôle est injecté dans un site supposé inactif, la zone de la patte d'oie.

- **Objectif principal : amélioration du score MADRS de dépression à V2 versus V0 (baseline)**

L'analyse principale visait donc à évaluer l'amélioration du score de dépression à l'échelle MADRS, entre la visite d'inclusion (V0) pendant laquelle était réalisée la 1^{ère} injection de toxine botulique et la V2 qui avait lieu 6 semaines après cette 1^{ère} injection. On retrouve une **diminution du score à la MADRS plus importante dans le groupe « glabella »**, et ce de façon **statistiquement significative** comparativement au groupe « patte d'oie » ($p < 0,004$). Ce résultat confirme notre hypothèse de départ et va dans le sens des trois précédentes études, randomisées en double aveugle contre placebo (138,147,149), ayant montré qu'une seule injection d'OnaA dans les muscles *corrugator* permettait une diminution significative des scores de dépression de patients ayant un trouble dépressif caractérisé résistant. Pour rappel, la diminution était de : 47,1 % dans le groupe OnaA versus 9,2 % dans le groupe placebo dans

l'étude de Wollmer et al., de 47,3 % versus 20,6 % dans l'étude de Finzi et Rosenthal et de 46 % versus 2 % dans l'étude de Magid et al.

Le pourcentage d'amélioration dans le groupe « glabelle » de 57,6 % retrouvé dans notre étude apparaît même sensiblement supérieur à celui des trois études randomisées réalisées précédemment (47,1 %, 52 % et 50% respectivement) (126,135,137), même si la nôtre porte sur un plus petit nombre de patients.

- **Taux de réponse et de rémission à V2**

Dans notre étude, le **taux de réponse clinique à V2** (diminution du score MADRS de 50 % par rapport au score initial) était **significativement plus élevé dans le groupe « glabelle » (43,5 %) que dans le groupe « patte d'oie » (4,3 %) (p < 0,01)**. Le nombre de patients en rémission (diminution du score MADRS ≤ 50 % et score MADRS ≤ 10) était cependant comparable entre les deux groupes.

Là encore, ces données vont dans le sens des résultats des trois études randomisées décrites précédemment. Dans l'étude de Wollmer et al., le taux de réponse était significativement plus élevé dans le groupe recevant le traitement actif (60,0 % contre 13,3 % dans le groupe placebo), tandis que malgré une nette tendance (33,3 % contre 13,3 %), la différence n'était pas statistiquement significative pour le taux de rémission entre le groupe recevant l'OnaA et le groupe placebo. Finzi et Rosenthal retrouvent un taux de réponse à 6 semaines de l'injection de 52 % dans le groupe OnaA contre 15 % dans le groupe placebo. Contrairement à notre étude et celle de Wollmer et al., le taux de rémission à 6 semaines était significativement plus élevé dans le groupe OnaA (27 %) que dans le groupe placebo (7 %). L'étude de Magid et al., réalisée en *cross-over*, montre elle aussi que les patients ayant reçu l'OnaA en premier et ceux l'ayant reçu à la 12^{ème} semaine ont eu un taux de réponse significativement plus élevé (respectivement de 55 % et de 24 % contre 0 % dans le groupe placebo). Le taux de rémission était plus élevé que ce soit dans le groupe ayant reçu l'OnaA en premier ou en second (18 % dans les deux cas) que dans le groupe placebo (aucun sujet en rémission) (p = 0,057), ce qui va dans le sens de Finzi et Rosenthal.

- **Efficacité de l'injection de toxine botulique dans le *corrugator* après un échec dans l'*orbicularis oculi***

Parmi les 10 patients n'ayant pas répondu à la 1^{ère} injection dans le groupe patte d'oie, 7 patients ont répondu après une 2^{nde} injection au niveau de la glabelle (changement de site par rapport à la 1^{ère} injection). Néanmoins, l'interprétation des résultats de la réponse ou non après la seconde

injection de toxine botulique ne peut pas être significative du fait du nombre trop faible de patients (12 dans le groupe « glabelle » et 11 dans le groupe « patte d'oie »).

- **Scores HAM-A, EGF et CGI à V2**

Notre étude a cherché à évaluer d'autres critères cliniques que le score de dépression MADRS. Elle comporte plus d'échelles psychométriques que les études de Wollmer et al., Finzi et Rosenthal, et Magid et al. En effet, au cours des six visites de suivi étaient réalisées en plus de l'échelle de dépression, les échelles HAM-A, CGI, EGF et la recherche d'idées suicidaires. L'EGF est une échelle complémentaire de l'échelle MADRS dans le sens où elle permet d'évaluer l'effet de la toxine botulique sur le retentissement fonctionnel du patient, ce qui n'était pas recherché dans les autres études.

Lors de la V2, le **score EGF** était amélioré dans les deux groupes mais cette **amélioration** était **plus importante dans le groupe « glabelle »** (moyenne de $66,3 \pm 9,8$) que dans le groupe « patte d'oie » ($52,0 \pm 14,3$) **de façon statistiquement significative ($p = 0,004$)**. Ce résultat traduit un meilleur fonctionnement des patients si l'injection est faite dans le *corrugator*.

De même, les **sous-scores CGI 1, CGI 2 et le score global de l'échelle CGI** étaient **tous trois plus diminués, donc améliorés, dans le groupe « glabelle »** que dans le groupe « patte d'oie », ceci **de façon statistiquement significative** (significativité respective de 0,037 pour le sous-score CGI 1, 0,011 pour le sous-score CGI 2 et de 0,016 pour le sous-score CGI 3).

Le score HAM-A était plus diminué dans le groupe « glabelle » (moyenne de $19,1 \pm 5,4$) que dans le groupe « patte d'oie » (moyenne de $19,8 \pm 8,9$), mais de façon non significative cette fois.

- **Idées suicidaires**

Un seul patient du groupe « glabelle » avait encore des idées suicidaires à V2 et aucun dans le groupe « patte d'oie », parmi ceux qui en avaient à la visite d'inclusion, avec une différence entre les deux groupes non significative, les rendant comparables.

- **Ressenti par le patient du relâchement musculaire**

L'absence de différence significative entre les sujets du groupe « glabelle » et ceux du groupe « patte d'oie » concernant le ressenti de relâchement musculaire va dans le sens que le nombre plus important de répondeurs dans le groupe « glabelle » n'était pas dû au fait qu'ils avaient ressenti un relâchement musculaire plus important que ceux du groupe « patte d'oie ». Cela confirme que l'injection dans le muscle *orbicularis oculi* représente une condition contrôle

valable apportant un relâchement musculaire sensible, proche de celui ressenti avec le traitement cible.

- **Analyse du maintien de l'efficacité de la toxine botulique à distance de l'injection : évaluation de la réponse 6 semaines après la 2nde injection**

Parmi les 10 patients répondeurs dans le groupe « glabelle », 7 patients ont maintenu la réponse clinique à V5 et seulement 1 patient a rechuté (augmentation significative de la MADRS). Les données des 2 autres patients du groupe n'ont pas pu être recueillies, ces derniers n'ayant pas encore atteint la V5.

Le patient répondeur du groupe patte d'oie a maintenu sa réponse 6 semaines après une 2^{ème} injection au niveau du site glabelle.

Parmi les 2 patients non répondeurs du groupe glabelle à la 1^{ère} injection, 1 a atteint la réponse à 6 semaines après la 2^{ème} injection au même site (50 %), l'autre patiente est celle qui est sortie de l'étude.

Parmi les 10 patients n'ayant pas répondu à la 1^{ère} injection dans le groupe patte d'oie, 7 patients ont répondu après une 2nde injection au niveau de la glabelle (changement de site par rapport à la 1^{ère} injection).

Ces résultats vont donc dans le sens d'un maintien de l'efficacité de la toxine botulique et la nécessité de refaire des injections pour maintenir cette dernière. La faible taille de l'échantillon ne nous permet cependant pas de conclure de façon certaine, tout comme concernant l'intérêt de refaire une injection à 3 mois dans le *corrugator* bien qu'elle est été inefficace.

AU TOTAL : l'amélioration et la diminution en pourcentage du score de dépression à l'échelle MADRS, le nombre de répondeurs, ainsi que l'amélioration du score CGI (diminution des trois sous-scores CGI 1, CGI 2 et CGI 3) et de l'EGF (augmentation du score), tous plus importants de façon significative dans le groupe « glabelle » que dans le groupe « patte d'oie », appuient fortement le fait que la toxine botulique constitue un traitement efficace de l'épisode dépressif et une alternative cohérente dans le traitement de la dépression résistante.

Avec une méthodologie différente des trois études randomisées, notre étude appuie les résultats de Wollmer et al, Finzi et Rosenthal, et Magid et al., grâce à un groupe contrôle plus adéquate.

De plus, même si le nombre de patients était faible, ne permettant pas de conclure de façon définitive, il est intéressant de souligner que nombre des patients non répondeurs du groupe *orbicularis oculi* le devenaient après injection au niveau du site *corrugator* à trois mois.

Notre travail montre également l'innocuité et l'excellente tolérance de ce traitement puisque nous n'avons constaté aucun effet secondaire, ce qui est conforme aux données de la littérature (132).

5.2. Apports spécifiques de notre étude

- Un des points spécifiques apporté par notre étude par rapport aux trois déjà réalisées est l'utilisation d'une méthodologie différente en simple aveugle pour l'évaluation de l'efficacité des injections d'OnaA dans les muscles *corrugator* et *procerus*. Nous avons proposé une étude avec un groupe contrôle n'étant pas injecté par du placebo mais par le produit actif OnaA, sur un autre site. L'objectif de cette méthodologie était de ne pas être confronté à la difficulté rencontrée lors des trois études antérieures à assurer un double aveugle lorsque le groupe contrôle était injecté par un placebo de sérum physiologique, puisque le patient comme l'examineur peuvent deviner quel produit a été administré. Les patients étaient en aveugle, ne sachant pas quel site était censé être efficace avec un présumé que les deux sites pouvaient apporter un bénéfice sur le plan esthétique.
- Notre étude a été faite de façon randomisée, apportant une plus grande valeur scientifique et une meilleure fiabilité à nos résultats et limitant au maximum les biais méthodologiques.

Selon nous, la toxine botulique pourrait avoir une place intéressante, au moins en adjonction de la thérapeutique antidépressive lorsque celle-ci ne permet d'obtenir qu'une réponse partielle ou une absence de réponse. Le traitement par toxine botulique pourrait par exemple faire partie des stratégies de potentialisation du traitement antidépresseur dans la prise en charge des dépressions résistantes. A partir de là il nous apparaît intéressant d'envisager des travaux supplémentaires afin d'affiner nos stratégies thérapeutiques et la place de la toxine botulique dans la prise en charge de patients souffrant de dépression résistante.

5.3. Biais et critiques de notre étude

- Le principal biais de l'étude est le fait que les résultats portent sur un petit nombre de patients. Cela nous conduit à considérer nos résultats comme préliminaires. Nous avons inclus depuis le 14/03/2018, date de début de l'étude, 24 patients répondant aux critères d'inclusion. Même si on peut souligner que ce nombre est satisfaisant par rapport à la durée de notre évaluation dont l'arrêt du recueil des données s'est fait le 27/08/2018 (soit une durée d'étude de cinq mois et demi), ce nombre est insuffisant en terme de puissance statistique. Il est envisagé de poursuivre cette étude jusqu'à l'inclusion totale à 60 sujets, nombre fixé pour l'obtention de résultats significatifs. Des résultats positifs sur cet échantillon plus important de patients à venir permettraient alors d'envisager une étude multicentrique contrôlée sur un échantillon de patients plus important.
- Nous avons recherché des facteurs prédictifs de réponse au traitement par toxine botulique, notamment une hyperactivité musculaire à l'EMG du muscle *corrugator* avant son injection et le score d'agitation psychomotrice à l'inclusion.

Le fait de présenter une agitation psychomotrice et l'existence d'une hyperactivité du muscle *corrugator* au repos ne semblent pas être des facteurs prédictifs de réponse au traitement par toxine botulique. Du fait du petit nombre de patients inclus ($n = 24$), ces résultats ne doivent toutefois être interprétés que comme une tendance. Néanmoins, il est intéressant de noter que la moitié des patients avaient une activité musculaire spontanée du muscle *corrugator*, alors que celle-ci n'est pas censée être présente en condition normale.

- Notre étude, comme les trois études randomisées antérieures, a comme biais le fait que la population évaluée soit principalement de genre féminin. Elle comporte 86,9 % de femmes (les hommes ne représentent que 13 % de notre échantillon), limitant la généralisation des résultats à la population masculine.

L'inclusion plus importante de femmes dans tous les essais peut néanmoins très certainement s'expliquer par le fait que la dépression touche sur le plan épidémiologique plus les femmes que les hommes. Elles sont plus vulnérables à la dépression et à la résistance au traitement. Cependant, cela ne peut expliquer à lui seul l'importante disproportion du sexe ratio.

- Les sujets de notre étude, par rapport aux caractéristiques cliniques d'inclusion, avaient principalement un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé sévère, sans symptômes

psychotiques, codé F32.2 dans la CIM-10. Nous pouvons dire que nous avons été confrontés à la même problématique que Wollmer et al., à savoir le fait de ne pas pouvoir généraliser nos résultats à une population de patients ayant un épisode dépressif caractérisé moins sévère ou léger.

- Biais important, malgré notre insistance, certains patients inclus dans notre étude ont bénéficié de modifications du traitement psychotrope entre l'inclusion et les différentes évaluations. Afin de s'assurer que l'amélioration clinique psychiatrique soit bien imputable à l'injection de toxine botulique et non à une possible modification du traitement psychotrope (ajustement de la posologie par augmentation ou changement de molécule), nous avons évalué lors de chaque visite si le psychiatre traitant du patient avait ajusté ou augmenté la posologie du traitement en cours.

Les changements thérapeutiques sont cependant limités dans leur nombre (4 patients au total). De plus ces modifications concernent un nombre identique de cas dans chaque groupe (2 respectivement). Il n'empêche que pour chacun de ces cas, nous ne pouvons pas conclure si l'efficacité thérapeutique était due à l'injection de toxine botulique ou à la modification du traitement psychotrope ce qui peut fausser l'interprétation de nos résultats.

5.4. Hypothèses concernant le mode d'action de la toxine botulique

Il est connu que l'activité des muscles faciaux est indispensable pour élaborer des expressions émotionnelles aussi bien négatives que positives (127). En particulier, les muscles de la région glabellaire (*corrugator* et *procerus*) servent à froncer les sourcils et sont ainsi impliqués dans des humeurs négatives comme la tristesse ou la colère, par le biais du système des neurones miroirs. La théorie du feed-back facial postule que froncer les sourcils peut avoir un effet dépressogène. La contraction de ces muscles va activer le système des neurones miroirs et susciter l'émotion correspondante, à savoir la tristesse. On comprend ainsi qu'une contraction prolongée de ces muscles puisse induire un état dépressif, et qu'à l'inverse une décontraction de ces muscles par OnaA puisse améliorer l'humeur. D'autre part, la contraction prolongée des muscles servant à froncer les sourcils envoie une image négative à l'entourage, ce qui entraîne des relations sociales négatives et conduit pour le sujet à une aggravation de son humeur. C'est le mécanisme du feedback social. A l'inverse, la décontraction prolongée et passive de ces muscles par la toxine, renvoie une image positive, créant un feedback social positif.

Ainsi, en modifiant l'input moteur sur le système des neurones miroirs, la toxine botulique pourrait agir comme un neuromodulateur de ce système. On observe d'ailleurs ce même mécanisme dans une indication classique de la toxine botulique, la dystonie cervicale. Des études en IRMf ont en effet montré que le traitement par toxine botulique des dystonies cervicales modifiait la connectivité des réseaux sensorimoteurs et visuels (123). En d'autres termes, la toxine botulique est capable d'induire une plasticité cérébrale dans les dystonies, et il est probable que ce soit le cas dans la dépression, comme en attestent l'études Kim et al. qui montrent qu'après injection de toxine botulique dans la région glabellaire, l'amygdale cérébrale devenait moins sensible aux stimuli négatifs (226) et que l'activité du cortex orbito-frontal était diminuée (175).

Ce mode d'action apparaît le plus probable. L'hypothèse d'une action centrale directe ne peut toutefois être exclue. En effet, il a été montré dans des conditions expérimentales que la toxine botulique pouvait migrer par voie rétrograde dans le système nerveux central, et même sauter des synapses (103,118–120) mais il n'a pas été prouvé que ce mécanisme soit opérant dans les conditions normales et aux doses utilisées en clinique.

5.5. Perspectives d'avenir

- **La toxine botulique : nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge du trouble dépressif caractérisé ?**

Notre étude conforte les résultats déjà retrouvés lors des précédents travaux sur l'efficacité de la toxine botulique dans la prise en charge des patients ayant une dépression résistante. L'injection de toxine botulique dans la région glabellaire pourrait donc être une nouvelle option thérapeutique, efficace, sans risque et durable, pour traiter la dépression. Selon les résultats de l'étude STAR*D, plus grand essai clinique réalisé portant sur le trouble dépressif caractérisé, seulement 30% des patients atteints de trouble dépressif caractérisé étaient en rémission après un an de traitement antidépresseur (18). Malgré le fait que le nombre de traitements antidépresseurs disponibles et possibilités thérapeutiques non médicamenteuses s'accroissent, ce n'est pas suffisant pour les patients présentant une résistance au traitement. Par conséquent, environ 70% des patients atteints de trouble dépressif caractérisé ont besoin d'autres options thérapeutiques pour améliorer l'effet des antidépresseurs. Le traitement par toxine botulique pourrait être une de ces options.

Les résultats positifs de notre étude sur l'efficacité sont plus que prometteurs et doivent conduire à d'autres travaux, randomisés portant sur un plus grand nombre de patients, afin de confirmer ces résultats. Ils avancent le fait que la prise en charge par toxine botulique des patients présentant un trouble de l'humeur résistant au traitement ne peut maintenant plus être négligée.

D'autres études sont justifiées pour déterminer comment l'OnaA pourrait être intégrée dans les algorithmes de traitement de la dépression, au moins comme traitement adjuvant additionnel, dans la prévention des rechutes, dans la résistance au traitement ou en cas d'intolérance aux antidépresseurs. Pourquoi même ne pas l'envisager comme traitement unique en monothérapie si des études ultérieures contrôlées, randomisées et portant sur un nombre assez important de patients montrent son efficacité ?

Il nous apparaît ainsi nécessaire d'affiner nos stratégies thérapeutiques et la place de la toxine botulique dans la prise en charge de patients souffrant de dépression résistante : y a-t-il un profil particulier de patients répondeurs à cette technique ? est-elle efficace dans des formes spécifiques de dépression telles que la dépression mélancolique, la dépression bipolaire ou la dépression du peripartum ? la toxine botulique peut-elle être efficace seule ? y a-t-il des traitements pharmacologiques potentialisateurs plus spécifiquement de ce traitement ?

Les endophénotypes psychomoteurs de la dépression (par exemple la dépression agitée) pourraient également être des facteurs prédictifs de réponse et devraient être évalués afin de permettre d'utiliser de façon orientée ou personnalisée l'OnaA (140).

Le traitement par injection de toxine botulique dans la région glabellaire pourrait devenir une nouvelle option thérapeutique et faire partie des stratégies de potentialisation du traitement antidépresseur dans la prise en charge des dépressions résistantes, d'autant plus si de futures études maintiennent les données d'innocuité et d'efficacité des études faites jusqu'à maintenant.

- **Perspectives de recherche**

Les recherches futures devront examiner si l'OnaA pourrait être utilisée dans le traitement de la dépression bipolaire ou d'autres troubles affectifs, afin de permettre une meilleure compréhension du rôle de la toxine botulique dans le traitement des troubles de l'humeur.

Un défi majeur pour les essais futurs serait d'essayer de trouver le groupe contrôle le plus adéquate. Cela pourrait être un traitement comparatif actif ou même aucun traitement, ce qui

permettrait au moins de contourner les effets nocebo pouvant être associés au fait de découvrir que l'on a reçu un traitement inactif. De meilleurs groupes contrôle placebo sont actuellement en cours d'évaluation pour des études futures. Par exemple l'injection d'OnaA dans l'occiput, souvent utilisée en prophylaxie de la migraine, en comparaison à l'injection d'OnaA dans le front.

Les expressions faciales ne sont pas seulement formées par les muscles de la région glabellaire mais aussi par les muscles d'autres zones faciales spécifiques. En outre, il n'a pas encore été montré comment de tels muscles interagissent pour produire les expressions faciales, et particulièrement comment les expressions faciales négatives produites par ces muscles pouvaient être associées au trouble dépressif caractérisé. D'autres recherches sur d'autres muscles faciaux associés au trouble dépressif caractérisé feront de la toxine botulique une option thérapeutique plus perfectionnée.

D'autres muscles faciaux comme le *depressor anguli oris* (muscle abaisseur de l'angle de la bouche) ou le *mentalis* (muscle mentonnier), aussi impliqués dans l'expression faciale présente au cours de la dépression, pourraient être traités à l'avenir.

Divers points cliniques devraient également être pris en compte, comme par exemple le choix de la procédure la plus appropriée pour la préparation de toxine botulique, la posologie la plus efficace et la mieux tolérée, le rapport coût-efficacité, la récurrence ou l'aggravation des symptômes après l'arrêt du traitement par toxine botulique. Nous n'avons de plus aucune donnée sur la durée de traitement suffisante par la toxine botulique.

- **La toxine botulique : add-on thérapie ou traitement unique ?**

De plus grandes études validées portant sur un nombre suffisant d'hommes seront nécessaires avant que ce traitement prometteur devienne une alternative dans notre arsenal thérapeutique pour lutter contre la dépression en pratique courante.

Des études devraient affiner le profil de patients atteints d'un trouble de l'humeur qui pourraient tirer le plus profit d'une telle option thérapeutique et rechercher d'éventuels facteurs prédictifs orientant le choix thérapeutique vers la toxine botulique.

Notre étude ne permet pas de dire si la toxine botulique doit être utilisée seule ou en add-on thérapie mais propose qu'en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de maintenir le

traitement antidépresseur en cours comme dans la prise en charge des troubles de l'humeur par ECT ou rTMS.

Les sujets de l'étude de Wollmer et al. étaient traités par des antidépresseurs utilisés selon les recommandations actuelles. Des observations précises et définitives concernant l'apport du traitement par toxine botulique dans le trouble dépressif caractérisé, non imputable à l'effet antidépresseur du traitement psychotrope, n'ont pu être faites (138). En effet, dans l'étude de Wollmer et al., l'OnaA a été administrée essentiellement en add-on thérapie chez des patients ayant un traitement pharmacologique en cours stable. Par conséquent, il est possible que la toxine botulique ne soit pas un antidépresseur à proprement parler, mais qu'elle agisse comme potentialisateur de l'effet antidépresseur du traitement en cours. Un seul participant du groupe recevant l'OnaA n'avait aucun traitement antidépresseur et a atteint la rémission. La rémission chez des patients sans traitement antidépresseur en cours ou n'en ayant jamais pris est également survenue dans l'étude de cas ouverts de Finzi et Wasserman de 2006 (136). Il apparaît donc qu'à l'heure actuelle la toxine botulique doit être considérée comme un traitement potentialisateur du traitement pharmacologique.

CONCLUSION

Les patients ayant un trouble dépressif caractérisé résistant au traitement sont nombreux (15 à 30 % des épisodes dépressifs). Il est donc indispensable de développer de nouvelles thérapeutiques, afin de soulager rapidement leurs symptômes dépressifs. Trois études randomisées en double aveugle ont déjà montré l'efficacité d'une injection d'OnaA dans les muscles *corrugator* et *procerus* sur cette population de patients, avec une diminution significative des scores de dépression. Une des critiques de ces études a été la difficulté à obtenir un réel double aveugle.

Dans notre étude évaluant l'efficacité de l'OnaA dans la dépression résistante, nous avons choisi comme groupe contrôle non pas l'injection de placebo dans les muscles glabellaires mais l'injection de produit actif dans un site probablement inactif (zone de la patte d'oie). Cette condition expérimentale est utilisée pour la première fois et nous paraît adéquate pour répondre à la question posée. L'injection d'OnaA dans le *corrugator* et le *procerus* (région glabellaire), a entraîné une amélioration significative de l'humeur des patients, contrairement à l'injection dans la patte d'oie. Même si elle ne porte que sur un petit nombre de patients, cette étude apporte des arguments forts pour l'efficacité et l'innocuité du traitement de la dépression résistante par l'OnaA.

D'autres études à une plus grande échelle sont nécessaires mais ce traitement semble prometteur au moins en adjonction d'un traitement psychotrope antidépresseur répondant aux recommandations en vigueur.

Nous avons trouvé chez un patient sur deux une activité EMG au repos dans les muscles *corrugator*, dont la signification reste à déterminer. L'étude de ce sous-groupe durant des études ultérieures pourrait toutefois être intéressante.

Le mode d'action de l'OnaA dans la dépression résistante reste hypothétique. En paralysant les muscles glabellaires, elle pourrait supprimer un input moteur sur le système des neurones miroirs, et ainsi agir comme un neuromodulateur de ce système, donnant tout son sens au concept de « proprioception émotionnelle » développé par Finzi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Les antidépresseurs | Académie nationale de médecine. 2014;198(4-5):847-58.
2. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. 2010;36:S117-22.
3. Olié J-P, Poirier M-F, Léo H. Les maladies dépressives. 2e éd. Paris: Flammarion Médecine; 2003. 637 p.
4. Lempérière T, Féline A, Adès J, Hardy P, Rouillon F. Psychiatrie de l'adulte. 2e édition. Paris: Elsevier Masson; 2006. 576 p.
5. Guelfi J-D, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. 3ème édition. Elsevier Masson; 2017. 976 p.
6. Association AP, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull M-C. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
7. Kapsambelis V. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Paris: Presses Universitaires de France - PUF; 2015. 1200 p.
8. Ferreri F, Agbokou C, Nuss P, Peretti C-S. Clinique des états dépressifs. [/data/traites/ps/37-44522/](https://doi.org/10.1016/j.ps.2006.03.002). 2006;3(2):1-19.
9. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 2005;31(2):182-94.
10. Dépression [Internet]. Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
11. Beck F, Guignard R, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La santé en action*. 2012;n° 421:43-5.
12. Holma KM, Holma IAK, Melartin TK, Rytsälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):196-205.
13. IsHak WW, Mirocha J, James D, Tobia G, Vilhauer J, Fakhry H, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(1):51-60.
14. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.: III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*. 2009;117:S26-43.

15. 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. *Journal of Affective Disorders*. 2009;117:S15-25.
16. 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*. 2016;61(9):540-60.
17. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, Lespérance F, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S54-64.
18. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *PS*. 2009;60(11):1439-45.
19. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-59.
20. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(6):425-33.
21. Lin EHB, Von Korff M, Ludman EJ, Rutter C, Bush TM, Simon GE, et al. Enhancing adherence to prevent depression relapse in primary care. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(5):303-10.
22. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1501-4.
23. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):e18.
24. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the global burden of disease study 2010. *PLoS One*. 2013;8(7).
25. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *La Presse Médicale*. 2016;45(3):323-8.
26. Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*. 2003;53(8):743-53.
27. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.

28. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
29. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The inventory for depressive symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Research*. 1986;18(1):65-87.
30. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
31. Guy W. Clinical Global Impression. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. 1976;217-22.
32. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:5-9.
33. 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*. 2006;163(1):28-40.
34. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. avr 2000;157(4 Suppl):1-45.
35. Anderson IM, Haddad PM. CANMAT guidelines for depression: clear and user-friendly. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S3-4.
36. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Boerescu D, Attiullah N. Discordance between self-reported symptom severity and psychosocial functioning ratings in depressed outpatients: implications for how remission from depression should be defined. *Psychiatry Res*. 2006;141(2):185-91.
37. Spadone C. Rémission cognitive et rémission clinique de la dépression. *L'Encéphale*. 1 avr 2008;34(2):211-3.
38. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. févr 2000;157(2):220-8.
39. Trivedi MH, Kleiber BA. Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 18:25-9.
40. 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*. 1992;49(10):809-16.
41. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CMA, Luty SE, Sullivan PF. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):95-100.

42. Trivedi MH. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(1):59-70.
43. Ledoux A, Cioltea D, Angeletti L. Une approche clinico-phénoménologique des dépressions résistantes. *L'Encéphale*. 2014;40(2):168-73.
44. Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009;80(2):167-72.
45. 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(11):1905-17.
46. Grote NK, Frank E. Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biological Psychiatry*. 2003;53(8):660-70.
47. Corruble E. Personnalité et vulnérabilité aux dépressions sévères. *Encéphale*. 2009;Suppl 7 vol 35:S282-5.
48. Guelfi J-D, Hardy P. Les personnalités pathologiques. *Médecine Sciences Publications*; 2013. 329 p.
49. Corruble E, Ginestet D, Guelfi JD. Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J Affect Disord*. 1996;37(2-3):157-70.
50. Takahashi M, Shirayama Y, Muneoka K, Suzuki M, Sato K, Hashimoto K. Personality traits as risk factors for treatment-resistant depression. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63756.
51. Takahashi M, Shirayama Y, Muneoka K, Suzuki M, Sato K, Hashimoto K. Low openness on the revised NEO personality inventory as a risk factor for treatment-resistant depression. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e71964.
52. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):688-95.
53. Nierenberg AA, White K. What next? A review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(4):429-60.
54. Gelenberg AJ, Kocsis JH, McCullough JP, Ninan PT, Thase ME. The state of knowledge of chronic depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(2):60-5.
55. Michalak EE, Lam RW. Breaking the myths: new treatment approaches for chronic depression. *Can J Psychiatry*. 2002;47(7):635-43.
56. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:18-25.
57. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 1996;19(2):371-86.

58. Wilhelm K, Mitchell P, Boyce P, Hickie I, Brodaty H, Austin MP, et al. Treatment resistant depression in an Australian context. I: The utility of the term and approaches to management. *Aust N Z J Psychiatry*. 1994;28(1):14-22.
59. Peretti C-S. *Comprendre et soigner la dépression*. Elsevier Masson; 2013. 248 p.
60. Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, Thase ME. Identifying « paradigm failures » contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):185-91.
61. Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med*. 2008;40(2):149-59.
62. El-Hage W, Fakra E. Réponse non suffisante : quelle prise en charge ? *L'Encéphale*. 2016;42(1, Supplement 1):1S39-47.
63. Allouche G. Prescriptions séquentielles : arguments en faveur d'une modification des schémas thérapeutiques dans les dépressions résistantes. *L'Encéphale*. 2016;42(1):32-8.
64. Haute Autorité de Santé - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
65. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(5):739-52.
66. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1231-42.
67. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Venlafaxine and treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:55-62.
68. Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007;30(1):13-29.
69. Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P. *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015. 608 p.
70. Charpeaud T, Moliere F, Bubrovsky M, Haesebaert F, Allaïli N, Bation R, et al. Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs. *La Presse Médicale*. 2016;45(3):329-37.
71. Doumy O, Bennabi D, El-Hage W, Allaïli N, Bation R, Bellivier F, et al. Dépression résistante : les stratégies de potentialisation. *La Presse Médicale*. 2016;45(3):338-49.
72. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication

- treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519-30; quiz 1665.
73. Szekely D, Polosan M. Les thérapeutiques non médicamenteuses en psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2010;168(7):546-51.
 74. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
 75. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17-25.
 76. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 1990;31(3):287-96.
 77. Sobin C, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Sackeim HA. Who responds to electroconvulsive therapy? A comparison of effective and ineffective forms of treatment. *Br J Psychiatry*. 1996;169(3):322-8.
 78. 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.
 79. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):276-86.
 80. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. janv 2009;34(2):522-34.
 81. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
 82. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-206.
 83. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225-39.
 84. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(4):543-51.

85. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477-89; quiz 489.
86. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):94-100.
87. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1171-4.
88. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: Implications for deep brain stimulation. *Experimental Neurology*. 2009;219(1):44-52.
89. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 18:18-24.
90. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohnen R, Schütze M, Scheunemann W, et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(1):31-44.
91. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
92. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1605-11.
93. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. *Drugs*. 2012;72(10):1313-33.
94. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1134-42.
95. Salvatore G, Singh JB. Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):428-36.
96. Carlson PJ, Diazgranados N, Nugent AC, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, et al. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant unipolar depression: a preliminary positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2013;73(12):1213-21.

97. Drevets WC, Furey ML. Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):432-8.
98. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*. 2000;80(2):717-66.
99. Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin: dangerous terminology errors. *J R Soc Med*. 1993;86(8):493-4.
100. Carruthers A, Carruthers J. Cosmetic uses of botulinum A exotoxin. *Adv Dermatol*. 1997;12:325-47; discussion 348.
101. Burgen ASV, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol (Lond)*. 1949;109(1-2):10-24.
102. Winter L, Spiegel J. Botulinum toxin type-A in the treatment of glabellar lines. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;3:1-4.
103. Caleo M, Schiavo G. Central effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2009;54(5):593-9.
104. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1987;14(1):42-5.
105. DasGupta BR, Sugiyama H. A common subunit structure in *Clostridium botulinum* type A, B and E toxins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1972;48(1):108-12.
106. Volkhardt W. The synaptic vesicle and its targets. *Neuroscience*. 1995;64(2):277-300.
107. De Camilli P. Exocytosis goes with a SNAP. *Nature*. 1993;364(6436):387-8.
108. Ranoux D, Gury C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille: Solal Editeurs; 2003. 270 p.
109. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987;2(4):237-54.
110. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(3):254-61.
111. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*. 1986;2(8501):245-7.
112. Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache*. 1999;39(9):662-5.

113. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(6):669-76.
114. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins : Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):200-35.
115. Dolly JO, Wang J, Zurawski TH, Meng J. Novel therapeutics based on recombinant botulinum neurotoxins to normalize the release of transmitters and pain mediators. *FEBS J.* 2011;278(23):4454-66.
116. Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: unexpected consequences. *Toxicon.* 2018;147:73-6.
117. Rosales RL, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol.* 2010;17 Suppl 1:71-80.
118. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci.* 2008;28(14):3689-96.
119. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience.* 2011;186:201-7.
120. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;94(2):234-8.
121. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin L-S, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J Physiol (Lond).* 15 févr 2013;591(4):1017-29.
122. Currà A, Berardelli A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? *Neurology.* 2009;72(12):1095-9.
123. Delnooz CCS, Pasman JW, Beckmann CF, Warrenburg BPC van de. Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e62877.
124. Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science.* 2006;312(5773):592-6.
125. Simpson L. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin. Elsevier; 2012. 437 p.
126. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(1):17-21.
127. Heckmann M, Teichmann B, Schröder U, Sprengelmeyer R, Ceballos-Baumann AO. Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):213-6.

128. Davis JI, Senghas A, Brandt F, Ochsner KN. The effects of BOTOX injections on emotional experience. *Emotion*. 2010;10(3):433-40.
129. Lewis MB, Bowler PJ. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009;8(1):24-6.
130. Sommer B, Zschocke I, Bergfeld D, Sattler G, Augustin M. Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines. *Dermatol Surg*. 2003;29(5):456-60.
131. Havas DA, Glenberg AM, Gutowski KA, Lucarelli MJ, Davidson RJ. Cosmetic use of botulinum toxin-A affects processing of emotional language. *Psychol Sci*. 2010;21(7):895-900.
132. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, James LM, Demos G, Terashima Y, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: a meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol*. déc 2009;61(6):961-970.e1-11.
133. Cavallini M, Cirillo P, Fundarò SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg*. 2014;40(5):525-36.
134. Young SN. Single treatments that have lasting effects: some thoughts on the antidepressant effects of ketamine and botulinum toxin and the anxiolytic effect of psilocybin. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(2):78-83.
135. Beer K. Cost effectiveness of botulinum toxins for the treatment of depression: preliminary observations. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(1):27-30.
136. Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatologic Surgery*. 2006;32(5):645-50.
137. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg*. 1998;24(11):1189-94.
138. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(5):574-81.
139. Honeck P, Weiss C, Sterry W, Rzany B, Gladys study group. Reproducibility of a four-point clinical severity score for glabellar frown lines. *Br J Dermatol*. 2003;149(2):306-10.
140. Wollmer MA, Wollmer MA, Kalak N, Jung S, DeBoer C, et al. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Frontiers in Psychiatry [Internet]*. 2014;5. Disponible sur: <https://doaj.org>
141. Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry*. 2010;25(4):206-13.

142. Flynn TC. Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):183-99.
143. Martin JLR, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry*. 2012;27(3):147-55.
144. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Review of Medical Devices*. 2011;8(1):85-95.
145. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.
146. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):259-66.
147. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;52(Supplement C):1-6.
148. Finzi E. *The face of emotion: how Botox affects our moods and relationships*. St. Martin's Press; 2013. 237 p.
149. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger THC, et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):837-44.
150. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
151. Magid M, Finzi E, Kruger THC, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, et al. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2015;25(06):205-10.
152. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004;38(6):577-82.
153. Wang Y-P, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(4):416-31.
154. Alam M, Barrett KC, Hodapp RM, Arndt KA. Botulinum toxin and the facial feedback hypothesis: can looking better make you feel happier? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1061-72.
155. Hexsel D, Brum C, Siega C, Schilling-Souza J, Dal'Forno T, Heckmann M, et al. Evaluation of self-esteem and depression symptoms in depressed and nondepressed

- subjects treated with onabotulinumtoxinA for glabellar lines. *Dermatol Surg.* 2013;39(7):1088-96.
156. Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ, Lipton RB, Buse DC. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: an open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med.* 2015;8:79-86.
 157. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Prokop LJ, John V, Okusaga O, et al. Role of botulinum toxin in depression. *J Psychiatr Pract.* 2016;22(2):99-110.
 158. Chugh S, Chhabria A, Jung S, Kruger THC, Wollmer MA. Botulinum toxin as a treatment for depression in a real-world setting. *J Psychiatr Pract.* 2018;24(1):15-20.
 159. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends in Biochemical Sciences.* 2002;27(11):552-8.
 160. Molina B, Grangier Y, Mole B, Ribe N, Martín Diaz L, Prager W, et al. Patient satisfaction after the treatment of glabellar lines with Botulinum toxin type A (Speywood Unit): a multi-centre European observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1382-8.
 161. Neal DT, Chartrand TL. Embodied emotion perception: amplifying and dampening facial feedback modulates emotion perception accuracy. *Social Psychological and Personality Science* [Internet]. 2011 [cité 19 mai 2018]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1948550611406138>
 162. Darwin C, Prodger P. The expression of the emotions in man and animals. Oxford University Press; 1998. 514 p.
 163. Greden JF, Genero N, Price HL. Agitation-increased electromyogram activity in the corrugator muscle region: a possible explanation of the « Omega sign »? *Am J Psychiatry.* 1985;142(3):348-51.
 164. Veraguth O. Die klinische untersuchung nervenkranker - Buch kaufen | exlibris.ch [Internet]. Ex Libris AG. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.exlibris.ch/de/buecher-buch/deutschsprachige-buecher/otto-veraguth/die-klinische-untersuchung-nervenkranker/id/9783737205320>
 165. Balzac H de, Citron P. Une fille d'Eve. Place of publication not identified: Flammarion; 1993. 189 p.
 166. Balzac H de, Fargeaud M. Béatrix. Paris: Gallimard; 1979. 535 p.
 167. Balzac H de. Eugénie Grandet. Paris: Clé International; 1996. 63 p.
 168. Fridlund AJ. Evolution and facial action in reflex, social motive, and paralanguage. *Biol Psychol.* 1991;32(1):3-100.
 169. di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res.* 1992;91(1):176-80.

170. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain*. 1996;119(2):593-609.
171. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*. 1996;3(2):131-41.
172. Caggiano V, Fogassi L, Rizzolatti G, Thier P, Casile A. Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science*. 2009;324(5925):403-6.
173. Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev*. 2014;94(2):655-706.
174. Keysers C, Gazzola V. Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19(6):666-71.
175. Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, Ceballos-Baumann AO, Wohlschläger AM, Haslinger B. The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion—New insights from Botulinum Toxin–Induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex*. 2009;19(3):537-42.
176. Carr L, Iacoboni M, Dubeau M-C, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(9):5497-502.
177. Avanzini P, Fabbri-Destro M, Dalla Volta R, Daprati E, Rizzolatti G, Cantalupo G. The dynamics of sensorimotor cortical oscillations during the observation of hand movements: an EEG study. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37534.
178. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006;9(1):28-30.
179. Lee T-W, Josephs O, Dolan RJ, Critchley HD. Imitating expressions: emotion-specific neural substrates in facial mimicry. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006;1(2):122-35.
180. Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST. Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *NeuroImage*. 2004;21(2):601-7.
181. van der Gaag C, Minderaa RB, Keysers C. Facial expressions: what the mirror neuron system can and cannot tell us. *Soc Neurosci*. 2007;2(3-4):179-222.
182. Flack W. Peripheral feedback effects of facial expressions, bodily postures, and vocal expressions on emotional feelings. *Cognition and Emotion*. 2006;20(2):177-95.
183. Soussignan R. Duchenne smile, emotional experience, and autonomic reactivity: a test of the facial feedback hypothesis. *Emotion*. 2002;2(1):52-74.
184. Lewis MB. Exploring the positive and negative implications of facial feedback. *Emotion*. 2012;12(4):852-9.

185. Ekman P, Levenson RW, Friesen WV. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science*. 1983;221(4616):1208-10.
186. Finzi E, Rosenthal NE. Emotional proprioception: treatment of depression with afferent facial feedback. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;80:93-6.
187. Izard CE. Facial expressions and the regulation of emotions. *J Pers Soc Psychol*. 1990;58(3):487-98.
188. McIntosh DN. Facial feedback hypotheses: evidence, implications, and directions. *Motiv Emot*. 1996;20(2):121-47.
189. Adelman PK, Zajonc RB. Facial efference and the experience of emotion. *Annu Rev Psychol*. 1989;40:249-80.
190. Strack F, Martin LL, Stepper S. Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: a nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(5):768-77.
191. Larsen RJ, Kasimatis M, Frey K. Facilitating the furrowed brow: an unobtrusive test of the facial feedback hypothesis applied to unpleasant affect. *Cogn Emot*. 1992;6(5):321-38.
192. Schwartz GE, Fair PL, Salt P, Mandel MR, Klerman GL. Facial muscle patterning to affective imagery in depressed and nondepressed subjects. *Science*. 1976;192(4238):489-91.
193. Williams JHG, Waiter GD, Gilchrist A, Perrett DI, Murray AD, Whiten A. Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 2006;44(4):610-21.
194. Williams JHG, Massaro DW, Peel NJ, Bosseler A, Suddendorf T. Visual–auditory integration during speech imitation in autism. *Research in Developmental Disabilities*. 2004;25(6):559-75.
195. Williams JHG, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI. Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001;25(4):287-95.
196. Yuan T-F, Hoff R. Mirror neuron system based therapy for emotional disorders. *Medical Hypotheses*. 2008;71(5):722-6.
197. Rasmussen LK, Rian O, Korshøj AR, Christensen S. Fatal complications during anaesthesia in Moebius syndrome: a case report and brief discussion of relevant precautions and preoperative assessments. *Int J Anesth Res*. 2015;3(6):116–118.
198. Tickle-Degnen L. Nonverbal behavior and its functions in the ecosystem of rapport. In: *The Sage handbook of nonverbal communication*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 2006. p. 381-99.
199. Cole J. *About Face*. Reprint edition. Cambridge, Mass.: A Bradford Book; 1999. 2248 p.

200. Rives Bogart K, Matsumoto D. Facial mimicry is not necessary to recognize emotion: facial expression recognition by people with Moebius syndrome. *Soc Neurosci*. 2010;5(2):241-51.
201. Johansson M, Gillberg C, Råstam M. Autism spectrum conditions in individuals with Möbius sequence, CHARGE syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum: diagnostic aspects. *Res Dev Disabil*. 2010;31(1):9-24.
202. Twerski AJ, Twerski B. The emotional impact of facial paralysis. *The facial nerve* Thieme: New York. 1986;788–794.
203. VanSwearingen JM, Cohn JF, Bajaj-Luthra A. Specific impairment of smiling increases the severity of depressive symptoms in patients with facial neuromuscular disorders. *Aesth Plast Surg*. 1999;23(6):416-23.
204. Niedenthal PM. Embodying emotion. *Science*. 2007;316(5827):1002-5.
205. Oberman LM, Winkielman P, Ramachandran VS. Face to face: blocking facial mimicry can selectively impair recognition of emotional expressions. *Soc Neurosci*. 2007;2(3-4):167-78.
206. Ponari M, Conson M, D'Amico NP, Grossi D, Trojano L. Mapping correspondence between facial mimicry and emotion recognition in healthy subjects. *Emotion*. 2012;12(6):1398-403.
207. Gallese V. Mirror neurons, embodied simulation and a second-person approach to mindreading [Internet]. 2013 [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945213002414?via%3Dihub>
208. Gallese V. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*. 2003;36(4):171-80.
209. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:653-70.
210. Mancini G, Ferrari PF, Palagi E. In play we trust. Rapid facial mimicry predicts the duration of playful interactions in geladas. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66481.
211. Rizzolatti G, Sinigaglia C. The mirror mechanism: a basic principle of brain function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016;17(12):757.
212. Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund H-J, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*. 2004;42(2):323-34.
213. Calvo-Merino B, Glaser DE, Grèzes J, Passingham RE, Haggard P. Action observation and acquired motor skills: an FMRI study with expert dancers. *Cereb Cortex*. 2005;15(8):1243-9.
214. Ekman R. What the face reveals: basic and applied studies of spontaneous expression using the Facial Action Coding System (FACS). Oxford University Press; 1997. 514 p.

215. Tramacere A, Ferrari PF. Faces in the mirror, from the neuroscience of mimicry to the emergence of mentalizing. *J Anthropol Sci.* 2016;94:113-26.
216. Castiello U, Becchio C, Zoia S, Nelini C, Sartori L, Blason L, et al. Wired to be social: the ontogeny of human interaction. *PLoS ONE.* 2010;5(10):e13199.
217. Simpson EA, Murray L, Paukner A, Ferrari PF. The mirror neuron system as revealed through neonatal imitation: presence from birth, predictive power and evidence of plasticity. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 2014;369(1644):20130289.
218. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind” ? *Cognition.* 1985;21(1):37-46.
219. Sperber D, Wilson D. Pragmatics, modularity and mind-reading. *Mind & Language.* 2002;17(1-2):3-23.
220. Harris PL. From simulation to folk psychology: the case for development. *Mind & Language.* 1992;7(1-2):120-44.
221. Perner J. Understanding the representational mind. *Q J Exp Psychol-A.* 1992;45:526-8.
222. Wellman HM. The child’s theory of mind. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1992. xiii, 358. (The child’s theory of mind).
223. Finzi E. Antidepressant effects of botulinum toxin A: scientific rationale. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38(5):E29.
224. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):169-91.
225. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry.* 2001;50(9):651-8.
226. Kim MJ, Neta M, Davis FC, Ruberry EJ, Dinescu D, Heatherton TF, et al. Botulinum toxin-induced facial muscle paralysis affects amygdala responses to the perception of emotional expressions: preliminary findings from an A-B-A design. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014;4:11.
227. Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache.* 2011;51(10):1573-7.
228. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist.* 2015;21(1):44-61.
229. Goldman AI, Sripatha CS. Simulationist models of face-based emotion recognition. *Cognition.* 2005;94(3):193-213.
230. Snaith P, Zigmond T. The hospital anxiety and depression scale with the irritability-depression-anxiety scale and the leeds situational anxiety scale. Manual [Internet].

Windsor : NFER-Nelson; 1994 [cité 2 juin 2018]. Disponible sur:
<https://trove.nla.gov.au/version/95110147>

231. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, Rossi C, Rossetto O, Caleo M. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci*. 2011;31(44):15650-9.
232. Ibragić S, Matak I, Dračić A, Smajlović A, Muminović M, Proft F, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neuroscience Letters*. 2016;617(Supplement C):213-7.
233. Carney RM, Hong BA, O'Connell MF, Amado H. Facial electromyography as a predictor of treatment outcome in depression. *Br J Psychiatry*. 1981;138:485-9.
234. Teasdale JD, Bancroft J. Manipulation of thought content as a determinant of mood and corrugator electromyographic activity in depressed patients. *J Abnorm Psychol*. 1977;86(3):235-41.
235. Milev R. Response of depression to botulinum toxin treatment: agitation as a predictor. *Front Psychiatry* [Internet]. 2015;6. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2015.00055/full>
236. Blitzer A, Binder WJ, Aviv JE, Keen MS, Brin MF. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(4):389-92.
237. Lowe NJ, Maxwell A, Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: a double-blind, placebo-controlled study with an electromyographic injection technique. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;35(4):569-72.
238. Ascher B, Klap P, Marion MH, Chanteloub F. Botulinum toxin in the treatment of frontoglabellar and periorbital wrinkles. An initial study. *Ann Chir Plast Esthet*. 1995;40(1):67-76.
239. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(6):840-9.
240. Reichenberg JS, Hauptman AJ, Robertson HT, Finzi E, Kruger THC, Wollmer MA, et al. Botulinum toxin for depression: does patient appearance matter ? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):171-173.e1.
241. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):55-64.
242. Antoñanzas F. Challenges to achieving value in drug spending in a decentralized country: the Spanish case. *Value Health*. 2003;6 Suppl 1:S52-63.

243. De las Cuevas C, Sanz E. Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(5):309-14.
244. Frank E. Enhancing patient outcomes: treatment adherence. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 1:11-4.
245. Gardarsdottir H, van Geffen ECG, Stolker JJ, Egberts TCG, Heerdink ER. Does the length of the first antidepressant treatment episode influence risk and time to a second episode? *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):69-72.
246. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):734-50.
247. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43023/>
248. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653-61.
249. Keller MB, Hirschfeld RMA, Demyttenaere K, Baldwin DS. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):265-71.
250. Perlis RH, Ostacher M, Fava M, Nierenberg AA, Sachs GS, Rosenbaum JF. Assuring that double-blind is blind. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):250-2.
251. Rabkin JG, Markowitz JS, Stewart J, McGrath P, Harrison W, Quitkin FM, et al. How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Res.* 1986;19(1):75-86.
252. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials.* 2004;25(2):143-56.
253. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA.* 2002;287(14):1840-7.
254. Kruger THC, Wollmer MA. Depression – An emerging indication for botulinum toxin treatment. *Toxicon.* 2015;107(Part A):154-7.
255. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2009;4(3):e4824.
256. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):1-8.

257. Brown WA, Johnson MF, Chen MG. Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):203-14.
258. Attal N, Andrade DC de, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2016;15(6):555-65.
259. Carruthers A, Bruce S, Cox SE, Kane MAC, Lee E, Gallagher CJ. OnabotulinumtoxinA for treatment of moderate to severe crow's feet lines: a review. *Aesthet Surg J.* 2016;36(5):591-7.
260. Guelfi J-D. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Nouv. éd. Boulogne: Éd. médicales Pierre Fabre; 1997. 408 p.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANOVA : Analysis Of Variance
APA : American Psychiatric Association
BDI : Beck Depression Inventory
BDI II : Beck Depression Inventory-II
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CGI : Clinical Global Impressions
CGI-I : Clinical Global Impressions - Intensity
CGI-S : Clinical Global Impressions - Severity
CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
CSS-GFL : Clinical Severity Score for Glabellar Frown Lines
ECT : Électro convulsivothérapie
EGF : Évaluation Globale de Fonctionnement
EMG : Électromyogramme
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FDA : Food and Drug Administration
HAM-A : échelle d'évaluation de l'Anxiété de Hamilton
HAM-D 17 : échelle d'évaluation de la Dépression de Hamilton à 17 items
HDRS 21 : Hamilton Depression Rating Scale à 21 items
IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MINI : Mini-International Neuropsychiatric Interview
NaCl : Chlorure de sodium
NEO-PI-R : Revised - Névrosisme, Extraversion, Ouverture - Personality Inventory
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
OCEAN : Ouverture, Conscienciosité, Extraversion, Agréabilité, Neuroticisme
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OnaA : OnobotulinumToxin A

OR : Odds Ratio

rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SNARE : Soluble N-éthymaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor

SNAP-25 : Synaptosomal-Associated Protein 25

SNV : Stimulation du Nerf Vague

STAR*D : Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

SV2 :

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

TIP : Thérapie Inter-Personnelle

TOC : Trouble Obsessionnel-Compulsif

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïde

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TCI : Inventaire du Tempérament et du Caractère

VAMP : Vesicular Associated Membrane Protein

5-HT2A : 5-HydroxyTryptamine 2A

ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques du DSM-5	191
Annexe 1.1. Trouble dépressif caractérisé	191
Annexe 1.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie)	193
Annexe 2. Lettre d'information au patient.....	194
Annexe 3. Dossier de pré inclusion.....	198

Annexe 1. Critères diagnostiques du DSM-5

Annexe 1.1. Trouble dépressif caractérisé

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présent quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure). (N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres.)
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit près que tous les jours (N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)
4. Insomnie ou hyposomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive et inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

9. Pensée de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

N.B. : Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.

N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, perte au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans les critères A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble socioaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

* Pour qu'un épisode soit considéré comme récurrent, il doit y avoir un intervalle d'au moins 2 mois consécutifs entre des épisodes distincts, au cours duquel les critères d'un épisode dépressif caractérisé ne sont pas remplis.

Annexe 1.2. Trouble dépressif persistant (dysthymie)

Ce trouble réunit les définis dans le DSM-IV comme trouble dépressif majeur chronique et comme trouble dysthymique.

A. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, plus d'un jour sur deux, signalée par la personne ou observée par les autres, pendant au moins 2 ans.

N. B. : Chez les enfants et les adolescents, l'humeur peut être irritable et la durée doit être d'au moins 1 an.

B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :

1. Perte d'appétit ou hyperphagie
2. Insomnie ou hypersomnie
3. Baisse d'énergie ou fatigue
4. Faible estime de soi
5. Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions
6. Sentiments de perte d'espoir

C. Au cours de la période de 2 ans (1 an pour les enfants et adolescents) de perturbation thymique, la personne n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs, sans présenter les symptômes des critères A et B.

D. Les critères de trouble dépressif caractérisé peuvent être présents de manière continue pendant 2 ans.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque, et les critères de trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.

F. Le trouble n'est pas mieux expliqué par un trouble schizoaffectif persistant, une schizophrénie, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie, ou d'autre trouble psychotique.

Annexe 2. Lettre d'information au patient

LETTRE D'INFORMATION Version n°1 du 6 décembre 2017	Infiltrations d'OnaBotulinum Toxin A dans la dépression résistante : comparaison de deux sites d'injection faciaux (OnaDEP) Etude n° 2017-A03492-51
<u>Promoteur de la recherche :</u> <u>Investigateur coordonnateur/principal :</u> <u>Chef de Projet :</u>	CH Esquirol, 15 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, Tél. 05.55.43.10.10 Dr Éric CHARLES, CH Esquirol, 15 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES Tél. 05.55.43.11.90 Caroline CEOLATO - CH Esquirol 87000 Limoges, Tél. 05.55.43.11.92



Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le Centre Hospitalier Esquirol de Limoges est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

La dépression est une maladie très invalidante, potentiellement mortelle et responsable d'un coût économique majeur. Elle concerne plus de 300 millions de personnes dans le monde.

La dépression résistante, qui ne s'améliore pas après plusieurs tentatives de traitement avec des antidépresseurs, est une problématique majeure en clinique psychiatrique, nécessitant le développement de nouveaux traitements.

Des études récentes ont montré qu'une seule injection de toxine botulique (TB), commercialisée sous le nom d'OnaBotulinum Toxin A (OnaA), dans les muscles servant à froncer les sourcils (*corrugator* et *procerus*), permettait une diminution significative de l'intensité de dépression de patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant. Le principal écueil de ces études est la difficulté à s'assurer que l'effet observé est bien dû à l'injection de la toxine. Or cet effet est comparé à celui de l'injection de sérum physiologique (eau légèrement salée) et aussi bien le patient que l'examineur peuvent deviner quel produit a été administré.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif principal de cette étude est de tester l'efficacité des injections d'OnaA dans deux zones différentes du visage pour savoir laquelle permet un effet plus important : zone glabellaire, et zone de la patte d'oie.

Le nombre de personnes ayant une amélioration clinique suffisante sera comparé dans chaque groupe selon le site d'injection.

Cette amélioration sera mesurée par entretien avec le médecin ou l'interne avec une échelle d'évaluation spécifique à la dépression (MADRS).

Comment va se dérouler cette recherche ?

Après la présentation de cette étude, vous aurez un délai de réflexion d'un jour minimum. Nous vous appellerons pour prendre un rendez-vous pour la visite de début d'étude, dite d'inclusion à l'étude, si vous acceptez de participer. Vous signerez un formulaire de consentement lors de la visite d'inclusion, à la fin de laquelle se fera la première injection d'OnaA, le site d'injection sera déterminé par tirage au sort. Vous aurez ensuite plusieurs entretiens de suivi sous forme de consultations ambulatoires avec le

médecin responsable pendant une durée de 6 mois, afin d'évaluer l'efficacité du traitement OnaA : à 3 semaines, 6 semaines et 12 semaines (3 mois). Une deuxième injection d'OnaA sera réalisée lors de la visite de suivi du 3^{ème} mois. Vous serez revu(e) ensuite à 18 et 24 semaines.

Les suivis pourront avoir lieu avec un retard ou une avance de 5 jours.

Qui peut participer ?

Vous pouvez participer à cette étude si vous répondez aux critères suivants :

- Homme ou femme de 18 à 80 ans inclus
- Prise en charge en ambulatoire pour épisode dépressif caractérisé résistant, et diagnostic selon le DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé avec score à la MADRS > 20
- Utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace (taux d'échec < 1% par an avec une utilisation correcte) : stérilet, pilule, ... (déclaration de la participante)

Que vous demandera-t-on ?

Un premier entretien avec le recueil de votre consentement, de vos données sociodémographiques et médicales, de votre traitement en cours, sera fait avec vous. Nous vous demanderons de répondre à des questionnaires ou de les compléter par vous-même, pour évaluer : l'intensité de dépression (échelle de Montgomery et Asberg), d'anxiété (échelle Hamilton), votre fonctionnement global (évaluation globale de fonctionnement), votre état d'agitation (échelle de Cohen-Mansfield, uniquement à l'inclusion), vos possibles idées suicidaires (échelle C-SRRS).

Vous réaliserez également au moment de l'inclusion un Electromyogramme pour évaluer la contraction des muscles du visage.

La réalisation de l'injection d'OnaA (Botox®, Allergan Inc) aura lieu au cours de ce premier entretien. Deux visites de contrôle sous forme de consultations ambulatoires auront respectivement lieu à 3 semaines et 6 semaines après la première injection de TB, au cours desquelles nous vous demanderons de nouveau de répondre et de compléter les mêmes questionnaires que lors du premier entretien.

Une 3^{ème} visite aura lieu 3 mois après la 1^{ère} injection, au cours de laquelle se fera la 2^{ème} injection.

Trois visites de contrôle se dérouleront dans les mêmes conditions, respectivement à 3 semaines, 6 semaines et 12 semaines après la 2^{ème} injection.

	V-1 Visite pré- inclusion	V0 Visite inclusion + 1 ^{ère} injection	V1 S3	V2 S6	V3 S12 (M3) + 2 ^{ème} injection	V4 S15	V5 S18	V6 S24 (M6)
<i>Critères d'inclusion et de non inclusion</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>						
<i>Remise information patient</i>	<input checked="" type="checkbox"/>							
<i>Signature consentement</i>		<input checked="" type="checkbox"/>						
<i>EMG</i>		<input checked="" type="checkbox"/>						
<i>Injection</i>		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
<i>Échelle de dépression MADRS</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Recherche d'Événement Indésirable</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Échelle d'Évaluation Globale de Fonctionnement (EGF)</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Symptômes anxieux (HAM-A)</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Idéations suicidaires (C-SSRS)</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Clinical Global Impressions (CGI)</i>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Évaluation relâchement musculaire</i>				<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
<i>Item 9 de l'échelle de Dépression de Hamilton</i>		<input checked="" type="checkbox"/>						

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices individuels consistent en l'amélioration possible de la dépression et donc du fonctionnement global au quotidien. Les bénéfices collectifs correspondront à la perspective d'une amélioration pour tous les patients sans solution thérapeutique lors d'une dépression.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Cette étude comporte des risques minimes, les seuls risques par l'injection de TB des muscles corrugators et procerus étant une douleur modérée à l'injection et un ptosis transitoire (moins d'une semaine). Vous pourrez ressentir une difficulté à froncer les sourcils, qui n'est généralement pas vécue comme gênante.

Pour l'injection des rides de la patte d'oie, le seul effet secondaire rencontré est un œdème palpébral transitoire.

La réalisation de l'EMG ne comporte pas de risque mais peut engendrer une sensation désagréable le temps de l'examen (5 minutes), sans effet secondaire.

Une contrainte est de vous présenter à l'heure aux rendez-vous de suivi qui sont inclus à votre suivi général.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale ?

Si cette recherche devait être arrêtée prématurément, quel qu'en soit le motif, par le CH Esquirol ou par une autorité compétente, vous en serez immédiatement informé(e). Cela n'aurait aucune conséquence sur votre suivi puisque cette recherche n'interfère pas avec lui.

Quels sont vos droits ?

Le médecin qui vous a proposé de participer à cette recherche doit vous fournir toutes les explications nécessaires la concernant. Votre participation reste volontaire. Si vous souhaitez vous en retirer à quel que moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de cette recherche biomédicale, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour analyser les résultats. A cette fin, les données recueillies vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche. Ces données seront identifiées par un code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du Centre Hospitalier Esquirol.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes d'Ile de France 10 le xxx dont a été informée l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM),

- le promoteur de cette recherche, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de Biomédicinsure (*n° contrat : 0100882714020 170008*),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Merci de votre lecture attentive.

Annexe 3. Dossier de pré inclusion

**Infiltrations d'OnaBotulinum Toxin A dans la dépression résistante :
comparaison de deux sites d'injection faciaux
(OnaDEP)
Etude n° 2017-A03492-51**

Cahier d'Observations

Version 1 du 6/12/2017

NUMERO DOSSIER

n°ordre inclusion

I _ I _ I

Date de information I _ I _ I I _ I _ I I 2 I 0 I _ I _ I

Date signature du consentement I _ I _ I I _ I _ I I 2 I 0 I _ I _ I

Nom de l'Investigateur :
.....

n° Randomisation I _ I _ I date I _ I _ I I _ I _ I I 2 I 0 I _ I _ I

Inj. muscles *corrugator*

Inj. muscles *orbicularis oculi*

Date de sortie d'Etude I _ I _ I I _ I _ I I 2 I 0 I _ I _ I

Inclus à tort, motif :

Promoteur : CH Esquirol - Limoges
Investigateur Coordonnateur principal :
Docteur Éric CHARLES
CH Esquirol, 15 rue du Dr Marcland
87025 LIMOGES cedex
Tél. 05.55.43.11.91

Chef de Projet :
Caroline CEOLATO
CH Esquirol
Tél. : 05.55.43.11.92

Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion*Réponse nécessaire à tous les critères***Critères d'INCLUSION**

Homme ou femme de 18 à 80 ans inclus	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patients hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire pour épisode dépressif caractérisé résistant , c'est-à-dire par une absence de rémission symptomatique (non réponse ou réponse partielle) après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée, tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80% du traitement pris sur la période considérée)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Diagnostic selon le DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé avec score à la MADRS > 20	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Les femmes en âge de procréer doivent avoir une méthode de contraception efficace (taux d'échec < 1% par an avec une utilisation correcte) : stérilet, pilule, ... (déclaration de la participante)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient capable d'adhérer aux restrictions et interdictions du protocole	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient acceptant de signer un consentement éclairé	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Pour ces critères, si une seule case « NON » est cochée, le participant N'EST PAS ELIGIBLE.**Critères de NON inclusion**

Comorbidité psychiatrique actuelle diagnostiquée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Déficience intellectuelle sévère	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Hypersensibilité connue à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Myasthénie grave	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Présence d'une infection au(x) site(s) d'injection	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Participation à une étude clinique interventionnelle	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Femme enceinte, allaitante, ou qui prévoit d'être enceinte pendant l'étude ou dans les 6 semaines après la dernière administration du traitement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Tout patient recevant déjà un traitement à visée esthétique	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Pour ces critères, si une seule case « OUI » est cochée, le participant N'EST PAS ELIGIBLE.

Date.....

Nom du Médecin Investigateur.....

Signature

Données sociodémographiques

Sexe F M Age I _ I _ I

Situation familiale

- célibataire
- marié(e) / pacsé(e)
- veuf(ve)
- divorcé(e)

Mode de vie

- chez les parents ou famille
- seul
- seul avec enfant(s)
- en couple sans enfant
- en couple avec enfant(s)
- en Institution ou famille d'accueil

Situation professionnelle

- Actif :
.....
- Inactif(ve)
- Étudiant(e)
- Emploi aidé
- Retraité(e) **Activité professionnelle antérieure** non oui :

Données cliniques

Diagnostic CIM-10 :

.....

Antécédents psychiatriques personnels :

.....

.....

.....

Antécédent(s) d'hospitalisation(s) :

.....

.....

.....

Antécédent(s) de tentative(s) de suicide :

.....

.....

.....

Antécédents psychiatriques familiaux :

.....

.....

.....

Comorbidités somatiques :

.....

.....

.....

.....

MADRS
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

	0	2	4	6
Tristesse apparente	<input type="checkbox"/> Pas de tristesse	<input type="checkbox"/> Semble découragé	<input type="checkbox"/> Paraît triste et malheureux la plupart du temps	<input type="checkbox"/> Semble malheureux tout le temps
Tristesse exprimée	<input type="checkbox"/> Tristesse occasionnelle (circonstances)	<input type="checkbox"/> Triste, se déride sans difficulté	<input type="checkbox"/> Sentiment envahissant de tristesse	<input type="checkbox"/> Tristesse, désespoir permanent
Tension intérieure	<input type="checkbox"/> Calme, tension intérieure passagère	<input type="checkbox"/> Irritabilité, malaise mal défini occasionnels	<input type="checkbox"/> Sentiments continuels de tension, panique intermittente	<input type="checkbox"/> Effroi, angoisse, panique envahissants
Réduction de sommeil	<input type="checkbox"/> Dort comme d'habitude	<input type="checkbox"/> Légère difficulté à s'endormir	<input type="checkbox"/> Sommeil réduit d'environ 2 heures	<input type="checkbox"/> Moins de 2 ou 3 heures de sommeil
Réduction de l'appétit	<input type="checkbox"/> Appétit normal ou augmenté	<input type="checkbox"/> Appétit légèrement réduit	<input type="checkbox"/> Pas d'appétit	<input type="checkbox"/> Ne mange que si on le persuade
Lassitude	<input type="checkbox"/> Pas de difficultés	<input type="checkbox"/> Difficultés à commencer des activités	<input type="checkbox"/> Les activités routinières sont poursuivies avec effort	<input type="checkbox"/> Grande lassitude. Nécessité d'aide
Incapacité à ressentir	<input type="checkbox"/> Intérêt normal pour l'entourage	<input type="checkbox"/> Capacité réduite à prendre plaisir	<input type="checkbox"/> Perte d'intérêt, perte de sentiments	<input type="checkbox"/> Sentiment de paralysie émotionnelle
Difficultés de concentration	<input type="checkbox"/> Pas de difficultés	<input type="checkbox"/> Difficultés occasionnelles	<input type="checkbox"/> Difficultés à maintenir son attention	<input type="checkbox"/> Incapacité à se concentrer
Pensées pessimistes	<input type="checkbox"/> Pas de pensées pessimistes	<input type="checkbox"/> Idées intermittentes d'échec	<input type="checkbox"/> Auto-accusation, culpabilité persistante	<input type="checkbox"/> Idées délirantes de ruine, d'auto-accusations
Idées de suicide	<input type="checkbox"/> Jouit de la vie	<input type="checkbox"/> Fatigué de la vie, idées de suicide passagères	<input type="checkbox"/> Il vaudrait mieux être mort, idées de suicide courantes	<input type="checkbox"/> Projets explicites de suicide
score/60				

HAM-A Hamilton Anxiety Scale
--

Cotation : 0 = rien 1 = faible 2 = modérée 3 = forte 4 = très forte

	0	1	2	3	4
1 État d'inquiétude : Tracas, anticipation du pire, anticipation effrayante, irritabilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Tension : Impression de tension, fatigabilité, réactions de sursaut, facilité à fondre en larmes, tremblements, impression de ne pas pouvoir tenir en place, impossibilité de se détendre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 État dépressif : Perte d'intérêt, manque de plaisir dans les loisirs, dépression, réveil matinal, agitation diurne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Conduite pendant l'entrevue : Oubli, tremblement des mains, front plissé, visage tendu, soupirs ou respiration courte, pâleur du visage, déglutition, rots, sursauts tendineux, mydriase, exophtalmie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Peurs – Frayeurs : De l'obscurité, des étrangers, d'être seul, des animaux, de la circulation (auto), des foules.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Intellect : Difficulté de concentration, mémoire défaillante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Insomnie : Difficulté de s'endormir, sommeil intermittent, sommeil non réparateur avec fatigue au réveil, rêves, cauchemars, terreurs nocturnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Symptômes autonomes : Bouche sèche, érythrose, pâleur, tendance à transpirer, étourdissements, maux de tête pendant les périodes de tension, cheveux qui se dressent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Symptômes génito-urinaires : Fréquence de la miction, urgence de la miction, aménorrhée, ménorragie, frigidity, éjaculation précoce, baisse ou perte de la libido.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Symptômes cardio-vasculaires : Tachycardie, palpitations, douleur thoracique, sensation des pulsations artérielles, impression de faiblesse (ou d'évanouissement), arythmie (extra-systolie).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Somatique – sensorielle : Troubles de la vision (flou), bouffées de chaleur et sueurs froides, impressions de faiblesse (physique), sensations de picotement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Somatique – musculaire : Douleurs musculaires, sursauts musculaires, raideurs musculaires, secousses myocloniques, grincements des dents, voix hésitante (tremblotante), augmentation du tonus musculaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Symptômes gastro-intestinaux : Difficulté de déglutition, gaz, douleurs abdominales, sensations de brûlure, ballonnement abdominal, nausée, vomissements, borborygmes, relâchement des sphincters, perte de poids, constipation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Symptômes respiratoires : Sensation d'oppression, impression d'étouffement, soupirs, dyspnée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Item 9 - HAM-D
Hamilton Depression Rating Scale

9 - Agitation

- Aucune 0
- Crispations, secousses musculaires 1
- Joue avec ses mains, ses cheveux, etc... 2
- Bouge, ne peut rester assis tranquille 3
- Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres 4

C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale)

IDÉATION SUICIDAIRE		Depuis la dernière visite
<i>Posez les questions 1 et 2. Si les deux réponses sont négatives, passez à la section « Comportement suicidaire ». Si la réponse à la question 2 est « oui », posez les questions 3, 4 et 5. Si la réponse à la question 1 et/ou 2 est « oui », complétez la section « Intensité de l'idéation » ci-dessous.</i>		
1. Désir d'être mort(e) Le sujet souscrit à des pensées concernant le désir de mourir ou de ne plus être en vie, ou le désir de s'endormir et de ne pas se réveiller. Avez-vous souhaité être mort(e) ou vous endormir et ne jamais vous réveiller ? Si oui, décrivez :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
2. Pensées suicidaires actives non spécifiques Pensées d'ordre général non spécifiques autour de la volonté de mettre fin à ses jours/se suicider (par ex. « J'ai pensé à me suicider »), non associées à des pensées sur les manières permettant de se suicider, c'est-à-dire ni aux moyens, ni à une intention ou à un scénario, au cours de la période d'évaluation. Avez-vous réellement pensé à vous suicider ? Si oui, décrivez :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
3. Idéation suicidaire active avec définition de méthodes (sans scénario), sans intention de passage à l'acte Le sujet pense au suicide et a envisagé au moins un moyen pour y parvenir au cours de la période d'évaluation. Il ne s'agit pas ici de l'élaboration d'un scénario spécifique comprenant le moment, le lieu ou le moyen (par ex. le sujet a pensé à un moyen pour se suicider, mais ne dispose pas d'un scénario précis). Il s'agit par exemple d'une personne déclarant : « J'ai pensé à avaler des médicaments, mais je n'ai pas de scénario précis sur le moment, le lieu ou la manière dont je le ferais... et je n'irais jamais jusque là ». Avez-vous pensé à la manière dont vous vous y prendriez ? Si oui, décrivez :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
4. Idéation suicidaire active avec intention de passage à l'acte, sans scénario précis Pensées suicidaires actives, le sujet exprime une intention plus ou moins forte de passer à l'acte et ne se contente pas de déclarer : « J'ai des pensées suicidaires, mais je ne ferai jamais rien pour les mettre en œuvre ». Avez-vous eu des pensées de ce genre et l'intention de passer à l'acte ? Si oui, décrivez :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
5. Idéation suicidaire active avec scénario précis et intention de passage à l'acte Pensées suicidaires associées à l'élaboration complète ou partielle d'un scénario détaillé ; le sujet exprime une intention plus ou moins forte de mettre ce scénario à exécution. Avez-vous commencé ou fini d'élaborer un scénario détaillé sur la manière dont vous voulez vous suicider ? Avez-vous l'intention de mettre ce scénario à exécution ? Si oui, décrivez :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
INTENSITÉ DE L'IDÉATION		
Les aspects suivants doivent être évalués en fonction du type d'idéation le plus grave (c.-à-d. idéations 1 à 5 ci-dessus, 1 étant la moins grave et 5 la plus grave).		
Idéation la plus grave :	N° du type (1 à 5)	Description de l'idéation
Fréquence <i>Combien de fois avez-vous eu ces pensées ?</i>		
(1) Moins d'une fois par semaine (2) Une fois par semaine (3) 2 à 5 fois par semaine (4) Tous les jours ou presque (5) Plusieurs fois par jour		_____
Durée <i>Lorsque vous avez ces pensées, combien de temps durent-elles ?</i>		
(1) Quelques instants : quelques secondes ou quelques minutes (2) Moins d'une heure/un certain temps (3) 1 à 4 heures/longtemps		(4) 4 à 8 heures/une grande partie de la journée (5) Plus de 8 heures/en permanence ou tout le temps
Maîtrise des pensées suicidaires <i>Pourriez-vous/pouvez-vous arrêter de penser au suicide ou à votre envie de mourir si vous le voul(iez) ?</i>		
(1) Maîtrise facilement ses pensées. (2) Capable de maîtriser ses pensées avec de légères difficultés. (3) Capable de maîtriser ses pensées avec quelques difficultés.		(4) Capable de maîtriser ses pensées avec de grandes difficultés. (5) Incapable de maîtriser ses pensées. (0) N'essaie pas de maîtriser ses pensées.
Éléments dissuasifs <i>Y a-t-il quelque chose ou quelqu'un (par ex. votre famille, votre religion ou la douleur au moment de la mort) qui vous a dissuadé(e) de vouloir mourir ou de mettre à exécution vos pensées suicidaires ?</i>		
(1) Des éléments dissuasifs vous ont véritablement empêché(e) de tenter de vous suicider. (2) Des éléments dissuasifs vous ont probablement arrêté(e). (3) Vous ne savez pas si des éléments dissuasifs vous ont arrêté(e).		(4) Vous n'avez très probablement été arrêté(e) par aucun élément dissuasif. (5) Les éléments dissuasifs ne vous ont pas du tout arrêté(e). (0) Sans objet
Causes de l'idéation <i>Quelles sont les raisons pour lesquelles vous avez souhaité mourir ou vous suicider ? Était-ce pour faire cesser la douleur ou bien pour ne plus ressentir votre mal-être (en d'autres termes, vous ne pouviez pas continuer à vivre avec cette douleur ou ce mal-être), ou bien pour attirer l'attention, vous venger ou faire réagir les autres ? Ou tout cela à la fois ?</i>		
(1) Uniquement pour attirer l'attention, vous venger ou faire réagir les autres. (2) Principalement pour attirer l'attention, vous venger ou faire réagir les autres. (3) Autant pour attirer l'attention, vous venger ou faire réagir les autres que pour faire cesser la douleur. (4) Principalement pour faire cesser la douleur (vous ne pouviez pas continuer à vivre avec cette douleur ou ce mal-être). (5) Uniquement pour faire cesser la douleur (vous ne pouviez pas continuer à vivre avec cette douleur ou ce mal-être). (0) Sans objet		

COMPORTEMENT SUICIDAIRE (Cochez toutes les cases correspondant à des événements distincts ; le sujet devra être interrogé sur tous les types de comportements)		Depuis la dernière visite
<p>Tentative avérée Acte potentiellement auto-agressif commis avec l'intention plus ou moins forte de mourir suite à cet acte. Ce comportement a été en partie envisagé comme moyen de se suicider. L'intention suicidaire n'est pas nécessairement de 100 %. Si une intention/volonté quelconque de mourir est associée à l'acte, celui-ci pourra être qualifié de tentative de suicide avérée. La présence de blessures ou de lésions n'est pas obligatoire, mais seulement potentielle. Si la personne appuie sur la gâchette d'une arme à feu placée dans sa bouche, mais que cette arme ne fonctionne pas et qu'aucune blessure n'est engendrée, cet acte sera considéré comme une tentative. Intention présumée : même si la personne nie son intention/sa volonté de mourir, on peut supposer d'un point de vue clinique l'existence de cette intention/volonté d'après le comportement ou les circonstances. Par exemple, un acte pouvant entraîner une mort certaine et ne relevant clairement pas d'un accident, de sorte qu'il ne peut être assimilé qu'à une tentative de suicide (par ex. balle tirée dans la tête, défenestration d'un étage élevé). On peut également présumer une intention de mourir lorsqu'une personne nie son intention de mourir, tout en indiquant qu'elle pensait que ce qu'elle faisait pouvait être mortel.</p> <p><i>Avez-vous fait une tentative de suicide ?</i> <i>Avez-vous cherché à vous faire du mal ?</i> <i>Avez-vous fait quelque chose de dangereux qui aurait pu entraîner votre mort ?</i> <i>Qu'avez-vous fait ?</i> <i>Avez-vous _____ dans le but de mettre fin à vos jours ?</i> <i>Voulez-vous mourir (même un peu) quand vous _____ ?</i> <i>Avez-vous tenté de mettre fin à vos jours quand vous _____ ?</i> <i>Où avez-vous pensé que vous pouviez mourir en _____ ?</i> <i>Où l'avez-vous fait uniquement pour d'autres raisons/sans AUCUNE intention de vous suicider (par exemple pour être moins stressé(e), vous sentir mieux, obtenir de la compassion ou pour que quelque chose d'autre arrive) ?</i> (Comportement auto-agressif sans intention de suicide) Si oui, décrivez :</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre total de tentatives _____</p>	
<p>Le sujet a-t-il eu un comportement auto-agressif non suicidaire?</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Tentative interrompue : Interruption (par des facteurs extérieurs) de la mise en œuvre par la personne d'un acte potentiellement auto-agressif (sinon, une tentative avérée aurait eu lieu). Surdosage : la personne a des comprimés dans la main, mais quelqu'un l'empêche de les avaler. Si elle ingère un ou plusieurs comprimés, il s'agit d'une tentative avérée plutôt que d'une tentative interrompue. Arme à feu : la personne pointe une arme vers elle, mais l'arme lui est reprise par quelqu'un, ou quelque chose l'empêche d'appuyer sur la gâchette. Si elle appuie sur la gâchette et même si le coup ne part pas, il s'agit d'une tentative avérée. Saut dans le vide : la personne s'apprête à sauter, mais quelqu'un la retient et l'éloigne du bord. Pendaison : la personne a une corde autour du cou mais ne s'est pas encore pendue car quelqu'un l'en empêche. <i>Vous est-il arrivé de commencer à faire quelque chose pour tenter de mettre fin à vos jours, mais d'en être empêché(e) par quelqu'un ou quelque chose avant de véritablement passer à l'acte ?</i> Si oui, décrivez :</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre total de tentatives interrompues _____</p>	
<p>Tentative avortée : La personne se prépare à se suicider, mais s'interrompt d'elle-même avant d'avoir réellement eu un comportement autodestructeur. Les exemples sont similaires à ceux illustrant une tentative interrompue, si ce n'est qu'ici la personne interrompt d'elle-même sa tentative au lieu d'être interrompue par un facteur extérieur. <i>Vous est-il arrivé de commencer à faire quelque chose pour tenter de mettre fin à vos jours, mais de vous arrêter de vous-même avant de véritablement passer à l'acte?</i> Si oui, décrivez :</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nombre total de tentatives avortées _____</p>	
<p>Préparatifs : Actes ou préparatifs en vue d'une tentative de suicide imminente. Il peut s'agir de tout ce qui dépasse le stade de la verbalisation ou de la pensée, comme l'élaboration d'un moyen spécifique (par ex. se procurer des comprimés ou une arme à feu) ou la prise de dispositions en vue de son suicide (par ex. dons d'objets, rédaction d'une lettre d'adieu). <i>Avez-vous pris certaines mesures pour faire une tentative de suicide ou pour préparer votre suicide (par ex. rassembler des comprimés, vous procurer une arme à feu, donner vos objets de valeur ou écrire une lettre d'adieu) ?</i> Si oui, décrivez :</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Comportement suicidaire : Un comportement suicidaire a-t-il été observé au cours de la période d'évaluation ?</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Suicide réussi :</p>	<p>oui non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Répondre en tenant compte des tentatives avérées uniquement Tentative la plus létale Date : _____</p>		
<p>Létalité/lésions médicales observées : 0. Aucune atteinte physique ou atteinte physique très légère (par ex. égratignures). 1. Atteinte physique légère (par ex. élocution ralentie, brûlures au premier degré, légers saignements, entorses). 2. Atteinte physique modérée nécessitant une prise en charge médicale (par ex. personne consciente mais somnolente, altération de la réactivité, brûlures au deuxième degré, saignement d'un vaisseau important). 3. Atteinte physique grave, hospitalisation nécessaire et soins intensifs probablement nécessaires (par ex. état comateux avec réflexes intacts, brûlures au troisième degré sur moins de 20 % de la surface corporelle, hémorragie importante mais sans risque vital, fractures importantes). 4. Atteinte physique très grave, hospitalisation et soins intensifs nécessaires (par ex. état comateux avec absence de réflexes, brûlures au 3^{ème} degré sur plus de 20 % de la surface corporelle, hémorragie importante associée à une instabilité des signes vitaux, atteinte majeure d'un organe vital). 5. Décès</p>	<p>Inscrire le code correspondant _____</p>	
<p>Létalité potentielle : ne répondre que si la létalité observée = 0 Létalité probable d'une tentative avérée en l'absence de lésions médicales (exemples de tentatives n'ayant entraîné aucune lésion médicale, mais pouvant potentiellement présenter un degré très élevé de létalité : la personne place le canon d'une arme à feu dans sa bouche, appuie sur la gâchette, mais le coup ne part pas et aucune lésion médicale n'est engendrée ; la personne s'allonge sur les rails à l'approche d'un train mais est relevée par quelqu'un avant d'être écrasée). 0 = Comportement peu enclin à engendrer des blessures 1 = Comportement susceptible d'engendrer des blessures mais ne pouvant causer la mort 2 = Comportement susceptible de causer la mort malgré des soins médicaux disponibles</p>	<p>Inscrire le code correspondant _____</p>	

EGF
Échelle d'Évaluation Globale de Fonctionnement

Cotation :

Un score de 0 à 100 est attribué au patient en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel actuel. Il ne faut pas inclure les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales.

Afin de rendre compte de l'éventuelle variabilité au jour le jour, la cotation de l'EGF est parfois opérationnalisée comme étant le niveau de fonctionnement le plus bas pour la semaine précédente.

En cas de comorbidité psychiatrique, incluant plusieurs scores EGF, c'est le score le plus bas qui doit être retenu. Les résultats de la cotation sont reportés sur l'Axe V comme suit : EGF = note de 0 à 100 et la période évaluée entre parenthèses. Par exemple : Axe V EGF = 83 (niveau le plus élevé de l'année écoulée)

I _ I _ I _ I
score de 0 à 100

EVALUATION GLOBALE

0	Information inadéquate
1	Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
10	
11	Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).
20	
21	Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou du jugement (p. ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
30	
31	Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école).
40	
41	Symptômes importants (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).
50	
51	Symptômes d'intensité moyenne (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).
60	
61	Quelques symptômes légers (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.
70	
71	Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familial) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. retard temporaire du travail scolaire).
80	
81	Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex. conflit occasionnel avec des membres de la famille).
90	
91	Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés.
100	Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

IMPRESSIONS CLINIQUES GLOBALES

Clinical Global Impressions

INSTRUCTIONS

Compléter l'item 1 (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1 - Gravité de la maladie En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué ▪ Normal, pas du tout malade ▪ A la limite ▪ Légèrement malade ▪ Modérément malade ▪ Manifestement malade ▪ Gravement malade ▪ Parmi les patients les plus malades 	1	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>
2 - Amélioration globale Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué ▪ Très fortement amélioré ▪ Fortement amélioré ▪ Légèrement amélioré ▪ Pas de changement ▪ Légèrement aggravé ▪ Fortement aggravé ▪ Très fortement aggravé 	2	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>

3 - Index thérapeutique. Évaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : entourez 06

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16

Non évalué = 00

Électromyogramme

Muscles <i>corrugator</i>	V0
Date	
Existence d'une activité musculaire au repos	<input type="checkbox"/> 0 = Absente <input type="checkbox"/> 1 = Présente

Traitement de l'Étude

Injection OnaA (Botox®, Allergan Inc)

Un flacon de 50 unités Botox dilué dans 0,5 mL de sérum physiologique.
 0,1 mL de cette solution (10 unités) injectée dans chaque corrugator ou chaque orbicularis oculi, à l'aide d'une aiguille de 30 Gauges et demi (0,3x13 mm). Le repérage du muscle se fait cliniquement, en faisant froncer les sourcils du patient.

	V0 (inclusion)		V3 (M3)	
	<input type="checkbox"/> muscles <i>corrugator</i>	<input type="checkbox"/> muscles <i>orbicularis oculi</i>	<input type="checkbox"/> muscles <i>corrugator</i>	<input type="checkbox"/> muscles <i>orbicularis oculi</i>
Date de l'injection				
Nom de l'intervenant				

Observations :

N° inclusion I _ I _ I OnaDEP

date I _ I _ II _ I _ II 2 I 0 I _ I _ I

V2 V5

**Échelle d'Évaluation Numérique
du ressenti du relâchement musculaire par le patient**

0 =
aucun
relâchement
musculaire

10 =
relâchement
musculaire
le plus important
possible

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

Entourer le numéro

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TOXINE BOTULIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION RESISTANTE. COMPARAISON DE DEUX SITES D'INJECTION FACIAUX.

CONTEXTE : 15 à 30 % des dépressions sont résistantes aux traitements psychotropes utilisés suivant les recommandations en vigueur, et représentent donc un enjeu majeur pour la prise en charge des patients dépressifs. Trois études randomisées contrôlées contre placebo ont montré que l'injection d'Onabotulinum toxin A (OnaA) dans les muscles glabellaires pouvait être un traitement sûr et efficace de la dépression résistante.

METHODES : Essai randomisé en simple aveugle. 23 sujets avec une dépression résistante ont reçu une injection soit dans les muscles *corrugator* et *procerus* : groupe « glabelle » (5 unités dans chaque muscle), soit dans le muscle *orbicularis oculi* : groupe « patte d'oie » (15 unités en 3 points de chaque côté). Ils ne savaient pas quel site était censé être efficace. Ils ont été suivis à 3 semaines (V1), 6 semaines (V2) puis 12 semaines (V3) pour évaluation de l'intensité dépressive (score à l'échelle MADRS), l'anxiété (échelle HAM-A), le fonctionnement global (EGF), l'amélioration globale (CGI) et des idéations suicidaires (C-SSRS). L'effet d'une seconde injection à V3 était également recherché à 15 semaines (V4), 18 semaines (V5) et V6 (24 semaines). Le critère principal était la diminution du score MADRS entre V0 et V2.

RESULTATS : A 6 semaines, le score MADRS diminuait dans les deux groupes, de façon plus significative dans le groupe « glabelle » (-57,6 % versus - 36 % groupe « patte d'oie », $p = 0,004$). Six semaines après la 1^{ère} injection, 10 sur 12 sujets étaient répondeurs (diminution ≥ 50 % du score MADRS) dans le groupe « glabelle » contre 1 sur 11 sujets dans le groupe « patte d'oie » ($p < 0,01$). 1 sujet sur 12 était en rémission dans le groupe « glabelle » et 1 sur 11 l'était dans le groupe « patte d'oie ». Les scores suivants étaient significativement plus améliorés dans le groupe « glabelle » versus « patte d'oie » : EGF ($p = 0,004$), CGI 1 ($p = 0,037$), CGI 2 ($p = 0,011$) et CGI 3 ($p = 0,016$). Nous n'avons observé aucun événement indésirable.

CONCLUSION : Ces résultats préliminaires démontrent que l'injection d'OnaA dans les muscles de la région glabellaire représente un traitement sûr et efficace pour la dépression résistante. Nous suggérons que l'OnaA peut agir comme un neuromodulateur du système des neurones miroirs en supprimant l'input moteur sur ce système, et induire un feedback facial positif, avec une amélioration de l'humeur.

Mots-clés : *OnabotulinumToxinA (OnaA)*, *dépression résistante*, *corrugator*, *procerus*, *neurones miroirs*, *EMG*

BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSIVE DISORDER. COMPARISON OF TWO FACIAL INJECTION SITES.

BACKGROUND: 15 to 30 % of depressions are resistant to conventional treatments, representing a huge challenge to clinicians. Three randomized, placebo-controlled studies have suggested that OnabotulinumtoxinA (OnaA) into glabellar muscles could be a safe and effective treatment for resistant depressive disorder.

METHOD: Single blind, randomized trial. 23 patients with resistant depressive disorder received an OnaA injection, either into the *procerus* and both *corrugator*: “glabellar” group (5 units each) or into the *orbicularis oculi*: “crew’s feet” group (15 units in three sites on each side). They were assessed at 3 weeks (V1), 6 weeks (V2) and 12 weeks (V3) on the intensity of depressive symptoms (score on the MADRS), the anxiety (HAM-A score), the global functioning (EGF), the Clinical Global Impressions (CGI score) and suicidal ideations (C-SSRS). The effect of a second injection was also assessed at 15 weeks (V4), 18 weeks (V5) and 24 weeks (V6). Primary outcome measures were change from baseline in MADRS on 6 weeks.

RESULTS: At 6 weeks, the two groups had a reduction in depressive scores on the MADRS, which was more statistically significant in the “glabellar” group (- 57,6 % versus - 36 % in the “crew’s feet” group, $p = 0,004$). At 6 weeks, 10 of 12 subjects had a response (as defined by ≥ 50 % decrease in score of the MADRS) in the “glabellar” group and 1 of 11 subjects in the “crew’s feet” group. 1 patient of 12 was in remission (as defined by ≥ 50 % decrease in score of the MADRS with MADRS < 10) in the “glabellar” group and 1 of 11 patients in the “crew’s feet”. The next scores were more improved with a significant change in the in the “glabellar” group compared to the “crew’s feet” group: EGF ($p = 0,004$), CGI 1 ($p = 0,037$), CGI 2 ($p = 0,011$) and CGI 3 ($p = 0,016$). We observed no adverse events.

CONCLUSION: Using a different methodology, these preliminary results support the view that OnaA into the glabellar muscles may be a safe and effective treatment for resistant depressive disorder. We suggest that OnaA may act as a neuromodulator of the mirror neurons system by reducing the motor input to the premotor area. OnaA may also induce a positive facial feedback, with a positive impact on mood.

Keywords : *OnabotulinumToxin A*, *resistant depressive disorder*, *corrugator*, *procerus*, *mirror neurons*, *EMG*

