

Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires¹

2^e partie

Edith Holsboer-Trachsler^a, Josef Hättenschwiler^a, Johannes Beck^b, Serge Brand^b, Ulrich Michael Hemmeter^a, Martin Ekkehard Keck^a, Stefan Rennhard^a, Martin Hatzinger^b, Marco Merlo^c, Guido Bondolfi^a, Martin Preisig^a, Yvette Attinger Andreoli^c, Anouk Gehret^c, Daniel Bielinski^c, Erich Seifritz^a

Traitement d'entretien et prévention des récurrences

Ces recommandations thérapeutiques pour le traitement d'entretien et la prévention des récurrences des troubles dépressifs unipolaires sont basées sur les recommandations de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) [1] et sur les recommandations S3 / recommandations thérapeutiques nationales de la *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* (DGPPN) [2]. Le traitement des troubles dépressifs implique l'atteinte d'objectifs à court, moyen et long terme. La phase aiguë du traitement s'étend du début du traitement jusqu'à la rémission, qui est considérée comme l'objectif thérapeutique primaire. La phase d'entretien fait suite à la phase aiguë et vise à maintenir la rémission. A cet effet, il s'agit de prévenir une rechute précoce, de supprimer les symptômes résiduels et de rétablir le fonctionnement psychosocial et professionnel du patient. La troisième phase est axée autour de la prévention des récurrences, autrement dit du traitement au long cours. Elle a pour objectif de prévenir la survenue d'un nouvel épisode dépressif, d'un suicide ou une chronicisation. La durée du traitement au long cours dépend des facteurs de risque et de l'évolution de la maladie.

Les explications relatives aux niveaux de preuve et de degrés de recommandation ainsi qu'à la critique des méthodes qui doivent être prises en compte dans le cadre des maladies psychiques au long cours et des traitements nécessaires sont présentées dans la 1^{re} partie: *Traitement aigu des épisodes dépressifs*², ainsi que dans les annexes 3 et 4 des recommandations S3 mentionnées ci-dessus [2].

Phase d'entretien

Le schéma de l'évolution typique d'un épisode dépressif et de son traitement est présenté dans la figure 1 [3]. Au traitement aigu (1^{re} phase) ayant permis d'obtenir une rémission plus ou moins complète succèdent la phase d'entretien et la prévention des récurrences, autrement dit le traitement au long cours. La prévention des récurrences n'est pas nécessaire pour tous les patients, mais uniquement pour ceux qui présentent un risque élevé de récurrence, ou des facteurs d'influence défavorable acquis et des ressources d'adaptation amoindries, qui entretiennent la maladie ou contribuent au déclenchement de nouvelles crises ou à la chronicisation.

L'objectif du traitement d'entretien de la dépression est de prévenir la survenue d'une rechute dans la phase dépressive traitée avec succès. En règle générale, le traitement d'entretien dure au moins 6 mois, avec un schéma posologique inchangé. Chez les patients avec épisodes dépressifs plus longs et/ou plus fréquents selon l'anamnèse, le traitement d'entretien devrait durer au moins 9 mois. Comme les symptômes résiduels constituent des facteurs prédictifs de rechute, le traitement médicamenteux devrait être poursuivi jusqu'à la disparition des symptômes résiduels.

Le choix du médicament pour le traitement d'entretien dépend généralement du traitement aigu. Il est recommandé de conserver la dose à laquelle le patient a répondu durant le traitement aigu (cf. 1^{re} partie des recommandations thérapeutiques: *Traitement aigu des*

^a Société suisse pour les troubles anxieux et de dépression (SSAD)

^b Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB)

^c Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP)

- 1 Recommandations thérapeutiques de la Société suisse pour les troubles anxieux et de dépression (SSAD) et de la Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB), en collaboration avec la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP), sur la base des recommandations de la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP 2008) [1] et des recommandations S3 / recommandations thérapeutiques nationales «Dépression unipolaire» de la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 [2].
- 2 La 1^{re} partie, «Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires», a paru dans le numéro 46 du 17.11.2010, que vous pouvez également consulter sous www.medicalforum.ch/f/set_archiv.html.)

Remarque: Pour promouvoir la qualité des traitements psychiatriques et psychothérapeutiques, la SSPP élabore à l'intention de ses membres des recommandations dans le domaine thérapeutique et d'autres importantes questions d'ordre pratique. Ces recommandations reposent sur les connaissances scientifiques actuelles et sur

des procédures éprouvées dans le domaine de la consultation. Dans des cas particuliers, d'autres types de traitement ou de procédures peuvent également atteindre le même objectif. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement réexaminée. La SSPP publie ses recommandations avec le plus grand soin dans une forme susceptible de convenir à ses membres ainsi qu'à toute autre personne intéressée. Le fait de suivre ou non ces recommandations n'engage ni ne dégage le médecin de sa responsabilité.



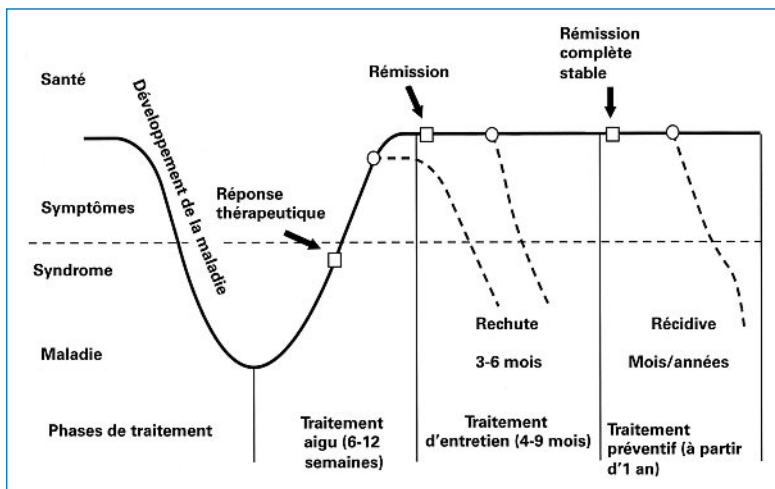


Figure 1
Schéma de l'évolution typique des troubles dépressifs et de leur traitement (d'après Kupfer [3]).

épisodes dépressifs²). Chez les patients n'ayant pas rechuté durant la phase d'entretien, il est recommandé de réduire progressivement le traitement antidépresseur, tout en suivant attentivement le patient pour évaluer la stabilité de la rémission. En cas de réapparition de symptômes dépressifs, le traitement devrait être poursuivi à la posologie initiale durant au moins 6 mois supplémentaires avant toute nouvelle tentative d'arrêt du traitement. Si, au cours de la phase aiguë, l'adjonction de lithium a été fructueuse, la poursuite du traitement combiné avec un antidépresseur et du lithium durant la phase d'entretien est plus efficace que la monothérapie. Chez les patients à risque suicidaire, la prévention des récurrences par lithium devrait être envisagée pour réduire les conduites suicidaires.

Prévention des récurrences dans les troubles dépressifs: traitement au long cours

Les principaux objectifs d'un programme de prévention au long cours consistent à prévenir une récurrence, un éventuel suicide et une chronicisation de la maladie. Une récurrence est définie comme la réapparition de symptômes dépressifs après une période totalement asymptomatique d'au moins 6 mois (rémission). L'algorithme suivant est recommandé pour l'instauration d'un programme de prévention: 1. Le patient présente-t-il un ou plusieurs facteurs associés à un risque accru de récurrence? Plus le patient présente un nombre important de facteurs listés dans le tableau 1 [↔](#), plus la probabilité de récurrence est élevée; 2. Quel est le degré de sévérité des limitations fonctionnelles et des effets indésirables qui sont survenus dans le cadre du traitement médicamenteux d'entretien? 3. Le patient présente-t-il des facteurs d'influence défavorable acquis et des ressources d'adaptation amoindries, qui pourraient déclencher de nouvelles crises ou contribuer à une chronicisation de la maladie?

Instauration de la prévention des récurrences

Le traitement au long cours des patients atteints de troubles dépressifs récurrents comprend: 1. la psychoéducation, 2. la pharmacothérapie, 3. la surveillance de l'observance médicamenteuse et 4. la psychothérapie.

En complément des recommandations pour le traitement somatique, des recommandations pour la psychothérapie et les autres mesures thérapeutiques dans le cadre de la dépression chronique sont également en préparation par la SSPP.

Psychoéducation

Comme la prévention des récurrences implique une bonne observance de la pharmacothérapie, il est absolument essentiel d'informer le patient et ses proches et de s'assurer d'établir une relation thérapeutique étroite avec eux. L'information du patient et de ses proches revêt une importance majeure. L'information du patient et de ses proches au sujet de la prévention des récurrences (traitement au long cours) devrait aborder les thèmes suivants: caractéristiques et évolution de la maladie, possibilités thérapeutiques, efficacité des médicaments et effets indésirables, utilisation (quotidienne) d'instruments d'auto-évaluation de l'humeur pour identifier les signes précoces d'une rechute imminente ou d'une récurrence, pronostic à long terme et fin prévisionnelle du traitement. Il est indispensable d'expliquer au patient qu'il faudra éventuellement essayer plusieurs options thérapeutiques avant de trouver celle qui lui convient le mieux.

Chez les patients stables, la fréquence des consultations médicales pour l'évaluation psychiatrique et la surveillance du traitement (par ex. évaluation des effets indésirables, des concentrations sanguines du médicament ou des symptômes résiduels discrets) peut aller de consultations mensuelles à des consultations tous les 3 à 6 mois. Chez les patients instables, des consultations plus fréquentes sont nécessaires. Si le patient développe une maladie somatique durant le traitement au long cours, il convient de tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles entre les différents traitements. Une collaboration étroite entre le médecin traitant l'affection somatique et le psychiatre est indispensable. La remise au patient d'un passeport médicaments peut faciliter la collaboration interdisciplinaire. Il faudrait expliquer aux patients et à leurs proches qu'il est nécessaire qu'ils informent leur médecin traitant si les premiers signes d'une nouvelle dépression apparaissent.

Pharmacothérapie

Les médicaments de premier choix pour la prévention des récurrences des dépressions unipolaires sont soit l'antidépresseur avec lequel une rémission a pu être atteinte dans la phase aiguë et dans la phase d'entretien, soit le lithium. La dose d'antidépresseur ayant permis une rémission dans la phase aiguë et dans la phase d'entretien devrait rester inchangée dans le cadre de la prévention des récurrences. Lors du choix du médicament, il est recommandé de tenir compte des expériences (effets positifs et indésirables) du patient. Si l'anamnèse

révèle des effets indésirables sous antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, ces médicaments peuvent être remplacés par des antidépresseurs plus récents. En plus des dépressions bipolaires, le recours au lithium est également bien documenté à l'échelle mondiale dans le traitement au long cours des dépressions unipolaires récidivantes. La prévention à long terme par lithium réduit le risque de suicide et semble normaliser le taux élevé de mortalité associé aux dépressions.

Surveillance de l'observance médicamenteuse

L'importance de la prise régulière des médicaments conformément à la prescription médicale doit être expliquée en détails au patient et, au besoin, lui être rappelée. Durant le traitement au long cours par lithium, les taux plasmatiques du médicament doivent être déterminées régulièrement: trois à quatre fois par an ou plus souvent, en cas d'altérations de la fonction thyroïdienne et/ou rénale, ainsi qu'en cas de maladies somatiques (par ex. diarrhée aiguë, interactions médicamenteuses). La détermination régulière des taux plasmatiques du médicament permet à la fois d'objectiver l'observance médicamenteuse et d'ajuster la posologie si nécessaire (en cas de sous-dosage ou de surdosage).


Psychothérapie

Se référer aux recommandations thérapeutiques séparées de la SSPP.

Traitement en cas d'aggravation des symptômes et de récurrence

Les symptômes dépressifs légers de courte durée sont relativement fréquents dans le cadre de la prévention des récurrences. Ils sont généralement auto-limitants et contrairement aux récurrences (épisodes récurrents), ils ne nécessitent habituellement pas de traitement spécifique ni de modification du schéma thérapeutique. En règle générale, la prise en charge psychiatrique est utile et suffisante et comprend l'adaptation de la dose, l'apaisement du patient au moyen de discussions et/ou

de médicaments sédatifs pour réguler le sommeil et les états anxieux, et/ou les interventions psychothérapeutiques centrées sur les facteurs stressants psychosociaux aigus et les situations conflictuelles. Si, malgré ces mesures, une récurrence survient, une intervention précoce peut permettre de raccourcir la durée de l'épisode. Il est judicieux de pratiquer un nouveau diagnostic différentiel, en s'intéressant aux modifications psychosociales, aux facteurs stressants, aux abus de substances et aux autres comorbidités, comme les troubles anxieux ou autres, qui coexistent souvent. Les mesures possibles pour optimiser le traitement sont: augmentation des concentrations sériques du médicament dans la limite supérieure de la fenêtre thérapeutique, adjonction de lithium, interventions psychothérapeutiques supplémentaires et consultations médicales plus fréquentes. S'il n'y a pas d'amélioration en dépit de l'optimisation thérapeutique, il convient de débiter à nouveau un traitement aigu, suivi d'un traitement d'entretien.

La figure 2  présente un algorithme pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs. Les options thérapeutiques comprennent la combinaison d'un antidépresseur et de lithium, la combinaison de lithium et de carbamazépine, la combinaison de deux antidépresseurs de classes différentes ainsi que l'électroconvulsivothérapie (ECT). Cette dernière option est recommandée pour les patients qui avaient déjà répondu à une ECT dans le traitement aigu, particulièrement lorsqu'un traitement d'entretien est impossible ou insuffisamment efficace. A cet effet, une à deux séances d'ECT par mois sont recommandées. Il n'existe pas d'études contrôlées sur les effets d'un traitement à long terme par ECT. Dès lors, les risques à long terme ne sont pas connus.

Durée de la prévention des récurrences et fin du traitement

Il est difficile de déterminer le moment optimal auquel arrêter un traitement médicamenteux au long cours. Selon Kupfer *et al.* [4], les évolutions les plus favorables

Tableau 1

Questions pour l'évaluation du risque de récurrence d'un épisode dépressif (d'après [1]).

Le patient a-t-il déjà présenté trois épisodes dépressifs ou plus?
La fréquence des récurrences était-elle élevée, à savoir deux épisodes dépressifs ou plus au cours des 5 dernières années?
Le dernier épisode dépressif est-il survenu au cours des 12 derniers mois?
Des symptômes résiduels ont-ils été observés durant le traitement d'entretien?
Des symptômes résiduels subsyndromiques ont-ils été observés durant la rémission?
Le patient souffre-t-il en plus d'un autre trouble dysthymique («dépression double»)?
Au cours du dernier épisode dépressif, le patient a-t-il présenté des symptômes psychotiques et/ou une suicidalité?
Le patient a-t-il présenté un épisode dépressif sévère?
Les épisodes précédents ont-ils duré longtemps (c.-à-d. plus de 6 mois)?
La récurrence est-elle survenue en raison de l'absence de prise de médicaments?
Un abus de substances coexiste-t-il?
Le patient souffre-t-il de troubles anxieux ou de symptômes anxieux comorbides?
Un épisode dépressif a-t-il également été constaté chez des parents au premier degré?
La dépression a-t-elle débuté avant l'âge de 30 ans?
Le patient a-t-il actuellement 60 ans ou plus?

ont pu être observées chez les patients ayant reçu la totalité du traitement médicamenteux durant au moins 5 ans. Les patients ayant développé deux épisodes dépressifs ou plus, et donc avec des limitations fonctionnelles significatives associées, doivent prendre l'antidépresseur à la posologie utilisée pendant le traitement aigu durant au moins 2 ans à titre de prévention à long terme [2]. Chez les patients à risque de suicide, un traitement par lithium devrait être envisagé pour réduire les conduites suicidaires. Une prévention des récurrences d'une durée de 3 ans est recommandée en routine si l'épisode actuel a été précédé d'un autre épisode au cours des 5 dernières années ou si une rémission a été difficile à obtenir [1]. Une prévention des récurrences de 5 ans ou plus est recommandée chez les patients à risque plus élevé, particulièrement si deux ou trois tentatives d'arrêt du traitement se sont soldées par un nouvel épisode au cours de la dernière année [1]. En pratique clinique, après une prévention des récurrences, les antidépresseurs doivent toujours être diminués lentement car le risque de récurrence (dépression de sevrage) est augmenté si la réduction est trop rapide. Dans ce contexte, «lentement» signifie sur une période de 4 à 6 mois. De cette manière, il est possible de détecter précocement la nouvelle survenue de

symptômes et de minimiser le risque de symptômes de sevrage. Après arrêt brutal du traitement, des symptômes de sevrage ont été rapportés pour toutes les classes d'antidépresseurs. Parmi les symptômes de sevrage typiques associés à l'arrêt des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (SNRI) figurent les vertiges, l'ataxie, les symptômes gastro-intestinaux et pseudo-grippaux ainsi que les troubles du sommeil. L'arrêt brutal du traitement par lithium semble également augmenter le risque de récurrence. Dans les affections bipolaires, après l'arrêt du traitement par lithium, le risque de récurrence imminente d'épisodes maniaque-dépressifs est accru [1]. Il n'est pas certain que ce cas de figure s'applique également aux patients atteints de troubles dépressifs unipolaires.

Indépendamment du type de médicament, le patient devrait être étroitement encadré durant cette phase. Une attention et un encadrement tout particuliers sont de mise en cas de diminution progressive du traitement chez les patients qui présentent un risque accru de récurrence d'après les critères du tableau 1. La surveillance étroite doit s'étendre sur au moins 6 mois. En cas de survenue d'un nouvel épisode dépressif durant

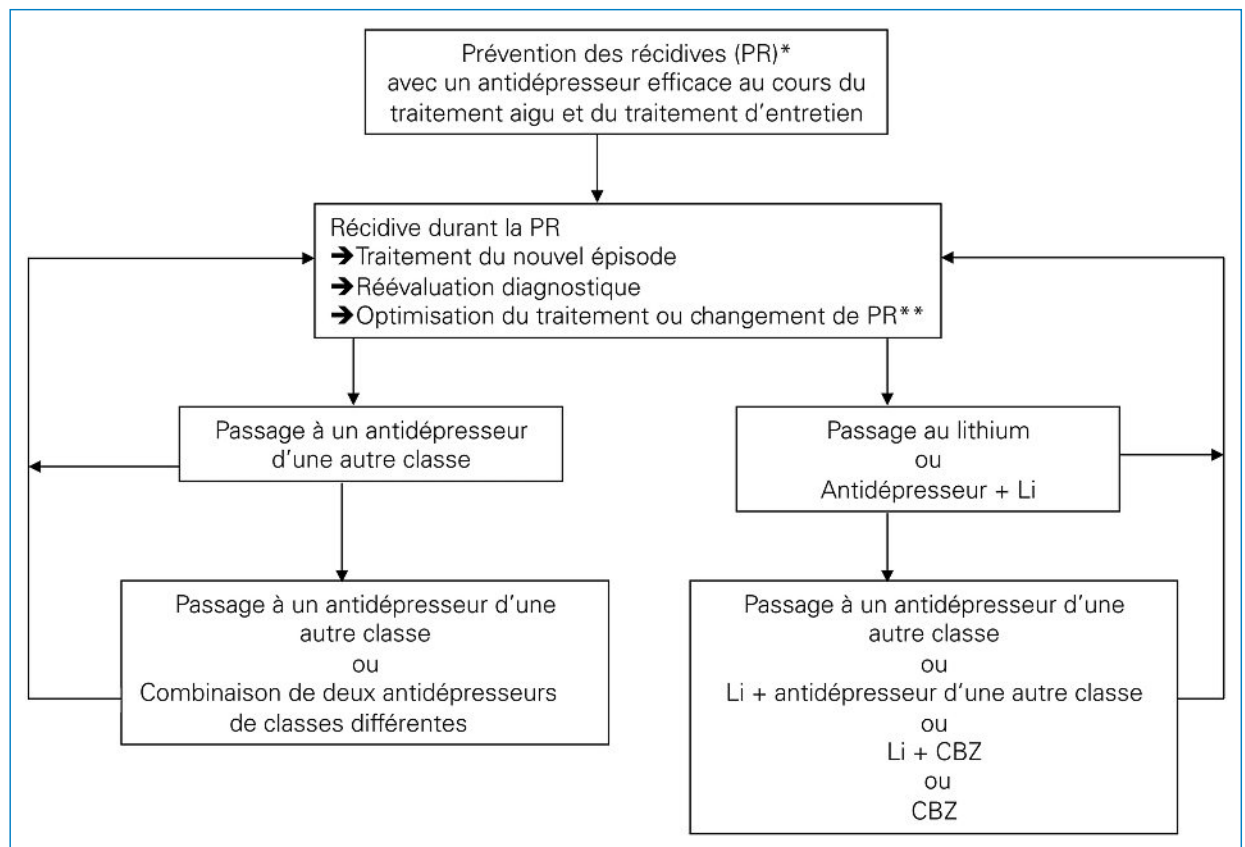


Figure 2

Organigramme «Options thérapeutiques pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs». Parmi les stabilisateurs de l'humeur, le lithium et la carbamazépine sont les substances les plus étudiées dans le traitement d'entretien de la dépression unipolaire (niveau de preuve C). Les autres stabilisateurs de l'humeur (par ex. acide valproïque, lamotrigine ou neuroleptiques atypiques) n'ont pour l'instant pas encore été évalués dans des études comparatives contrôlées versus placebo ou en double aveugle pour le traitement d'entretien de la dépression unipolaire.

* L'électroconvulsivothérapie (ECT) est une option dans le traitement d'entretien chez les patients qui ont répondu à l'ECT au cours de la phase aiguë de traitement ou chez les patients chez qui deux tentatives ou plus de prévention des récurrences ont échoué.

** L'indication d'une psychothérapie spécifique devrait être vérifiée.

PR = prévention des récurrences; Li = lithium; CBZ = carbamazépine

la période de diminution progressive du traitement, la dose thérapeutique entière du médicament devrait à nouveau être administrée. [1]. Il est essentiel de discuter de la diminution progressive du traitement avec le patient, d'aborder les avantages et les inconvénients et de lui expliquer quels sont les signes d'alerte précoces d'une récurrence.

Passage d'une dépression unipolaire à une dépression bipolaire

Chez environ 10% à 20% des patients, un passage d'une dépression unipolaire à une dépression bipolaire est observé. Si durant le traitement antidépresseur, le patient développe une manie, il est nécessaire de diminuer rapidement les doses d'antidépresseur et en parallèle, de traiter l'épisode maniaque. Les troubles bipolaires latents ne sont souvent pas reconnus et dans ce cas, les patients courent un risque particulier de développer une manie.

Combinaison d'un traitement médicamenteux et d'une psychothérapie

Ces recommandations thérapeutiques se concentrent sur les méthodes de traitement biologiques. Pour cette raison, les méthodes de traitement psychothérapeutiques ne sont que brièvement abordées. Au sein de la palette de méthodes psychothérapeutiques, il existe des preuves que la thérapie cognitivo-comportementale est une option thérapeutique efficace pour prévenir les récurrences chez les patients présentant un épisode dépressif après un succès thérapeutique, ainsi que pour prévenir les symptômes résiduels. La psychothérapie interpersonnelle a également été évaluée dans le cadre du traitement d'entretien (pour plus de détails, consulter Hautzinger [5] et Grawe [6]). Les remarques concernant les critères de la médecine factuelle sont présentées dans la 1^{re} partie: *Traitement aigu des épisodes dépressifs*².

Même si actuellement il n'existe encore aucune étude au long cours concernant la combinaison d'une psychothérapie et d'une pharmacothérapie dans le traitement d'entretien, il est possible de partir du principe que le traitement combiné offre la meilleure protection contre les récurrences.

Actualisation des recommandations thérapeutiques

Ces recommandations thérapeutiques sont actualisées en accord avec les recommandations de la WFSBP et avec les recommandations S3 de la DGPPN et elles sont publiées sur le site internet de la SSAD (www.sgad.ch), de la SSPB (www.sspb.ch) et de la SSPP (www.psychiatrie.ch).

Correspondance:

Dr Josef Hättenschwiler
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ
Dufourstrasse 161
CH-8008 Zürich
jhaettenschwiler@zadz.ch

Références

- 1 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *Psychopharmakotherapie*. 2008;15:239–64. Literaturverzeichnis: ppt-online.de
- 2 S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
- 3 Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):28–34.
- 4 Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:769–73.
- 5 Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. 5. Auflage. Weinheim: BeltzPVU; 2000.
- 6 Grawe K. Neuropsychotherapie. Göttingen: Hogrefe; 2004.