

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Y a-t-il de la place pour le désespoir du médecin dans le traitement de la dépression ?

W. PITCHOT (1)

RESUME : Dans le traitement de la dépression, le but majeur est d'atteindre la rémission complète. Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est souvent considérée comme une cible peu réaliste. Pourtant, guérir un patient souffrant de dépression est effectivement un objectif difficile, mais réaliste. Dans cet article, nous décrivons le cas d'un patient souffrant de dépression chronique résistante traitée jusqu'à la rémission complète avec une association duloxétine (Cymbalta®) / aripiprazole (Abilify®).

MOTS-CLÉS : *Dépression résistante - Rémission - Antidépresseur - Antipsychotique atypique*

IS THERE A PLACE FOR THE PHYSICIAN'S HOPELESSNESS
IN THE TREATMENT OF DEPRESSION ?

SUMMARY : In the treatment of depression, the main objective is to reach complete remission. Unfortunately, this objective remains difficult in clinical practice. In fact, complete remission is frequently considered as an unrealistic objective. It is clear that recovering from major depression is a complicated objective, but it is realistic. In the present paper, we describe the case of a patient suffering from treatment-resistant chronic depression that remitted with a combination of duloxetine (Cymbalta®) and aripiprazole (Abilify®).

KEYWORDS : *Treatment-resistant depression - Remission - Antidepressant - Atypical antipsychotic*

INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (1). La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie les plus fréquentes. Au cours de la vie, la dépression est susceptible de toucher environ un homme sur six et une femme sur quatre. Dans une étude américaine réalisée sur 8.098 sujets selon la National Comorbidity Survey (NCS), la prévalence sur la vie entière était de 17,1 % pour la dépression majeure unipolaire avec un taux de prévalence sur 1 an de 10,3 % (2). La dépression est une maladie grave. Elle est notamment associée à un risque suicidaire élevé et à une comorbidité somatique importante (affections cardio-vasculaires). La dépression est aussi une maladie chronique et récidivante. Environ 15 à 20 % des patients déprimés ont une évolution chronique. Le risque de récurrence est particulièrement élevé, les patients ayant présenté un premier épisode dépressif risquent d'avoir au moins un autre épisode de dépression dans 50% des cas. Moins de 20% des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs est de 5 à 6.

Heureusement, la dépression est une maladie curable (3). Plusieurs traitements psycholo-

giques et pharmacologiques ont fait largement la preuve de leur efficacité. Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et de prévenir les récurrences (4). Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est généralement assez bas, dépassant rarement les 35% (5). Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et un risque accru de rechute. La persistance de symptômes dépressifs «mineurs» a des conséquences significatives sur le fonctionnement de l'individu. La présence de symptômes dépressifs est associée à une augmentation du nombre de tentatives de suicide, du nombre de visites chez le médecin et de prescriptions de psychotropes. Pourtant, ces symptômes dépressifs présents *a minima* sont encore trop souvent considérés comme une fatalité ou, pire, comme une réaction adaptée aux circonstances difficiles de la vie. La dépression est ainsi vue comme une affection dont on ne guérit pas. Cette perception caricaturale de la dépression conduit ainsi de nombreux médecins au renoncement thérapeutique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est considérée comme un objectif irréaliste.

Guérir un patient souffrant de dépression est effectivement un objectif difficile, mais réaliste. Dans cet article, nous décrivons le cas d'un patient souffrant de dépression chronique (12 ans d'évolution), résistante, traitée jusqu'à la

(1) Chef de Service Associé, Service de Psychologie médicale, CHU de Liège.

rémission complète avec une association duloxétine (Cymbalta®) / aripiprazole (Abilify®).

CAS CLINIQUE

Monsieur D. est un homme âgé de 64 ans souffrant d'un épisode dépressif majeur chronique sans comorbidité psychiatrique. Par contre, il souffrait de douleurs chroniques au niveau dorso-lombaire. Cet état dépressif avait débuté 12 ans plus tôt en relation avec un stress professionnel. Cadre supérieur, le patient avait eu une carrière brillante avant d'être l'objet d'une mise sous pression excessive. Le patient n'avait jamais présenté de décompensation dépressive auparavant. Avant l'apparition du tableau dépressif, Monsieur D. avait un caractère plutôt jovial et était perçu par son entourage comme particulièrement dynamique. Le patient a été suivi en psychiatrie ambulatoire pendant environ 10 ans. Il a été traité par venlafaxine (Efexor exel®) pendant 7 ans jusqu'à une dose de 750 mg largement au-delà des recommandations officielles. Ce traitement a permis d'obtenir une amélioration très partielle et peu stable de la symptomatologie dépressive. En effet, Monsieur D. n'a pas retrouvé un niveau de fonctionnement satisfaisant. La venlafaxine a finalement été remplacée par du bupropion (Wellbutrin®) à la dose de 300 mg pendant au moins 3 mois, mais sans efficacité. Une association duloxétine/bupropion a entraîné une amélioration relativement importante du syndrome douloureux, mais sans effet positif sur l'état dépressif.

Monsieur D. s'est présenté en consultation de psychiatrie à la demande de son médecin traitant. Il n'était plus suivi depuis 2 ans. Il présentait un tableau dépressif complet sévère (échelle de dépression de Hamilton (HAMD) version 17-items = 30). Il était particulièrement désespéré, son dernier psychiatre ayant fini par lui dire qu'il n'y avait pas de solution à son problème de dépression. De petites doses d'aripiprazole (2,5 mg) furent ajoutées au traitement habituel à base de duloxétine 60 mg. Après 4 jours, le patient a ressenti une amélioration significative confirmée par l'entourage. La tristesse a disparu et Monsieur D. a retrouvé de l'énergie, des envies et surtout la capacité d'éprouver du plaisir et de la satisfaction. Lors du second entretien, 2 semaines plus tard, le patient se disait guéri. En effet, l'amélioration se mesurait sans difficultés avec un score de 5 sur l'échelle de dépression d'Hamilton (17-items). Cet état de rémission complète s'est maintenu pendant minimum 6 mois.

DISCUSSION

Cette situation clinique se veut à la fois un message d'espoir et un cri d'alarme. En effet, l'évolution de ce patient balaie les idées reçues sur la dépression comme sur son traitement. Quand le diagnostic de dépression majeure est clairement avéré, la rémission reste à tout moment un objectif réaliste dont on ne doit pas se détourner, même dans les cas les plus résistants et les plus chroniques.

Dans le cas de Monsieur D., la stratégie d'augmentation avec de petites doses d'aripiprazole, un antipsychotique atypique, s'est révélée particulièrement efficace. L'adjonction d'un antipsychotique atypique à un antidépresseur est une option fréquemment utilisée en pratique clinique. Les données d'efficacité sont particulièrement convaincantes pour l'aripiprazole (Abilify®), la quétiapine (Seroquel®) et l'olanzapine (Zyprexa®). Une méta-analyse récente regroupant 16 essais cliniques a montré que les antipsychotiques, en association avec un antidépresseur, induisaient un taux de réponse et de rémission très nettement supérieur au placebo (6). Ces médicaments sont généralement efficaces à des doses faibles (inférieures aux doses prescrites chez les patients schizophrènes) et avec un délai d'action assez court, de l'ordre de 1 à 2 semaines. Actuellement, la quétiapine est le seul antipsychotique atypique approuvé par les autorités européennes comme traitement adjuvant dans la dépression majeure. La quétiapine a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la dépression majeure en monothérapie (dose entre 50 et 300 mg) et en association avec un antidépresseur (7-9). Les études cliniques ont mis en évidence une réponse thérapeutique dès la première semaine et un maintien à long terme de cette réponse. Dans une étude récente, le taux de rémission était nettement supérieur dans le groupe quétiapine XR 300 mg par rapport au placebo (MADRS (score total de 8) : 42,5% vs 24,5%) (9). Les effets secondaires principaux (> 10%) de la quétiapine étaient la sécheresse de bouche, la somnolence, les vertiges, les nausées, la constipation, les céphalées, l'insomnie et la fatigue. Le traitement par quétiapine est aussi associé à un risque modéré de prise de poids et à une perturbation de l'équilibre glycémique et lipidique. L'aripiprazole a également démontré son efficacité dans 3 études cliniques contrôlées vs placebo et réalisées en double-aveugle (10, 11, 12). Cette médication est très bien tolérée dans la plupart des cas. L'effet secondaire principal est l'akathisie qui survient chez environ un patient sur quatre mais avec une intensité légère à modérée. L'aripiprazole est enregistré dans

l'indication dépression résistante aux Etats-Unis, mais pas en Europe. L'efficacité d'une association olanzapine-fluoxétine (OFC), dans le traitement de la dépression résistante, a été évaluée dans 5 essais cliniques randomisés et réalisés en double-aveugle. Dans deux de ces études, l'association olanzapine-fluoxétine était supérieure au traitement en monothérapie avec l'olanzapine ou la fluoxétine (Prozac®). Dans une méta-analyse récente de ces 5 études (n = 1146), Trivedi et al. (2009) ont confirmé la supériorité de l'association OFC par comparaison avec la monothérapie soit avec l'olanzapine, soit avec la fluoxétine (taux de réponse: OFC 40,3%, fluoxétine 27,9%, olanzapine 23,1%) (13). Dans une étude à long terme (76 semaines) portant sur un échantillon de 560 patients déprimés majeurs avec ou sans dépression résistante, le taux de réponse était de 53% et le taux de rémission de 44% (14). Cette stratégie doit être associée à une évaluation sérieuse et régulière du risque potentiel de prise de poids et de modification des paramètres métaboliques (glycémie, cholestérol). Les données concernant la rispéridone suggèrent aussi un rôle potentiel dans la prise en charge du déprimé majeur résistant au traitement antidépresseur. Dans une étude récente contrôlée vs placebo, 97 patients ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure unipolaire sans caractéristiques psychotiques ont été randomisés, après 5 semaines d'un essai thérapeutique avec un antidépresseur, en un groupe recevant la rispéridone en association et un groupe recevant le placebo (15). Le taux de rémission était beaucoup plus élevé chez les patients sous rispéridone (52%), comparés à ceux sous placebo (24%). L'intérêt de l'effet de potentialisation du citalopram par la rispéridone sur la prévention des rechutes dépressives chez des sujets âgés résistant au traitement a été évalué dans une étude contrôlée vs placebo et réalisée en double-aveugle (16). Après un suivi de 24 semaines, 56% des patients sous rispéridone et 65% des patients sous placebo ont rechuté. La durée moyenne avant la rechute n'était pas significativement plus longue dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo (105 vs 57 jours, p = 0,069). Les principaux effets secondaires rapportés dans la dépression étaient la sécheresse de bouche, les céphalées et la somnolence. La rispéridone était aussi associée à un risque plus élevé d'hyperprolactinémie par comparaison avec la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole.

L'utilisation des antipsychotiques, agents pharmacologiques bloquant l'activité dopami-

nergique, dans le traitement de la dépression apparaît souvent paradoxale (17). En effet, la dépression est plutôt caractérisée par une diminution de l'activité dopaminergique et la plupart des antidépresseurs ont en commun une activation indirecte du système dopaminergique. En fait, dans le traitement de la dépression, les antipsychotiques atypiques sont efficaces à petites doses. Celles-ci sont largement insuffisantes pour traiter un patient schizophrène. L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} pourrait être un des mécanismes expliquant le pouvoir antidépresseur des atypiques (17). Par l'intermédiaire de ces récepteurs, les atypiques augmenteraient l'activité au niveau des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques. En outre, l'aripiprazole agit comme agoniste au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} et agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques. Ces effets sont également susceptibles de favoriser une activité antidépresseive.

Ce cas clinique montre qu'il n'y a pas de place pour le désespoir du médecin dans la prise en charge de la dépression résistante.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation.— World Health Report 2001 Mental health : new understanding, new hope. Geneva. World Health Organization 2001.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao s, et al.— Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 8-19.
3. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Eds), *Manuel de Psychopharmacologie*. Gent Academia Press, 2003, 169-229.
4. Keller M.— Remission versus response : the new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 53-59.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.— Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1231-1242.
6. Nelson JC, Papakostas GI.— Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder : a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2009, **166**, 980-991.
7. Weisler R, Joyce M, McGill L, et al.— Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder : results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*, 2009, **14**, 299-313.
8. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al.— Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder : a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 3061-3075.

9. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al.— Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment : a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, **23**, 1-16.
10. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al.— Aripiprazole augmentation in major depressive disorder : a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*, 2009, **14**, 197-206.
11. Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, et al.— Safety and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder : a Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009, **11**, 344-352.
12. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, et al.— Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*, 2010, **120**, 133-140.
13. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al.— An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 387-396.
14. Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al.— Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination : a 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 1349-1356.
15. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al.— A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*, 2009, **43**, 205-214.
16. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al.— Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, **16**, 21-30.
17. Blier P, Blondeau C.— Neurobiological basis and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2011, **128** (suppl. 1), 3-10.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. W. Pitchot, Chef de Service Associé, Service de
Psychologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.
Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be