



Encore un dépressif comment le traiter sans déprimer ?

Hani Iskandar

Au moins un nouveau patient atteint de dépression vous consulte chaque jour. Le tableau clinique de chacun est unique. Il est donc essentiel d'être à la fine pointe de l'information concernant le traitement de la dépression. Cet article vous propose une approche clinique et thérapeutique rapide et efficace.

Julie, 26 ans, célibataire, travaille comme agente administrative. Elle présente des symptômes dépressifs associés à des éléments anxieux importants depuis plus de trois semaines. Elle n'a pas d'antécédents médicaux. Que devez-vous lui prescrire ?

LA DÉPRESSION MAJEURE est souvent une affection chronique qui nécessite une intervention méthodique à long terme pour en optimiser le traitement. Il faut plusieurs étapes pour obtenir une rémission des symptômes et ramener les patients à leur état de fonctionnement prémorbide. La prévalence annuelle de la dépression est de 9 %. En 2020, cette maladie devrait atteindre le deuxième rang des maladies les plus invalidantes¹. Elle peut prendre des aspects particuliers parfois « atypiques », du fait notamment de son association avec d'autres maladies.

Dans cet article, nous réviserons les différentes approches récentes dans le traitement de la dépression : pharmacologiques, psychothérapeutiques, non pharmacologiques et psychoéducatives.

Les patients atteints d'une maladie dépressive chronique, dont le début est précoce, qui vivent des problèmes psychosociaux difficiles et ont une maladie concomitante mélancolique ou anxieuse auront besoin des étapes thérapeutiques additionnelles décrites plus loin². Les stratégies de traitement doivent avant tout être établies de façon individuelle.

Quels sont les principes de base dans le traitement de la dépression majeure ?

La dépression majeure demeure sous-diagnostiquée

Le Dr Hani Iskandar est directeur médical de l'urgence et des soins intensifs à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas, à Verdun. Il est professeur adjoint de psychiatrie à l'Université McGill.

Encadré 1

Principes de base du traitement du trouble dépressif majeur

- ☉ Poser un diagnostic exact par une évaluation clinique
- ☉ Utiliser des outils diagnostiques (voir l'article des D^{res} Willine R. Rozefort et Huguette Bélanger dans ce numéro)
- ☉ Traiter les maladies concomitantes
- ☉ Continuer les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques jusqu'à la rémission
- ☉ Maintenir le traitement jusqu'à la rémission
- ☉ Établir une alliance thérapeutique avec le patient et sa famille
- ☉ Renseigner le patient et sa famille sur la dépression et ses traitements

et sous-traitée. Plusieurs instruments existants permettent d'en améliorer le diagnostic en pratique clinique³ (voir l'article des D^{res} Willine R. Rozefort et Huguette Bélanger intitulé : « Des outils diagnostiques et thérapeutiques – Comment les démêler sans trop se mêler », dans le présent numéro).

Aussitôt le diagnostic confirmé, le processus thérapeutique commence. Il faut toutefois garder en mémoire les limites des antidépresseurs en ce qui a trait à leur efficacité, à leur tolérabilité et à leurs effets indésirables. Les études récentes ont mis l'accent sur l'importance de l'efficacité pratique des antidépresseurs avec les pourcentages de rétablissement⁴.

Quant aux nouveaux antidépresseurs (duloxétine, desvenlafaxine), leurs affinités différentes pour les neurotransmetteurs en diminuent les effets indésirables et augmentent l'acceptabilité des traitements.

Tableau I**Antidépresseurs efficaces dans le traitement de la dépression avec maladie concomitante de l'axe I⁴**

Antidépresseur	TDAH*	Anorexie	Boulimie	TOC [†]	Anxiété généralisée	Trouble panique	ESPT [‡]	Fibromyalgie
ISRS	-	+	+	+	+	+	+	+
Bupropion	+	-	-	-	-	-	-	-
Duloxétine	-	-	-	-	+	-	-	+
Venlafaxine	-	-	-	-	+	+	+	-
Mirtazapine	-	-	-	-	-	-	+	-
Trazodone	-	-	+	-	+	-	-	-

- : résultats négatifs dans les études à double insu contre placebo ; + : au moins une étude à double insu contre placebo avec résultats positifs ; * TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ; † TOC : trouble obsessionnel compulsif ; ‡ ESPT : état de stress post-traumatique.

Adapté de : Papakostas G. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 (suppl. E1) : e03. Reproduction autorisée.

Tableau II**Antidépresseurs efficaces dans le traitement de la dépression avec maladie concomitante de l'axe III⁴**

Antidépresseur	Diabète	Infarctus	Asthme	Période post-AVC	Maladie d'Alzheimer	Insuffisance rénale	Cancer
ISRS	+	+	+	+	+	+	+
Bupropion	-	-	-	-	-	-	-
Duloxétine	-	-	-	-	-	-	-
Venlafaxine	-	-	-	-	-	-	-
Mirtazapine	-	-	-	-	-	-	-
Trazodone	-	+	-	+	-	-	-

- : résultats négatifs dans les études à double insu contre placebo ; + : au moins une étude à double insu contre placebo positive

Adapté de : Papakostas G. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 (suppl. E1) : e03. Reproduction autorisée.

Les innovations dans les traitements antidépresseurs se résument comme suit :

- accent sur l'importance de la rémission ;
- études sur l'efficacité pratique et théorique ;
- données d'innocuité et de tolérabilité ;
- nouvelles molécules.

Les principes de base énumérés dans l'encadré 1 s'appliquent dans le traitement des patients atteints d'un trouble dépressif majeur.

Comment amorcer un traitement pharmacologique ?

L'efficacité d'un premier traitement par les antidép-

resseurs n'est que de 50 % à 60 %⁴. En outre, il faut quatre semaines pour obtenir une réponse, mais une prolongation du traitement pourrait aider le patient à atteindre une rémission. Poursuivre un traitement qui semble inefficace plus de six à huit semaines peut cependant retarder le rétablissement et nuire au fonctionnement. Selon plusieurs méta-analyses, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont une efficacité équivalente à celle des autres antidépresseurs, notamment des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques et du bupropion⁵.

Dans la majorité des cas, le premier antidépresseur

Les études récentes ont mis l'accent sur l'importance de l'efficacité pratique des antidépresseurs avec les pourcentages de rétablissement.

est un ISRS. La dose est augmentée graduellement jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique. Si le traitement n'est pas efficace après deux semaines, il faut penser à accroître davantage les doses ou encore à changer d'antidépresseur⁶.

Selon des études récentes, les IRSN (duloxétine – Cymbalta, desvenlafaxine – Pristiq, venlafaxine – Effexor) se sont révélés plus efficaces que les ISRS pour obtenir une rémission⁴. Reste à savoir si cette différence est significative d'un point de vue clinique. Il est à noter que la duloxétine et la desvenlafaxine ne sont pas remboursées par la RAMQ (voir l'Info-comprimée du D^r Mario Wilhelmy et de M^{me} Sarah Janecek intitulé : « La duloxétine (Cymbalta) et la desvenlafaxine (Pristiq) : des nouvelles molécules prometteuses, mais... », dans le numéro d'avril 2012 du *Médecin du Québec*).

Certains antidépresseurs peuvent être plus efficaces dans une sous-population atteinte de dépression grave. Dans une méta-analyse, l'efficacité et la tolérabilité des ISRS et des IRSN ont été comparées dans le traitement de la dépression. Les IRSN se sont révélés spécifiquement efficaces dans une sous-population atteinte de dépression grave, et non dans la population générale⁵.

Selon la littérature, la proportion de patients qui n'obtiennent pas de rémission est relativement élevée. Or, des travaux de recherche donnent à penser que la dépression non traitée peut entraîner des changements structuraux du volume de l'hippocampe, voire qu'il existerait une corrélation entre la durée de la dépression non traitée et un volume total moindre de l'hippocampe⁷.

Par ailleurs, lorsque les patients dépressifs présentent une affection concomitante de l'axe I (troubles anxieux ou autres) ou de l'axe III (maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales, diabète ou cancer), le choix de l'antidépresseur diffère selon la maladie (*tableaux I et II*)⁴.

Certains facteurs cliniques influent également sur le choix de l'antidépresseur. Le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) a émis des recommandations à ce sujet⁸. Le *tableau III*⁹ résume les principaux facteurs à considérer.

Nouveaux antidépresseurs

Vous trouverez, dans l'*encadré 2*⁹⁻¹¹, les nouveaux antidépresseurs qui ne sont pas offerts au Canada. Les antipsychotiques atypiques en vente au Canada et rem-

Tableau III

Facteurs cliniques à prendre en compte dans le choix du traitement de la dépression⁹

Facteurs propres au patient

- ⊗ Âge et sexe
- ⊗ Gravité de la maladie
- ⊗ Sous-types diagnostiques
- ⊗ Troubles comorbides
- ⊗ Réponse antérieure à un traitement
- ⊗ Sensibilité aux effets indésirables
- ⊗ Potentiel des biomarqueurs

Facteurs thérapeutiques

- ⊗ Efficacité, tolérabilité, innocuité
- ⊗ Efficacité réelle
- ⊗ Interactions potentielles
- ⊗ Simplicité d'utilisation
- ⊗ Syndrome de non-observance
- ⊗ Coût
- ⊗ Produit original contre générique

Source : Lam R, Kennedy S, Grigoriadis S et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S26-S43. Reproduction autorisée.

boursés par la RAMQ, comme l'aripiprazole (Abilify), la ziprasidone (Zeldox) et la quétiapine (Seroquel), peuvent être utilisés en concomitance avec les antidépresseurs pour en accélérer l'effet (voir l'Info-comprimée de M^{me} Claudia Morin-Bélanger et du D^r Michel Lapierre intitulé : « Les nouveaux antipsychotiques », dans le numéro de janvier 2012 du *Médecin du Québec*).

Et l'efficacité des autres approches

Psychothérapie

La psychothérapie est essentielle dans le traitement de la dépression, surtout en association avec les antidépresseurs. Ajoutée à la pharmacothérapie, elle aide à prévenir la rechute plus qu'à soulager les symptômes⁸. Toutefois, son coût et sa disponibilité en limitent l'accès (voir l'article des D^{rs} Camillo Zacchia et Valentina Munoz intitulé : « Docteur, ça ne va vraiment pas ! Dix questions de vos patients anxieux », dans le présent numéro).

Récemment, un groupe de chercheurs cliniciens, pour faciliter l'accès à la thérapie à moindre coût, a créé une psychothérapie informatisée avec interventions par Internet. Il est évident qu'il faut encore beaucoup de recherches pour valider de telles interventions sur une audience élargie¹².

Encadré 2

Nouveaux antidépresseurs non offerts au Canada⁹⁻¹¹

Agomélatine

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs mélatoninergiques 1 et 2 et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c}. Elle ne possède aucune affinité pour les récepteurs adrénergiques alpha et bêta, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques. Elle est indiquée dans le traitement de la dépression majeure et resynchronise en même temps les rythmes circadiens⁹.

Vilazodone

La vilazodone bloque le recaptage de la sérotonine et a un effet agoniste partiel sur les récepteurs 5-HT_{1a}. Elle est indiquée dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte. Cette double modulation de la sérotonine permet d'augmenter, dans les études non cliniques, le taux de 5-HT par rapport à celui obtenu avec les ISRS^{10,11}.

Thérapie par la lumière

La luminothérapie consiste à exposer la personne souffrant de dépression saisonnière à une lumière à spectre complet, d'une intensité de 10 000 lux, pendant trente minutes par jour, tôt le matin. Le traitement se poursuit de novembre à début avril. La réponse se fait sentir dans les deux premières semaines. Le mécanisme d'action n'est pas encore défini, mais on peut dire que la lumière influe sur les rythmes circadiens et la modulation de la sérotonine et des catécholamines. De courtes études ont montré l'efficacité de plusieurs lampes offertes sur le marché¹³.

La luminothérapie, en association avec la sertraline, s'est révélée supérieure à l'association sertraline et faible lumière contre la dépression non saisonnière⁸.

Thérapie par l'activité physique

Presque toutes les études ont évalué l'activité physique à raison de trente à soixante minutes par jour, trois fois par semaine. En résumé, les bienfaits de l'activité physique sont plus grands en association avec des antidépresseurs qu'en monothérapie⁸ (voir l'article des D^{rs} Camillo Zacchia et Valentina Munoz).

Thérapie par les oméga-3

Une étude canadienne publiée en août 2011 confirme la supériorité des suppléments d'oméga-3 (1050 mg/j d'acide eicosapentaénoïque et 150 mg/j d'acide docosahexaénoïque)¹⁴ par rapport au placebo pour la ré-

duction des symptômes dépressifs. On note des bienfaits marqués chez les patients souffrant de dépression majeure sans anxiété concomitante¹⁴.

Thérapie par le L-méthylfolate

Plusieurs études ont montré une carence en acide folique chez les patients déprimés¹⁵. Le métabolite actif de l'acide folique, le L-méthylfolate, joue un rôle dans la formation de la méthionine, le précurseur de la S-adénosylméthionine (SAM-e). Cette dernière intervient en tant que donneur de méthyle dans plusieurs réactions biochimiques, dont la synthèse des neurotransmetteurs de type monoamine¹⁵. Les patients dépressifs ayant un faible taux sérique d'acide folique ne répondront pas aux traitements par les ISRS. La correction de la carence en acide folique améliore la réponse.

Thérapie par la SAM-e

Une forme synthétique de SAM-e peut également être utilisée dans le traitement de la dépression. Une dose moyenne de 800 mg/j à 1600 mg/j s'est révélée supérieure au placebo et d'une efficacité équivalente à celle de l'imipramine, un antidépresseur tricyclique¹⁶.

Thérapie par l'acupuncture

Plus de la moitié des patients dépressifs ne tolèrent pas les antidépresseurs ou n'y répondent pas. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de la dépression, dont une à répartition aléatoire publiée récemment. Les sujets du groupe expérimental ont reçu douze séances de trente minutes d'acupuncture (électrostimulation avec deux électrodes) et ceux du groupe témoin, une acupuncture de contrôle (électrostimulation simulée). Les traitements ont été bien tolérés dans les deux groupes et ont présenté une efficacité absolue contre la dépression¹⁷.

Thérapie par le yoga

Le yoga, une discipline qui intègre des postures physiques, une bonne maîtrise de la respiration et la méditation, constitue un traitement adjuvant de deuxième ligne selon la qualité des études¹⁸. La durée du traite-

Les patients dépressifs ayant un faible taux sérique d'acide folique ne répondront pas aux traitements par les ISRS. La correction de la carence en acide folique améliore la réponse.

Repère

ment varie de quatre à huit semaines, à une fréquence moyenne de quatre fois par semaine, à raison de 45 à 60 minutes par séance.

Neuromodulation

La neuromodulation regroupe différentes techniques qui permettent de modifier l'activité du système nerveux par excitation ou inhibition. Ces techniques utilisent la stimulation électrique ou l'administration de médicaments, les deux agissant par l'intermédiaire des neurotransmetteurs.

La neuromodulation est actuellement appliquée dans le traitement de la dépression majeure réfractaire, de la schizophrénie, de la douleur chronique, de la spasticité, de l'épilepsie pharmacorésistante, de l'incontinence urinaire et des mouvements involontaires (maladie de Parkinson, tremblement essentiel et dystonie). Certaines données récentes laissent entrevoir son usage dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du syndrome de Gilles de la Tourette, de certains types de céphalées ainsi que de troubles gastro-intestinaux. Voici les techniques de neuromodulation non effractivées utilisées :

- la stimulation magnétique transcrânienne répétitive ;
- la stimulation transcrânienne à courant continu ;
- la stimulation magnétique transcrânienne profonde ;
- la sismothérapie.

Une autre méthode plus effractive passe par la stimulation du nerf vague. Un appareil, composé d'un petit générateur semblable à un cardiostimulateur, est implanté chirurgicalement dans la partie supérieure de la paroi gauche de la cage thoracique et émet un courant électrique intermittent sur le nerf vague gauche. À l'heure actuelle, on ne sait pas exactement quels patients atteints de dépression majeure répondront le mieux à la stimulation du nerf vague ni combien de temps la réponse favorable se maintiendra¹⁹.

Vous décidez de prescrire à Julie un ISRS comme l'esitalopram (Ciprallex), à raison de 10 mg par jour pendant une semaine, puis d'augmenter la dose à 20 mg et de faire un suivi régulier pour évaluer son état.

ON PEUT DIRE qu'il y a un progrès dans le traitement de la dépression majeure grâce à la compréhension de l'épidémiologie et des différentes approches de traitement. Le clinicien a plusieurs choix pour aider son patient à se sortir de sa déprime. 🦋

Date de réception : le 27 février 2012

Date d'acceptation : le 2 mai 2012

Le Dr Hanı Iskanđar a été consultant pour AstraZeneca de 2009 à 2012, pour Bristol-Myers Squibb en 2008, pour Janssen en 2008 et pour Lundbeck en 2008.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la Santé. *Depression*. Genève : L'organisation ; Site Internet : www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ (Date de consultation : février 2012).
2. Manning S. Selecting appropriate treatment for patients who are nonresponsive to initial therapy. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 (8) : e27. doi:10.4088/JCP.10126tx2c.
3. Gelenberg A. Using assessment tools to screen for, diagnose, and treat major depressive disorder in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 (suppl. E1) : e01.
4. Papakostas G. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 (suppl. E1) : e03.
5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et coll. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 (9665) : 746-58.
6. Szegedi A, Jansen W, Arjen P et coll. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70 (3) : 344-53.
7. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A et coll. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009 ; 34 (1) : 41-54.
8. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ et coll. 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-S64.
9. Lam R, Kennedy S, Grigoriadis S et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S26-S43.
10. Kasper S, Hajak G, Wulff K et coll. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 (2) : 109-20.
11. Khan A, Cutler AJ, Kajdasz DK et coll. A randomized double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic

Certaines données récentes laissent entrevoir l'usage de la neuromodulation dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du syndrome de Gilles de la Tourette, de certains types de céphalées ainsi que de troubles gastro-intestinaux.

Repère

agent for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 (4) : 441-7.

12. Parikh S, Segal ZV, Grigoriadis S et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S15-S25.
13. Desan PH, Weinstein AJ, Michalak EE et coll. A controlled trial of the Litebook (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD). *BMC Psychiatry* 2007, 7 : 38 doi:10.1186/1471-244X-7-38.
14. Lespérance F, Frasare-Smith N, St-André E et coll. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 (8) : 1054-62.
15. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev* 2008 ; 13 (3) : 216-26.
16. Williams AL, Girard C. S-adenosyl-methionine (SAMe) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med* 2005 ; 28 (3) : 132-9.
17. Andreescu C, Glick RM, Emeremni CA et coll. Acupuncture for the treatment of major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 (8) : 1129-35.
18. Krishnamurthy MN, Telles S. Assessing depression following two ancient Indian interventions: effects of yoga and ayurveda on older adults in a residential home. *J Gerontol Nurs* 2007 ; 33 (2) : 17-23.

Summary

How to treat depressive patients without becoming depressed. Major depressive disorder, a prevalent and often recurrent condition, is associated with significant medical and psychiatric morbidity, functional disability, and health care costs. Many patients do not achieve an adequate response even after multiple and various treatments. Fundamental principles help reach remission, and some patients who do not respond to one regimen may benefit from another. Exact diagnosis is reached by using clinical scales in conjunction with a clinical evaluation in order to assess severity of the depressive episode, associated comorbid conditions, actual stressors and good therapeutic alliance, and also to provide psycho-education for the patient and his family. When prescribing a second-generation antidepressant it may be best to focus on side effect profiles and onset of action. If there is no efficacy after the first two weeks, augmentation, substitution or replacement of the antidepressant must be considered.

19. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA et coll. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007 ; 116 (3) : 174-81.