

# La dépression qui ne répond pas au traitement



**Wilfrid Boisvert, MD**

Présenté dans le cadre de la conférence : *À la rencontre de l'humain*, Collège québécois des médecins de famille, novembre 2007

## Le cas de Mme Lésperance

Madame Lésperance, une de vos patiente, vous a laissé un message dans votre boîte vocale : « Ça ne va pas du tout, je suis découragée et je serais mieux morte. J'aimerais vous voir le plus vite possible, car je ne pourrai pas retourner à mon travail à la date que nous avons prévue. »

**Qu'allez-vous faire pour cette patiente qui ne guérit pas de sa dépression?**

## Comment trouver la cause d'une dépression réfractaire

On parle de dépression réfractaire lorsqu'une dépression majeure n'a pas répondu à deux antidépresseurs de classes différentes, utilisés à des doses adéquates, pendant au moins six semaines chacun.

Quand la dépression ne répond pas au traitement, le diagnostic est à vérifier ou à compléter; soit on n'a pas traité certains aspects, soit le traitement n'est pas optimal.

### Éliminer un problème médical

On vérifie d'abord si les symptômes peuvent être attribués aux effets d'une maladie somatique. Notre attention sera attirée par certains éléments atypiques de la dépression, par exemple une perte de poids importante avec des symptômes dépressifs légers. Le tableau 1 énumère quelques maladies physiques pouvant s'accompagner d'un état dépressif. Il ne faut pas négliger l'anamnèse et l'examen physique.

### Rechercher une dépendance

On questionne la patiente sur ses habitudes de consommation d'alcool, de drogues, de caféine, de boissons énergisantes ou de médicaments. N'oublions pas la dépendance au jeu que le patient n'abordera peut-être pas spontanément.

### Préciser le diagnostic

- La possibilité que l'épisode dépressif soit attribuable à un trouble affectif bipolaire augmente lorsqu'il y a des antécédents familiaux psychiatriques de trouble bipolaire, une histoire de dépression débutant précocement vers l'âge de 15 à 20 ans, une psychose post-partum ou un épisode d'hypomanie sous antidépresseur. Si le patient



Le Dr **Boisvert** est médecin de famille au CLSC Ste-Rose de Laval et à la Cité de la Santé de Laval.

Tableau 1

**L'humeur dépressive et les conditions médicales**

Type d'affection médicale	Exemple
Affections neurologiques dégénératives	Parkinson, Huntington, sclérose en plaques
Maladies cérébrovasculaires	Accident vasculocérébral
Désordres métaboliques	Déficiencia en vitamine B12
Troubles endocriniens	Hyper ou hypothyroïdie, hyper (Cushing) ou hypoadrénocorticisme (Addison)
Affections auto-immunes	Lupus
Infections	SIDA, hépatite, mononucléose
Certains cancers	Cancer du pancréas, de l'ovaire, leucémie

rapporte des épisodes de grande énergie ou de fièvre ou s'être épuisé à trop travailler (un *burn-out*), pensez à une dépression suivant un épisode d'hypomanie.

- Recherchez chez le patient d'autres diagnostics, tels qu'un trouble anxieux ou un trouble du déficit de l'attention, par exemple.
- Un trouble d'adaptation avec humeur dépressive dû à des problèmes psychosociaux peut devenir une dépression majeure; le traitement antidépresseur aide mais le trouble d'adaptation reste, d'où l'importance de la psychothérapie.
- Les personnes ayant un trouble de personnalité se présentent souvent en crise. Une histoire longitudinale familiale et sociale nous renseigne sur leurs compétences interpersonnelles. Une rencontre avec des membres de la famille ou des proches complète cette information. Les antécédents judiciaires nous orientent vers un trouble de personnalité antisociale. L'attitude du patient envers nous pendant l'entrevue est un indice de sa façon d'être en société.

## Les traitements non pharmacologiques

### La thérapie cognitive et comportementale

Recommander une consultation en psychologie pour une thérapie cognitive et comportementale, interpersonnelle ou psychodynamique, peut être très pertinente.

### Les groupes d'entraide

Certaines ressources communautaires, des groupes d'entraide, des intervenants pour traiter les dépendances et des regroupements (tels que Revivre, un organisme de l'Association québécoise de soutien aux personnes souffrant de troubles anxieux, dépressifs ou bipolaires) peuvent être très bénéfiques.

### La luminothérapie

La luminothérapie a des effets thérapeutiques sur les dépressions saisonnières.

### La planification du retour au travail

Les personnalités anxieuses du groupe C tardent à se considérer guéries et prêtes à reprendre le travail. Il

Tableau 2

Le dosage des antidépresseurs

	Dose de départ	Dose thérapeutique	Dose maximale	Action*
Citalopram	10-20 mg	20-40 mg	60 mg	5-HT*
Escitalopram	5-10 mg	10-20 mg	20-30 mg	5-HT
Fluoxétine	10-20 mg	20-40 mg	80 mg	5-HT
Fluvoxamine	50 mg	100-200 mg	300 mg	5-HT
Paroxétine	10-20 mg	20-40 mg	60 mg	5-HT
Paroxétine CR	12,5-25 mg	25-50 mg	62,5 mg	5-HT
Sertraline	25-50 mg	50-100 mg	200 mg	5-HT
Amitriptyline	25-50 mg	75-200 mg	300 mg	5-HT, NA*
Bupropion	100-150 mg	300 mg	300 mg	NA, DA*
Désipramine	25-50 mg	75-200 mg	300 mg	NA, +/- 5-HT
Duloxétine	30 à 60 mg die	60 mg die	60 mg die	5-HT, NA
Mirtazapine	15-30 mg	30-45 mg	45 mg	5-HT, NA
Moclobémide	150 mg bid	300-450 mg die	600 mg die	5-HT, NA, DA
Venlafaxine	37,5 mg	75-300 mg	375 mg	5-HT, NA, +DA à 225 mg

\* 5-HT - sérotonine; NA = noradrénaline; DA = dopamine

faut identifier ce problème et gérer précocément l'arrêt et la perspective du retour au travail (voir la conclusion du cas de Mme Lésperance).

## Le traitement pharmacologique

### Les problèmes reliés à l'antidépresseur

L'antidépresseur a-t-il été utilisé à un dosage suffisamment élevé et passablement longtemps pour qu'on puisse statuer sur son efficacité? Aussi, il y a souvent un problème de mauvaise observance au traitement. Les effets secondaires peuvent être un facteur important : prise de poids, dysfonction sexuelle, nausée, diarrhée, douleurs abdominales, somnolence et céphalées.

Pensons aussi aux interactions médicamenteuses. La fluoxétine et la paroxétine sont de puissants

inhibiteurs du CYP-2D6, dont certains substrats sont des antidépresseurs tricycliques, des bêtabloquants, la codéine, l'halopéridol, la rispéridone, la trazodone et la venlafaxine. Un patient qui prend de la paroxétine et du trazodone risque d'avoir beaucoup de somnolence.

### L'ajustement du traitement

#### Optimiser

On parle d'optimiser lorsque l'on passe graduellement de la dose minimale thérapeutique à la dose efficace pour ce patient. Le tableau 2 indique les dosages recommandés.

#### Substituer

Substituer consiste à changer pour un autre antidépresseur. On choisit le plus souvent un antidépresseur d'une autre classe, mais certaines études ont démontré que changer un inhibiteur sélectif de la recapture de la

Tableau 3

**Changements pour lesquels un croisement posologique est recommandé**

ISRS	->	Bupropion
ISRS	->	Mirtazapine
Venlafaxine	->	ISRS
Venlafaxine	->	Bupropion
Venlafaxine	->	Mirtazapine
Bupropion	->	Venlafaxine
Bupropion	->	ISRS
Bupropion	->	Mirtazapine
Mirtazapine	->	ISRS
Mirtazapine	->	Venlafaxine

Tableau 4

**Combiner les antidépresseurs selon les symptômes**

Symptômes cibles	Neurotransmetteurs visés
Anxiété	5-HT* + NA*
Baisse d'énergie et de concentration	NA + DA*
Baisse d'appétit et de libido	5-HT + DA
Absence de plaisir	DA
Apathie, baisse d'intérêt	NA
Impulsivité, irritabilité	5-HT

\* 5-HT - sérotonine; NA = noradrénaline; DA = dopamine

sérotonine (ISRS) pour un autre ISRS pouvait aussi donner de bons résultats. Il s'agit d'une procédure simple et peu coûteuse, qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires. Ses désavantages sont les risques de symptômes de retrait, le délai d'action et une possible aggravation temporaire si le premier antidépresseur avait des effets bénéfiques.

Un croisement posologique est recommandé pour certaines substitutions (tableau 3) et pas pour d'autres; il n'est pas requis pour passer d'un ISRS à un autre ISRS ou à la venlafaxine. On entend par croisement

posologique la diminution progressive de la dose du médicament à cesser avec, en même temps, l'introduction à doses progressives du nouveau médicament.

**Potentialiser**

Les principaux agents potentialisateurs sont le lithium, les antipsychotiques atypiques, la liothyronine, et les psychostimulants. L'amélioration peut survenir en une à quatre semaines. On maintient le potentialisateur environ six à neuf mois après la rémission.

Le lithium est le plus utilisé pour potentialiser. Il peut donner d'excellents résultats en une à deux semaines, parfois même à un dosage sérique inférieur à ce qui est habituellement considéré comme thérapeutique (0,6 mmol/L). On l'utilise encore plus allègrement quand un trouble bipolaire fait partie du diagnostic différentiel. Avertissez vos patients quant aux risques d'intoxication au lithium lorsque les AINS sont utilisés ou lors de déshydratation.

L'antipsychotique atypique qui a été le plus étudié est l'olanzapine à des doses de 5 à 15 mg par jour.

**Combiner**

On peut combiner (ou associer) deux antidépresseurs dont les mécanismes sont complémentaires. L'amélioration peut survenir en quatre à six semaines, et on garde le deuxième antidépresseur pour six à neuf mois après la rémission. On essaie de combiner en visant spécifiquement une action sur des neurotransmetteurs selon les symptômes prédominants (tableau 4), bien que cette approche reste à être validée par des études.

Les avantages de combiner sont l'effet synergique, le maintien des effets bénéfiques du premier antidépresseur et l'accélération de la réponse thérapeutique. Par contre, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses sont plus fréquents.

On peut combiner un ISRS à dose normale avec de la désipramine à petite dose. La fluoxétine et la paroxétine inhibent l'enzyme 2D6, ce qui multiplie la concentration sérique de désipramine par deux à quatre fois.

### À retenir...

- Une dépression majeure est qualifiée de réfractaire lorsqu'elle n'a pas répondu à deux antidépresseurs de classes différentes utilisés à des doses adéquates pendant au moins six semaines chacun.
- Il faut d'abord vérifier si les symptômes peuvent être attribués à une maladie somatique ou à l'usage de substances et préciser notre diagnostic psychiatrique.
- Il faut identifier précocément l'anxiété liée au retour au travail et gérer dès le début l'arrêt et la perspective du retour au travail.
- Les options thérapeutiques médicamenteuses sont l'optimisation, la substitution, la potentialisation et la combinaison auxquelles s'ajoutent les options non pharmacologiques, telles que la psychothérapie.

La combinaison ISRS et bupropion touche les trois neurotransmetteurs. Elle est bien documentée et sécuritaire. L'ISRS est donné à la dose habituelle, tandis que le bupropion est débuté à 100 ou 150 mg par jour et peut être augmenté jusqu'à 300 mg par jour. Agitation, anxiété, tremblement et attaque de panique peuvent être les effets secondaires.

ISRS et mirtazapine peuvent être combinés, leurs effets secondaires étant la somnolence et la prise de poids.

L'association venlafaxine et bupropion s'avère efficace mais il faut monter les doses lentement. Son effet sur la noradrénaline peut causer de l'agitation et de la diaphorèse.

Évitez de combiner deux ISRS ou encore un ISRS avec la venlafaxine ou la duloxétine, puisqu'un syndrome sérotoninergique peut en résulter.

### Recommander en psychiatrie

On adresse le patient en psychiatrie surtout s'il y a un risque suicidaire élevé, des symptômes psychotiques, des symptômes graves, une comorbidité importante, une mauvaise réponse au traitement ou si l'on pense que la sismothérapie pourrait être utile.

### Retour sur le cas de Mme Lespérance

À chaque fois que la date du retour au travail approche, Mme Lespérance ressent beaucoup d'anxiété et son état se détériore. Vous tentez donc de la rassurer : « Tous les gens absents du travail pour une longue période appréhendent le retour. Ils craignent la réaction des supérieurs et des collègues, ils ont peur de faire des erreurs, d'être trop lents ou trop fatigués. Ça va être effectivement difficile au début. Mais la majorité des gens sont surpris que, loin de les blamer, leurs collègues manifestent leur joie de les revoir. Repousser indéfiniment le moment du retour accroît le déconditionnement, l'appréhension et les difficultés. »

Mme Lespérance mentionne : « Je ne veux retourner au travail que lorsque je serai à 100 %. » Et vous, de lui rétorquer : « Un athlète qui s'est blessé n'attend pas dans son lit d'être au maximum de sa forme avant de reprendre l'entraînement. Le cerveau, comme les muscles, développe ses capacités lorsqu'on l'utilise. Vous atteindrez votre plein rendement lorsque vous serez retournée au travail depuis un certain temps. »

La patiente traitée avec de la fluvoxamine se prépare au retour au travail en se levant tôt et, pour se tenir éveillée, boit beaucoup de café. Or, la fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP-1A2 qui a comme substrat la caféine entre autres. Vous l'avisez que le café interagit avec la fluvoxamine en donnant de l'agitation.

Vous abordez la possibilité de substituer la fluvoxamine par la venlafaxine ou la duloxétine, pour agir à la fois sur la sérotonine et sur la noradrénaline et ainsi diminuer l'agitation. La patiente décline cette offre, reconnaissant que l'agitation ne revient qu'avec la proximité du retour au travail et le café. Elle est satisfaite de vos explications.

Références disponibles — contactez  
Le Clinicien à : [clinicien@sta.ca](mailto:clinicien@sta.ca)