

# La dépression qui résiste : que faire?

**Clément Beaucage, M.D., FRCPC**, médecin spécialiste en santé communautaire à la Direction régionale de santé publique de la Capitale-Nationale et professeur de clinique au département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval. Il pratique au CLSC Haute-Ville-des-Rivières dans l'équipe de santé mentale adulte.

**Suzanne Pelchat, M.D.**, médecin omnipraticienne au CLSC de la Jacques-Cartier dans l'équipe de santé mentale adulte.



Article tiré de la conférence *La dépression résistante : enjeux thérapeutiques et diagnostiques* donnée le 24 février 2012 dans le cadre du colloque Rencontre aux Îles organisé par le Vice-décanat à la pédagogie et au développement professionnel continu de la Faculté de médecine de l'Université Laval.

## La déprime de Pauline

Pauline a 39 ans et travaille comme bouchère. Elle est mère monoparentale d'une adolescente de 15 ans, Jasmine. Elle en est à sa deuxième dépression, mais, cette fois-ci, l'amélioration tarde à venir.

Vous lui avez prescrit du citalopram jusqu'à 40 mg I.D. pendant sept semaines. Devant le peu d'amélioration, cette médication est cessée et remplacée par de la venlafaxine XR 225 mg I.D. pendant huit semaines. Globalement, Pauline estime que son état s'est légèrement amélioré d'environ 30 %. Elle demeure cependant triste et pleure souvent; l'énergie est faible; l'attention et la concentration sont déficitaires. Elle est impatiente et irritable avec sa fille, ce qui l'amène à ressentir une grande culpabilité.

Pauline n'a pas d'antécédent pertinent. Elle prend un contraceptif oral et de la lévothyroxine sur une base régulière. L'examen clinique et le bilan biologique de base sont normaux. À votre demande, elle remplit le questionnaire PHQ-9, lequel révèle qu'elle souffre de dépression majeure d'intensité modérée. Le niveau de fonctionnement actuel de Pauline empêche tout retour au travail.

**Quelles options sont à envisager?**

## Ce cas est-il fréquent?

L'omnipraticien est le professionnel de la santé le plus souvent consulté par la personne souffrant de dépression majeure unipolaire. Comme dans le cas de Pauline, il sera souvent confronté au traitement d'une dépression dont l'amélioration tarde à venir.

La dépression résistante au traitement (DRT) est le plus souvent définie par l'absence de réponse significative à la suite de l'utilisation de deux antidépresseurs de classes différentes pendant une période suffisante et à une posologie adéquate. Par réponse significative, on entend la rémission des symptômes et le rétablissement fonctionnel complet.

**Tableau 1**

## Antidépresseurs recommandés en première intention\*

Recommandation	Antidépresseur	Dose initiale habituelle (par jour)	Éventail posologique (par jour)
Premier choix	Venlafaxine	75 mg	75-375 mg
	Sertraline	50 mg	50-200 mg
	Escitalopram	10 mg	10-20 mg
	Duloxétine	60 mg	60-120 mg
	Mirtazapine	30 mg	30-60 mg
	Bupropion XL ou SR	150 mg	150-300 mg
	Citalopram	20 mg	20-60 mg
	Desvenlafaxine	50 mg	50-100 mg
	Fluoxétine	20 mg	20-80 mg
	Fluvoxamine	50 mg	100-300 mg
	Moclobémide	300 mg	300-600 mg
	Paroxétine	20 mg	20-60 mg
Deuxième choix	Amytriptyline, clomipramine, autres ATC	Diverses	Divers
	Quétiapine XR**	50 mg	150-300 mg
	Trazodone	150-200 mg	150-300 mg
Troisième choix	Phénelzine	45 mg	45-90 mg
	Tranlycypromine	20 mg	30-60 mg

\* Seuls les antidépresseurs offerts au Canada apparaissent dans le tableau.

\* Seule la quétiapine XR a été utilisée dans les études d'homologation dans le trouble dépressif majeur (TDM).

Chez le patient âgé ou malade, on peut couper la dose initiale de moitié et l'augmenter plus lentement.

Adapté de *J Affect Disord* 2009; 117 suppl. 1:S26-S43.

Les résultats de l'étude Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) indiquent qu'une personne sur deux présente une DRT et que, après un an et quatre niveaux de traitement, plus de 30 % des participants n'obtiennent pas d'amélioration significative. La DRT est plus souvent la règle que l'exception!

## Comment poursuivre l'évaluation clinique?

D'abord, il est important de distinguer une DRT d'une pseudo-résistance. Le cas de

Pauline ne permet pas d'identifier les conditions pouvant évoquer une pseudo-résistance, soit l'inobservance, un traitement trop court ( $\leq$  à 24 semaines) ou à dosage inadéquat, l'utilisation d'un seul antidépresseur (AD) ou un diagnostic erroné (ex., dépression bipolaire).

## Le PHQ-9

Aussi, il est fortement recommandé de mesurer la gravité initiale des symptômes dépressifs et d'en suivre l'évolution en fonction des phases du traitement. À cet égard, le PHQ-9, un questionnaire validé et rempli par la patiente en quelques minutes, possède une excellente valeur psychométrique (sensibilité et spécificité à 85 % pour un score total supérieur à 10) et s'interprète facilement. Le PHQ-9 est disponible en français à l'adresse suivante : <http://www.phqscreeners.com>.

## Classification multiaxiale

Enfin, il est impératif de compléter l'évaluation clinique afin de bien identifier les facteurs pouvant contribuer à réduire l'efficacité du traitement. L'utilisation de la classification multiaxiale du DSM-IV facilite cette évaluation :

### Axe I

- Gravité de la dépression (ex., symptômes psychotiques);
- Troubles anxieux (ex., trouble anxieux généralisé, état de stress post-traumatique);
- Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH);
- Abus/dépendance aux substances (ex., alcool, drogues, café).

### Axe II :

- Traits ou trouble de la personnalité.

**Axe III :**

- Toute condition ou maladie physique mal contrôlée (ex., douleur chronique, cancer, post-infarctus);
- Désordres endocriniens (ex., thyroïde, andropause, ménopause, diabète);
- Interaction médicamenteuse (ex., AINS).

**Axe IV :**

- Stresseurs psychosociaux importants, cumulés ou prolongés.

Comment assurer la prise en charge de la DRT?

Le traitement de la DRT repose d'abord sur la capacité du clinicien à établir et à maintenir une alliance thérapeutique forte. La psychoéducation doit porter sur le diagnostic, les traitements possibles, les objectifs visés ou tout autre sujet d'intérêt pour la patiente. L'implication active de la personne doit être encouragée et soutenue par la participation à la prise de décision clinique, l'utilisation du questionnaire auto-administré PHQ-9 et la modification des habitudes de vie, en particulier l'activité physique, dont l'importance est clairement démontrée. Une approche combinant la pharmacothérapie et la psychothérapie cognitive comportementale (TCC) ou interpersonnelle (TIP) doit être encouragée, car elle est démontrée supérieure à l'utilisation de l'une ou de l'autre de ces modalités.

Qu'en est-il du traitement pharmacologique de première intention?

Le choix d'un AD doit être individualisé et prendre en compte la symptomatologie, les

comorbidités, la tolérance, la réponse antérieure et la préférence de la patiente. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) présentent un profil de tolérance et de sécurité supérieure aux AD tricycliques et aux inhibiteurs de la monoamine oxidase (IMAO) et demeurent les AD recommandés en première intention. Cependant, des études récentes révèlent qu'il existe des preuves de différences d'efficacité légères,

**Tableau 2**  
**Conduite recommandée si non-amélioration ou amélioration partielle\* avec l'AD de première intention\*\***

<b>Premier choix</b>	Passage à un agent plus efficace selon les données probantes	Escitalopram Sertraline Venlafaxine Duloxétine Mirtazapine
	Ajout d'un agent (Posologie : voir le Tableau 3)	Aripiprazole Lithium Olanzapine Risperidone
<b>Deuxième choix</b>	Ajout d'un agent	Bupropion Mirtazapine Quétiapine Triiodothyronine Autre antidépresseur
	Passage à un agent plus efficace selon les données probantes, mais ayant des effets indésirables en restreignant l'utilisation	Amitriptyline Clomipramine IMAO
<b>Troisième choix</b>	Ajout d'un agent	Buspirone Modafinil Stimulants Ziprasidone
* L'amélioration partielle signifie une amélioration clinique globale de 20 % et plus, mais sans atteindre la rémission. ** Seuls les antidépresseurs offerts au Canada apparaissent dans le tableau. Adapté de <i>J Affect Disord</i> 2009; 117 suppl. 1:S26-S43.		

mière intention, la conduite thérapeutique recommandée est présentée au Tableau 2.

Les visites de suivi devraient être prévues aux deux à quatre semaines pour toute la durée de la phase aiguë. À chacune de ces visites, le clinicien doit réévaluer la réponse thérapeutique à l'aide du PHQ-9, la nature des symptômes résiduels, la tolérance au traitement, l'observance, la présence d'abus ou de dépendance aux substances, souvent avouée tardivement, et les préférences de la patiente.

Lorsque qu'il y a rémission complète des symptômes, un traitement d'entretien est requis à la même dose qu'en phase aiguë pour une période minimale de six à neuf mois, traitement auquel on

mais cliniquement pertinentes entre ces AD favorisant la mirtazapine, l'escitalopram, la sertraline, la duloxétine et la venlafaxine (Tableau 1). La quétiapine XR est le seul antipsychotique atypique démontré efficace en monothérapie pour le traitement de première intention. Cependant, considérant les effets négatifs possibles sur le poids et le profil métabolique, il est recommandé comme un deuxième choix (Tableau 1).

mettra fin très graduellement. Par contre, un traitement d'au moins deux ans et parfois à vie est recommandé lorsqu'il y a un risque élevé de rechute comme dans les situations suivantes : dépression chronique très grave ou très difficile à traiter; dépression récurrente (troisième épisode); dépression psychotique; comorbidité significative, tant psychiatrique que médicale; persistance de symptômes résiduels.

**Tableau 3**

## Stratégies de potentialisation dans le trouble dépressif majeur

Agent potentialisateur	Aripiprazole*	Risperidone	Olanzapine	Lithium
<b>Dose d'appoint dans le TDM</b>	Commencer par 2-5 mg la 1 <sup>re</sup> ou les 2 premières semaines	Commencer par 0,25-0,5 mg au coucher la 1 <sup>re</sup> semaine	Commencer par 2,5-5,0 mg au coucher	Commencer par 600 mg/j X 1 sem., passer à 900 mg/j X 1 sem., puis augmenter la dose jusqu'à l'obtention de concentrations sériques de 0,5-1,0 mEq/L
<b>Dose d'entretien dans le TDM</b>	Dose efficace habituelle : 2-10 mg Au besoin, passer à 15 mg	Dose efficace habituelle : 0,5-1,mg au coucher Au besoin, passer à 1,5 mg au coucher	Dose efficace habituelle : 2,5-5,0 mg au coucher Au besoin, passer à 7,5 mg au coucher	Maintien de concentrations sériques thérapeutiques (0,5-1,0 mEq/L)

\* Mise en garde des auteurs : afin de minimiser les risques d'acathésie, l'expérience clinique nous enseigne qu'il est préférable de débiter avec une dose de 1 mg (2 mg ½ co.) et d'augmenter progressivement la posologie aux 2 semaines (ex., 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg) jusqu'à 10 mg.

Note : peu de données ont été publiées sur les doses efficaces de chacun de ces agents dans le traitement d'appoint de la dépression.

## À retenir

- Viser la rémission des symptômes et le rétablissement du fonctionnement complet;
- Impliquer activement la patiente et individualiser le traitement;
- Adopter une démarche systématique basée sur l'utilisation d'un instrument de mesure comme le PHQ-9;
- Assurer un suivi efficace et identifier précocement les rechutes.

## Le traitement pharmacologique de deuxième intention : quelles sont les options pour Pauline?

En l'absence d'amélioration ou en présence d'amélioration partielle avec l'AD de pre-

**Pour obtenir les références bibliographiques, veuillez nous joindre par courriel : [clinicien@sta.ca](mailto:clinicien@sta.ca)**