



La dépression réfractaire

Quand rien ne va plus...

Par **Hani Iskandar, M.D.**

Les études cliniques montrent que 30 % à 40 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement de l'antidépresseur qui leur est prescrit. Bien souvent, lors de certains essais, il suffit que l'intensité de la dépression n'ait diminué que de 50 % pour qu'un patient soit reconnu comme répondant à la médication. La proportion en rémission est donc bien en deçà de ce pourcentage, ce qui représente plus d'une centaine de milliers de personnes pour lesquelles d'autres stratégies devront être mises en place afin d'obtenir un résultat thérapeutique adéquat.

L'impact social et économique de la dépression réfractaire constitue une préoccupation majeure dans la gestion des services de santé. La dépression réfractaire est associée à une morbidité sociale assez grave, puisque les patients souffrant de façon chronique sont exigeants envers leur famille et le système de santé. Cet état mène fréquemment à de longues hospitalisations qui génèrent des coûts humains, familiaux et sociaux très élevés.

La définition de la dépression réfractaire ne fait pas consensus au sein de la littérature médicale. On note plus de quinze définitions différentes qui ne sont

Dans cet article :

1. Quand peut-on qualifier une dépression de réfractaire?
2. Quelles sont les approches pharmacologiques?
3. Quelles sont les stratégies de combinaison de médicaments?

pas acceptées dans le milieu clinique. Ce manque de normalisation explique la difficulté d'utiliser les algorithmes proposés dans la pratique clinique pour le traitement des patients dits réfractaires.

Dans le présent article, considérons la définition suivante comme un guide dans notre approche aux traitements : « Une dépression



Le **Dr Iskandar** est directeur de l'urgence et des soins intensifs, Hôpital Douglas, et professeur adjoint de psychiatrie, Université McGill.



BEXTRA^{MC}

Pour plus de détails,
voir la page 30

La dépression réfractaire

Tableau 1

Les facteurs prédictifs d'une dépression réfractaire

- | |
|--|
| 1. Non-adhésion au traitement |
| 2. Posologie inférieure à la dose thérapeutique |
| 3. Durée du traitement de moins de quatre à six semaines |
| 4. Âge avancé |
| 5. Sexe féminin |
| 6. Dépression unipolaire contre bipolaire |
| 7. Dépression psychotique |
| 8. Antécédents familiaux de troubles de l'humeur |
| 9. Antécédent de dysfonction thyroïdienne |
| 10. Trouble de la personnalité |
| 11. Pertes multiples |
| 12. État socioculturel |

est considérée réfractaire lorsqu'il y a eu échec à la suite de deux traitements consécutifs faisant usage de différentes classes d'antidépresseurs, suivant une posologie adéquate et d'une durée de six à huit semaines chacun »¹ (tableau 1).

Avant de procéder aux différents traitements de la dépression réfractaire en première ligne, les questions suivantes doivent être posées :

- Le diagnostic est-il complet et précis?
- Le patient peut-il être traité dans un service externe?
- Y a-t-il des facteurs de risque de suicide ou de danger pour les autres?
- Y a-t-il une relation thérapeutique adéquate?
- Le clinicien se sent-il à l'aise de traiter un patient réfractaire?
- Le clinicien est-il informé des différentes approches pharmacologiques de la dépression réfractaire?

Si le praticien n'est pas à l'aise pour traiter de tels cas, une consultation ou une référence à un spécialiste est de mise.

Après avoir répondu aux questions précédentes, le médecin peut procéder aux stratégies de traitements, pharmacologiques ou non.

Les approches pharmacologiques

Ces approches se divisent en cinq catégories :

1. La réévaluation
2. L'association
3. L'optimisation
4. La substitution
5. La combinaison/potentialisation

1. La réévaluation

Avant de procéder au changement de traitement, il faut s'assurer du diagnostic.

- Existe-t-il une maladie sous-jacente, telle que l'hypothyroïdie?
- Y a-t-il une comorbidité associant l'anxiété et l'abus de substances?
- Y a-t-il un trouble de la personnalité?
- Y a-t-il des effets dépressifs imputables à la médication prescrite, comme certains hypertenseurs?
- La dose est-elle maximale?
- Est-ce que le patient a été traité pour une durée d'au moins six à huit semaines?

Dans le cas de la dépression réfractaire, le médecin poursuit avec une des méthodes suivantes :

2. L'association

Il est important d'associer aux traitements pharmacologiques des interventions psychosociales et psychothérapeutiques qui peuvent être bénéfiques aux patients.

Les thérapies cognitives comportementale et interpersonnelle sont des approches reconnues et efficaces.²

3. L'optimisation

Il faut optimiser la dose de l'antidépresseur à la dose maximale, soit :

- une dose de 300 mg d'imipramine pour un antidépresseur tricyclique;

La dépression réfractaire

Tableau 2

Optimisation de la dose des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Médicament	Ajustement de la dose quotidienne orale chez l'adulte		
	Initiale	Cible	Élevée
Fluoxétine	10 à 20 mg	20 à 40 mg	80 mg
Fluvoxamine	50 à 100 mg	100 à 200 mg	300 mg
Paroxétine	10 à 20 mg	20 à 40 mg	60 mg
Sertraline	25 à 50 mg	50 à 150 mg	200 mg
Citalopram	10 à 20 mg	20 à 40 mg	60 mg

Adapté de : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, 2001.

- une dose de 90 mg de phénelzine (ou l'équivalent);
- une dose de fluoxétine de 60 à 80 mg (tableau 2).

En augmentant la dose, il faut s'assurer du même coup de l'adhésion du patient au traitement. Le niveau plasmatique peut aider à cibler une fenêtre thérapeutique avec quelques antidépresseurs tels que la nortriptyline.

4. La substitution

Lors de l'essai d'un antidépresseur à dose maximale d'une durée de six à huit semaines en présence d'effets indésirables non tolérés par le patient, il faut prescrire un autre antidépresseur. La littérature médicale ne mentionne aucune étude directe comparant la substitution et la combinaison/potentialisation. Quelques études suggèrent une efficacité de 50 % par substitution (tableau 3).

La décision de substituer ou de potentialiser l'antidépresseur dépendra

de la gravité de la maladie et de la volonté du patient à ajouter un autre antidépresseur comparativement à la possibilité de garder un seul antidépresseur. Le choix d'un deuxième antidépresseur dépendra des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, du coût, du choix du patient et de sa tolérance au médicament. Le médecin peut changer d'ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) en réalisant un chevauchement temporaire des deux

Une dépression atypique répond mieux à un antidépresseur de la famille des IMAO, tandis qu'une dépression avec mélancolie répond mieux à un ATC.

ADVAIR DISKUS® ET MAINTENANT ADVAIR AÉROSOL-DOSEUR SONT INSCRITS À LA LISTE DE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC.



ADVAIR
100, 250 et 500



ADVAIR
125 et 250

^aADVAIR® est indiqué comme traitement d'entretien de l'asthme chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires, lorsque l'utilisation d'une association médicamenteuse est jugée appropriée. ^bADVAIR® ne devrait pas être utilisé chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'administration occasionnelle d'un β_2 -agoniste en inhalation à courte durée d'action.

^cADVAIR® renferme un β_2 -agoniste à longue durée d'action et ne doit pas être utilisé comme médicament de secours. Pour le soulagement des symptômes d'asthme aigus, il faut avoir recours à un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action (comme le salbutamol).

Chez les adolescents et les adultes, les effets indésirables le plus souvent signalés sont l'irritation de la gorge (2 %), l'enrouement et la dysphonie (2 %), la céphalée (2 %), la candidose (2 %), qui peut être atténuée par le rinçage de la bouche et le gargarisme avec de l'eau après l'inhalation, et les palpitations (≤ 1 %).

Monographie du produit fournie sur demande.

^dADVAIR® et DISKUS® sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

^eL'apparence, à savoir la couleur, la forme et la taille, du dispositif d'inhalation DISKUS® est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

ADVAIR
xinafoate de salmétérol / propionate de fluticasone

gsk GlaxoSmithKline CCPP R&D

La dépression réfractaire

Tableau 3

L'efficacité des stratégies de substitution dans le traitement de la dépression réfractaire

Antidépresseur (échec)	Deuxième agent	Réponse favorable
ISRS	Autres ISRS ¹	50 % à 60 %
	ATC ² (tricycliques)	46 % à 73 %
	Venlafaxine	33 % à 70 %
	Bupropion	56 %
	Mirtazapine	67 %

1. ISRS : Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine
2. ATC : antidépresseur tricyclique
Adapté de : Howland, RH, et Thase, ME, 1999.

antidépresseurs, afin d'éviter un syndrome de retrait des ISRS.³

Après deux essais des ISRS, le clinicien peut substituer un antidépresseur d'une autre famille, par exemple un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN); ou encore un antidépresseur de la famille des antidépresseurs noradrénergiques et spécifiques de la sérotonine (ANaSS).

Le choix du second antidépresseur dépend du type de dépression rencontré. Ainsi, une dépression atypique répond mieux à un antidépresseur de la famille des IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase), tandis qu'une dépression avec mélancolie répond mieux à un ATC (antidépresseur tricyclique).

5. La combinaison/potentialisation

Les cliniciens peuvent opter pour le maintien du même traitement mais y ajouter un autre produit afin d'en potentialiser l'effet. Ces stratégies de combinaison ou de potentialisation mettent en cause l'emploi d'un agent pharmacologique n'étant pas considéré comme un antidépresseur standard, mais pouvant augmenter l'effet du traitement. Ces stratégies visent généralement à modifier l'effet neurochimique de l'antidépresseur. Tandis que les interactions médicamenteuses peuvent limiter l'efficacité

de certaines stratégies, la perte potentielle d'avantages partiels du médicament défaillant, inhérente à la permutation, peut rendre plus acceptables les stratégies de potentialisation et de combinaison chez certains sujets.⁴

Ces stratégies sont surtout employées par des cliniciens dont le patient refuse de cesser un premier traitement.

Le lithium. L'utilisation du lithium comme potentialisateur est moins courant depuis les années 1980. Pourtant, des études révèlent que l'ajout de 600 à 900 mg par jour entraîne une amélioration marquée. Reste que le besoin de lithémie, le risque d'hypothyroïdie, le gain de poids et la néphrotoxicité limitent son utilisation comme premier choix.⁵

L'hormone thyroïdienne. La liothyronine (T₃) a davantage été utilisée que la thyroxine (T₄) lors de plusieurs études sur la dépression, à cause de son effet rapide. La dose suggérée est de 25 à 50 µg par jour. Cette stratégie est associée à des effets indésirables comme l'insomnie et la nervosité.⁶

La buspirone. Anxiolytique agoniste partiel de la sérotonine (5-HT_{1A}), son efficacité de potentialisation est signalée à des doses de 5 à 15 mg, deux fois par jour. L'ajout de la buspirone à un ISRS diminue les dysfonctions sexuelles induites par l'ISRS.⁷

Le pindolol. Bêtabloqueur et antagoniste du 5-HT_{1A}, cet agent accélérateur augmente les effets antidépresseurs de quelques ISRS à une dose de 2,5 mg, trois fois par jour (posologie recommandée en Europe et au Canada).⁸

Les psychostimulants. Ces agents ont un effet sur la neurotransmission dopaminergique et sont employés pour potentialiser l'effet antidépresseur des ATC, ISRS et IMAO.

Le méthylphénidate (10 à 40 mg par jour) ou la dextroamphétamine (5 à 20 mg par jour), malgré un potentiel d'abus relevé chez les patients avec des antécédents d'abus de substances, peuvent causer de l'anxiété, de l'insomnie et de l'irritabilité.

La dépression réfractaire

Tableau 4
Vue d'ensemble des stratégies de potentialisation

Efficacité	Stratégie de potentialisation
Avec preuve de bonne qualité	Lithium, T ₃ ¹
Avec preuve acceptable	Psychostimulants, antipsychotiques atypiques, folate et méthylfolate
Anecdotique	Modafinil, anticonvulsivants, DHEA ² , SAME ³ , œstrogène, testostérone
Discutable	Buspirone, pindolol, inositol

1. T₃ : liothyronine
2. DHEA : déhydroépiandrostérone
3. SAME : S- adénosyl-méthionine

Le modafinil est un nouveau psychostimulant qui peut être combiné à un autre antidépresseur (200 à 400 mg par jour).⁹

Les antipsychotiques atypiques. L'ajout des antipsychotiques atypiques à un antidépresseur ISRS peut augmenter la réponse antidépressive dans un court délai. Ils sont préférés pour la maîtrise de l'anxiété, l'insomnie, l'irritabilité et la perte de poids associées à la dépression. Doses suggérées : 0,5 à 2 mg de rispéridone, 5 à 20 mg d'olanzapine, quétiapine 300 mg par jour.¹⁰

Les anticonvulsivants. Les anticonvulsivants utilisés dans le traitement du trouble bipolaire sont souvent combinés aux antidépresseurs dans la dépression réfractaire et ce, sur une base empirique.

Quelles sont les stratégies de combinaison les plus utilisées?

1. Les ISRS et le bupropion

La combinaison du bupropion à une dose de 100 à 150 mg, 2 fois par jour, aide à diminuer la dysfonc-

tion sexuelle résultant de l'ISRS. Le désavantage est qu'elle peut causer plus de tremblements et d'attaques de panique (tableau 4).

2. Les ISRS et la mirtazapine

La mirtazapine, un antidépresseur à double action, ajoutée à un ISRS, augmente la réponse au traitement (15 à 30 mg/jour). Cette combinaison aide à diminuer la dysfonction sexuelle résultant des ISRS.

3. Les ISRS et la venlafaxine

La venlafaxine, antidépresseur à double action qui peut être combiné à un ISRS (75 à 300 mg par jour), peut causer des interactions avec quelques ISRS et provoquer un syndrome sérotoninergique et une augmentation de la tension artérielle.



La force des liens familiaux

Agent anti-inflammatoire et analgésique. Monographie du produit offerte sur demande.
Il faut respecter les mises en garde générales sur les AINS.

Promotion conjointe : **PHARMACIA** **Upirex**

Pharmacia Canada Inc. Mississauga (Ontario) L5R 4E3
Pizer Canada Inc. Kirkland (Québec) H9J 2M5

CELEBREX MD
CÉLÉCOXIB Capsules à 100 mg et à 200 mg

CELEBREX^{MD} est une marque de commerce déposée utilisée par Pharmacia Canada Inc. avec l'autorisation de G.D. Searle & Co.

La dépression réfractaire

Traitements à venir...

- Hormone de libération de l'anticorticotrophine
- Les antisubstances-P
- Les antagonistes de la neurokinine-1
- Les nouvelles benzodiazépines
- La stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- La stimulation du nerf vague

4. Les ISRS et les antidépresseurs tricycliques

La combinaison d'un ATC à faible dose (25 à 75 mg par jour) peut augmenter le taux de rémission chez les patients réfractaires. Les ATC sont des substrats du cytochrome P450 2D6, amenant l'accumulation de l'ATC par inhibition de cette isoenzyme.

Il existe d'autres stratégies qui peuvent aider à atteindre un but clinique qui est non seulement l'amélioration de l'état du patient réfractaire, mais aussi une rémission complète et un fonctionnement optimal, comme l'ajout d'hormones (œstrogène et testostérone), d'oméga-3, de déhydroépiandrostérone, de L-tryptophane, la sismothérapie ou la lumineothérapie.⁴⁻¹¹ *Clin*

Voir les questions les plus fréquemment posées au sujet de la dépression réfractaire dans la rubrique *Consultation éclair* à la page 17.

À retenir...

- Une dépression est considérée réfractaire lorsqu'il y a eu échec à la suite de deux traitements consécutifs faisant usage de différentes classes d'antidépresseurs, suivant une posologie adéquate et d'une durée de six à huit semaines chacun.
- Il est important d'associer aux traitements pharmacologiques des interventions psychosociales et psychothérapeutiques qui peuvent être bénéfiques aux patients.
- Le choix d'un deuxième antidépresseur dépendra des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, du coût, du choix du patient et de sa tolérance au médicament.
- Les cliniciens peuvent opter pour le maintien du même traitement mais y ajouter un autre produit afin d'en potentialiser l'effet. Ces stratégies de combinaison ou de potentialisation impliquent l'emploi d'un agent pharmacologique n'étant pas considéré comme un antidépresseur standard, mais pouvant augmenter l'effet du traitement.

Références

1. Souery, D : Treatment Resistant Depression: Methodological Overview and Operational Criteria. *European Neuropsychopharmacology* 9:83, 1999.
2. Thase, M : Management of Treatment Resistant Depression: Psychotherapeutic Perspectives. *J Clin Psychiatry* 62(suppl 18):18, 2001.
3. Marangell, L : Switching Antidepressants for Treatment Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 62(suppl 18):12, 2001.
4. Fava, M : Augmentation and Combination Strategies in Treatment Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 62(suppl 18):4, 2001.
5. Kantor, D : The Benefit of Lithium Carbonate Adjunct in Refractory Depression: Fact or fiction? *Can J Psychiatry* 31: 416, 1986.
6. Aronson, R : Triiodothyronine Augmentation in the Treatment of Refractory Depression: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53:842, 1996.
7. Landén, M : Effect of Buspirone on Sexual Dysfunction in Depressed Patients Treated with SSRI's. *J Clin Psychopharmacol* 19:268, 1999.
8. Blier, P : The use of Pindolol to Potentiate Antidepressant Medication. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 5):16, 1998.
9. Menza, MA : Modafinil Augmentation of Antidepressant Treatment in Depression. *J Clin Psychiatry* 61:378, 2000.
10. Shelton, RC : A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression. *Am J Psychiatry* 158:131, 2001.
11. Lam, R : Combining Antidepressants for Treatment Resistant Depression: A Review. *J Clin Psychiatry* 63:685, 2002.