



Les syndromes dépressifs chroniques sont fréquents et ne répondent souvent qu'insuffisamment à un traitement antidépresseur.

Psychopharmacothérapie «state-of-the-art» et perspectives d'avenir

Dépression résistante au traitement

Les syndromes dépressifs chroniques sont fréquents et ne répondent souvent qu'insuffisamment à un traitement antidépresseur. Avec l'autorisation de l'antidépresseur «atypique» eskétamine, il est temps d'adapter les algorithmes thérapeutiques usuels et de discuter de la mise à jour des lignes directrices.

Prof. Dr méd. Golo Kronenberg, PD Dr méd. Michael Colla, Dr méd. Benjamin Offenhammer, Prof. Dr méd. Sebastian Olbrich, Prof. Dr méd. Erich Seifritz

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich

Introduction

Jusqu'à la moitié des patientes et patients recevant un traitement médicamenteux antidépresseur n'y répondent pas [1]. Ainsi, l'étude «Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression» (STAR*D) a par exemple montré

que seuls 30% des participantes et participants ont obtenu une rémission avec le premier palier de traitement (citalopram), dont la moitié seulement après plus de six semaines [2].

L'une des premières études portant sur l'évolution naturelle de la dépression a été menée à

Zürich par Angst [3]. Dans cette étude, 186 personnes souffrant de dépression unipolaire ont été suivies de 1959 à 1985. La durée médiane d'un épisode dépressif était de 5,6 mois. Le développement d'une dépression chronique a été observé dans 13% des cas [4]. La «Collabo-

relative Depression Study» (CDS) du «National Institute of Mental Health» (NIMH) a révélé que sur 431 personnes qui avaient initialement souffert de dépression, 12% n'étaient toujours pas guéries après cinq ans [5]. L'étude «Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study» (NEMESIS), une étude épidémiologique menée avec 7076 participantes et participants, est parvenue à des observations similaires. L'étude NEMESIS a analysé les caractéristiques de l'évolution de la dépression dans la population générale. Les principaux résultats peuvent être résumés comme suit [6]:

- La moitié de toutes les personnes atteintes ont obtenu une guérison en l'espace de trois mois. La durée moyenne jusqu'à la guérison était de 8,4 mois.
- Dans près de 20% des cas, les symptômes ont persisté pendant 24 mois.
- Une influence du traitement (pas de traitement, «primary care» ou «mental-health care») sur le développement de la chronicité n'a pas pu être démontrée.

Le tableau 1 résume les notions essentielles qui décrivent le plus précisément possible le traitement antidépresseur.

Résistance au traitement et pseudo-résistance au traitement

Il est question de dépression résistante au traitement (DRT) lorsque les symptômes persistent malgré un traitement médicamenteux adéquat administré à deux reprises sur une période suffisamment longue [7]. La pseudo-résistance, quant à elle, désigne une situation où l'échec du traitement s'explique mieux par d'autres facteurs [7]. Un diagnostic erroné peut être à l'origine d'une pseudo-résistance, la transition entre résistance et pseudo-résistance étant floue. Dans ce contexte, il convient également de penser aux effets dépressogènes de l'utilisation chronique d'analgésiques opiacés ou de benzodiazépines [8–11]. L'usage de benzodiazépines est un déterminant majeur de la résistance au traitement [12].

L'absorption insuffisante ou la dégradation accélérée d'un antidépresseur peut également être responsable d'une réponse thérapeutique insuffisante. La non-observance thérapeutique est fréquente. Les principaux facteurs de risque de non-adhésion sont une alliance thérapeutique faible, des troubles de l'usage de substances comorbides ou des troubles de la personnalité comorbides, un manque de conscience de la maladie, des caractéristiques spécifiques du syndrome dépressif, des effets indésirables des médicaments, un âge jeune (<40 ans) et des convictions particulières de la patiente ou du patient [13]. La psychoéducation peut être utile, mais dans le domaine de la médecine de famille,

elle ne suffit souvent pas à elle seule à améliorer l'observance thérapeutique [14].

Il faut également tenir compte des interactions pharmacocinétiques (par ex. tabagisme) et des phénotypes génétiques dans le système du cytochrome P450 polymorphe (par ex. phénotype «ultrarapid metabolizer»). Le suivi thérapeutique des médicaments (STM) peut s'avérer utile à cet égard [15]. En revanche, au vu des connaissances actuelles, il n'est pas recommandé d'augmenter la dose d'un antidépresseur sans STM en cas de réponse insuffisante à la posologie standard [16]. Les preuves cliniques plaident en particulier contre un traitement à dose élevée par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) au-delà de la fourchette de doses thérapeutiques recommandée [17–22]. De manière générale, il convient de tenir compte du fait que, selon une méta-analyse récente sur les ISRS, la mirtazapine et la venlafaxine permettent d'obtenir des résultats optimaux dans le traitement aigu de la dépression (n = 19 364) plutôt dans la fourchette de doses faibles à intermédiaires (mirtazapine 30 mg; venlafaxine 75–150 mg). Le taux d'abandons du traitement augmente avec des doses plus élevées, et il semble en outre y avoir une diminution de la réponse avec les ISRS et la mirtazapine [23]. L'interprétation des résultats de Furukawa et al. [23] est toutefois sujette à controverse, car cette méta-analyse a pris en compte des études «à dose fixe» qui n'auraient pas d'adaptation de la dose en cas de réponse insuffisante [24].

Des résultats de la recherche fondamentale montrent que la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux codé par le gène *ABCB1* chez l'être humain, joue un rôle important dans la concentration d'antidépresseurs dans le tissu cérébral. Parmi les inhibiteurs de la P-gp figurent par exemple le vérapamil et la ciclosporine A [25]. Il est intéressant de noter qu'il existe des études de cas ayant fait état d'un bénéfice du vérapamil en association avec un antidépresseur avant que ce lien ne soit compris [26, 27]. Les polymorphismes du gène *ABCB1* peuvent réduire la concentration efficace d'antidépresseurs dans le cerveau, de sorte qu'il pourrait y avoir un lien entre le génotype *ABCB1* et le succès du traitement [28, 29]. Les antidépresseurs amitriptyline, duloxétine, fluoxétine et mirtazapine ne sont pas affectés par la pompe à efflux [30]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure le diagnostic ciblé d'*ABCB1* peut rendre l'utilisation des antidépresseurs encore plus rationnelle et réduire ainsi l'apparition d'une (pseudo-)résistance au traitement.

L'acceptation du concept de résistance au traitement dans le discours scientifique ne s'est pas faite sans contestation. Il lui a été reproché d'être «pharmacocentrique». Se concentrer exclusivement sur les critères de résistance au traitement pourrait faire perdre de vue le contexte psychosocial et les interventions non pharmacologiques judicieuses. Il est possible qu'à l'avenir, une classification du traitement de la dépression en différents paliers, comme l'a récemment proposé Kasper, gagne en importance (tab. 2) [31].

Tableau 1: Définition des notions essentielles de la pharmacothérapie antidépresseive (d'après [67] et [68])

Réponse au traitement («response»)	Diminution d'au minimum 50% de la sévérité des symptômes
Echec thérapeutique («non-response»)	Diminution de moins de 25% de la sévérité des symptômes
Partial «response»	Diminution de la sévérité des symptômes de plus de 25%, mais de moins de 50%
Résistance au traitement («treatment resistance»)	Echec thérapeutique malgré deux tentatives de traitement antidépresseur adéquat (en termes de dose et de durée)
Dépression chronique	Episode dépressif de plus de 24 mois; il faut en distinguer la dysthymie, qui est une humeur dépressive légère chronique qui dure au moins plusieurs années, mais qui ne remplit pas les critères d'une dépression
Rémission	Absence de symptômes (habituellement définie comme ≤ 7 points mesurés par l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items)
«Recovery»	Rémission (substantielle) qui persiste pendant une période d'au moins deux mois

Tableau 2: Plan par paliers du traitement antidépresseur (d'après [31])

Palier	Traitement
I	Monothérapie antidépressive
II	Stratégies d'association (y compris autre antidépresseur avec un mécanisme d'action différent, augmentation du lithium, antipsychotiques atypiques)
III	Stratégies d'appoint, notamment avec électroconvulsivothérapie ou traitement par kétamine
IV	Traitements expérimentaux, études cliniques, etc.

Manifestation de la dépression résistante au traitement

Entre-temps, des facteurs associés à la résistance au traitement ont été identifiés. Il en ressort grosso modo ce qui suit: par rapport aux personnes sans DRT, les personnes atteintes de DRT ont une maladie plus sévère, ont tendance à être plus âgées, ont eu un début de la maladie plus précoce et présentent un nombre plus élevé d'épisodes dépressifs antérieurs [32–34]. Il existe un lien entre l'utilisation de doses élevées de benzodiazépines ou de substances Z (non benzodiazépines) à un stade précoce de la maladie et l'apparition d'une résistance au traitement [35]. Le sous-type «mélancolique» est fréquent [36]. Un lien avec des troubles psychiques comorbides, notamment des troubles anxieux, est décrit [34]. Kautzky et al. ont récemment constaté dans une étude de répliation que la sévérité des symptômes, la présence de symptômes psychotiques, un risque de suicide, la présence d'un trouble anxieux généralisé, la probabilité d'une hospitalisation, la prise d'un nombre élevé d'antidépresseurs dans le passé, le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs ainsi que la durée de l'épisode dépressif actuel sont associés à la résistance au traitement [37].

Marche à suivre en cas de résistance au traitement

Le traitement de la DRT est complexe et n'aboutit souvent pas à une rémission. Par conséquent, une gestion professionnelle des attentes est essentielle. Concrètement, cela implique de trouver le bon équilibre entre la transmission d'attentes positives quant à la poursuite du traitement et la nécessité de préparer les individus aux échecs et aux revers dans le parcours thérapeutique. Il peut être utile de commencer par leur présenter le modèle de la «dépression difficile à traiter» [38]. Il s'agit d'identifier les obstacles au traitement qui peuvent être liés à la

personne elle-même (par ex. âge, histoire de vie), à la maladie (par ex. âge lors de la première manifestation, nombre d'hospitalisations, tendance suicidaire, utilisation de benzodiazépines) ou au traitement (par ex. effets indésirables) [38]. Une approche non basée sur l'évidence ne devrait être envisagée que dans des cas exceptionnels justifiés. Comme indiqué ci-dessus, le traitement à dose élevée par ISRS n'est pas une approche basée sur l'évidence, à moins que des particularités du système du cytochrome n'aient été identifiées [39]. Dans ce contexte, il faut encore souligner que l'administration de benzodiazépines sur une période de plus de six semaines doit être évitée [40]. Dans la pratique clinique, les benzodiazépines sont souvent utilisées chez les personnes ayant des idées suicidaires. Le rôle de l'eskétagamine (S-kétamine) en tant que nouvel antidépresseur à action rapide est présenté plus bas. Il faut cependant déjà mentionner ici qu'une analyse post-hoc des études ASPIRE I («A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide») et ASPIRE II a montré que les benzodiazépines n'amélioraient pas la réponse rapide au traitement [41]. Au contraire, plusieurs études préalables ont conclu que l'utilisation de benzodiazépines diminue l'effet de l'eskétagamine [par ex. 42, 43]. En ce qui concerne le mécanisme d'action antidépresseur postulé de l'eskétagamine, à savoir une désinhibition glutamatergique obtenue par l'inhibition des interneurons GABAergiques (GABA: acide γ -aminobutyrique) [44], la stimulation parallèle de ces mêmes interneurons GABAergiques par les benzodiazépines semble également douteuse.

Le fait d'identifier la dépression comme «difficile à traiter» a pour effet de placer l'accent du traitement sur l'amélioration de la qualité de vie, le contrôle des symptômes et l'amélioration du niveau de fonctionnement psychosocial [38]. Ce faisant, les facteurs contextuels sont pris en compte de façon adéquate [45]. Toutes les options thérapeutiques (par ex. psychopharmacothérapie, procédés de neurostimulation, psychothérapie) sont discutées avec les patientes et patients et un plan de traitement global est établi dans le cadre d'une prise de décision commune [38].

La psychopharmacothérapie est au premier plan de cet article de revue. Il convient néanmoins de souligner que l'électroconvulsivothérapie (ECT) est une modalité de traitement bien tolérée, éprouvée depuis longtemps, incontestablement très efficace et globalement peu coûteuse, en particulier dans le cas de la DRT [46, 47]. Il faut toutefois tenir compte du fait qu'en Europe,

l'ECT est surtout disponible pour les patientes et patients hospitalisés. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une autre modalité de stimulation qui s'est établie au cours des dernières années et pour laquelle de bons résultats thérapeutiques ont été rapportés [48].

En ce qui concerne l'approche médicamenteuse, il faut penser en premier lieu aux stratégies d'augmentation en cas de résistance au traitement. En outre, des traitements combinés avec deux antidépresseurs peuvent être judicieux. Ainsi, l'association d'un ISRS et de mirtazapine figure par exemple dans les lignes directrices allemandes S3 «Dépression unipolaire» [49] avec le niveau de preuve «point de consensus clinique». Les stratégies d'augmentation courantes sont l'augmentation du lithium, l'administration d'un antipsychotique de deuxième génération et, désormais aussi, l'administration d'eskétagamine. Les preuves recueillies dans le cadre d'études cliniques randomisées et contrôlées contre placebo en double aveugle semblent toutefois limitées, surtout pour les «anciennes» substances. Il n'existe pas d'études ayant comparé l'efficacité de différents antipsychotiques entre eux. Aux Etats-Unis, les antipsychotiques atypiques aripiprazole, brexpiprazole et quétiapine à libération prolongée sont autorisés par la «Food and Drug Administration» (FDA) pour le traitement d'augmentation.

Une analyse de réseau ayant comparé le traitement psychopharmacologique et d'autres procédés thérapeutiques somatiques dans le traitement de la DRT est parvenue en 2017 à la conclusion que la kétamine avait l'effet le plus prononcé à court terme [50]. Une autre méta-analyse publiée en 2019, dans laquelle des interventions psychologiques et médicamenteuses ont été comparées, a montré que toutes les approches thérapeutiques étaient efficaces, mais avec à nouveau un effet particulièrement marqué pour les substances pharmacologiques influençant le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [51].

Kétamine en tant qu'agent thérapeutique d'appoint («add-on»)

L'eskétagamine nasale, l'énantiomère lévogyre de la kétamine, a été approuvée aux Etats-Unis en mars 2019. Elle a été autorisée en Suisse au début de l'année 2020 dans l'indication de la dépression résistante au traitement. Il s'est donc écoulé près de vingt ans entre la (re)découverte clinique de la kétamine racémique par Berman et al. [52] et sa mise sur le marché. Il convient de mentionner que les mécanismes neurobiologiques de l'antagonisme thérapeutique du NMDA ont été préalablement pensés et étayés expérimentalement chez l'animal [53]. Après des décennies d'immobilisme, l'eskétagamine marque un bond en avant qualitatif, car elle se distingue des antidépresseurs conventionnels par son effet antidépresseur ra-

pide et son mécanisme d'action novateur. La kétamine, utilisée depuis des décennies comme «anesthésique dissociatif» [54], est une substance sûre qui provoque une bronchodilatation ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en raison de ses propriétés sympathomimétiques [55]. Elle ne convient pas aux patientes et patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque (par ex. présence d'un anévrisme, antécédent d'hémorragie intracrânienne, antécédent récent d'accident cardiovasculaire) [56]. En cas d'administration concomitante de stimulants, de modafinil ou d'inhibiteurs de la monoamine oxydase, le risque d'augmentation de la pression artérielle doit également être pris en compte [56].

L'utilisation de l'eskétamine est soumise à des mesures de précaution. En Suisse, la décision de prescription est prise par une ou un psychiatre. Il convient de vérifier si le bénéfice de l'utilisation de l'eskétamine dans les populations à risque (personnes présentant des symptômes psychotiques, ainsi que patientes et patients bipolaires) l'emporte sur les risques potentiels. Les mesures de précaution comprennent l'utilisation sous surveillance médicale directe – dans un établissement disposant de personnel connaissant les mesures de réanimation. Les activités dangereuses, comme la participation active à la circulation routière, ne doivent être reprises que le lendemain, après une nuit de sommeil réparatrice [56].

Le traitement par eskétamine nasale est conçu comme un traitement d'appoint. Cette approche est étayée par plusieurs études randomisées et contrôlées ayant démontré son efficacité en début de traitement [57-59] et pour le maintien du succès thérapeutique [60]. Cependant, une étude randomisée et contrôlée (n = 202) récente menée au Japon sur l'eskétamine en traitement d'appoint plus un antidépresseur oral n'a pas montré de supériorité de l'eskétamine par voie nasale par rapport au placebo [61]. D'après les connaissances actuelles, le traitement intraveineux par kétamine racémique pourrait être plus efficace que l'eskétamine nasale [62].

Après l'autorisation de l'eskétamine, des recommandations, les lignes directrices nationales en matière de traitement ont été modifiées [49]. A cet égard, un certain nombre de questions se posent et certains points doivent être pris en considération:

- A quel moment du parcours thérapeutique faut-il administrer un traitement par eskétamine, précisément en cas de mise en balance avec une ECT?
- Le traitement par eskétamine est conçu comme un traitement d'appoint. De nombreuses personnes souffrant d'une DRT ne reçoivent pas seulement un antidépresseur conventionnel, mais aussi divers médicaments agissant sur le

système nerveux central. Il serait souhaitable que les recommandations pour le traitement par kétamine prennent également en compte la médication concomitante [63].

- L'association de la kétamine avec plus d'un antidépresseur, avec des antipsychotiques de deuxième génération et avec du lithium devrait être étudiée et des recommandations devraient être élaborées à ce sujet.
- La conduite à tenir après une «réponse» à la kétamine en traitement d'appoint est aussi partiellement indéterminée: des expériences avec des protocoles concernant la fréquence et la durée de la poursuite du traitement font presque entièrement défaut.
- Même prescrite par un médecin, la kétamine présente un certain risque de dépendance [64]. En outre, la prise concomitante d'opiacés et de benzodiazépines requiert une attention particulière.
- Quel rôle la perfusion de kétamine racémique (utilisation «off-label») doit-elle jouer à l'avenir dans le traitement de la DRT – chez les patientes et patients en traitement psychiatrique stationnaire, mais aussi chez les patientes et patients ambulatoires? Berman et al., qui ont initié le développement supplémentaire du médicament [52], ont décrit les effets d'une perfusion isolée de kétamine. Des réflexions théoriques suggèrent que l'administration intraveineuse de kétamine racémique pourrait présenter certains avantages par rapport à l'eskétamine administrée par voie nasale (biodisponibilité plus élevée par rapport à l'administration nasale; administration simultanée d'une quantité équimolaire de R-kétamine, qui possède éventuellement une efficacité antidépressive encore meilleure et un profil d'effets indésirables plus favorable que l'énantiomère S [65, 66]).

L'essentiel pour la pratique

- La dépression résistante au traitement (DRT) est un trouble fréquent dont le traitement est complexe. Une rémission ne peut pas toujours être obtenue.
- Le traitement de la DRT nécessite une approche centrée sur le patient et une gestion professionnelle des attentes.
- Les interventions individuelles découlent d'un plan de traitement global qui peut comprendre, outre la psychopharmacothérapie, une psychothérapie et l'utilisation de procédés de neurostimulation à divers degrés.
- Le nouvel antidépresseur eskétamine marque un bond en avant qualitatif dans le traitement. Le traitement d'appoint par eskétamine peut améliorer le pronostic de la DRT.

Correspondance

Prof. Dr méd. Golo Kronenberg
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (KPPP)
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Lenggstrasse 31
CH-8032 Zürich
[golo.kronenberg\[at\]pukzh.ch](mailto:golo.kronenberg[at]pukzh.ch)

Disclosure statement

Les auteurs ont mené une étude clinique sur l'effet de la kétamine orale (Ketabon GmbH). GK a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels. MC a reçu des subventions de recherche et des équipements de HMNC Brain Health, des honoraires pour des contributions spécialisées de Recordati et Sunovion, et des honoraires pour des expertises de Lundbeck. BO a reçu des honoraires pour des contributions spécialisées [présentations] du Forum für medizinische Fortbildung et il détient à titre privé des actions de Bristol-Myers Squibb, Roche et Pfizer. SO est le cofondateur de DeepPsy AG et le président de la «International Pharmacology EEG Society IPEG». ES est membre des comités consultatifs de Lundbeck, Janssen, Otsuka, Recordati, Schwabe Pharma, Sunovion, Mepha, Sandoz et Hoffmann-La Roche, desquels il déclare également des honoraires pour des prestations de conseil et des contributions spécialisées [présentations]. Il a également reçu des honoraires pour des expertises de Lundbeck et Janssen et des indemnités de déplacement de Schwabe Suisse. Il est par ailleurs le président de la Swiss Conference of Academic Psychiatry, de la Société Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression et de Swiss Mental Health.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09189>.



Prof. Dr méd. Golo Kronenberg
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich