

LES TROUBLES DE L'HUMEUR :

Approche pharmacologique

W. PITCHOT (1), M. ANSSEAU (2)

RÉSUMÉ : Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission. Malheureusement, dans les études cliniques comme dans les études naturalistes le taux de rémission complète est assez bas. Or, on connaît bien les conséquences de la rémission partielle ou de l'absence de réponse thérapeutique en termes de risque de rechute, d'évolution plus chronique, et de perturbations importantes dans la qualité de vie de l'individu. Au cours de la période 2006-2007, nous avons eu l'occasion de participer à des études visant à apporter un complément de réponse aux nombreuses questions concernant la dépression majeure unipolaire, la problématique de la rémission et les corrélats socio-économiques de la dépression majeure, ainsi que l'apport thérapeutique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans la recherche de cette rémission complète.

MOTS-CLÉS : *Dépression majeure - Rémission socio-économique - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline*

INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés. Dans une étude américaine réalisée sur 8.098 sujets, la National Comorbidity Survey (NCS), la prévalence sur la vie entière était de 17,1 % pour la dépression majeure unipolaire avec un taux de prévalence sur 1 an de 10,3 %. Dans une étude européenne, le risque de présenter un épisode dépressif majeur au cours de son existence se situait entre 16 et 20 %. La grande majorité des patients déprimés sont vus en médecine générale. Dans les études épidémiologiques, la prévalence de la dépression majeure en médecine générale était souvent supérieure à 10%.

La dépression est une maladie chronique et récidivante. Environ 15 à 20 % des patients déprimés ont une évolution chronique. Cette caractéristique du trouble est en relation avec une comorbidité éventuelle, la présence d'affections physiques, un trouble de personnalité prémorbide ou un faible support social. Moins de 20% des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs est de 5 à 6. La dépression est aussi une maladie grave. Elle est notamment associée

AFFECTIVE DISORDERS : A PHARMACOLOGICAL APPROACH

SUMMARY : In the treatment of depression, the major objective is remission. Unfortunately, in clinical trials as in naturalistic studies, complete remission rate is very low. Consequences of partial remission or non-response to treatment are well known particularly in terms of risk of relapse, chronicity and quality of life impairment. During the 2006-2007 period, we participated to studies that tend to bring complementary responses to key issues in major depression, and particularly remission and socio-economic correlates of depression, but also the role of serotonin noradrenaline reuptake inhibitors in the perspective of remission.

KEYWORDS : *Major Depression - Remission - Socio-economic - Serotonin Noradrenalin Reuptake inhibitors*

à un risque suicidaire élevé et une comorbidité somatique (affections cardio-vasculaires). De nombreux efforts ont été réalisés au cours des dernières années pour améliorer le diagnostic et le traitement de la maladie. Les différentes phases de celle-ci ont été mieux définies ainsi que la durée de la thérapie antidépressive.

Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs (2). En effet, la rémission partielle est associée à une augmentation du risque de rechute, à une évolution plus chronique de la maladie, à des intervalles plus courts entre les épisodes, et à une persistance de perturbations importantes dans le travail, les relations avec les autres, et la qualité de vie d'une manière générale. Le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques est généralement assez bas, situé entre 25 et 35 %. Peu de données sont disponibles sur le taux de rémission chez les patients déprimés en conditions réelles et sur les causes expliquant la non-réponse au traitement.

Les stratégies de traitement de la dépression résistante sont nombreuses, mais souvent peu validées d'un point de vue scientifique. Dans la gestion de la problématique de la résistance au traitement, la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRNS), représentée par la venlafaxine (Efexor®) et la duloxétine (Cymbalta®) constitue une avancée significative (2, 3). Plusieurs données scientifiques récentes suggèrent que les antidépresseurs inhibant la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline seraient plus efficaces que ceux n'ayant qu'un seul mécanisme d'action. Cette hypothèse reste

(1) Professeur de Clinique, Chef de Service associé, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Psychiatrie, CHU Sart Tilman, Liège

controversée et ne concerne vraisemblablement pas la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans son ensemble.

Au cours de la période 2006-2007, le service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale a eu l'occasion de participer à des études visant à apporter un complément de réponse aux nombreuses questions concernant la dépression majeure unipolaire.

CORRÉLATS SOCIO-ÉCONOMIQUES DE LA DÉPRESSION MAJEURE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (GADIS II)

L'objectif de cette étude était de confirmer les taux élevés de dépression majeure et d'anxiété généralisée chez les patients consultant en médecine générale et d'évaluer les corrélats socio-économiques de ces deux affections (4).

Trois cent quatre-vingts médecins généralistes ont participé à cette étude, évaluant chacun 40 patients vus consécutivement. Chaque investigateur récoltait les données démographiques et socio-économiques. Les diagnostics DSM-IV de dépression majeure (MDD) et d'anxiété généralisée (GAD) étaient obtenus sur base des sections MDD et GAD du «Mini Neuropsychiatric Interview» (MINI). Les patients remplissaient également la Sheehan Disability Scale évaluant le degré de perturbation associée à la pathologie dépressive dans 3 domaines : la vie professionnelle, sociale et familiale.

La prévalence du GAD est apparue plus élevée (13,4 %) que dans d'autres études. La prévalence de la dépression majeure était également assez élevée (11,0 %). Par comparaison avec les études antérieures, ces résultats pourraient refléter une détérioration de la santé mentale en Belgique au cours de ces dernières années. Des éléments particuliers comme la forte dégradation de la situation socio-économique avec l'augmentation du chômage, ou des événements traumatiques (p.ex. affaire Dutroux) ont clairement secoué la population Belge et pourraient expliquer des taux de prévalence aussi élevés pour le trouble anxieux généralisé et la dépression majeure.

Cette étude a aussi confirmé que plus de femmes que d'hommes souffrent de GAD et de MDD. Cette représentation plus importante des femmes est expliquée par des facteurs socio-professionnels et, en particulier, par un niveau d'éducation et un niveau professionnel bas.

Le sexe, l'âge, les conditions de vie, l'éducation et la profession sont les principaux facteurs de risque à la fois pour le GAD et le MDD.

Ces résultats sont partiellement en contradiction avec les données de la littérature montrant que le statut socio-économique est plus fortement lié à la dépression qu'au trouble anxieux généralisé. Concernant la dépression, une méta-analyse récente montre que les individus avec un faible statut socio-économique ont un plus grand risque d'être déprimé, mais le risque de développer un nouvel épisode est plus faible que celui de voir la dépression persister.

Les scores au niveau de la Sheehan Disability Scale montrent que la présence d'un trouble anxieux généralisé et/ou d'un épisode dépressif majeur est associée à des perturbations importantes dans le fonctionnement social, professionnel et familial.

DÉPRESSION ET FACTEURS DE RISQUE SOCIO-ÉCONOMIQUES : UNE ÉTUDE LONGITUDINALE

Un statut socio-économique inférieur a été associé à une prévalence plus élevée de dépression. Cependant, dans la mesure où toutes les études disponibles utilisaient des méthodologies transversales, il n'était pas possible de déterminer dans quelle mesure une modification du statut socio-économique pouvait influencer le risque de dépression (5).

Dans l'étude citée (5), on a réalisé une évaluation systématique annuelle par interview pendant 8 années consécutives (1992-1999) d'un échantillon représentatif de la population belge de 11.909 personnes. La gravité de la symptomatologie dépressive a été évaluée par une échelle d'auto-évaluation en 15 items : le Health and Daily Living Form (HDL) de Moos qui permet de définir la présence d'un diagnostic de dépression majeure. L'évaluation du statut socio-économique comprenait les contraintes financières subjectives, la pauvreté, la précarité, le revenu, le niveau d'éducation, le chômage, le capital social et le fait de vivre avec un(e) partenaire. L'analyse statistique a utilisé un rapport de variance longitudinale couplé à un modèle d'effet fixe et une régression logistique conditionnelle.

Les résultats ont montré que le niveau de dépression était accru quand les personnes devenaient pauvres ou confrontées à des contraintes financières subjectives. Une amélioration du capital social et, surtout, un déménagement pour habiter avec un partenaire diminuaient le niveau de dépression. Confirmant ces résultats, l'apparition d'un diagnostic de dépression majeure était favorisée par l'accroissement des difficultés financières alors que la mise en ménage avait

un effet protecteur. Les effets étaient différents selon le sexe. L'accroissement des difficultés financières subjectives augmentait la dépression de façon plus importante chez les femmes. De même, une diminution de la pauvreté améliorerait la dépression uniquement chez les femmes. Enfin, un changement de partenaire réduisait la dépression de façon plus nette chez les femmes que chez les hommes.

Cette étude démontre clairement que des changements dans la situation sociale et économique individuelle ont un effet significatif sur le risque de dépression, mais insiste surtout sur l'effet dynamique de ces changements.

ATTEINDRE LA RÉMISSION EN MÉDECINE GÉNÉRALE (ÉTUDE OREON)

Dans cette étude, 10 patients déprimés majeurs traités par antidépresseurs depuis au moins 3 mois, mais pas pendant plus de 12 mois, ont été évalués par les investigateurs (6). La rémission était définie par un score inférieur ou égal à 3 sur l'échelle de dépression de Hamilton à 7 items ainsi que par un score égal ou inférieur à 7 sur l'échelle d'auto-évaluation de la dépression de Carroll. Les patients remplissaient également la Sheehan Disability Scale.

292 médecins généralistes ont évalué 2.630 patients. Les taux de rémission étaient de 28,3 % selon le clinicien et de 17,1 % selon le patient. L'absence de rémission était associée à des grandes perturbations dans la vie professionnelle, sociale et familiale des patients. Les symptômes résiduels les plus fréquents chez les patients en rémission partielle étaient les symptômes somatiques généraux (92 %), l'humeur dépressive (92 %), l'anxiété psychique (91 %) et la perturbation des activités (89 %). Aucune différence n'apparaissait entre les hommes et les femmes pour les taux de rémission. Ceux-ci étaient significativement plus bas chez les patients vivant seuls comparés à ceux vivant en couple ou en famille (25,1 % vs 30,2 %, $p = 0.03$), chez les patients avec un faible niveau d'éducation (21,3 % vs 32,3 %, $p < 0.001$), chez les patients sans emploi (17,1 % vs 39,0 %, $p < 0.001$), et chez ceux parlant français par comparaison avec les néerlandophones (24,0 % vs 34,0 %, $p < 0.001$). Des taux faibles de rémission étaient également associés à un niveau de sévérité initial élevé et à un nombre important d'épisodes dépressifs dans les antécédents ($p < 0.001$).

Cette étude montre un taux très bas de rémission chez les patients déprimés suivis en médecine générale. Ces résultats confirment les données récentes de la littérature. Ces faibles

taux de rémission peuvent être expliqués par différents facteurs. Les patients dépressifs pourraient être satisfaits avec un soulagement partiel de symptômes-clés comme les troubles du sommeil et/ou les perturbations de l'appétit et, par conséquent, ne chercheraient pas à atteindre l'objectif de la rémission complète. Les patients pourraient aussi être opposés au maintien, à doses optimales, d'une médication responsable d'effets secondaires. En outre, les médecins généralistes se révéleraient peu à l'aise avec l'augmentation de doses d'antidépresseurs associés à un risque d'effets secondaires. Les patients seraient également enclins à sous-estimer la sévérité de leur dépression et, ainsi, à continuer le traitement pendant une période définie.

Dans cette étude, plusieurs facteurs semblent jouer un rôle significatif dans le taux de rémission. Un niveau de sévérité élevé au départ et un grand nombre d'épisodes précédents sont associés à un mauvais pronostic. D'un point de vue socio-économique, quatre facteurs sont associés à de faibles taux de rémission : vivre seul, le chômage, un faible niveau d'éducation et le français comme langue maternelle. Ces données montrent à quel point le contexte socio-économique est important pour expliquer les taux de rémission observés. Le traitement pharmacologique se révèle insuffisant pour modifier un environnement pathologique.

APPORT THÉRAPEUTIQUE DES IRNS DANS LA DÉPRESSION MAJEURE

Dans le traitement de la dépression, la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline pourrait constituer une avancée significative. En effet, plusieurs données scientifiques récentes suggèrent que les antidépresseurs inhibant la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline seraient plus efficaces que ceux avec un seul mécanisme d'action, comme par exemple les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Cependant, cette hypothèse reste controversée notamment lorsque l'on intègre les données comparatives concernant l'escitalopram (Sipralax[®]). En effet, dans 2 études comparatives réalisées sur une période de 8 semaines, l'escitalopram est apparu aussi efficace que la venlafaxine, mais avec un meilleur profil de tolérance (7-8). Des résultats équivalents ont été rapportés récemment avec la duloxétine (9). Par contre, dans une autre étude, l'escitalopram était plus efficace dans le traitement aigu, mais aussi efficace dans le traitement à long terme, comparé à la duloxétine (10).

En 2006, nous avons participé à une étude de 24 semaines réalisée en double-aveugle, randomisée comparant escitalopram (20 mg) et duloxétine (60 mg) dans la dépression majeure. L'objectif de l'étude était de comparer les 2 produits en termes d'efficacité (réponse et rémission) et de tolérance. Sur un total de 295 patients randomisés, 226 ont terminé l'étude (duloxétine (DUL) : 114, escitalopram (ESC) : 112). Les effets secondaires constituaient la raison principale expliquant les arrêts prématurés du traitement. En termes de réponse ($\geq 50\%$ de réduction sur l'échelle MADRS) au traitement, à l'échelle MADRS, l'escitalopram était supérieur à la duloxétine de la semaine 1 à 16. A la semaine 24, aucune différence n'apparaissait entre les 2 groupes (82 % de répondeurs dans le groupe escitalopram vs 77 % pour la duloxétine). La différence de taux de rémission (MADRS ≤ 12) entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative : à la semaine 8, ESC 56 % vs DUL 50 %; à la semaine 24, ESC 73 % vs DUL 70 %. On n'observait aucune différence entre les 2 groupes pour le nombre total de patients rapportant un effet secondaire. Plus spécifiquement, les patients sous duloxétine ne rapportaient pas plus d'effets secondaires gastro-intestinaux (p. ex. nausées) que les patients sous escitalopram.

En conclusion, l'escitalopram n'est pas apparu inférieur à la duloxétine sur base de l'échelle MADRS. L'escitalopram était supérieur à la duloxétine sur base de l'échelle MADRS de la semaine 1 à 16. La tolérance à l'escitalopram était très bonne. Les résultats de cette étude ne confirment pas l'hypothèse d'une supériorité claire des IRNS sur l'ensemble de la classe des ISRS. En fait, l'hypothèse d'une supériorité des IRNS sur les ISRS est basée surtout sur des méta-analyses n'incluant pas l'escitalopram.

LA DULOXÉTINE DANS LA DÉPRESSION MAJEURE RÉSISTANTE

Sur base de l'hypothèse selon laquelle les antidépresseurs inhibant la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline seraient plus efficaces que ceux avec un seul mécanisme d'action, nous avons évalué l'efficacité de la duloxétine dans la dépression résistante aux ISRS et/ou IRNS (11).

Nous avons réalisé une étude rétrospective évaluant l'efficacité de la duloxétine chez les patients déprimés majeurs en rémission partielle (Clinical Global Impression CGI-S (severity) >3) après un traitement à doses adaptées et pendant une durée d'au moins 8 semaines avec au moins soit un SSRI, soit la venlafaxine. Nous avons

exclu les patients avec une affection physique grave ou un trouble de la personnalité. CGI-S a été utilisée comme mesure de la sévérité des symptômes et remplie avant l'administration de duloxétine et 6 semaines plus tard. Cinq patients avaient été traités par venlafaxine et les autres avec un SSRI (fluoxétine, paroxétine, ou citalopram).

L'échantillon comprenait 10 patients (3 M, 7 F). On a observé une diminution significative du score CGI-S ($5 \pm 0,45$ to $1,2 \pm 0,63$, $p < 0,0001$) après traitement avec la duloxétine (dose entre 60 et 120 mg). L'état de rémission a été atteint chez 90 % des patients. La tolérance était excellente.

Cette étude suggère l'intérêt potentiel de la duloxétine dans le traitement de la dépression résistante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P. (Eds), Manuel de Psychopharmacothérapie, Gent, Academia Press, 2003, pp. 169-230.
2. Bollen J, Constant E, Domken MA, et al.— Striving for remission in depression through a better and broader symptom control. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2006, **106**, 121-133.
3. Pitchot W, Ansseau M.— Actualités thérapeutiques en psychiatrie. *Rev Méd de Liège*, 2007, **62**, 451-456.
4. Ansseau M, Fischler B, Dierick M, et al.— Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care : The GADIS II study. *Depress Anxiety*, sous presse.
5. Lorant V, Croux C, Weich S, et al.— Depression and socio-economic risk factors : 7-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry*, 2007, **190**, 293-298.
6. Ansseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, et al.— Objective remission of depression in primary care : The OREON study. *J Affect Disord*, Soumis.
7. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J.— A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, **50**, 57-64.
8. Bielsky RJ, Ventura D, Chang CC.— A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 1190-1196.
9. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS.— Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*, 2007, **27**, 481-492.
10. Wade A, Gembert K, Florea I.— A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Service de Psychiatrie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.