



Psychiatrie

Rev Med Suisse 2013; 9: 76-9

**P. Conus
J.-N. Despland
F. Herrera
A. Chanachev
C. B. Eap
J.-F. Mall
K. Ebbing
A. von Gunten**

Psychiatry

Contemporary psychiatry uses a variety of complementary approaches which enrich one another. In this paper, we describe the development of a brief psychodynamic approach for hospitalized patients with major depression, as well as the recent commercialization of an atypical neuroleptic depot medication. In addition, we discuss electro-convulsotherapy which, despite it has been widely and understandably condemned on the basis of its abusive and non medical application in certain political contexts, deserves objective assessment on the basis of scientific data stemming from recent research suggesting it is in some contexts a valuable tool.

La psychiatrie contemporaine s'appuie sur une grande variété d'approches qui se complètent et s'enrichissent mutuellement. Dans cet article, nous abordons le développement d'une approche de psychothérapie psychodynamique brève pour les patients hospitalisés pour dépression sévère, ainsi que la mise récente sur le marché d'un neuroleptique atypique sous forme de dépôt. De plus, il y est également question de l'électroconvulsothérapie, méthode qui, si elle a été à juste titre décrite pour son utilisation abusive et à des fins ne relevant pas de la thérapeutique dans certains contextes politiques, mérite néanmoins qu'on prenne en compte les avancées considérables dont elle a été l'objet et les données scientifiques qui démontrent son utilité dans certaines indications précises.

INTRODUCTION

Les acquisitions thérapeutiques présentées dans cet article illustrent aussi bien la variété que la nécessaire complémentarité des approches en psychiatrie contemporaine. Le développement de nouvelles pratiques de psychothérapie brève pour la dépression en milieu hospitalier est une façon de s'adapter aux contraintes actuelles et de trouver des moyens d'augmenter l'efficacité des soins proposés à l'hôpital. La mise sur le marché de nouvelles formes galéniques, en l'occurrence un antipsychotique sous forme de dépôt, permet d'élargir la palette des outils thérapeutiques dont nous disposons, et dans ce cas précis de faire face aux difficultés que certains patients peuvent avoir à prendre régulièrement leur traitement. Il est également question dans cet article d'électroconvulsothérapie, une méthode dont la très mauvaise réputation est liée à son utilisation totalement abusive et à des fins ne relevant pas de la thérapeutique, dans les heures les plus sombres de certains régimes politiques. La modification drastique de son mode d'utilisation et l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques à son égard semblent cependant justifier qu'un regard nouveau, objectif et basé sur les preuves, soit jeté sur cette méthode qui dans certaines situations peut avoir un bénéfice crucial.

LA PSYCHOTHÉRAPIE PSYCHODYNAMIQUE DU PATIENT DÉPRIMÉ À L'HÔPITAL (PPDH)

F. Herrera et J.-N. Despland

Le journal *The Lancet* passait en revue, en début d'année, les perspectives dans les domaines de la clinique, de la neurobiologie et du traitement de l'épisode dépressif majeur;¹ dans le domaine des avancées cliniques, plusieurs études ont montré une efficacité des psychothérapies spécifiques de la dépression, au même titre que les antidépresseurs.² Dans un essai clinique portant sur le traitement de patients dépressifs hospitalisés, la combinaison psychothérapie-pharmacothérapie a montré une meilleure réponse que la pharmacothérapie seule.³ De récentes études ont montré l'effet de psychothérapies sur la rémission et sur une diminution du taux de rechutes après traitement.¹



Ce que l'on savait déjà : la psychothérapie est efficace dans le traitement de la dépression, au même titre que les antidépresseurs, sur la rémission comme sur la prévention de la rechute. La psychothérapie intensive brève a donné des preuves de son efficacité chez des patients déprimés hospitalisés.

Il y a cinq ans, le Service de psychiatrie générale du CHUV, en collaboration avec l'Institut universitaire de psychothérapie, a élaboré un projet de recherche qui a pu bénéficier du soutien du FNRS (Fonds national de la recherche scientifique), le projet PPDH.⁴ Ce projet de recherche clinique consiste en une étude randomisée contrôlée, visant à mettre en évidence l'intérêt d'adjoindre au traitement hospitalier de patients souffrant de dépression sévère, une psychothérapie intensive brève.

La PPDH propose douze séances de 45 minutes au patient hospitalisé souffrant d'une dépression sévère unipolaire. Cette psychothérapie a donc la particularité de se dérouler auprès de patients particulièrement symptomatiques, au rythme intensif de trois séances par semaine. Ce traitement s'adjoit au traitement hospitalier habituel proposé dans la section «Karl Jaspers», spécialisée dans les troubles de l'humeur à l'hôpital de Cery. Les résultats de cette étude, qui a recruté 160 patients, seront prochainement publiés et montrent l'efficacité de ce traitement. Sur le plan clinique, on note différentes qualités de ce processus psychothérapeutique bref et intensif à l'hôpital :

- le psychothérapeute, qui intervient auprès du patient au cours de ce processus, est indépendant de l'équipe hospitalière. «Sans désir ni mémoire», il rencontre le patient sans avoir aucune information à son sujet et la séance de PPDH devient donc un espace libre des interférences liées à la réalité du management du cadre, du traitement et du risque suicidaire.
- La PPDH se caractérise par une intensité du processus psychothérapeutique, liée à la fréquence des entretiens, à la régression du patient hospitalisé et à la sévérité de ses symptômes.
- Il s'agit également d'un espace de formation particulièrement riche pour les psychothérapeutes de notre institution, avec une offre psychothérapique adaptée à nos patients gravement symptomatiques.
- Cette rencontre psychothérapeutique intense est protégée par le cadre hospitalier qui l'accueille et la permet.

Ce que cela apporte de nouveau : la psychothérapie psychodynamique en douze séances de la dépression à l'hôpital se montre significativement efficace. Cette psychothérapie peut être proposée à des patients sévèrement symptomatiques et suicidaires, dans un cadre solide permettant cette rencontre.

Il existe un intérêt actuellement marqué pour l'amélioration des données dans l'imagerie de la dépression et le recueil de données neurobiologiques et de biomarqueurs potentiels pour l'évaluation des résultats des traitements.¹

Sur le plan de la recherche, l'étude sur la PPDH continue donc avec un nouveau volet neuro-imagerie, en collaboration avec le Service de médecine nucléaire du CHUV (service du Pr J. Prior). Il s'agit d'étudier en imagerie les changements cérébraux induits par la psychothérapie chez des patients sévèrement déprimés.

Ce que l'on ne sait toujours pas : comment la psychothérapie modifie-t-elle le cerveau ? Est-ce via des mécanismes de plasticité cérébrale ? Ce mécanisme est-il comparable à celui des antidépresseurs ? Le volet «neuro-imagerie» du projet PPDH va permettre de collecter de précieuses informations sur les changements observables au niveau cérébral chez le patient déprimé, en cours de psychothérapie.

LE PALMITATE DE PALIPÉRIDONE DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES PSYCHOTIQUES

A. Chanachev et C. B. Eap

La palipéridone ou 9-hydroxyrispéridone est un produit de la biotransformation hépatique de la rispéridone, un antipsychotique fréquemment utilisé pour le traitement des psychoses.⁵ En tant que métabolite actif principal de la rispéridone, la palipéridone est aussi un antagoniste dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A. Ces propriétés pharmacodynamiques, ainsi que son profil d'action clinique, comportant notamment une meilleure tolérabilité au niveau des effets secondaires neurologiques par rapport aux antipsychotiques classiques, la font classer parmi les antipsychotiques dits «atypiques». La ressemblance de la structure chimique de la palipéridone à celle de la rispéridone fait postuler des mécanismes d'action cérébrale similaires.⁶

Parmi les avantages théoriques de l'utilisation de la palipéridone dans la pratique clinique, on relève la pharmacocinétique de la substance qui ne subit pas de biotransformation au niveau du système des cytochromes CYP450 (élimination principalement rénale), ce qui peut diminuer la variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique et ainsi fournir un profil d'efficacité/tolérabilité relativement constant au niveau de la population au bénéfice de ce traitement. Dans ce sens, à la variabilité interindividuelle attribuable à des facteurs génétiques se rajoutent les risques d'interactions médicamenteuses dus à une inhibition ou une induction des enzymes du système des cytochromes CYP450, nettement inférieures dans le cas de la palipéridone.^{6,7} La forme galénique perorale à libération prolongée de la palipéridone est commercialisée sous le nom d'Invega par Janssen-Cilag, depuis 2008 en Suisse, pour le traitement de la schizophrénie.⁸ Etant donné une adhérence au traitement antipsychotique, qui reste problématique dans une proportion non négligeable des cas de schizophrénie, l'existence des traitements antipsychotiques sous forme de dépôt intramusculaire reste une alternative recherchée par les cliniciens.

Depuis la fin 2010, la palmitate de palipéridone est commercialisée en Suisse sous le nom de Xeplion par Janssen-Cilag en formulation de dépôt intramusculaire, administrée



de manière mensuelle à une dose entre 25 et 150 mg. L'instauration de Xeplion est effectuée suivant les règles de l'art empiriquement établies: une durée suffisante, de minimum deux semaines pour tester l'efficacité et la tolérabilité de la palipéridone ou la rispéridone sous une forme perorale, suivi par deux injections intramusculaires de Xeplion de charge, de 150 et 100 mg, espacées d'une semaine, effectuées dans la région deltoïde. Après les deux doses de charge, les injections suivantes sont administrées dans le muscle deltoïde ou fessier mensuellement, la dose moyenne recommandée étant de 75 mg.⁸ Ces deux doses de charge permettent d'atteindre rapidement l'équilibre, le traitement par palipéridone ou rispéridone perorale peut être arrêté au début du traitement par Xeplion. Certains patients peuvent nécessiter une dose de Xeplion inférieure à 75 mg/mois, d'autres patients une dose supérieure (100 à 150 mg/mois). Ainsi, lors d'une réponse insuffisante avec 75 mg/mois, une augmentation de la dose peut être planifiée. A cet égard, une mesure de la concentration plasmatique de la palipéridone peut être utile, un taux inférieur ou dans le bas de taux recommandés étant une indication supplémentaire à augmenter la dose. Cependant, du fait de la longue demi-vie (25 à 49 jours)⁸ de la forme dépôt, il est conseillé de n'augmenter la dose qu'après une supplémentation pendant un mois (soit la période entre deux injections) de rispéridone (plus pratique car elle permet des petites adaptations de la dose) ou de palipéridone perorale. Cette période de supplémentation orale permet de vérifier que le patient profiterait effectivement d'une augmentation de la dose. Si la dose de Xeplion est augmentée, il convient de se rappeler qu'il faut alors entre quatre et six mois pour atteindre l'équilibre, et il peut être utile de maintenir la forme orale pendant quelques semaines à quelques mois, à dose décroissante. Des recommandations sur le passage de la forme orale à la forme dépôt de différents antipsychotiques peuvent être obtenues sur l'adresse internet de l'Unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie cliniques (sur google taper «UPPC»). Finalement, le coût financier de l'initiation d'un traitement par Xeplion en milieu hospitalier doit être mentionné, la nécessité de procéder à l'injection de deux doses de charge induisant des frais qui équivalent à deux jours de forfait hospitalier, ce qui peut, dans certains contextes, conduire au choix de l'instauration d'un autre antipsychotique dépôt en milieu hospitalier pour des raisons de budget.

ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE – AU-DELÀ DU MYTHE

J.-F. Mall, K. Ebbing et A. von Gunten

L'électroconvulsivothérapie (ECT), développée il y a près de 75 ans, est très mal vue du grand public et de nombreux médecins qui la considèrent avant tout comme une méthode brutale et coercitive.^{9,10} Il faut relever qu'une part importante de ce rejet est liée aux périodes sombres où elle a pu être utilisée, dans certains contextes politiques et dans certains pays, de manière totalement abusive et à des fins ne relevant pas de la thérapeutique. Actuellement, on n'y a recours que de manière très limitée en Suisse ro-

mande, dans des situations cliniques extrêmement graves et de non-réponse aux traitements habituels, indications dans lesquelles elle peut avoir un effet spectaculaire.

Il est important de relever que cette méthode thérapeutique s'est modifiée de manière drastique, qu'elle a fait l'objet de multiples études aussi bien cliniques que neuroscientifiques, et qu'il s'agit donc maintenant d'une méthode scientifique basée sur les preuves. Si le principe de base, qui consiste en l'application à la surface du crâne d'un stimulus électrique pour provoquer une crise d'épilepsie, reste inchangé, les modalités d'administration sont très éloignées de celles des débuts, puisqu'elle se déroule toujours sous anesthésie générale brève et curarisation afin d'éviter des complications liées aux convulsions qu'elle engendre. Les effets secondaires les plus fréquents sont la confusion (durant habituellement moins d'une heure), l'amnésie antérograde (rapidement résolutive) et l'amnésie rétrograde portant surtout sur les événements récents (régressive mais pouvant parfois persister partiellement). Ces risques sont toutefois considérablement diminués par certains développements techniques récents, comme l'abandon des ondes sinusoïdales en faveur de trains d'ondes pulsées brèves ou ultra-brèves, par la titration du seuil d'activité épileptogène qui définit l'énergie minimale pour un effet thérapeutique optimal efficace, mais aussi par le choix d'une stimulation unilatérale de l'hémisphère non dominant. Celle-ci vise à épargner les aires du langage, et constitue une alternative à la stimulation bi-temporale classique, qui reste cependant parfois plus efficace. L'ECT ne provoque aucune lésion du tissu cérébral et les complications graves sont extrêmement rares, le taux de mortalité se confondant avec celui de l'anesthésie générale. Le traitement consiste généralement en deux stimulations par semaine, la rémission étant souvent obtenue après six à douze séances. Des séances d'entretien espacées peuvent parfois être indiquées chez certains patients.^{9,11}

L'indication principale est l'épisode dépressif sévère résistant au traitement, mais l'ECT est également utilisée dans d'autres situations telles que les épisodes maniaques, les épisodes aigus de schizophrénie catatonique et le syndrome malin des neuroleptiques. L'ECT est particulièrement utile si les psychotropes sont inefficaces, d'emploi risqué du fait de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses, et son efficacité est marquée chez les personnes âgées et chez la femme enceinte. Il ne s'agit du reste pas uniquement d'un traitement de dernier recours, l'ECT étant indiquée en première intention quand le pronostic vital est engagé, comme en cas d'épisode dépressif majeur avec suicidalité aiguë très élevée ou d'arrêt d'alimentation, de catatonie, ou parfois en cas de demande de la part du patient. Il n'y a pas de contre-indication absolue ni de limite d'âge, les situations étant discutées entre l'anesthésiste et le psychiatre.^{9,11}

Les modes d'action suggérés par la recherche sont l'augmentation de la libération de dopamine, de sérotonine, et de GABA qui pourrait expliquer les propriétés paradoxalement anticonvulsivantes de l'ECT. D'autres effets portent sur la neurogenèse avec l'augmentation du BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*), sur les neuropeptides centraux



et sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.^{10,11} Récemment, des travaux d'imagerie fonctionnelle de type «resting state» chez les patients dépressifs ont montré qu'au travers d'une zone du cortex dorsal préfrontal médial appelé «nexus dorsal», trois réseaux (affectif, contrôle cognitif et réseau de «mode par défaut») avaient acquis une connectivité fonctionnelle accrue par rapport aux contrôles.¹² La réduction de cette hyperconnectivité locale et dysfonctionnelle pourrait du reste constituer une cible importante pour le traitement de la dépression.^{12,13} L'ECT semble agir sur cet excès de connectivité fonctionnelle, dans une région restreinte du cortex dorsolatéral préfrontal gauche qui inclut le nexus dorsal, qui pourrait expliquer à la fois l'efficacité de ce traitement, mais aussi ses effets secondaires.¹³

A la lumière des résultats de désormais nombreuses études cliniques et des connaissances qui s'accumulent pour expliquer le fonctionnement de cette méthode, il est important de chercher à s'extraire des débats idéologiques et de baser sur des données scientifiques et éthiques la réflexion nécessaire pour définir la place que l'ECT doit trouver dans notre arsenal thérapeutique. S'il est important de veiller à prévenir toute dérive, il serait en effet difficilement justifiable que des préjugés infondés privent les patients d'une méthode de soins répondant aux cri-

ères de la science et qui, dans certains cas, peut sauver des vies. ■

Adresses

Pr Philippe Conus
Drs Fabrice Herrera et Aleksandar Chanachev
Service de psychiatrie générale
Pr Chin Bin Eap
Centre des neurosciences psychiatriques
Drs Jean-Frédéric Mall et Karsten Ebbing
Pr Armin von Gunten
Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé
Département de psychiatrie
CHUV
Site de Cery, 1008 Prilly
philippe.conus@chuv.ch
fabrice.herrera@chuv.ch
aleksandar.chanachev@chuv.ch
chin.eap@chuv.ch
jean-frederic.mall@chuv.ch
karsten.ebbing@chuv.ch
armin.von-gunten@chuv.ch

Pr Jean-Nicolas Despland
Institut universitaire de psychothérapie
Service de psychiatrie générale
Département de psychiatrie
CHUV
Avenue de Recordon 40, 1004 Lausanne
jean-nicolas.despland@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Kupfer DJ, Franck E, Phillips ML. Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379:1045-55.
- 2 Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
- 3 Schramm E, van Calker D, Dykierok P, et al. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: Acute and long-term results. *Am J Psychiatry* 2007;164:768-77.
- 4 Ambresin G, de Coulon N, de Roten Y, Despland JN. Psychothérapie psychodynamique brève de la dépression pour patients hospitalisés. *Psychothérapies* 2009;29:75-84.
- 5 Lieberman JA, Stroup TS, Mc Evoy JP, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- 6 Dlugosz H, Nasrallah HA. Paliperidone: A new extended-release oral atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2307-13.
- 7 Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410-8.
- 8 Compendium suisse des médicaments, Documed SA, 2012.
- 9 Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy Part I: A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract* 2009;15:346-68.
- 10 Böker H. Zur Geschichte und zum aktuellen Stellenwert der Elektrokrampftherapie in der Depressionsbehandlung. Kantonal-Bernischen Hilfsvereins für psychisch Kranke, 2010.
- 11 Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007;357:1939-45.
- 12 Sheline YI, Pineda JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11020-5.
- 13 Perrin JS, Merz S, Bennett DM, et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5464-8.

* à lire
** à lire absolument