

G. Bondolfi

Dépression récurrente et prévention de la rechute

Un des principaux aspects cliniques de la dépression est son caractère récurrent. Après un premier épisode dépressif, plus d'un patient sur deux en fera un deuxième et le taux de rechute augmente ultérieurement après chaque décompensation. Le meilleur prédicteur du risque de rechute est d'ailleurs le nombre d'épisodes antérieurs.

Jusqu'à 80% des patients traités pour un épisode dépressif aigu présentent une réponse au traitement mais seuls 50% progressent vers une rémission et/ou une guérison complète. Par contre, environ 30% des sujets trai-

tés n'atteignent qu'une rémission partielle et la persistance de symptômes résiduels de la dépression augmente le risque de rechute.

Dans la prise en soins de la dépression en phase aiguë, les objectifs thérapeutiques doivent devenir plus exigeants et viser l'obtention d'une rémission complète ou l'élimination de tout symptôme. Par ailleurs, des stratégies pour la prévention des rechutes devraient être proposées systématiquement lors de la prise en soins d'un épisode dépressif, notamment chez les patients présentant des risques accrus de rechute.

Mots-clés :

- dépression
- symptômes résiduels
- rechute
- prévention

Recurrent depression and relapse prevention

One of the main clinical features of depression disorders is its recurrent course. After a first major depressive episode, more than 50% of patients will relapse. Moreover, the relapse rate increases after each episode and the best predictor of the relapse's risk is the number of previous episodes. Up to 80% of the patients who are treated for major depression will respond to treatment but only 50% will reach a complete remission or recovery. About 30% of the patients will have a partial remission and the persistence of depressive residual symptoms increases the risk of relapse. Therefore, the treatment of depressive episode should be oriented towards a complete remission or recovery. Moreover, prevention strategies should be systematically considered while treating a depressive episode, especially for patients with an increased risk of relapse.

Med Hyg 2002 ; 60 : 1721-6

En début de ce XXI^e siècle, la dépression constitue l'un des principaux problèmes de santé mentale et son importance, en termes de santé publique, ne fait qu'augmenter au fil des années. La dépression est à l'origine de plus d'un million de suicides déclarés par an et chaque année jusqu'à 340 millions de personnes en sont atteintes. L'Organisation mondiale de la santé considère qu'en 2020 la dépression sera l'affection qui, après les maladies cardiovasculaires, entraînera les plus gros coûts de santé (mesurés en termes de mortalité, morbidité, incapacité de travail et utilisation de soins médicaux).

Dans le traitement d'un état dépressif majeur, la réponse au traitement est définie comme une diminution \geq à 50% du score de la symptomatologie dépressive initiale, mesurée par des instruments psychométriques validés comme la *Montgomery & Asberg Depression Scale* (MADRS) ou l'échelle de Hamilton pour la dépression.

L'utilisation d'un antidépresseur ou d'une psychothérapie spécifique pour la dépression permet d'obtenir une réponse chez 50-70% des sujets traités. En cas de réponse partielle (diminution \geq 25% mais $<$ 50% du score initial) ou de non-réponse à un premier traitement, le taux de réponse peut être augmenté jusqu'à 80% grâce à diverses stratégies parmi lesquelles les plus utilisées et les mieux étudiées sont: le traitement combiné d'un antidépresseur avec une psychothérapie, surtout chez les patients avec un état dépressif sévère; l'augmentation de la posologie initiale afin de maximaliser l'effet de l'antidépresseur; l'adjonction au traitement antidépresseur de sels de lithium ou d'hormones thyroïdiennes, qui sont les deux stratégies d'augmentation les mieux documentées; le changement d'antidépresseur, le plus souvent en utilisant une molécule d'une classe pharmacologique différente par rapport à l'antidépresseur prescrit en première intention; et finalement l'adjonction d'un deuxième antidépresseur au traitement

antidépresseur en cours, le plus souvent d'une classe pharmacologique différente.

Nous avons donc aujourd'hui à disposition des approches pharmacologiques et psychothérapeutiques efficaces dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs aigus. Toutefois, la résolution favorable d'un épisode dépressif ne coïncide pas toujours avec la guérison définitive du trouble dépressif, notamment en ce qui concerne l'évolution future de cette affection.

La dépression récurrente

Un premier épisode dépressif peut être de courte durée et peut même se résoudre spontanément en six à neuf mois sans traitement spécifique. Pour une heureuse minorité de patients, une première dépression peut donc se résorber sans engendrer de séquelles et ne pas être suivie de rechutes. Toutefois, pour la majorité des personnes qui font l'expérience d'un premier épisode dépressif, le trouble deviendra une maladie récurrente tout au long de leur existence.

Le terme de *rechute* se réfère à la réapparition de symptômes qui remplissent l'ensemble des critères d'un épisode dépressif aigu, intervenant pendant la phase de rémission, donc avant la guérison. Généralement, une période de six à neuf mois de rémission est nécessaire pour considérer un patient comme guéri. La rechute, ainsi définie, est considérée comme la réactivation de l'épisode dépressif en cours, non entièrement résorbé pendant la période de rémission.

Par contre, le terme d'*état dépressif récurrent* ou de *récidive* est réservé à un état dépressif qui commence après que le sujet ait été considéré comme guéri, c'est-à-dire, après six à neuf mois de rémission suivant l'état dépressif précédent. Un état dépressif récurrent est donc conceptuellement considéré comme étant bel et bien un nouvel épisode dépressif distinct du précédent

et nécessitant un traitement spécifique.

Le risque de faire un nouvel épisode dépressif augmente progressivement après chaque décompensation: en quelque sorte, la rechute appelle la rechute. Le meilleur prédicteur du risque de rechute est d'ailleurs le nombre d'épisodes antérieurs. Ainsi, après une première décompensation, plus de 50% des personnes développeront un deuxième épisode dépressif. Après deux épisodes, le taux de rechute augmente à 70% et au-delà de trois épisodes, à 90%.

La répétition des épisodes dépressifs modifie également l'évolution de la maladie dépressive: en effet, à chaque épisode dépressif récurrent, 10% environ des sujets vont présenter une évolution chronique. Par conséquent, lors de chaque décompensation, le nombre total des sujets présentant une dépression chronique augmente.

On observe également que le délai de la récurrence se modifie avec la répétition des épisodes. En effet, après un premier épisode suivi d'une guérison, le délai moyen de rémission jusqu'à l'épisode suivant est de quatre ans et il se réduit à un an et demi chez les sujets ayant un nombre supérieur ou égal à trois épisodes préalables. L'évolution de la maladie tend donc à être caractérisée par de longs intervalles entre les premiers épisodes dépressifs, mais les périodes de rémission entre les épisodes deviennent de plus en plus courtes avec la répétition des décompensations.¹

Les décompensations survenant lors des premiers épisodes dépressifs sont davantage liées à des facteurs de stress aigus (deuils, séparations, pertes d'emploi, etc.) que celles survenant dans les épisodes ultérieurs. Dans le déclenchement d'une décompensation, le rôle des événements de vie stressants diminue progressivement après chaque épisode.

Cette succession d'épisodes dépressifs qui sont de plus en plus dissociés et indépendants des facteurs de stress externe, a été nommée par R. Post comme «l'hypothèse du kindling», en raison de certaines analogies avec le modèle du *kindling* mis en évidence en électrophysiologie animale.²

Rémission, guérison complète et symptômes résiduels

L'obtention d'une réponse aux traitements peut s'avérer insuffisante dans bien des cas et peut ne pas correspondre à un bien-être entièrement retrouvé. En effet, avec une réduction de 50% de la symptomatologie initiale, un patient peut être encore très symptomatique, surtout lorsqu'il présente un état dépressif d'intensité sévère, avec un score initial élevé.

Il est donc très important de considérer si les patients ayant répondu à un traitement continuent de progresser et évoluent vers une rémission clinique et/ou une guérison complète, cette

dernière correspondant à la disparition de tout symptôme dépressif.

Parmi 80% des patients répondant à un traitement, environ 50% évoluent vers une rémission complète (définie opérationnellement par un score sur l'échelle MADRS < 8 ou < 7 sur l'échelle de Hamilton pour la dépression).

Par contre, 30% des sujets traités, répondant au traitement, n'atteignent qu'une rémission partielle. Cette dernière est définie par un score se situant entre neuf et quatorze sur les échelles MADRS ou Hamilton pour la dépression et est donc caractérisée par la présence d'une symptomatologie dépressive subaiguë persistante et d'intensité variable. Les patients en rémission partielle sont également ceux qui présentent un important risque de rechute: leur taux de rechute est trois fois plus élevé comparativement aux sujets ayant atteint une rémission complète.³

Des données plus récentes indiquent que même parmi les sujets en rémission complète (score MADRS < 8 ou Hamilton < 7), ceux qui ne sont pas totalement asymptomatiques (guérison complète), évoluent moins favorablement en comparaison des sujets asymptomatiques. Les patients chez qui on relève la persistance de quelques symptômes dépressifs d'intensité subliminaire, développent un nombre de rechutes plus élevé, des rechutes d'intensité plus sévère et, finalement, un nombre d'épisodes chroniques (durée > deux ans) plus élevé comparativement aux sujets asymptomatiques.⁴

On voit donc, en considérant l'évolution à moyen ou long terme des patients traités pour un état dépressif, que l'obtention de la seule réponse (réduction $\geq 50\%$ de la symptomatologie initiale) est un objectif insuffisant. En effet, seuls les patients qui progressent vers une rémission et/ou une guérison complète, présentent les évolutions cliniques les plus satisfaisantes et le moins de récurrences. Par contre, la persistance de symptômes résiduels de la dépression, en dépit d'une amélioration clinique significative, joue un rôle défavorable dans le pronostic de l'évolution de la maladie dépressive.

Toutefois, bien que le terme de symptômes résiduels soit de plus en plus utilisé pour désigner l'ensemble des symptômes dépressifs mineurs décelables après un épisode dépressif aigu, cette entité clinique demeure mal caractérisée du point de vue psychopathologique. Cela est en grande partie lié au fait que l'appréciation clinique de ces symptômes se fait généralement en utilisant des échelles d'évaluation ayant été conçues pour mesurer les principaux symptômes dépressifs lors de la phase aiguë. Par définition, les symptômes subcliniques sont plus discrets que ceux qui interviennent pendant la phase aiguë d'un épisode dépressif. Par conséquent, l'instrument pour les évaluer devrait avoir la capacité de mesurer des petites modifications ou des changements proches du fonctionnement normal. Or, ce degré de sensibilité ne se retrouve pas dans

les échelles habituellement utilisées dans l'évaluation de la symptomatologie dépressive, telle que la MADRS ou le Hamilton.

Pour ces raisons, il nous a paru nécessaire d'élaborer une Echelle d'évaluation spécifique

Cocher un seul item	Faux	Un peu vrai	Moyennement vrai	Totalement vrai
1. Je me sens plus vulnérable au stress qu'avant				
2. J'ai plus de difficultés de mémoire qu'avant				
3. Entreprendre les choses me demande plus d'efforts qu'avant				
4. Je me sens plus vulnérable qu'avant				
5. Quelque chose s'est cassé en moi et ne s'est pas réparé				
6. J'ai besoin de mener une vie plus régulière qu'avant				
7. Après un effort, je récupère moins facilement qu'avant				
8. Je sens que mes muscles sont plus souvent crispés qu'avant				
9. J'ai plus souvent une sensation de vide à l'intérieur de moi qu'avant				
10. J'ai l'impression d'agir et bouger plus lentement qu'avant				
11. Je m'adapte moins facilement aux changements qu'avant				
12. Je me sens plus facilement angoissé qu'avant				
13. Je me lève plus difficilement le matin qu'avant				
14. Je me sens plus proche de mes proches qu'avant				
15. Lorsque je me sens triste, je me demande si c'est la dépression qui recommence				
16. Je ressens les émotions plus fortement qu'avant				
17. Je ressens moins facilement de la joie qu'avant				
18. Je suis moins attiré par les nouveautés qu'avant				
19. J'ai moins confiance en moi qu'avant				
20. J'ai moins envie de voir du monde qu'avant				
21. J'ai plus de difficultés à prendre des décisions qu'avant				
22. Je me sens plus facilement triste qu'avant				
23. Mon humeur est plus influencée par le temps qu'avant				
24. J'ai moins l'impression que ma vie a un sens qu'avant				
25. Je vois la société de façon plus négative qu'avant				

Vous avez présenté un état dépressif. Vous allez nettement mieux mais vous pourriez ne pas vous sentir complètement guéri.

Ce questionnaire évalue la présence actuelle (considérez les sept derniers jours) de symptômes résiduels de la dépression. Ces symptômes font que votre état n'est pas redevenu tout à fait comme avant de commencer à vous sentir déprimé.

Tableau 1. Echelle des symptômes résiduels de la dépression (ESRD). G. Bondolfi, G. Bertschy, C. Osiek, D. Marra.

des symptômes résiduels de la dépression (ESRD) (tableau 1). Plusieurs items de l'ESRD explorent des paramètres psychopathologiques qui sont le prolongement sous une forme atténuée, de symptômes déjà présents pendant la phase aiguë. D'autres items testent l'hypothèse que bien que l'humeur de ces patients soit améliorée, ils continuent à ressentir un sentiment diffus d'insécurité lorsqu'ils éprouvent des émotions transitoires de tristesse. En d'autres termes, ces patients montrent une difficulté persistante à décoder leurs émotions désagréables ou négatives et ils ont de la peine à attribuer un sens à leurs états internes. Un item qu'illustre cette difficulté résiduelle à décoder les états internes est par exemple: «Lorsque je me sens triste, je me demande si c'est la dépression qui recommence».

Il nous semble donc fondamental de reconnaître les patients à risque de rechute, ceci d'autant plus qu'aujourd'hui nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces, tant sur le plan pharmacologique que psychothérapeutique, pour prévenir les rechutes.

Afin d'évaluer si l'ESDR est un instrument d'évaluation clinique sensible pour détecter les patients qui, malgré une amélioration apparente au plan clinique, présentent un risque augmenté de rechute, nous conduisons au Département de psychiatrie de Genève, une étude chez des patients dépressifs suivis en ambulatoire. Les patients ayant souffert d'un état dépressif majeur et qui, suite à un traitement pharmacologique, atteignent une rémission complète (MADRS < 8), sont inclus dans l'étude. Une évaluation de leur symptomatologie résiduelle est alors effectuée en utilisant l'ESDR. Par la suite, ces mêmes patients sont suivis pendant un an.

Stratégies thérapeutiques dans la prévention de la rechute

Le traitement pharmacologique d'un état dépressif majeur peut être divisé en trois étapes: aiguë, de continuation et de maintien.

Dans la *phase aiguë*, le but poursuivi est la réduction maximale de l'intensité des symptômes et, dans la mesure du possible, l'obtention d'une rémission symptomatique complète.

La *phase de continuation* vise à prévenir la recrudescence de symptômes dépressifs de l'épisode qui vient d'être traité. La poursuite d'un traitement pharmacologique pendant une période de six à neuf mois (à compter du moment où la rémission symptomatique est atteinte) est généralement considérée comme nécessaire et ce délai correspond à la durée de la phase de continuation. Pendant cette phase, on poursuit l'administration de la même posologie d'antidépresseur qui s'est révélé être efficace dans la phase aiguë. La durée de cette phase est dictée par la durée de l'évolution présumée naturelle de l'épisode dépressif en cours. En principe donc,

la phase de continuation se termine lorsque l'état dépressif en cours est considéré comme étant terminé. A noter que dans cette phase, des fluctuations symptomatiques défavorables (*blips*) sont fréquentes; toutefois, elles ne devraient pas induire un changement du traitement en cours. En outre, la poursuite du traitement pendant la phase de continuation, peut conduire certains sujets qui avaient répondu seulement partiellement au traitement, à atteindre une rémission asymptomatique complète, sans adjonction de traitement psychothérapeutique.

La *phase du maintien* du traitement commence donc après six à neuf mois de poursuite du traitement de continuation. Les candidats pour un traitement de maintien sont les patients qui présentent un risque élevé de développer une nouvelle dépression à court terme, à savoir, les patients ayant déjà vécu au moins trois épisodes dépressifs; ceux ayant eu deux épisodes préalables et qui ont un facteur de risque associé (tel qu'une histoire familiale de dépression récurrente et/ou de troubles bipolaires, des épisodes antérieurs d'intensité sévère ou avec caractéristiques psychotiques ou encore une rémission incomplète entre les épisodes); enfin, les patients souffrant d'une dépression chronique. Le but du traitement de maintien est de prévenir la récurrence, c'est-à-dire la survenue d'un nouvel épisode dépressif distinct du précédent. La durée du traitement psychopharmacologique de maintien oscille entre trois ans et toute une vie. Généralement, la durée du traitement dépend de la sévérité du pronostic.

La poursuite de la pharmacothérapie pendant la phase de maintien est certainement l'approche prophylactique la plus utilisée mais aussi la mieux validée pour réduire le taux de récurrence après un état dépressif. Cependant, les traitements psychosociaux et psychothérapeutiques ont aussi leur place dans la prévention des rechutes.

La psychothérapie cognitive de la dépression, utilisée pendant la phase aiguë d'un état dépressif, peut produire des effets favorables non seulement sur la symptomatologie en cours, mais aussi sur la réduction des rechutes/récidives. Le potentiel prophylactique de cette approche psychothérapeutique est probablement

lié à l'acquisition de compétences ou stratégies spécifiques pendant la phase aiguë (auto-observation, restructuration cognitive, etc.) qui peuvent ensuite protéger le patient de nouvelles rechutes.

Le risque de rechute peut être également réduit lorsque la psychothérapie cognitive est introduite après la réponse à un traitement pharmacologique, pendant la phase de maintien.

Ces stratégies séquentielles qui, suite à une approche pharmacologique dans la phase aiguë de l'état dépressif, proposent une intervention psychothérapeutique débutant après la rémission, paraissent particulièrement indiquées pour les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de rechute comme un premier épisode dépressif tôt dans leur vie ou une rémission incomplète avec symptômes résiduels après la phase aiguë.^{5,6}

Parmi ces stratégies séquentielles, la psychothérapie cognitive basée sur le *mindfulness* est une nouvelle approche de traitement de groupe conçue expressément pour la prévention des rechutes et des récurrences dépressives. Ce traitement, qui intègre la pratique de techniques de méditation issues de la tradition *zen* et des éléments issus de la thérapie cognitive, est particulièrement efficace pour les sujets avec un nombre \geq trois épisodes dépressifs préalables qui sont également les patients ayant les plus grands risques de rechute.⁷ Au Département de psychiatrie de Genève, nous développons actuellement un programme de prévention de la rechute dépressive qui intègre cette prometteuse intervention prophylactique.

En conclusion, il paraît de plus en plus évident que dans la prise en soin de la dépression en phase aiguë, les objectifs thérapeutiques doivent devenir plus exigeants et viser l'obtention d'une rémission complète ou l'élimination de tout symptôme. Par ailleurs, des stratégies pour la prévention des rechutes devraient être proposées systématiquement lors de la prise en soins d'un épisode dépressif, notamment chez les patients présentant des risques accrus de rechute tels que la persistance de symptômes résiduels, une rémission clinique partielle ou plusieurs épisodes dépressifs préalables. ■

Bibliographie

- 1 Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 348-60.
- 2 Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999-1010.
- 3 ✚✚ Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, et al. Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1171-80.
- 4 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 694-700.
- 5 ✚✚ Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1443-5.
- 6 Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, et al. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: A randomized clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 381-8.
- 7 ✚✚ Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2001; 68: 615-23.

Adresse de l'auteur :

Dr Guido Bondolfi
 Consultation Jonction
 Département de psychiatrie
 Hôpitaux universitaires de
 Genève
 16-18, bd St-Georges
 1205 Genève
 guido.bondolfi@hcuge.ch