

Dépression résistante à un antidépresseur : ajouter un traitement comportemental cognitif ?

Question clinique

Chez les patients pris en charge en première ligne de soins qui présentent une dépression résistante à un antidépresseur, quelle est l'efficacité de l'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) aux soins habituels versus soins habituels seuls ?

Référence Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.

Analyse André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 469 patients âgés de 18 à 75 ans recrutés dans 73 centres de santé primaires anglais ou écossais via les dossiers médicaux informatisés (prescription répétée d'antidépresseurs) ou référence directe par le médecin de famille ; 72% de femmes, âge moyen de 49,6 ans, 28 % des participants avec critères **CIM-10** de dépression sévère, 80 % avec de précédents épisodes dépressifs, 70 % sous antidépresseurs > 12 mois
- critères d'inclusion : dépression résistante au traitement médicamenteux depuis ≥ 6 semaines, score de l'**inventaire de dépression de Beck (BDI)** ≥ 14 et critères de dépression de la CIM-10
- critères d'exclusion : patients avec troubles bipolaires, psychose, dépendance alcoolique ou à d'autres substances, incapables de compléter un questionnaire, femmes enceintes, patients bénéficiant déjà de TCC ou d'une autre psychothérapie ou de soins de deuxième ligne ou ayant bénéficié d'une TCC dans les 3 ans ou qui participaient à d'autres études expérimentales.

Protocole d'étude

- étude multicentrique, contrôlée, randomisée
- intervention : TCC + soins habituels (n = 234) versus soins habituels (n = 235)
- randomisation stratifiée par centre, minimisée selon : score BDI, présence ou non d'un conseiller dans le centre, traitement antérieur par antidépresseur, durée de l'épisode de dépression
- TCC = de 12 à 18 séances de TCC individuelle (50-60 minutes) ; 11 thérapeutes ont utilisé deux manuels de TCC pour le traitement de la dépression et ont reçu une formation spécifique pour l'étude ainsi qu'une supervision hebdomadaire avec des experts en TCC
- suivi après randomisation à 3 et 9 mois par téléphone, à 6 et 12 mois par contact direct.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : réponse à 6 mois = réduction d'au moins 50% des symptômes de dépression au score BDI
- critères de jugement secondaires : score BDI, rémission des symptômes (BDI < 10), mesure de la qualité de la vie (SF Health Survey 12), panique, mesure de la dépression (Patient Health Questionnaire PHQ-9) et anxiété (Generalised Anxiety Disorder assessment CAD-7) à 6 et 12 mois
- analyse en intention de traiter.

Contexte

La dépression est un problème important de santé publique. L'efficacité des antidépresseurs est limitée : une méta-analyse¹ incluant 187 études originales concernant les antidépresseurs de deuxième génération a montré une fréquence moyenne de réponse de 40 à 80% selon les études sur 6 à 24 semaines pour un trouble dépressif majeur, une dysthymie ou une dépression mineure. Une non réponse est qualifiée de résistance à l'antidépresseur. Il y a peu de preuves de l'efficacité d'autres traitements en cas de résistance à l'antidépresseur, par exemple pour des antipsychotiques^{2,3}. L'intérêt de l'ajout d'un traitement comportemental cognitif n'avait pas encore été montré (preuves insuffisantes pour conclure).

Résultats

- 422 patients suivis à 6 mois et 396 à 12 mois
- critère primaire : voir *tableau 1*
- critères secondaires :
 - ~ rémission à 6 mois : 28% versus 15% : OR de 2,30 (IC à 95% de 1,39 à 3,81; NST de 8 (IC à 95% de 5 à 20)
 - ~ rémission à 12 mois, 40% versus 18% : OR de 2,74 (IC à 95% de 1,82 à 4,13)
 - ~ autres critères : voir *tableau 2 sur le web*.

Tableau 1. Réponse au score BDI à 6 mois dans le groupe intervention et dans le groupe contrôle avec Odds Ratio ajusté (IC à 95%), valeur p et NST (IC à 95%).

Réponse au score BDI		Odds Ratio ajusté	valeur p	NST
groupe intervention	groupe contrôle			
95/206 (46%)	46/213 (22%)	3,26 (2,10 à 5,06)	< 0,001	4 (3 à 6)

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à l'absence, avant leur étude, de preuves issues de RCTs importantes montrant l'efficacité de l'ajout d'une TCC à un médicament antidépresseur comme étape suivante chez des patients dont la dépression ne répond pas à une pharmacothérapie. Ils concluent que leur étude apporte une preuve robuste que l'ajout d'une TCC aux soins courants incluant des antidépresseurs constitue un traitement efficace avec réduction des symptômes dépressifs dans cette population.

Financement de l'étude National Institute for Health Research Health Technology Assessment qui n'est intervenu à aucun des stades de l'étude.

Conflits d'intérêt des auteurs 2 auteurs anciens présidents de la British Association for Behavioural and Cognitive Psychotherapies ; avec 1 autre auteur, ils sont auteurs ou co-auteurs de documents nationaux ou internationaux dans le domaine de la dépression, de l'autotraitement ou de la TCC ; pas de conflit déclaré pour les autres auteurs.

Considérations sur la méthodologie

Malgré les difficultés pour mener une étude randomisée en psychothérapie, cette étude de grande envergure a été bien préparée, elle a été rigoureuse dans sa démarche, claire et détaillée dans sa présentation. Les auteurs ont veillé à ce qu'elle se rapproche au mieux des conditions courantes d'un centre de santé de première ligne. Les différentes démarches du protocole ont été décrites avec précision et bien suivies. Pour atteindre une puissance de 90%, 472 patients devaient être inclus, ce qui n'a pas été le cas (difficultés de recrutement) ; la puissance est cependant de 87% ce qui reste correct. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter avec imputation multiple des résultats manquants.

Malgré les mesures de stratification et de minimisation, il persiste plusieurs sources de biais : absence de double aveugle inévitable dans ce type de démarche, différences de départ entre les deux bras de l'étude (plus d'hommes, plus de patients avec un emploi, moins de patients sous antidépresseurs depuis plus d'un an dans le groupe intervention), nombre important d'abandons dans les deux bras de l'étude (plus souvent des hommes, des plus jeunes, des patients avec un niveau d'études inférieur, avec moins de support social ou un moins bon état physique ou psychologique), traitement parallèle à la TCC (médicaments ou référence à d'autres thérapeutes de première ou de deuxième ligne) qui ont pu « contaminer » les résultats. Le fait que plusieurs auteurs ont des liens forts avec le courant comportementaliste peut avoir été une source de biais significative.

L'outil d'évaluation, le BDI, est un questionnaire validé d'évaluation de la dépression. Son point fort est qu'il est centré sur le patient, mais ce type de questionnaire peut biaiser les réponses, par exemple lorsque le patient se sent redevable vis-à-vis du thérapeute qui l'a pris en charge et qui aura plutôt, dans ce cas, tendance à signaler une amélioration de son état.

Notons que les auteurs n'expliquent pas pourquoi ils ont choisi de mesurer le critère de jugement primaire à 6 mois et non à 12 mois, alors que le traitement de la dépression importe plus à long terme qu'à court terme.

Interprétation des résultats

Le critère de sélection des patients, une dépression résistante au traitement, les auteurs le reconnaissent, est un critère aux limites floues. La population de cette étude présente une anamnèse relativement lourde en récurrence de troubles dépressifs, traitement prolongé d'antidépresseurs faisant songer à des épisodes de longue durée, 43% avec une pathologie chronique concomitante, 75% avec un autre trouble psychiatrique diagnostiqué.

Plusieurs éléments limitent aussi la validité externe de l'étude. Le nombre important de critères d'exclusion (dont l'incapacité à remplir un questionnaire), le nombre important de refus de participer à l'étude (plus souvent des patients de niveau d'études inférieur). Un autre élément limitant la validité externe est l'encadrement important qui a sans doute renforcé la qualité des thérapies. La TCC est plus complexe, moins standardisée, moins reproductible que la prise d'un médicament. Les thérapeutes ayant pris part à l'étude ont été formés spécifiquement et nous pouvons nous poser la question de la disponibilité de thérapeutes cognitivo-comportementalistes de leur niveau dans la pratique courante.

Aucune précision n'est apportée au fait que 3 patients du groupe intervention sont décédés.

Relevons encore qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le pourcentage de patients toujours sous antidépresseurs après 6 et 12 mois.

Mise en perspective des résultats

Selon Clinical Evidence⁴, la thérapie cognitivo-comportementale est plus efficace que l'absence de traitement, pour améliorer les symptômes de l'adulte avec dépression (preuve de qualité modérée). Les auteurs ajoutent : « de larges études randomisées contrôlées sont nécessaires avec des populations plus représentatives dans différents sites cliniques, y compris les soins de première ligne ».

Le guide de pratique de SIGN⁵ concernant la dépression recommande aussi l'approche cognitivo-comportementale tout comme le guide de pratique de NICE⁶ pour la prise en charge de la dépression. Le guide de pratique de SIGN insiste sur le fait que les thérapeutes doivent avoir un bon niveau de formation, avec une formation continue et une supervision régulière. Il mentionne : « La thérapie cognitivo-comportementale est recommandée comme option pour les patients avec dépression » (recommandation A).

Conclusion de Minerva

Cette étude de bonne qualité, malgré certaines limites, apporte des arguments pour soutenir la thérapie cognitivo-comportementale (pratiquée dans certaines conditions de qualité) chez les patients avec dépression résistante au traitement médicamenteux.

Pour la pratique

Le guide de pratique sur la prise en charge non médicamenteuse de SIGN⁵ se base sur une synthèse méthodique de la TCC chez des adultes avec dépression majeure résistante à un traitement antidépresseur, synthèse ayant identifié deux études apportant des données interprétables dans ce domaine pour conclure que, bien qu'il existe un bénéfice pour la TCC (15-30 sessions) dans la dépression résistante au traitement, les preuves sont insuffisantes pour soutenir une recommandation dans ce groupe de patients.

Il faut se souvenir cependant que cette approche, avec l'accord du patient, peut être introduite plus tôt dans le décours de la maladie. Reste posée la question de l'accessibilité et du coût de la TCC en pratique courante.

Cette étude-ci, avec des thérapeutes spécifiquement formés et supervisés, montre l'intérêt de l'ajout aux soins habituels d'une thérapie cognitivo-comportementale en cas de dépression ne répondant pas aux antidépresseurs.

Références

1. Gartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
2. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
3. Wyckaert S. Dépression majeure : antipsychotique en ajout à un antidépresseur ? *MinervaF* 2010;9(10):120-1.
4. Price J, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clin Evid* (Online) Aug 15 2007 (based on April 2006 search).
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. January 2010.
6. National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. National Clinical Practice Guideline 90, 2010.