Prévention de la récidive dépressive : antidépresseur ou interventions psychologiques séquentielles ?

Référence
Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823

Analyse de
Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Des interventions psychologiques séquentielles basées sur la pleine conscience (appelée MBCT pour mindfulness-based cognitive therapy), délivrées lors de la réduction de l'antidépresseur, peuvent-elles prévenir la récidive dépressive de manière similaire au maintien de l'antidépresseur à posologie constante et à long terme ?

Contexte

La récidive d'un épisode d'état dépressif majeur est extrêmement fréquente : de l'ordre de 50% après un premier épisode, elle s'élève à 70% après un second et à 90% après un troisième (1). On parle d'embrasement (c'est l'hypothèse du kindling de RM. Post) pour décrire cette plus grande fragilité au fur et à mesure des épisodes, dont les facteurs déclenchants sont de plus en plus minimes (2). Pour limiter ce phénomène, on prescrit habituellement un traitement par antidépresseur au long cours. C'est aujourd'hui la stratégie de « prévention de la rechute » la plus courante (3).

Bien que la plupart du temps, les termes de « rechute » et de « récidive » sont employés indifféremment, un rappel de définition est intéressant. On différencie en effet (1) :

- la rechute comme étant la réapparition de symptômes qui remplissent l'ensemble des critères d'un épisode dépressif aigu, et ce lors de la phase de rémission, c'est-à-dire avant la guérison ; le terme de guérison est d'ailleurs assez flou, on l'évoque après six à neuf mois de rémission
- la récidive (ou épisode récurrent) est désignée comme un authentique nouvel épisode, qui débute après que le sujet a été considéré comme guéri, c'est-à-dire, après six à neuf mois de rémission suivant l'état dépressif précédent.

Les auteurs semblent ici s'être intéressés à la récidive dépressive, bien que cela ne soit pas explicitement précisé (4).

Minerva a analysé plusieurs études de cette thématique. En 2017, on concluait, à propos d'une méta-analyse sur base des données individuelles des patients (dont la méthodologie est très proche et dont les 2 premiers auteurs sont également signataires de cette nouvelle étude), que « la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience est un traitement valable pour la prévention des rechutes dépressives chez les personnes qui ont guéri d'une dépression mais qui présentent un risque élevé de récidive » (5,6). De la même manière, en 2021, on montrait que « chez les patients présentant un risque accru de rechute de dépression, il n'y a pas de différence quant au risque de rechute entre la poursuite du traitement par antidépresseurs et l'arrêt ou la diminution progressive des médicaments en association avec une psychothérapie » (7,8). L'alternative étudiée ici consiste en des interventions psychologiques séquentielles de type MBCT ou PCT (thérapie basée sur la pleine conscience ou thérapie cognitive préventive) concomitantes ou secondaires à la réduction progressive de l'antidépresseur. L'intérêt de cette étude est d'analyser quels patients pourraient bénéficier de chacune de ces deux stratégies, notamment en tenant compte de facteurs possiblement associés au risque de récidive (4).

Résumé

Méthodologie
Méta-analyse des données individuelles des participants à des essais cliniques contrôlés randomisés comparant ces deux approches.

Sources consultées
- bases PubMed, Embase, PsycInfo, et Cochrane Library consultées le 23 janvier 2021.

Etudes sélectionnées et données recueillies
- quatre études ont été sélectionnées pour cette analyse, sur les 236 articles éligibles ; la majorité d'entre eux a été exclue pour des raisons de comparateurs ou d'intervention inadéquate (65), de population d'étude (49), de résultats (28) ou de design d'étude (20) inadaptés
- les auteurs ont recherché les études s'intéressant aux adultes de 18 à 65 ans, en rémission totale ou partielle après un épisode dépressif majeur, et comparant une intervention psychologique préventive durant la réduction progressive d'un antidépresseur au maintien de l'antidépresseur seul
- les données des participants (leurs caractéristiques) ont été recueillies sur la base d'une analyse de la littérature antérieure, et incluaient l'âge au moment de l'étude, l'âge au début de l'épisode dépressif, le statut relationnel, le nombre de sessions de thérapie prévues, le sexe, l'existence d'un trouble psychiatrique comorbide, le niveau d'éducation, le nombre de mois de rémission, et la présence de symptômes dépressifs résiduels mesurés d'après l'échelle de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS).

Mesure des résultats
- le critère principal de jugement principal était l'existence ou non d'une récidive après 15 mois, et son délai de survenue après la rémission totale ou partielle de l'épisode dépressif ; ce critère était déterminé d'après une évaluation clinique (interview basé sur les critères du DSM-IV) en aveugle par un assesseur ; la durée de 15 mois a été choisie car c'est la plus courte durée de suivi des participants parmi les 4 études (les 3 autres études avaient une durée de suivi de 18 ou 24 mois et seules les données des 15 premiers mois ont été intégrées) ; les patients pour lesquels l'existence d'une récidive ou non et son délai de survenue étaient inconnus ont été exclus de l'analyse primaire
- quand plus de 20% des données concernant ce critère de jugement étaient absents des études, une analyse de sensibilité était conduite, en suivant 2 scenarios, l'un favorisant le groupe interventionnel et l'autre le groupe contrôle.

Résultats
- au total les données individuelles de 714 participants (âge moyen 49,2 ans ; 522 femmes) ont été recueillies
- le modèle à effet aléatoire en 2 étapes n'a pas retrouvé de différence significative dans le délai de survenue d'une récidive dépressive entre l'intervention psychologique durant la décroissance de l'antidépresseur et le maintien de l'antidépresseur seul (HR de 0,86 avec IC à 95% de 0,60 à 1,23)
- un âge plus jeune à l'apparition de l'état dépressif majeur (HR de 0,98 avec IC à 95% de 0,97 à 0,99), une durée plus courte de la rémission (HR de 0,99 avec IC à 95% de 0,98 à 1,00) et des scores plus élevés de symptômes dépressifs résiduels en début d'étude (HR de 1,07 avec IC à 95% de 1,04 à 1,10) étaient associés à un risque global plus élevé de récidive dépressive.

Conclusion des auteurs
Les auteurs concluent que quels que soient les facteurs cliniques inclus dans les essais, des interventions psychologiques séquentielles pendant et/ou après la réduction progressive de

l'antidépresseur sont une stratégie efficace de prévention de la récidive dépressive en alternative à l'utilisation d'antidépresseur à long terme. Ils ajoutent que ces résultats devraient être utilisés pour éclairer la prise de décision partagée en pratique clinique.

Financement de l'étude et conflit d'intérêt des auteurs
Le financement a été en partie effectué par l'« Alliance for Public Health–Research Alliance Fund » de l'institut de recherche en santé publique d'Amsterdam ; l'auteur a reçu une subvention de cet organisme durant la recherche ; un autre des auteurs a reçu une subvention du National Institute of Mental Health durant l'étude ; les autres auteurs ont mentionné des liens sans rapport avec cette étude ou des contributions à titre gratuit.

Discussion

Considérations méthodologiques

Les bases de recherches utilisées et la méthodologie choisie sont adaptées à la question posée. Les auteurs ont suivi les recommandations PRISMA 2020. Quatre bases de données recommandées ont été consultées et ont été complétées sur base d'une référence pertinente, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été bien définis ainsi que les mots clefs de la recherche. Seul l'anglais était autorisé. Les études ont été sélectionnées par cinq chercheurs sur les titres des études et deux chercheurs indépendants sur les abstracts. Un troisième est intervenu en cas de désaccord.
Les RCT retenues a été déterminée en utilisant l'outil Cochrane « RoB 2», « Cochrane risk of bias tool for randomized trials version 2 ». Les auteurs ont retrouvé 4 études dont les données étaient exploitables : 2 en UK, 1 au Canada et 1 aux Pays-Bas. L'évaluations indépendantes des résultats minimise les risques de biais pour toutes les études. Les participants et le personnel qui ont réalisé l'intervention n'étaient pas masqués, ce qui entraînait un risque élevé de biais dans cette catégorie pour toutes les études. Des caractéristiques sociodémographiques et cliniques prédéterminées basées sur la littérature antérieure ont été recherchées. Les caractéristiques des participants ont été incluses si au moins 40% des données étaient disponibles dans au moins 3 études. Les auteurs ont inclus 10 caractéristiques sociodémographiques et cliniques prédéfinies : l'âge, l'âge au début de la dépression, l'état de la relation, le nombre de séances de thérapie suivies, le sexe, la présence d'un trouble psychiatrique comorbide, le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, le niveau d'instruction, les mois de rémission et des symptômes de dépression résiduelle mesurés avec la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Les tests d'hypothèses étaient bilatéraux. Etonnamment, les auteurs parlent dans leur discussion d'hypothèse de non-infériorité, mais il faut constater que le protocole n'a pas été construit sur ce modèle. A noter enfin que le dernier auteur cité ici est aussi auteur d'une des 4 études utilisées, la 2è en termes de poids dans la MA.

Evaluation des résultats de l'étude

Les résultats retrouvés ne montrent pas de différence dans les taux de récidive entre les patients traités par antidépresseurs seuls et ceux pour lesquels une décroissance progressive de l'antidépresseur assorti d'une psychothérapie par MBCT ou PCT étaient décidées. Ces nouvelles données confortent de nombreuses autres études antérieures, mais l'intérêt de cette analyse est l'intégration de facteurs possiblement associés à la récidive dépressive. C'est notamment le cas du nombre d'épisodes antérieurs et de l'importance des symptômes résiduels, deux facteurs définissant des patients à haut risque (9).
Plusieurs éléments peuvent néanmoins nuancer l'applicabilité des résultats. Premièrement, seules les données de 4 RCTs ont pu être exploitées. Une difficulté importante de cette étude est le manque de définition des termes 'rechute' et 'récidive'. Nous ne pouvons pas être certains que les études incluses ont défini ces termes de façon identique. Cela rend l'interprétation des résultats difficile.
Ensuite, plusieurs informations importantes n'ont pas été prises en compte. Le type de dépression dont souffrent les patients n'est pas renseigné. S'agit-il d'état dépressif majeur simple (EDM) ou y'a-t-il des dépressions mélancoliques ou psychotiques, dont on sait qu'elles sont des manifestations plus complexes ? Les critères sur lesquels se sont basés les auteurs pour déterminer qu'un EDM était guéri n'ont pas été précisés non plus (délai de rémission, diminution de plus de 50% du score à la HADRS ?). La question se pose d'autant plus pour :

- les patients ayant un score élevé à l'HADRS en baseline. Les données de l'étude demeurent floues ; on sait par exemple qu'elles étaient disponibles pour 660 patients, avec un score HADRS moyen de 4,5 (et un écart-type raisonnable de 4,1) mais dont l'éventail allait de 0 à 20. Cette notion est importante pour déterminer ce qui résulte d'une véritable récidive (EDM de novo) d'une rechute (EDM mal guéri) ou même d'un trait de personnalité marqué par la dépressivité (tempérament dysthymique, dépression double c'est-à-dire une dysthymie sans rémission sur laquelle se superposent un ou plusieurs EDM) (10).
- les données relatives au temps de l'étude manquent ; le temps moyen passé en rémission était de 17,5 mois (écart-type de 23,5) mais avec un éventail possible de 0 à 178. Comment parler de guérison, et donc de récidive, chez un patient dont le temps passé en rémission est de 0 mois ?

Le délai de 15 mois est bien argumenté par les auteurs mais ne correspond pas forcément au délai le plus à risque d'une récidive dépressive. D'ailleurs, dans son analyse de 2010 étudiant la même problématique (11,12), Minerva évoquait une RCT dans laquelle un plus grand délai sans rechute des patients suivants MBCT et soins usuels étaient retrouvés (versus soins usuels seuls). Cependant, après 14 mois, la fréquence de récidives était identique dans les 2 groupes (13). Encore une fois, le manque de précision des termes utilisés rend l'interprétation des résultats difficile. Relevons également qu'il n'y a pas de définition ni de données concernant la décroissance des antidépresseurs : cela permet encore moins de comparer symptômes de sevrage versus récidive. Par ailleurs, les auteurs notent que leur analyse n'a pas intégré d'échelle spécifique permettant de différencier les symptômes de sevrage de l'antidépresseur des symptômes d'une rechute. Cela pourrait donc conduire à une surestimation des rechutes dans le groupe des interventions psychologiques. C'est un problème récurrent dans les études appréciant la prévention de la rechute dépressive par les stratégies de diminution par pallier de l'antidépresseur. Récemment, une revue Cochrane concluait : « Nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives sur les effets et la tolérance des approches étudiées à ce jour. L'effet réel et la tolérance sont susceptibles d'être sensiblement différents des données présentées en raison de l'évaluation de la rechute de la dépression qui est confondue avec les symptômes de sevrage » (14).
Notons enfin que la décision du patient entre la poursuite de l'antidépresseur ou une décroissance posologique associée à une prise en charge psychologique devrait être éclairée par, d'une part, le risque d'effet indésirable de l'antidépresseur et de survenue d'un sevrage à l'arrêt, et d'autre part, la nécessité d'une implication importante dans la psychothérapie (le programme MBCT nécessitant par exemple une dizaine de séance en groupe de 2 heures chacune).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique de Domus Medica traduit par la Société Scientifique de Médecine Générale (15) recommande la poursuite de l'antidépresseur au moins six mois après une réponse clinique satisfaisante, et jusqu'à deux ans chez les personnes présentant un risque accru de rechute. En France, la Haute Autorité de Santé (16) invite à poursuivre une durée totale du traitement antidépresseur entre 6 mois et 1 an après rémission. En revanche, les recommandations de 2017 ne favorisent pas la MBCT ou la PCT; aucune approche psychothérapeutique n'est mise en avant plus qu'une autre, et l'indication de prévention des récidives n'est pas spécifiquement identifiée. En Belgique, la question est davantage détaillée : le GPC (15) stipule : « laissez le patient choisir le traitement antidépresseur ou la psychothérapie (GRADE 1A). Si possible, faites appel à un thérapeute spécialisé en thérapie comportementale et cognitive (GRADE 1C). […] Si un patient atteint de dépression modérée à sévère est disposé à combiner le traitement d'entretien par antidépresseur à une psychothérapie, accordez la préférence à une approche combinée, surtout en cas de symptômes résiduels ou d'épisodes dépressifs récidivants (GRADE 1B). […] Il est utile de référer les patients ayant présenté au moins trois épisodes de dépression vers un spécialiste en thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (GRADE 1A). Chez les patients ayant présenté au moins cinq épisodes de dépression, envisagez une thérapie comportementale et cognitive de courte durée (GRADE 2B). »

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse de données individuelles de participants n'a pas retrouvé de différence significative dans le délai de survenue d'une récidive dépressive entre l'intervention psychologique durant la

décroissance de l'antidépresseur et le maintien de l'antidépresseur seul. Malgré les limites méthodologiques, cette étude, en accord avec les guides de pratique clinique belges, conforte les données invitant à laisser le choix au patient d'une prise en charge par antidépresseur seul au long court ou d'une décroissance posologique assortie d'une psychothérapie de type MBCT ou PCT.

Références

1. Bondolfi G., Dépression récurrente et prévention de la rechute, Rev Med Suisse 2002/2406;12:1721-6. URL: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2002/revue-medicale-suisse-2406/depression-recurrente-et-prevention-de-la-rechute
2. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry 1992;149:999-1010. DOI: 10.1176/ajp.149.8.999
3. Lubian K, Weich S, Stansfeld S, Bebbington P. Mental health treatment and services. In: McManus S, Bebbington P, Jenkins R, Brugha T, eds. Mental health and wellbeing in England: Adult Psychiatric Morbidity Survey 2014. NHS Digital, 2016.
4. Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823
5. Pieters G. Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience en prévention des rechutes dépressives ? Minerva Analyse 15/05/2017.
6. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. An individual patient data meta-analysis from randomized trials. JAMA Psychiatry 2016;73:565-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
7. Catthoor K, Que penser des interventions psychologiques comme alternative ou comme traitement d'appoint aux antidépresseurs pour prévenir la récidive de la dépression ? Minerva Analyse 18/12/2021.
8. Breedvelt JJ, Brouwer ME, Harrer M, et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2020:1-8. DOI: 10.1192/bjp.2020.198
9. Buckman JE, Underwood A, Clarke K, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a four-phase systematic review and meta-synthesis. Clin Psychol Rev 2018;64:13-38. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.07.005
10. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques, 4ème édition, chapitre 6, Troubles de l'humeur, pages 240 et 243.
11. Pieters G. Prévention d'une rechute de dépression par une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience ? MinervaF 2010;9(3):32-3.
12. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. J Consult Clin Psychol 2008;76:966-78. DOI: 10.1037/a0013786
13. Bondolfi G, Jermann F, der Linden MV, et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: replication and extension in the Swiss health care system. J Affect Disord 2010;122:224-31. DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.007
14. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2
15. Declercq T, Callens J, Cloetens H, De Lepeleire J, de Habraken H, van den Ameele H. Recommandation de Bonne Pratique de Domus Medica, traduite en français par la Société Scientifique de Médecine Générale. La dépression chez l'adulte. 2016. Mis à jour par le producteur : 25/02/2017.
16. HAS. Recommandations de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017.