**Combinaison séquentielle de pharmacothérapie et de psychothérapie dans le trouble dépressif majeur**

**Une revue systématique et méta-analyse**

**Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder**

**A Systematic Review and Meta-analysis**

JAMA Psychiatry November 25, 2020

**Introduction**

Le modèle séquentiel consiste en l'application consécutive de deux formes de traitement, la psychothérapie après la pharmacothérapie et la pharmacothérapie après la psychothérapie, et l'utilisation séquentielle de deux stratégies psychothérapeutiques ou pharmacologiques.

Le modèle séquentiel ne fait pas partie du domaine des stratégies de maintenance, qui ont pour objectif de prolonger les réponses obtenues par les thérapies, sans augmentation ou changement de stratégie en raison de l'absence de réponse après la première ligne de traitement.

Il s'agit d'une approche intensive en deux étapes qui découle de la prise de conscience qu'un traitement avec un outil spécifique (de pharmacothérapie ou de psychothérapie) n'entraînera probablement pas de solutions aux troubles affectifs des patients, à la fois en recherche et en pratique clinique.

La justification de cette approche est d’utiliser des stratégies psychothérapeutiques quand elles sont les plus susceptibles d’apporter une contribution unique et distincte au bien-être du patient et de parvenir à un rétablissement plus généralisé.

Les symptômes résiduels, étaient corrélés à de mauvais résultats à long terme. Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que ces symptômes à la fin du traitement peuvent évoluer pour devenir des symptômes prodromiques de rechute et que le traitement dirigé contre ces symptômes résiduels peut apporter des bénéfices à long terme. Des recherches ultérieures au cours des 2 dernières décennies ont confirmé l'importance de la symptomatologie résiduelle. La comorbidité peut également affecter négativement l'évolution longitudinale et l’issue du traitement.

L’administration de la psychothérapie après un cours réussi de pharmacothérapie a été analysée selon des méthodes méta-analytiques dans une analyse préliminaire en 2011 et dans une mise à jour ultérieure en 2016. Les deux études ont fourni un soutien à l'intégration séquentielle de la pharmacothérapie et de la psychothérapie selon les stades du trouble dépressif majeur (TDM) en tant que stratégie de traitement efficace pour prévenir les rechutes et les récidives.

Étant donné qu'un certain nombre d'essais cliniques randomisés (ECR) supplémentaires appliquant le modèle séquentiel ont été publiés après cette dernière revue systématique en 2016, les auteurs ont mené une méta-analyse actualisée pour examiner l'association de l'administration séquentielle de la psychothérapie après une réponse réussie à une pharmacothérapie avec un risque réduit de rechute et de récidive chez les patients adultes atteints de TDM.

**Méthodes**

Les méthodes utilisées remplissaient les éléments de rapport préférés pour les rapports de revues systématiques et méta-analyses (PRISMA).

Les articles publiés ont été identifiés à l'aide de recherches dans des bases de données électroniques. Des recherches ont été menées dans PubMed, PsycInfo, Web of Science et la Cochrane Library depuis la création de chaque base de données jusqu'en novembre 2019, en utilisant les mots-clés suivants: traitement séquentiel, médicaments et psychothérapie, traitement combiné, continuation ou entretien, rechute ou récidive et prévention, et dépression ou dépression majeure, en sélectionnant des adultes et des essais contrôlés randomisés comme limites supplémentaires. Les références provenant d'études et de revues pertinentes ont été vérifiées pour d'autres ECR non encore identifiés.

Les études qui n'étaient pas des ECR, ne contenaient pas de données originales, n'impliquaient pas principalement de psychothérapie ou dans lesquelles les taux de rechute ou de récidive n'étaient pas identifiés comme des résultats binaires ont été exclues. Les auteurs ont exclu aussi les études qui ont impliqués des patients au-dessous de 18 ans et au-delà de 65 ans, ou des patients ayant des comorbidités

 Enfin, les études jugées différentes des autres investigations sur la base des caractéristiques cliniques de l'intervention, telles que l'utilisation de la thérapie électro-convulsive en plus du traitement antidépresseur et de la psychothérapie par téléphone ou

**Résultats**

**Caractéristiques des études incluses**

Les stratégies de recherche initiales ont produit 93 articles susceptibles d'être inclus dans la méta-analyse. Parmi celles-ci, 17 études répondaient aux critères d'inclusion dans la méta-analyse. Cinq essais cliniques randomisés supplémentaires ont été inclus dans la présente méta-analyse par rapport à la méta-analyse de 2016.

Ces études ont rapporté des taux de rechute et/ou de récidive pour un total de 2283 participants. L'âge moyen des participants était de 45,9 (2,9) ans et 69,2% étaient des femmes. Ils ont été jugés comme totalement ou partiellement en rémission après une pharmacothérapie de phase aiguë, sur la base des entretiens cliniques. Toutes les études portaient sur la thérapie cognitivo-comportementale et ses modifications. Le traitement a été administré sous forme de groupe dans 12 études, tandis que des séances individuelles ont été utilisées dans 5 études.

Le traitement habituel impliquait des soins standards tels que généralement fournis par les organismes de référence, sans aucune restriction quant à l'utilisation de la pharmacothérapie. La prise en charge clinique consistait à surveiller l'administration des ATD, à examiner l'état clinique du patient et à fournir un soutien et des conseils en cas de besoin, alors que des ingrédients spécifiques du traitement étaient proscrits. La psychoéducation visait à améliorer la gestion clinique des soins psychiatriques et se concentrait principalement sur l'éducation et l'information, sans utiliser de techniques psychothérapeutiques spécifiques.

**Intégration séquentielle de la psychothérapie et de la pharmacothérapie**

L'intégration séquentielle de la psychothérapie (seule ou associée à l'ATD) a un avantage relatif dans la prévention des rechutes / récidives par rapport aux contrôles actifs et non actifs.

Les analyses de méta-régression n'ont indiqué aucun avantage de la poursuite du traitement pendant la psychothérapie par rapport à la diminution progressive et à l'arrêt du traitement.

Ils ont également testé la durée du traitement ainsi que la durée du suivi, et aucune association significative avec les taux de rechute / récidive n'a été trouvée parmi les études incluses.

**Utilisation séquentielle de la psychothérapie Pendant la poursuite d'ATD**

Les données ont montré une différence significative en faveur de l'administration de la psychothérapie pendant la poursuite de l'ATD dans la réduction des taux de rechute / récidive.

**Utilisation séquentielle de la psychothérapie après l'arrêt d'ADM**

L'analyse de sous-groupe a indiqué que les patients randomisés pour suivre une psychothérapie après l'arrêt de l'ATD n'étaient pas plus susceptibles de subir une rechute / récidive.

**Discussion**

La nature chronique et récurrente du TDM représente un défi clinique majeur. La prévention des rechutes et des récidives semble être une tâche cruciale pour un traitement réussi. Les directives cliniques ont tendance à recommander un traitement à long terme par les antidépresseurs (ATD) pour la prévention des rechutes et une psychothérapie supplémentaire pour les patients souffrant de dépression qui présentent un risque significatif de rechute, tels que ceux qui ont des épisodes dépressifs plus antérieurs ou qui ont encore des symptômes résiduels. Les résultats de cette revue systématique et de cette méta-analyse indiquent que l'administration séquentielle de psychothérapie après une réponse à une pharmacothérapie de phase aiguë, seule ou en association avec l'ATD, était associée à une réduction du risque de rechute et de récidive dans le TDM.

Cela étaye l'hypothèse selon laquelle la psychothérapie peut générer des compétences que les patients peuvent continuer à pratiquer après la fin du traitement pour réguler leurs propres états affectifs, réduisant à la fois les déclencheurs internes et externes de rechute ou de récidive. Un apprentissage comparable peut ne pas avoir lieu avec la pharmacothérapie seule.

L'application de l'intervention psychothérapeutique dans le modèle séquentiel écarte les stratégies de traitement traditionnelles de la dépression et présente certaines caractéristiques communes. Tout d'abord, elle est appliquée à la phase résiduelle du TDM selon une vue longitudinale du développement des troubles. Deuxièmement, la cible du travail psychothérapeutique n'est plus prédéterminée mais varie selon la nature, les caractéristiques et l'intensité des symptômes résiduels en fonction d'un plan de traitement individualisé.

Troisièmement, le niveau de rémission obtenu par une pharmacothérapie réussie de la phase aiguë pouvait être augmenté par un traitement psychothérapeutique ultérieur.

En effet, un rétablissement complet ne peut être atteint que par des interventions qui facilitent le progrès vers la restauration ou l'amélioration du bien-être psychologique. Toutes les études incluses impliquaient des variations de traitements cognitivo-comportementaux. Dans quelques cas, ils ont été intégrés à la thérapie de bien-être ou à certains ingrédients de la thérapie du bien-être.

Une stratégie séquentielle peut inclure le maintien de l’antidépresseur ou son arrêt. Ainsi, le modèle séquentiel offre une opportunité unique pour la réduction progressive et l'arrêt du médicament antidépresseur, avec l'avantage de donner des résultats durables tout en limitant l'exposition à l'ATD.

Les symptômes de sevrage sont fréquents avec tout type d’ATD, mais en particulier avec les inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine et les inhibiteurs du recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

L’administration séquentielle de la psychothérapie en phase résiduelle permet d’apporter un soutien psychologique au patient en cas d’apparition de symptômes de sevrage et de suivre régulièrement son état clinique au fil du temps. Les preuves suggèrent que l'arrêt de l'ATD peut être faisable lorsqu'un modèle de traitement séquentiel est utilisé.

Les étapes de mise en œuvre de l'approche séquentielle chez les patients souffrant de dépression récurrente consiste en une évaluation minutieuse du patient trois mois après le début d'ATD, avec une référence particulière aux symptômes résiduels. La décision de prolonger ou non la pharmacothérapie doit alors être prise. Une deuxième étape est l'administration d'un traitement cognitivo-comportemental, qui pourrait inclure une restructuration cognitive, une assignation de taches et / ou une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience. Si l'arrêt de l'ATD est choisi, la réduction progressive doit être effectuée au rythme le plus lent possible pour minimiser le risque de syndrome de sevrage.

 Dans la pratique clinique, il peut être nécessaire d'étendre la phase de réduction progressive et la performance de la psychothérapie au-delà du calendrier prévu dans les ECR. La psychothérapie peut être divisée en 2 parties: l'une concerne la symptomatologie résiduelle, l'autre concerne les stratégies psychothérapeutiques modulant le bien-être.

**Conclusion**

Les résultats de cette revue systématique et de cette méta-analyse indiquent que l'administration séquentielle de la psychothérapie après une réponse à une pharmacothérapie à la phase aiguë, seule ou en association avec l'ATD, était associée à une réduction du risque de rechute et de récidive du TDM. Le modèle séquentiel introduit un changement conceptuel dans la pratique clinique. Le but de l'approche séquentielle est d'ajouter des ingrédients thérapeutiques aussi longtemps que nécessaire. Les objectifs thérapeutiques dépendent de la réponse du patient au premier traitement. Il permet aux patients qui reçoivent déjà de l'ATD d'être randomisés vers des options thérapeutiques alternatives selon les stades de développement de la maladie dépressive et pas simplement selon une classification diagnostique transversale. Ainsi, l'intégration séquentielle de la psychothérapie après une administration réussie de l'ATD pendant la phase aiguë du TDM semble être une stratégie efficace qui donne des résultats durables dans la prévention des problèmes de rechute et de récidive.

**Dr Mina Ouhamou**

**Service de Psychiatrie**

 **CHU-Agadir**

**Avril 2021**