

13 Troubles de l'humeur et des affects



THÈMES

- Dimensions des troubles thymiques, telles que la polarité, la psychose, la chronicité, la récurrence, et comorbidités, en tant que modérateurs des résultats de la pharmacothérapie
- Preuves sur l'usage des antidépresseurs dans les troubles de l'adaptation
- Efficacité relative des antidépresseurs monoaminergiques dans les épisodes dépressifs caractérisés
- Interaction entre le dosage des médicaments, la durée, la chronicité de la maladie et la rapidité du début de l'effet pharmacodynamique
- Raisons plausibles de remplacer ou d'associer des médicaments pour les troubles thymiques après une première réponse inadéquate
- Preuves et stratégies de dosage des pharmacothérapies dans la dépression résistante au traitement
- Preuves sur le traitement des dépressions comorbides avec de l'anxiété et d'autres affections psychiatriques
- Pharmacothérapies fondées sur des preuves pour la prévention des rechutes de la dépression après ECT
- Critères cliniques pour le choix d'antidépresseurs, du lithium et de certains anticonvulsivants, APA ou autres produits psychotropes dans les différentes phases du trouble bipolaire

Le monde brise tout le monde et, par la suite, nombreux sont ceux qui sont forts aux endroits brisés.

Ernest Hemingway

Les jeunes lecteurs ignorent peut-être qu'avant le DSM-IV, les phénomènes que nous appelons aujourd'hui « troubles de l'humeur » (ou thymiques) étaient dénommés troubles *affectifs*, ce qui reflète une distinction fondamentale entre les troubles de l'humeur (l'expérience subjective de l'émotion) et de l'affect (l'expression comportementale objective de l'humeur). Les symptômes thymiques sont omniprésents dans presque tous les aspects de la psychopathologie, et ils sont essentiels à la fois pour la classification nosologique et pour l'identification des cibles des interventions pharmacothérapeutiques. Les troubles *affectifs* sont notamment caractérisés par des problèmes d'énergie, de cycle veille-sommeil, de pensée et de perception, de contrôle des impulsions, de cognition (p. ex. traitement de l'attention, résolution de problèmes), de motivation et d'excitation, et de comportement alimentaire.

Dans ce chapitre, nous présentons les informations relatives au traitement des troubles affectifs/de l'humeur/thymiques comme une vaste catégorie générale, les sous-distinctions (telles que la polarité) étant traitées en tant que descripteurs cliniques, plutôt que comme des maladies fondamentalement différentes. Cela peut gêner certains lecteurs. Pourtant, il existe d'innombrables façons

de découper la sphère thymique. L'[encadré 13.1](#) en résume au moins 20. On peut soutenir que chacune de ces dimensions pourrait constituer une maladie à part entière, au lieu de représenter (selon nous) des modérateurs distincts de l'issue du traitement. En outre, on pourrait classer les troubles thymiques en fonction de la réactivité aux médicaments (comme on classe certaines maladies infectieuses en fonction de leur réactivité ou de leur résistance aux antibiotiques) ou, peut-être un jour, en fonction de biomarqueurs (se souvient-on du test de freinage par la dexaméthasone?). Conformément à l'esprit de la psychopharmacologie *pratique*, et afin de favoriser une approche plus dimensionnelle que catégorielle du diagnostic et du traitement, nous nous concentrerons sur les dimensions des troubles thymiques plutôt que d'essayer d'aborder 20 catégories nosologiques distinctes.

Certains des termes utilisés dans l'[encadré 13.1](#) sont devenus obsolètes dans le langage moderne (p. ex. le DSM-5 regroupe le « trouble dysthymique » et la dépression caractérisée chronique sous le titre général de « troubles dépressifs persistants », et les termes « endogène » et « névrotique » ne sont plus reconnus). Néanmoins, de nombreux cliniciens s'appuient encore

Ah, le test de freination à la dexaméthasone (DST). Les jeunes, vous savez, on donnait à quelqu'un 1 mg de dexaméthasone le soir et on mesurait son taux de cortisol à 8 h du mat. La dexaméthasone doit freiner la libération de cortisol. On pensait autrefois que la non-freination indiquait une dépression endogène et une réponse aux antidépresseurs, car on s'imaginait que la dépression mettait les glandes surrénales en surrégime...

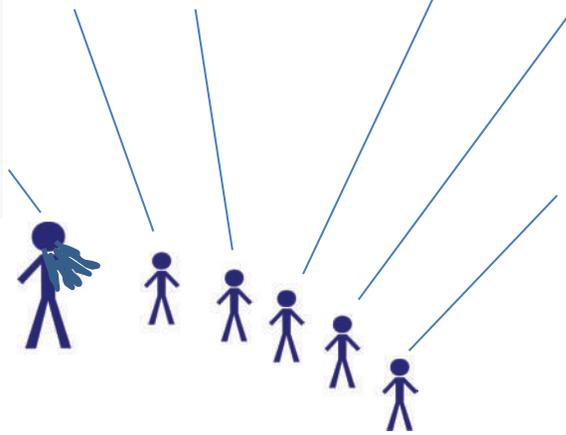
Wow, mon vieux, sérieux ?

Je pensais que DST (*daylight savings time*) signifiait l'heure d'été, comme pour les dépressions saisonnières.

Je pensais que le DST (*drive self-test*) était un autotest du disque dur de mon ordinateur portable.

Est-ce que je dois rédiger une demande de subvention ?

Non – le DST s'est avéré peu spécifique de la dépression – faible valeur prédictive positive.



Encadré 13.1

Dimensions des troubles thymiques

- Polarité (uni- vs bi-)
- Persistant (dysthymique/chronique)
- Fortement récurrent vs non récurrent
- Psychotique vs non psychotique (incluant : congruent à l'humeur vs non congruent)
- Endogène vs réactionnel (anciennement « névrotique »)
- Typique vs atypique
- Anxieux vs non anxieux
- Agité vs anergique
- Groupe de symptômes noradrénergiques
- Sévérité élevée vs faible
- Début précoce vs tardif
- Sujet âgé vs jeune adulte vs pédiatrique
- Saisonnier vs non saisonnier
- Résistant au traitement vs non résistant
- Avec comorbidité médicale
- Primaire vs secondaire à d'autres affections médicales ou à l'usage de substances psychoactives
- Grossesse ou post-partum
- Inflammatoire vs non inflammatoire

sur au moins certains des concepts qui sous-tendent ces éléments lorsqu'ils forment un tableau clinique et envisagent des choix médicamenteux. Comme nous l'avons vu [chapitre 5](#), la plupart des patients en situation réelle présentent diverses associations de caractéristiques telles que celles énumérées dans [l'encadré 13.1](#), ce qui génère un profil clinique unique pour chaque patient en tant que personne. Certains groupes de symptômes – tels que l'anhédonie, l'indécision et le ralentissement – peuvent revêtir une importance pronostique négative particulière, au-delà

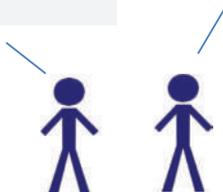
des modérateurs tels que la sévérité de base ([Uher et al., 2012](#)). Et même la polarité affective – considérée par certains comme une dichotomie sacrosainte dans les troubles thymiques – ne représente en réalité qu'un des nombreux facteurs modérateurs qui influencent l'évolution et l'issue. Classifier l'affection d'une personne en se fondant uniquement sur une caractéristique modératrice à l'exclusion des autres simplifie à l'excès la complexité des troubles thymiques et peut, involontairement, favoriser l'échec d'un traitement apparemment approprié.

A QUAND LA PHARMACOTHÉRAPIE EST-ELLE INDIQUÉE POUR LA DÉPRESSION ?

Le guide des pratiques de l'American Psychiatric Association pour le traitement du trouble dépressif caractérisé, 3^e édition (2010), stipule qu'«un médicament antidépresseur est recommandé comme choix de traitement initial pour les patients souffrant d'un trouble dépressif caractérisé léger à modéré et doit absolument être proposé à ceux souffrant d'un trouble dépressif caractérisé grave, à moins que l'ECT ne soit envisagée». Plus précisément, d'autres considérations pertinentes sont la *sévérité élevée*, les *caractéristiques mélancoliques*, la *suicidalité*, la *psychose*, l'*altération fonctionnelle* et la *chronicité*. Il est utile d'explorer les attitudes et les attentes du patient quant à ce que les médicaments peuvent ou ne peuvent pas faire, et d'évaluer les résultats d'une psychothérapie antérieure ou d'autres interventions (p. ex. exercice, lumbinothérapie, nutraceutiques). Il est aussi important de prévoir la probabilité d'une réponse aux médicaments : existe-t-il une raison a priori de penser qu'une personne ne bénéficiera pas d'un antidépresseur monoaminergique classique? Des antécédents de non-réponses complètes à de nombreux essais antérieurs d'antidépresseurs adéquats ne contre-indiquent certainement pas de nouveaux essais, mais exigent une réflexion approfondie, de peur que l'on ne continue à répéter la même chose en espérant des résultats différents (cf. p. ex. la probabilité toujours plus grande de rémission après de multiples essais itératifs d'antidépresseurs, illustrée dans l'[encadré 13.5](#)). Existe-t-il une comorbidité médicale, psychiatrique ou addictive non traitée qui nécessite une attention prioritaire? Ou bien un épisode dépressif présente-t-il des caractéristiques mixtes (maniaques ou hypomaniaques), qui pourraient être aggravées par les antidépresseurs traditionnels ([Frye et al., 2009](#))? La psychose n'a-t-elle pas été détectée? L'observance du traitement a-t-elle été médiocre?

La TSH de mon patient déprimé est de 71 mU/L. Quel antidépresseur dois-je lui donner ?

Il s'agit de la lévothyroxine.



Examinez également la présence éventuelle d'une autre affection psychiatrique pour laquelle la «dépression» peut être la plainte principale, mais pour laquelle les critères syndromiques d'un EDC sont absents, et où les symptômes présentés pourraient imiter la dépression (p. ex. symptômes négatifs de la schizophrénie, abstinence ou sevrage de l'alcool ou d'une substance illicite, manie que le patient identifie à tort comme une dépression, psychose franche [pour laquelle un antipsychotique est probablement un traitement plus essentiel qu'un antidépresseur] ou un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive pour lequel les critères syndromiques d'une dépression caractérisée ne sont pas remplis).

Les antidépresseurs sont-ils inappropriés pour les troubles de l'adaptation ?

Les cliniciens supposent généralement que les troubles de l'adaptation accompagnés d'une humeur dépressive (historiquement, dépressions «situationnelles») sont des phénomènes autolimités qui ne nécessitent pas de pharmacothérapie antidépressive ou n'en tirent pas de bénéfice prouvé. Parallèlement, certains experts pensent que les troubles de l'adaptation peuvent être des *formes frustes* qui confèrent un risque plus élevé de développement éventuel d'un syndrome dépressif complet. Il s'agit en fait d'une question très intéressante qui n'a été que peu étudiée et pour laquelle les données scientifiques sont limitées. Des essais préliminaires ouverts de petite taille ont examiné le deuil normal en l'absence d'EDC syndromique et suggéré un bénéfice possible du bupropion (150–300 mg/j pendant 8 semaines), montrant une amélioration des symptômes dépressifs (scores HAM-D) ainsi que de l'intensité du deuil ([Zisook et al., 2001](#)). Plus récemment, un ECR portant sur une psychothérapie structurée (*complicated grief treatment* [CGT]) associée au citalopram a permis d'améliorer de manière significative les symptômes dépressifs subseuil associés, plus que la CGT seule, mais le résultat global n'était pas meilleur avec CGT + citalopram qu'avec CGT seule ([Shear et al., 2016](#)). Les patients présentant une humeur dépressive dans le contexte d'un événement interpersonnel dévastateur ou d'un autre événement de vie défavorable, susceptible d'évoluer vers un EDC, doivent faire l'objet d'un dépistage des antécédents personnels et familiaux de trouble thymique, et être suivis quant à une aggravation clinique et à une éventuelle pharmacothérapie au cas où la psychothérapie et/ou le cours naturel du temps ne suffiraient pas à empêcher la progression.

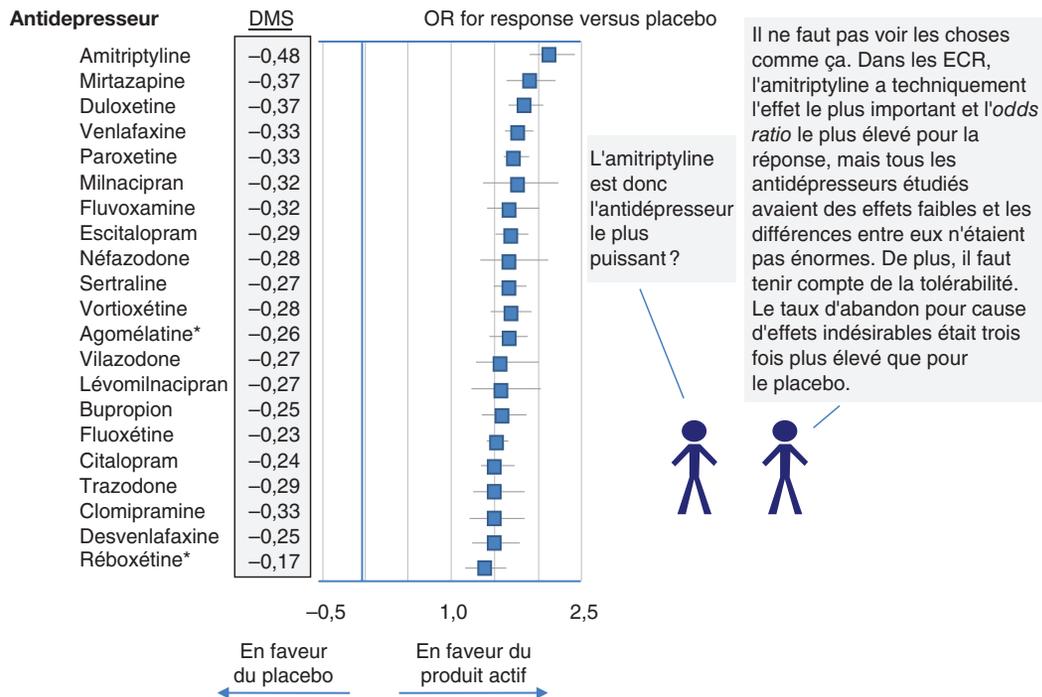
B ANTIDÉPRESSEURS MONOAMINERGIQUES

Les antidépresseurs sont parmi les médicaments les plus prescrits aux États-Unis, et un quart des personnes qui prennent un antidépresseur le font pendant au moins 10 ans. Selon les Centers for Disease Control, l'usage des antidépresseurs a augmenté de 65 % entre 1999 et 2014. Certains experts attribuent cette augmentation aux efforts de déstigmatisation ainsi qu'à une plus grande sensibilisation du public et au dépistage de la dépression. Dans le même temps, la dépression est souvent autant un symptôme à la recherche d'un diagnostic qu'un diagnostic unificateur en soi, et la forte augmentation de l'usage des antidépresseurs au cours des 2 dernières décennies ne reflète pas nécessairement un affinement du diagnostic ou une plus grande reconnaissance des nombreux problèmes psychiatriques, médicaux ou addictifs pour lesquels l'humeur dépressive peut n'être qu'une manifestation d'une affection plus complexe ou plus insidieuse.

C QUELS SONT LES ANTIDÉPRESSEURS LES PLUS EFFICACES ET LES MIEUX TOLÉRÉS ?

Cipriani et al. (2018) ont réalisé une méta-analyse de 21 antidépresseurs à travers 522 ECR impliquant 116477 sujets. Comme le montre le *forest plot* présenté figure 13.1, les antidépresseurs les plus efficaces dans le TDC en ce qui concerne la probabilité (*odds ratio*) de réponse (c.-à-d. ≥ 50 % d'amélioration par rapport à la sévérité initiale) étaient l'amitriptyline (OR = 2,13), la mirtazapine (OR = 1,89), la duloxétine (OR = 1,85) et la venlafaxine (OR = 1,85), tandis que les probabilités de réponse *les plus faibles* étaient celles de la trazodone (OR = 1,51), de la clomipramine ou de la desvenlafaxine (OR = 1,49 pour les deux) ou de la réboxétine (OR = 1,37). Toutefois, les intervalles de crédibilité (ICr) encadrant les OR individuels se chevauchaient largement, ce qui signifie que les probabilités réelles de réponse pour la plupart des

Figure 13.1 Efficacité relative d'un antidépresseur à l'autre. Un astérisque indique que le médicament n'est pas disponible aux États-Unis. D'après la méta-analyse de Cipriani et al. (2018)



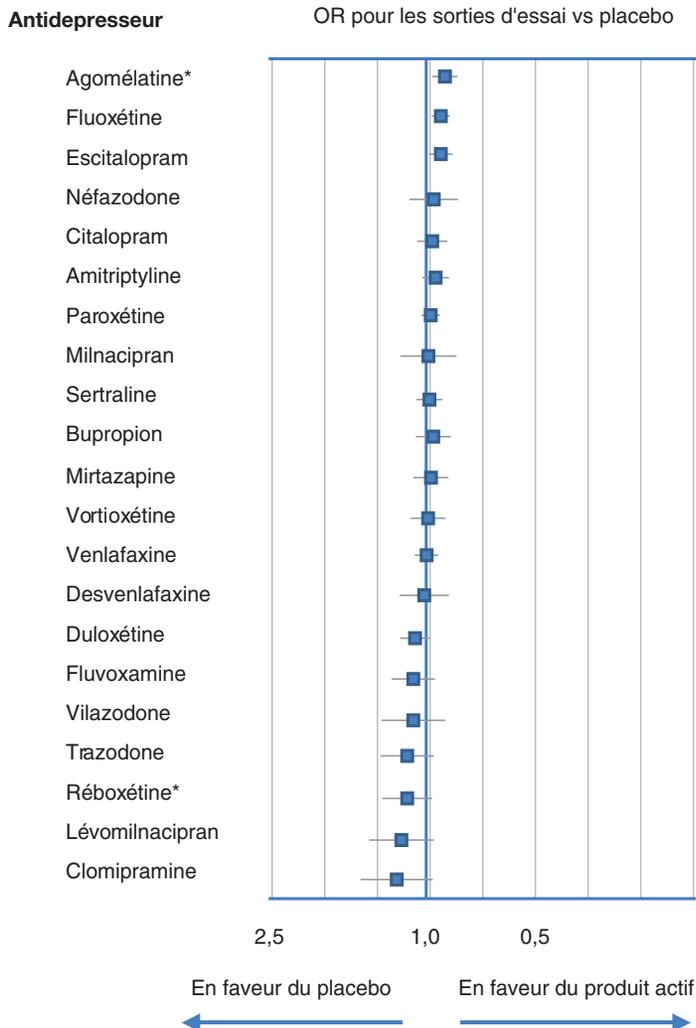
produits ne sont pas très différentes les unes des autres. La [figure 13.1](#) illustre également les tailles d'effet relatives (évaluées avec les DMS) pour chaque antidépresseur, qui correspondent étroitement aux OR de réponse. Noter que la DMS globale pour les antidépresseurs était modeste (0,30 (avec un ICr 95 % de 0,26–0,34, ce qui signifie que la variance n'est pas très importante) et, hormis l'amitriptyline, aucun antidépresseur n'avait une taille d'effet proche de la moyenne.

Comme le montre la [figure 13.2](#), l'acceptabilité des antidépresseurs (abandon toutes causes par rapport au placebo) était la meilleure avec l'agomélatine (OR = 0,84) et la fluoxétine (OR = 0,88) et la plus faible avec la clomipramine; pour tous les autres produits étudiés, les ICr

incluaient 1 (donc non significativement différents du placebo).

En ce qui concerne les abandons spécifiquement dus aux effets indésirables, les probabilités étaient *les plus favorables* avec l'agomélatine (OR = 1,21), la vortioxétine ou le milnacipran (OR = 1,64 pour les deux), la desvenlafaxine (OR = 1,66), l'escitalopram (OR = 1,72) et la fluoxétine (OR = 1,82); les probabilités les moins favorables étaient associées à la clomipramine (OR = 4,44), à l'amitriptyline (OR = 3,11), à la trazodone (OR = 3,07) et à la venlafaxine (OR = 2,95). Collectivement, lorsque la réponse, la rémission et l'amélioration des symptômes dépressifs ont été prises en compte dans les comparaisons directes d'antidépresseurs (plutôt qu'avec placebo), l'escitalopram,

Figure 13.2 Tolérabilité/sorties d'essai relatives entre les antidépresseurs. Un astérisque indique que le médicament n'est pas disponible aux États-Unis. D'après la méta-analyse de [Cipriani et al. \(2018\)](#)



la vortioxétine, l'amitriptyline et le bupropion sont apparus comme étant les plus bénéfiques, tandis que la réboxétine, la trazodone, la fluoxétine et le citalopram se sont classés parmi les moins satisfaisants.

D COMMENT CHOISIR PARMIS LES ANTIDÉPRESSEURS MONOAMINERGQUES POUR LA DÉPRESSION

Dans l'ensemble, les différences entre les antidépresseurs monoaminergiques sont nuancées et portent davantage sur leur tolérabilité relative que sur leur efficacité versus placebo. Certains disposent d'un plus grand nombre de preuves dans des populations distinctes parce qu'ils ont été étudiés dans ces groupes (p. ex. le bupropion dans la dépression saisonnière, la fluoxétine ou la sertraline dans la dépression bipolaire II) ou ont démontré leur utilité pour des comorbidités particulières (p. ex. les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline [IRN] pour la névralgie, le bupropion pour le sevrage tabagique, la fluoxétine pour la boulimie) ou une sous-composante de la dépression (p. ex. la vortioxétine pour le dysfonctionnement cognitif) ou une caractéristique connexe (p. ex. les agents sérotoninergiques pour l'anxiété). Certains se prêtent également plus à une synergie pharmacodynamique en association avec d'autres produits et sont donc souvent considérés comme des agents adjuvants (p. ex. le bupropion, la mirtazapine), malgré les données dont ils disposent seuls dans le TDC.

Les [tableaux 13.1 à 13.6](#) résumant l'information sur les caractéristiques cliniques qui pourraient aider à choisir parmi les antidépresseurs monoaminergiques, ainsi que les posologies habituelles et les stratégies pour optimiser la réponse.

Qu'est-ce que le bromhydrate de bupropion ?

Le bupropion a été initialement formulé en tant que sel de chlorhydrate. En 2008, il a été présenté sous forme de sel de bromure d'hydrogène (Aplenzin®) avec différents dosages (174, 348 et 522 mg). Les deux formulations, chlorhydrate et bromhydrate, sont des antidépresseurs efficaces qui exercent des effets comparables. Il n'existe pas de dosage pharmacoequivalent spécifique entre le bupropion HCl et le bupropion HBr. Il n'existe fondamentalement aucune différence pharmacodynamique connue entre les deux produits; le choix de l'un par rapport à l'autre n'est qu'une question de préférence personnelle du prescripteur.

E DOSAGE SUPRATHÉRAPEUTIQUE

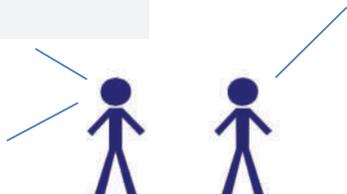
La légende veut qu'un psychiatre renommé ait un jour fait remarquer qu'un « psychopharmacologue » est quelqu'un qui utilise des doses de médicaments plus élevées que les autres cliniciens. La tradition veut que des doses supérieures à la normale soient indispensables pour venir à bout des formes réfractaires de dépression et d'autres problèmes psychiatriques. La question de savoir si cette idée est fondée sur des preuves reste très débattue. En particulier dans un contexte de surveillance du coût des traitements, un défi croissant consiste à déterminer les effets de l'augmentation de la dose versus la durée du traitement sur les résultats.

Dans certaines études, l'augmentation de la posologie des antidépresseurs au-delà de la dose thérapeutique minimale pour le TDC ne s'est pas révélée être un facteur de réactivité ultime au traitement. Une méta-analyse de 7 ECR portant sur le TDC aigu et impliquant 1208 participants (randomisés pour recevoir de la fluoxétine, de la sertraline, de la paroxétine, de la duloxétine ou de la maprotiline) a révélé que l'augmentation de la dose n'était

Je travaille dans une unité d'hospitalisation de courte durée avec des patients sévèrement déprimés et je n'ai tout simplement pas le temps d'attendre qu'un « essai adéquat » d'antidépresseur soit effectué. Qu'y a-t-il de mal à augmenter les doses d'antidépresseurs dès le départ ?

Rien, si ce n'est que ce n'est pas du tout scientifique et probablement pas nécessaire. Il n'y a aucun moyen de faire passer le temps plus vite, et laisser suffisamment de temps est crucial et peut-être incontournable pour juger de l'effet d'un antidépresseur. Continue à lire.

Oui, d'accord, très bien, dis-moi juste à quelle vitesse je peux augmenter les doses de médicaments.



pas plus efficace que le maintien de la posologie standard pour réduire les symptômes dépressifs ($g = -0,04$, IC 95 % = $-0,20$ à $0,12$, $p = 0,63$), bien que l'abandon toutes causes ait été plus élevé chez les sujets ayant subi une augmentation de la dose que chez ceux ayant poursuivi la posologie standard (Dold et al., 2017). Une autre méta-analyse centrée sur les ISRS (incluant 40 ECR avec 10 039 participants) a mis en évidence une corrélation faible mais statistiquement significative entre la dose d'ISRS et l'efficacité, compensée par un plus grand nombre d'abandons dus à des intolérances (Jakubovski et al., 2016). Parmi les non-répondeurs à un ISRS correctement dosé, une autre méta-analyse a révélé que les augmentations posologiques ultérieures apportaient une amélioration supplémentaire négligeable des symptômes dépressifs (Rink et al., 2018).

Les courbes dose-réponse des antidépresseurs – du moins dans le cas des ISRS pour le TDC – s'aplatissent-elles vraiment beaucoup plus tôt qu'on ne le pense? La réponse peut varier en fonction de la méthodologie de l'étude. En utilisant des données au niveau des patients, Hieronymous et al. (2016) ont réalisé une «méga-analyse» post hoc de 11 essais d'ISRS à dose fixe parrainés par l'industrie (citalopram, sertraline, paroxétine), en comparant les doses supérieures versus inférieures à un seuil minimal efficace (citalopram 10–20 mg/j, sertraline 50 mg/j, paroxétine 10 mg/j), et en se concentrant uniquement sur l'item «humeur triste» (#1) de l'échelle de dépression de Hamilton en tant que mesure de résultat plus sensible. Ils ont identifié

des différences significatives entre les doses optimales et les doses faibles de citalopram (60 vs 20 mg : TE [taille d'effet] = $0,41$, $p = 0,003$), de sertraline (100 vs 50 mg : TE = $0,35$, $p = 0,004$) et de paroxétine (20 vs 10 mg : TE = $0,27$, $p = 0,005$).

Cependant, les doses suprathérapeutiques (p. ex. sertraline dosée à 400 mg/j) n'étaient pas plus efficaces au-delà des seuils susmentionnés pour une dose minimale efficace.

La question clé concernant le dosage suprathérapeutique des antidépresseurs pour le TDC est peut-être moins de savoir s'il faut aller au-delà d'une dose efficace minimale avant de changer de stratégie que de savoir *quand*, avec *quels* antidépresseurs et chez des patients avec *quels types de facteurs modérateurs*. Dans le TDC chronique, p. ex. le simple fait d'imposer une durée plus longue de traitement par la sertraline ou l'imipramine à dose identique (16 semaines après une phase initiale de traitement aiguë de 12 semaines) a permis de convertir 40 % des rémissions partielles en rémissions complètes – bien qu'en l'absence de bras placebo, il soit difficile de distinguer les effets du médicament de l'évolution naturelle de la maladie (Koran et al., 2001). Dans le même ordre d'idées, une méta-analyse de 9 études portant sur des antidépresseurs chez 3466 patients atteints de dépression caractérisée a révélé qu'environ 1 non-répondeur sur 5 à la semaine 4 manifesterait ensuite une réponse aux antidépresseurs aux semaines 5 à 8 (NNT = 11 après 4 semaines), et qu'environ 1 sur 10 ne commencera à répondre qu'après la semaine 9 (NNT = 17 après la semaine 8) (Henssler et al., 2018).

Alors, s'il y a une chance que des doses d'antidépresseurs plus élevées que d'habitude soient plus efficaces, pourquoi ne pas titrer aussi rapidement que possible jusqu'à la plus forte dose tolérable?

Tolérable est le mot clé. Si le bénéfice est plus important, ce n'est probablement pas énorme, mais l'intolérance qui entraîne l'abandon peut être énorme. Par ailleurs, certaines études montrent que l'augmentation de la dose au-dessus de la posologie standard n'est efficace qu'après 4 semaines, et pas avant (Ruhé et al., 2006a).

Le fait d'augmenter la température du four à 500 °C ne fait pas lever le gâteau plus rapidement.

Qu'en est-il de cette phrase du chapitre 1, « si l'amélioration n'est pas de 20 % au bout de 2 semaines », il faut augmenter la dose.

Nous parlons ici d'un dosage suprathérapeutique, et non d'une optimisation à l'intérieur de la fourchette de dosage habituelle. Donc, oui, comme mentionné au chapitre 1, s'il y a eu moins de 20 % d'amélioration au cours des 2 premières semaines, il faut continuer à optimiser la dose en fonction de la tolérance. Mais la question de savoir si des doses très élevées produisent ou non de meilleurs effets antidépresseurs que des doses plus faibles en règle générale est plus incertaine.

Certains antidépresseurs agissent sur différents récepteurs cibles uniquement à des doses plus élevées. Ainsi, la paroxétine présente une affinité de liaison moyenne en lien avec la dose pour le NAT à des concentrations sériques ≥ 100 ng/mL, ce qui correspond à une dose orale de ≥ 40 mg/j (Gilmor et al., 2002); la venlafaxine administrée à 75 mg/j agit principalement comme un ISRS, tandis que des doses ≥ 225 mg/j inhibent la recapture de la 5HT et de la NA (Debonnel et al., 2007). Il a été dit que la mirtazapine à fortes doses exerçait davantage d'effets noradrénergiques susceptibles de l'emporter sur la sédation provoquée par ses effets antihistaminiques mais, contrairement à la légende, les études scientifiques n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse d'une plus grande « activation » à des doses fortes versus faibles (Shuman et al., 2019).

La plupart des ECR existants n'ont pas spécifiquement randomisé à nouveau les non-répondeurs entre les schémas habituels et les schémas à dose suprathérapeutique, ce qui limite les preuves. Les éventuels effets de plafond quant aux doses « suprathérapeutiques » restent également très incertains et sujets à des preuves anecdotiques lorsque les modérateurs spécifiques au patient sont inconnus. Prenons l'exemple d'une petite série de prescription d'IMAO chez des patients atteints de TDC ne répondant pas à une moyenne de 8 antidépresseurs antérieurs, où des réponses complètes avec une tolérabilité adéquate ont été rapportées chez 5 des 7 patients recevant une dose très élevée de tranylcypromine (jusqu'à 170 mg/j; dose moyenne chez les répondeurs = 112 mg/j) (Amsterdam et Berwish, 1989). Il s'agit d'un sous-groupe de patients très réfractaires, pour lesquels un dosage exceptionnel comme celui-ci peut être justifié, mais cela reste une approche expérimentale.

Une enquête menée auprès des membres de l'American Society of Clinical Psychopharmacology a évalué les habitudes de prescription de doses élevées dans le traitement de la dépression; les résultats sont résumés dans le [tableau 13.7](#).

Encadré 13.2

Pourquoi les interventions de « niveau ultérieur » dans STAR*D ont-elles eu de si piètres résultats ?

L'étude multisite STAR*D, parrainée par le NIMH, visait à déterminer les interventions les plus efficaces après une non-réponse à un ISRS (citalopram) dans le cas du TDC. Les probabilités de réponse et de rémission ont chuté de façon vertigineuse après les deux premières séries d'interventions. Bien que STAR*D ait montré qu'aucune étape ultérieure particulière n'apportait d'avantages substantiels, les taux de réussite remarquablement bas observés avec plusieurs interventions de 3^e et 4^e niveaux de type « big gun »

F CHANGER OU ASSOCIER ?

La règle a longtemps favorisé la potentialisation en associant un médicament supplémentaire dans les réponses partielles et le changement de produit en cas de non-réponse, bien que dans l'ère post-STAR*D – où aucune stratégie de potentialisation ou de changement de médicament n'a produit un résultat supérieur à un autre – certains experts en sont venus à préférer le changement de médicament plutôt que la potentialisation après une réponse inadéquate, en partie pour minimiser la polypharmacie et les redondances des mécanismes d'action, ainsi que les effets indésirables additifs. D'autres auteurs soulignent qu'il n'existe pas de corpus de données permettant de soutenir la substitution versus la potentialisation en tant qu'« étape suivante » privilégiée, et qu'il n'a pas été démontré que les substitutions entre classes donnaient de meilleurs résultats que les substitutions au sein d'une même classe (Ruhé et al., 2006b).

Les antidépresseurs monoaminergiques à « large spectre » sont-ils plus efficaces que les médicaments à « spectre plus étroit » (tels que les ISRS)? Dans une méta-analyse exhaustive de 93 ECR portant sur 17 036 sujets, Papakostas et al. (2007) ont montré que « l'élargissement du spectre » d'un ISRS à un IRSN ne donnait qu'une maigre augmentation de 5,9 % de la probabilité d'obtenir une réponse. En d'autres termes, le passage à la venlafaxine après une non-réponse aux ISRS a donné un NNT modeste de 13 (IC 95 % = 9,1–25,0) (Ruhé et al., 2006a). Cependant, par rapport aux ISRS, les IRSN peuvent avoir un début d'action un peu plus rapide.

G STRATÉGIES DE POTENTIALISATION

Si le passage d'un antidépresseur monoaminergique simple à un double n'apporte qu'un bénéfice minime en cas de non-réponse à un ISRS, et si STAR*D ne met en évidence

étaient frappants – en particulier l'association de mirtazapine et de venlafaxine (taux de réponse = 13,7 %; McGrath et al., 2006a), l'adjonction de lithium (taux de réponse = 15,9 %; Nierenberg et al., 2006), et même la tranylcypromine (taux de réponse = 6,9 %; McGrath et al., 2006a). Certains observateurs soulignent que si le groupe de l'étude STAR*D était censé être représentatif des patients du monde réel, il était composé d'une cohorte particulièrement chronique et sévère (80 % des sujets souffraient de TDC chronique, la plu-

part avaient déjà eu ≥ 6 épisodes et présentaient de multiples comorbidités psychiatriques), ce qui a favorisé une faible réponse dès le départ. D'autres notent que certaines des interventions les plus « agressives » (comme la tranylcypromine) n'ont en fait pas été utilisées de manière très vigoureuse (la dose moyenne de tranylcypromine était seulement de 36,9 mg/j, et la dose moyenne de lithium n'était que de 859,9 mg/j). Lorsque les sujets déprimés persistants ont atteint les 3^e et 4^e niveaux d'intervention, les abandons de la cohorte initiale ont encore enrichi le groupe d'étude restant avec les personnes présentant les pronostics les

plus défavorables. Un tiers des personnes qui ont fini par répondre à un essai de traitement médicamenteux de 12 à 14 semaines dans le cadre de STAR*D ne l'ont fait qu'au bout de 6 semaines (ce qui montre une fois de plus que le temps est une variable incontournable dans l'issue du traitement). Si les observateurs peuvent continuer à débattre des questions de dosage et de durée, il n'en reste pas moins que les antidépresseurs monoaminergiques sont limités dans l'ampleur de leur effet et l'étendue de leur spectre dans les formes de dépression difficiles à traiter.

aucune stratégie privilégiée parmi les potentialisations des ISRS par le bupropion, la buspirone, le lithium ou la tri-iodothyronine, comment les cliniciens peuvent-ils tirer le meilleur parti des preuves disponibles pour gérer des associations thérapeutiques complexes (cf. chapitre 6)? Examinons les preuves, en commençant par la classe pharmacothérapeutique la plus couramment utilisée, les APA.

Les modérateurs peuvent-ils guider les prochaines étapes ?

Parmi les personnes ayant un TDC ne répondant pas à ≥ 1 antidépresseur, un âge > 65 ans et les *caractéristiques mixtes* ont prédit de meilleurs résultats en ajoutant l'aripiprazole plutôt qu'en passant au bupropion (cf. Zisook et al., 2019).

H ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Les APA constituent la stratégie de potentialisation la plus étudiée (et donc peut-être la plus populaire) après une réponse incomplète à un antidépresseur monoaminergique – un rôle accordé au lithium dans la « génération tricyclique et IMAO », et au bupropion (Zisook et al., 2006) dans la « génération ISRS et IRSN ». Leur base de données étendue signifie-t-elle qu'ils constituent un choix intrinsèquement *meilleur* que d'autres options adjuvantes possibles? Certainement pas; ils sont simplement mieux étudiés. Comment cela se fait-il? L'industrie pharmaceutique a été fortement incitée, sur le plan commercial, à étudier les APA en tant qu'antidépresseurs adjuvants viables, étant donné que nombre de ces produits étaient durablement protégés par des brevets depuis le milieu des années 1990. À cette époque, les options thérapeutiques adjuvantes non brevetées telles que le lithium, les tricycliques, le bupropion et autres n'offraient pour l'industrie aucune incitation commerciale à des études innovantes. Et en l'absence de mécanismes d'action fondamentalement

nouveaux (autres que les monoamines) pour traiter la dépression, les APA brevetés – pour le meilleur ou pour le pire – offraient la seule perspective commerciale pour l'industrie. Les résultats nous indiquent que de nombreux APA (mais pas tous) ajoutés à un antidépresseur monoaminergique peuvent améliorer les symptômes de la dépression après une réponse initiale incomplète.

Les méta-analyses montrent que les APA, lorsqu'ils sont ajoutés à un antidépresseur traditionnel, multiplient par 1,7 la probabilité de réponse (et par 2 la probabilité de rémission) par rapport à un placebo (Nelson et al. 2009). Toutefois, les preuves varient considérablement d'un APA à l'autre (tableau 13.8).



Astuce

Avec les ECR publiés sur le TDC, il convient d'être attentif à la mesure dans laquelle l'amélioration globale peut être expliquée par les effets sur les *symptômes thymiques fondamentaux* (p. ex. tristesse, anhédonie) par rapport aux symptômes physiques (agitation, insomnie ou perte d'appétit). Revoyez les différents items de l'échelle d'évaluation utilisée et demandez-vous si un APA adjuvant a apporté une amélioration dans l'un ou l'autre de ces domaines.

I QUELLE JUSTIFICATION POUR L'UTILISATION DES APA DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION ?

Bien que les mécanismes précis expliquant les effets de nombreux médicaments psychotropes restent spéculatifs, il existe des arguments et des hypothèses qui valent la peine d'être examinés. Les APG, bien qu'anxiolytiques, ont été associés à l'*induction* de la dépression. En revanche, dans le cas des APA en tant qu'antidépresseurs potentiels,

La durée de séjour de mon patient déprimé est limitée. Pourquoi ne pas associer des APA au traitement de tous les patients sévèrement déprimés afin d'augmenter leurs chances d'obtenir une réponse plus rapide ?

On n'a jamais démontré que la réponse sera plus rapide, mais simplement qu'après une réponse incomplète à un antidépresseur monoaminergique, les chances d'amélioration sont plus grandes avec une potentialisation par un APA. Et attention : tous les APA n'ont pas été étudiés à cette fin, et certains – comme la ziprasidone – se sont avérés ne pas être meilleurs que le placebo, alors ne fais pas de généralisations abusives.

En fait, ce n'est pas tout à fait vrai. Yargic et al. (2004) ont montré que la paroxétine associée à la quétiapine (jusqu'à 200 mg/j) dès le début du traitement permettait d'obtenir une meilleure réponse que la paroxétine seule chez les patients anxieux souffrant de TDC qui n'avaient pas déjà échoué avec la paroxétine seule. La quétiapine pourrait donc au moins accélérer la réponse à la paroxétine.

Oui, mais si l'on veut aller dans ce sens, il faut aussi citer l'étude de Garakani et al. (2008) montrant que la quétiapine ajoutée à la fluoxétine n'a pas raccourci le délai de réponse. Voilà pour la généralisabilité.



une première considération concerne leur blocage relatif des récepteurs $5HT_{2A}$ postsynaptiques – analogue aux effets antidépresseurs sérotoninergiques présumés de la mirtazapine ($K_i = 6,3-69$ nM) ou de la néfazodone ($K_i = 26$ nM). (Dans ce contexte, la pimavansérine et peut-être la lumatépérone (cf. chapitre 15) deviennent des antidépresseurs candidats particulièrement prometteurs, du moins en théorie.). L'encadré 13.3 résume les affinités de liaison $5HT_{2A}$ relatives des APA, qui sont notablement variables. La quétiapine, l'un des APA antidépresseurs les plus puissants, est l'un des plus faibles ligands de la $5HT_{2A}$ parmi les produits répertoriés. La clozapine – un médicament dont les effets antidépresseurs connus sont minimes, voire inexistantes – a un taux d'occupation $5HT_{2A}$ élevé (jusqu'à 94 %) ; en outre, même certains APG ont des affinités de liaison $5HT_{2A}$ relativement élevées (p. ex. loxapine $K_i = 6,6$ nM ; perphénazine $K_i = 5,6$ nM), du moins in vitro. Les autres cibles monoaminergiques ne sont que peu utiles en ce qui concerne les propriétés antidépressives des APA. Ainsi, de nombreux APA ont des K_i bien supérieures à 1 000 nM au niveau du transporteur de la sérotonine (SERT) (p. ex. olanzapine, lurasidone, aripiprazole, quétiapine) ou du transporteur de la noradrénaline (NAT) (p. ex. olanzapine, aripiprazole). La ziprasidone se lie avec une plus grande affinité que la plupart des autres APA au SERT ($K_i = 112$ nM) et au NAT ($K_i = 44$ nM), mais les ECR n'ont pas réussi à démontrer ses propriétés antidépressives (tableau 13.3).

Encadré 13.3

Affinités de liaison des APA pour les récepteurs $5HT_{2A}$

Produit	K_i (nM) $5HT_{2A}$	Action
Asénapine	0,06	Antagoniste
Ziprasidone	0,08–1,4	Antagoniste
Pimavansérine	0,087	Inconnue
Rispéridone	0,17	Agoniste inverse
Brexpiprazole	0,47	Antagoniste
Lumatépérone	0,54	Antagoniste
Palipéridone	1,1	Agoniste inverse/ antagoniste
Olanzapine	1,32–24,2	Agoniste inverse
Lurasidone	2,03	Antagoniste
Aripiprazole	3,4–35	Antagoniste
llopéridone	5,6	Antagoniste
Clozapine	9,15	Antagoniste
Cariprazine	18,8	Antagoniste
Quétiapine	96–101	Antagoniste

D'après Eison et Mullins, 1996