



Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires

1^{re} partie

Edith Holsboer-Trachsler^a, Josef Hättenschwiler^a, Johannes Beck^b, Serge Brand^b, Ulrich Michael Hemmeter^a, Martin Ekkehard Keck^a, Stefan Rennhard^a, Martin Hatzinger^b, Marco Merlo^c, Guido Bondolfi^a, Martin Preisig^a, Yvette Attinger Andreoli^c, Anouk Gehret^c, Daniel Bielinski^c, Erich Seifritz^a

Traitement aigu des épisodes dépressifs

Cette recommandation de traitement suit les lignes directrices internationales de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [1] et nationale S3 de la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [2]. Elle reprend les stratégies basées sur des preuves (l'ensemble des dernières connaissances scientifiques selon les critères de la médecine basée sur des preuves) du traitement aigu des épisodes dépressifs selon les critères de l'«International Classification of Diseases» (ICD-10, OMS 1992) et du «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV). Cette recommandation de traitement présuppose un diagnostic approfondi par un médecin, avec exclusion d'autres maladies psychiques et somatiques, et en tenant compte des facteurs déclenchant une dépression (par ex. médicaments, stress psychosocial, etc.). Les quatre éléments fondamentaux du traitement psychiatrique (accompagnement expectatif actif, traitements médicamenteux, psychothérapeutiques et combinés) doivent être exploités de manière appropriée pendant toute la durée du traitement et en tenant compte de facteurs cliniques tels que la gravité des symptômes, l'évolution de la maladie et la préférence du patient. Le plan de traitement est fait en fonction d'abord de la gravité de la dépression (fig. 1 ). Un accompagnement expectatif actif (watchful waiting) peut suffire pour des patients présentant des épisodes dépressifs légers. Mais l'amélioration de la symptomatologie doit se confirmer au cours des deux premières semaines. Les antidépresseurs ne doivent pas être utilisés de manière générale pour le premier traitement d'épisodes dépressifs légers mais uniquement après avoir soigneusement pesé le rapport bénéfice-risque. Cela tient compte notamment du souhait du patient, d'une réponse positive antérieure, de la persistance de symptômes après d'autres interventions et de l'anamnèse de dépressions modérées ou graves. Une psychothérapie adéquate doit être proposée pour le traitement de dépressions légères à modérées. Les antidépresseurs sont particulièrement indiqués dans les épisodes dépressifs modérés et graves. Un moment thérapeutique essentiel est la relation de confiance entre le patient et le soignant, raison pour laquelle toute pharmacothérapie doit être englobée dans une proposition adéquate de discussion. Le niveau d'évidence de chaque traitement est donné en paliers (level A à D) (tab. 1 ). Les critères méthodologiques déterminent l'évidence, c'est-à-dire que

l'évaluation de l'efficacité d'une intervention se base généralement sur des études cliniques randomisées (RCT). Il ne faut toutefois pas conclure de l'absence de RCT pour tel ou tel traitement qu'il n'est pas efficace. La théorie et la pratique psychiatriques reposent en Suisse sur une évaluation biopsychosociale dans le diagnostic et le traitement des troubles psychiques (c.f. programme de formation postgraduée et modèle de la SSPP). En complément de ces recommandations de traitement somatique basées sur des preuves sont rédigées et publiées des recommandations pour la psychothérapie de la dépression sous l'angle social (réseau social, capacité de travail, etc.) avec la SSPP comme éditrice.

^a Société suisse pour les troubles anxieux et de dépression (SSAD)

^b Société suisse de Psychiatrie Biologique (SSPB)

^c Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP)

1 Recommandations de traitement de la Société suisse pour les troubles anxieux et de dépression (SSAD), de la Société Suisse de Psychiatrie Biologique (SSPB), en collaboration avec la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP) et sur la base des lignes directrices de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2008) [1] et S3 /ligne directrice nationale du traitement «Unipolare Depression» de la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN 200) [2]. Disclaimer: Pour promouvoir la qualité des traitements psychiatriques et psychothérapeutiques, la SSPP élabore à l'intention de ses membres des recommandations dans le domaine thérapeutique et d'autres importantes questions d'ordre pratique. Ces

SGPP Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie

SSPP Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie

SSPP Società Svizzera di Psichiatria e Psicoterapia

PSY & YSD

recommandations reposent sur les connaissances scientifiques actuelles et des procédures éprouvées dans le domaine de la consultation. Dans des cas particuliers, d'autres types de traitement ou de procédures peuvent également atteindre le même objectif. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement réexaminée. La SSPP publie ses recom-

mandations avec le plus grand soin dans une forme susceptible de convenir à ses membres ainsi qu'à toute autre personne intéressée. Le fait de suivre ou non ces recommandations n'engage ni ne dégage le médecin de sa responsabilité.

2 La 2^e partie, «Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires», paraîtra dans le numéro 47 du 24.11.2010, que vous pouvez également consulter sous www.medicalforum.ch/fi/set_archiv.html.

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Aperçu des antidépresseurs

De très nombreuses substances sont à disposition pour la pharmacothérapie de la dépression, qui ne se distinguent pas beaucoup l'une de l'autre quant à leur effet antidépresseur (tab. 2 [↩](#)). Les différences se trouvent cependant dans leur profil neurochimique d'effets et d'effets indésirables [3]. Le but du traitement de tout épisode dépressif aigu est la rémission complète (fig. 2 [📺](#)). L'information du patient et de ses proches sur les options thérapeutiques disponibles, le délai d'action, les effets médicamenteux indésirables et leur atténuation sont absolument indispensables.

Pour le traitement aigu de graves troubles dépressifs (fig. 1) les antidépresseurs sont avec l'électroconvulsivothérapie le traitement le plus efficace et le mieux documenté. Des méta-analyses montrent qu'en l'espace de 4-8 semaines, la symptomatologie dépressive est plus efficacement atténuée par un traitement antidépresseur

que par l'administration d'un placebo (niveau A). En plus des antidépresseurs tricycliques classiques (ATC), nous avons actuellement des antidépresseurs de 2^e (miansérine, maprotiline, trazodone) et 3^e génération. Figurent parmi ces derniers les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) tels que citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline, de même que d'autres nouvelles substances ayant différents modes d'action: mirtazapine comme antidépresseur noradrénergique et spécifiquement sérotoninergique (NaSSA), duloxétine et venlafaxine comme inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (ISRSN), réboxétine comme inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline (ISRN), moclobémide comme inhibiteur réversible de la MAO-A (RIMA), bupropion comme inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline-dopamine (ISRND) et agomélatine, agoniste du récepteur de la mélatonine 1 et 2 et antagoniste de la 5-HT-2C (tab. 2). Le millepertuis est en outre disponible en Suisse pour le traitement des dépressions légères à modérées, mais pas des dépressions sévères.

Tolérance et efficacité

La tolérance des ISRS est généralement meilleure que celle des ATC, ce qui fait que les proportions d'interruptions de traitement par ISRS sont nettement plus basses (level A) [4]. Les ISRS ont en outre un profil de sécurité plus avantageux que les tri- et tétracycliques, moins d'effets indésirables anticholinergiques et n'ont pratiquement aucune toxicité cardiovasculaire (level A) [5]. Donc les ISRS et autres «nouveaux» antidépresseurs sont de première intention dans les dépressions légères à modérées, surtout pour les patients ayant des maladies cardiovasculaires concomitantes. Peuvent être recommandés pour le traitement d'une dépression grave tous les antidépresseurs qui sont listés dans le tableau 2 de même qu'une électroconvulsivothérapie (ECT) (niveau B) – si indiquée.

Le nombre d'effets indésirables varie entre les classes d'antidépresseurs et même entre les principes actifs (tab. 3 [↩](#)). En présence de maladies concomitantes somatiques, certaines substances ont la préférence en raison de leur profil d'effets indésirables. Les effets indésirables les

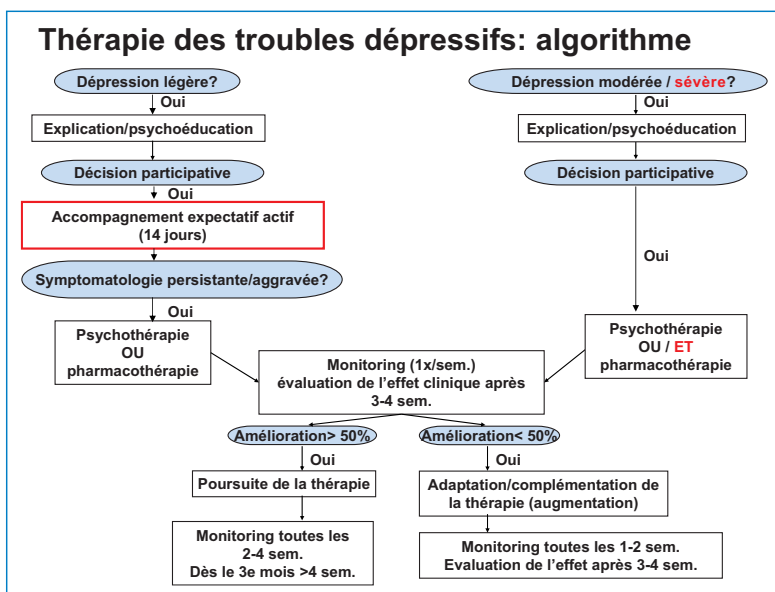


Figure 1

Cette recommandation de schéma thérapeutique se base sur les critères suivants: évidence et consensus; obligation éthique, importance clinique; applicabilité; préférence des patients et convertibilité (d'après [2]).

Tableau 1. Classification des recommandations basée sur des preuves. Chaque recommandation thérapeutique a été jugée en fonction de son niveau de preuve d'efficacité, de sécurité et d'applicabilité et classée en 4 niveaux d'évidence.

Niveau A	Bonne évidence basée sur études pour confirmer la recommandation. Au moins trois études de moyenne importance randomisées et contrôlées (en double aveugle) (randomised controlled trials RCT) ayant montré un avantage de l'intervention. Au moins une de ces trois études doit avoir été correctement effectuée et contrôlée contre placebo.
Niveau B	Evidence moyenne basée sur études. Efficacité dans au moins deux études de moyenne importance randomisées, en double aveugle (deux ou plus études comparatives versus d'autres substances ou une étude comparative contre une autre substance et une étude contrôlée versus placebo) ou dans une étude de moyenne importance randomisée et en double aveugle (contrôlée contre placebo ou contre une autre substance) et dans une ou plusieurs études prospectives de moyenne importance (avec au moins 10 participants), ouverte, naturaliste.
Niveau C	Faible évidence basée sur études. Ce niveau est atteint si une étude randomisée et en double aveugle contre une autre substance et une étude prospective ouverte/série de cas (avec au moins 10 participants) ou au moins deux études prospectives ouvertes/séries de cas (avec au moins 10 participants) montrent une efficacité.
Niveau D	Basée sur l'avis d'experts (auteurs et membres de la WFSBP-Task Force pour les troubles dépressifs unipolaires), soutenue par l'évidence d'au moins une étude prospective/série de cas (avec au moins 10 participants).
Aucun niveau d'évidence	Avis d'expert sur la méthode et les principes de traitement en général.

plus fréquents des ATC et des antidépresseurs tétracycliques sont: anticholinergiques/antimuscariniques, cardiovasculaires, antihistaminiques et neurologiques (tab. 3). Ils ne doivent donc pas être utilisés chez des patients souffrant de maladies cardiovasculaires, de troubles cognitifs, d'épi-

lepsie, ni en cas de délire. Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont: excitation, dysfonction sexuelle, problèmes gastro-intestinaux et neurologiques (tab. 3). Les ISRS sont contre-indiqués en association aux inhibiteurs irréversibles de la MAO en raison du risque de

Tableau 2. Antidépresseurs – mécanisme d'action et posologie standard.

Nom générique ^a (par ordre alphabétique)	Nom commercial CH	Classification structurelle traditionnelle	Classification selon mécanisme d'action neuro- chimique	Dose initiale ^b (mg/j)	Dose standard ^c (mg/j)	Concentration plasmatique ^d (marges thérapeutiques) [ng/ml]
Agomélatine	Valdoxan®		Agoniste MT	25	25–50	
Amineptine	n.z.			100	200–300	
Amitriptyline ^h	Saroten® Ret.	ATC		25–50	100–300	80–200 ^f
Amoxapine	n.z.	TétraCA		50	100–400	
Bupropion ⁱ	Wellbutrin XR®		IRND	150	150–450 ^g	
Citalopram ^h	Seropram®		ISRS	20	20–40 (60)	
Clomipramine ^{g, k}	Anafranil®	ATC		25–50	100–250	175–450 ^f
Désipramine	n.z.	ATC		25–50	100–300	100–300
Dibenzépine	Novéril TR®	ATC		120–180	240–720	
Doslépine	n.z.	ATC		75	75–150	
Dothiépine	n.z.	ATC		25–50	100–300	
Doxépinek	Sinquane®	ATC		25–50	100–300	
Duloxétine ^{l, m}	Cymbalta®		ISRN	30–60	60–120	
Escitalopram ^k	Cipralext®		ISRS	10	10–20	
Fluoxétine	Fluctine®		ISRS	20	20–60	
Fluvoxamine	Floxyfral®		ISRS	50	100–300	
Imipramine	Tofranil®	ATC		25–50	100–300	175–300 ^f
Isocarboxazide	n.z.			20	20–60	
Lofépramine	n.z.	ATC		70	140–210	
Maprotiline	Ludiomil®	TétraCA		25–50	150–225	
Miansérine	Tolvon®	TétraCA	§	30	60–120	
Milnacipran	n.z.		ISRN	50–100	100–200	
Mirtazapine	Remeron®		NASSAe	15	15–45	
Moclobémide	Aurorix®		RIMA	150	300–600	
Nortriptyline	Nortrilen®	ATC		25–50	75–200	70–170
Paroxétine ^{l, k, i}	Deroxat®		ISRS	20	20–40 (60)	
Phénelzinek	n.z.		IMAO	15	30–90	
Protriptyline	n.z.	ATC		10	20–60	
Réboxétine	Edronax®		IRNA	4–8	8–12	
Sertraline ^{l, k, i}	Zoloft®		ISRS	50	50–150	
Sétiptiline	n.z.	TétraCA		3	3–6	
Tianeptine	n.z.		#	12,5	25–37,5	
Tranylcypromine ^k	n.z.		IMAO	10	20–60	
Trazodone	Trittico®			50–100	200–600	
Trimipramine ^{h, k}	Surmontil®	ATC		25–50	100–300	
Venlafaxinel	Efexor®		ISRN	37,5–75	75–375	195–400 ^f
Viloxazine	n.z.			100	200–500	

* Les marges thérapeutiques recommandées comprennent la somme médicament plus ses métabolites actifs; § = inhibition de la recapture de noradrénaline plus blocage alpha-2 présynaptique; # = potentialisateur de la recapture de sérotonine (5-HT)

^a La disponibilité sur le marché varie considérablement d'un pays à l'autre.

^b Des doses initiales inférieures peuvent être nécessaires chez les personnes âgées (>60 ans) ou les patients souffrant de comorbidités physiques (surtout maladies cardiovasculaires).

^c Les posologies standard au Japon sont généralement inférieures.

^d Uniquement pour antidépresseurs ayant des marges thérapeutiques bien établies.

^e Antagoniste alpha-2.

^f Les marges thérapeutiques indiquées sont la somme du médicament et de son métabolite actif.

^g Après son admission européenne dose journalière maximale 300 mg.

Autre indication que la dépression (admise dans quelques pays) ou domaines d'utilisation fréquents:

^h Douleur chronique

ⁱ Désaccoutumance à la nicotine

^j Troubles obsessionnels (obsessive-compulsive disorder, OCD)

^k Troubles anxieux (troubles paniques, PTSD [post-traumatic stress disorder], phobie sociale)

^l Trouble anxieux généralisé

^m Douleur neuropathique diabétique et périphérique, incontinence de stress

n.z. = non admis en Suisse; IMAO = inhibition irréversible de la monoaminoxydase; agoniste MT = agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT1 et 2); IRNA = inhibition de la recapture de noradrénaline; NASSA = antidépresseur noradrénergique et spécifiquement sérotoninergique; IRND = inhibition de la recapture de noradrénaline et dopamine; RIMA = inhibition réversible de la monoaminoxydase A; ISRN = inhibition sélective de la recapture de sérotonine et noradrénaline; ISRS = inhibition sélective de la recapture de sérotonine; ATC = antidépresseurs tricycliques; TétraCA = antidépresseurs tétracycliques.

syndrome sérotoninergique, également possible lors de la prise simultanée de plusieurs substances sérotoninergiques.

Risque suicidaire

Le risque suicidaire doit être analysé au début et régulièrement pendant le traitement de patients dépressifs. Les facteurs de risque les plus importants sont les précédentes tentatives de suicide, les comportements suicidaires dans l'anamnèse familiale, abus de médicaments et l'absence de soutien social. Un traitement hospitalier est souvent indiqué en cas de risque suicidaire aigu, et une hospitalisation peut s'avérer nécessaire contre la volonté du patient. Les patients à risque d'auto-intoxication ne recevront qu'une réserve pour une semaine d'un antidépresseur à faible toxicité (tab. 3). Le patient doit toujours être suivi de très près, par ex. à l'aide de consultations hebdomadaires au cours des premières semaines d'un traitement par antidépresseurs.

Evaluation de l'efficacité du traitement

Pour pouvoir évaluer l'efficacité clinique d'une intervention, il faut s'intéresser à la réponse au traitement, et éventuellement avec des échelles d'évaluation spécifiques, par ex. le «Beck Depression Inventory» (BDI) [6]. Si la réponse après 2–4 semaines d'un traitement antidépresseur est insuffisante, il faut passer à d'autres stratégies d'optimisation thérapeutique (fig. 1).

Evaluation diagnostique, drug monitoring thérapeutique (TDM) et optimisation du traitement antidépresseur

Avant de changer de stratégie thérapeutique, il s'agit de confirmer le diagnostic et de tenir compte des éventuels facteurs pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration plasmatique des antidépresseurs. Ce sont notamment le type de métabolisation (rapide, ultra-rapide métaboliser), un traitement parallèle par inducteurs enzymatiques ou l'alimentation. Le TDM permet de connaître la concentration plasmatique d'un médicament et de vérifier la compliance

thérapeutique. Il faut être attentif à ne pas accuser à tort les patients de non-compliance, car les concentrations plasmatiques des antidépresseurs varient considérablement d'un patient à l'autre. Une optimisation du traitement peut souvent être obtenue par simple augmentation de la dose de l'antidépresseur (fig. 3 [6]).

Options thérapeutiques en cas de réponse partielle et de non-réponse

Quel que soit le choix initial de l'antidépresseur, au moins 30% des dépressions ne répondent pas suffisamment au traitement [7]. Différentes stratégies sont proposées pour les dépressions ne répondant pas suffisamment bien (fig. 3). Les plus importantes sont:

1. Changement pour un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique (par ex. ISRS pour un antidépresseur à double mécanisme d'action) ou de la même classe;
2. Association de deux antidépresseurs de classes différentes (par ex. ISRS et NaSSA);
3. Augmentation d'un antidépresseur par une autre substance (par ex. lithium ou antipsychotique atypique) dans le but d'augmenter l'effet antidépresseur;
4. Psychoéducation adaptée, soutiens psychothérapeutiques ou psychothérapie spécifique font partie des éléments de base de tout traitement et doivent également être contrôlés et éventuellement adaptés (voir plus loin).

Il n'y a actuellement pas d'unanimité sur la stratégie en cas de non-réponse, vu qu'aucune étude clinique randomisée et en double aveugle n'a encore pu donner une réponse suffisante à cette question. Sur l'augmentation par le lithium, par contre, il existe déjà des études cliniques contrôlées versus placebo dont les résultats sont bons.

Stratégie 1: passage à un antidépresseur d'une autre classe

Le passage d'un ISRS à un antidépresseur à double mécanisme d'action ou même à une substance noradrénergique/dopaminergique peut être efficace.

Lors du passage de ou à un inhibiteur irréversible de la MAO, il faut respecter un délai d'abstinence de deux semaines entre médicaments (et même de cinq semaines après l'arrêt de la fluoxétine) (niveau B). Les patients n'ayant pas répondu à un premier ISRS ont 40–70% de chances de répondre à un deuxième (niveau C).

Stratégie 2: association de deux antidépresseurs de classes différentes

Les données contrôlées en faveur de cette stratégie sont rares (niveau C). L'association d'antidépresseurs à un inhibiteur irréversible de la MAO ou au L-tryptophane doit être évitée en raison de complications potentiellement graves (syndrome sérotoninergique).

Stratégie 3: augmentation d'un antidépresseur

Par traitement d'augmentation il faut comprendre l'adjonction d'une seconde substance dans le but de poten-

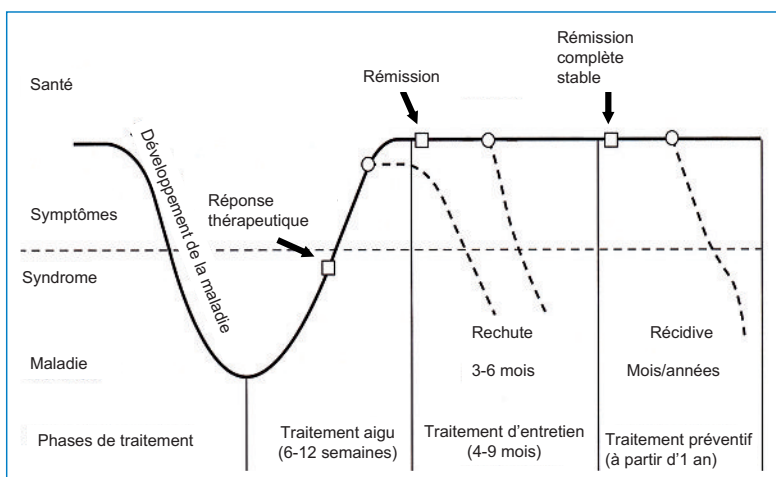


Figure 2
Schéma de l'évolution typique des troubles dépressifs et de leur traitement (d'après Kupfer [3]).

Tableau 3. Profils d'effets indésirables des antidépresseurs^a.

Nom générique (par ordre alphabétique)	Nom commercial CH	Anticholinergiques ^b	Nausées/gastro-intestinales	Sédation	Insomnie/excitation	Dysfonction sexuelle	Hypotension orthostatique	Prise pondérale	Effets indésirables spécifiques	Mortalité en cas de surdosage
Agomélatine	Valdoxan®	-	+	-	-	-	-	-		Minime
Amineptine	n.z.	-	+	-	++	+	+	+	Risque d'abus (effet amphétaminique)	Minime
Amisriptyline	Saroten®, Tryptizol®	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Amoxapine	n.z.	+++	-	+	++	+	+	+	Hyperprolactinémie	Élevée
Bupropion	Wellbutrin XR®	+	+	-	+	-	-	-	Peut abaisser le seuil épileptogène	Minime
Citalopram	Seropram®	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Clomipramine	Anafranil®	+++	+	+	+	++	++	++	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Moyenne
Désipramine	n.z.	+	-	-	++	+	+	+	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Dibenzépine	Novéril TR®	+	-	+	-	+	+	+	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Moyenne
Dosulépine	n.z.	++	-	++	-	+	++	++	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Doxépine	Sinquane®	+++	-	+++	-	++	-	-	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Duloxétine	Cymbalta®	-	++	-	++	+	-	-		Minime
Escitalopram	Cipralex®	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Fluoxétine	Fluoxetine®	+	++	+	+	+	+	+		Minime
Fluoxamine	Floxyfral®	+	+++	+	+	+	+	+		Minime
Imipramine	Tofranil®	++	-	+	++	+	++	++	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Isocarboxazide	n.z.	+	+	-	++	+	++	+	Crise hypertensive; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Élevée
Lofépramine	n.z.	+	-	+	++	+	+	+	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Minime
Maprotiline	Ludiomil®	++	-	++	-	+	++	++	Risque épileptique accru	Élevée
Miansérine	Tolvon®	+	-	++	-	-	+	+	Dyscrasie sanguine (rare)	Minime
Milnacipran	n.z.	-	++	+	++	++	-	-		Minime
Mirtazapine	Remeron®	-	-	++	-	-	+	++		Minime
Moclobémide	Aurorix®	+	+	-	+	-	-	-		Minime
Nortriptyline	Nortilen®	+	-	+	+	+	+	+	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Paroxétine	Derostat®	+	++	-	++	++	-	+	Inhibition du CYP2D6 ^d	Minime
Phénelzine	n.z.	+	+	+	++	++	+	+	Crise hypertensive; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Élevée
Propriptyline	n.z.	+++	-	+	++	+	++	+	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Minime
Réboxétine	Edronax®	-	+	-	++	+	++	-		Minime
Sertaline	Zoloft®	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Sétiptiline	n.z.	+	-	++	-	+	+	+		Moyenne
Tianeptine	n.z.	+	+	-	+	+	-	-	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Minime
Tranylcypromine	n.z.	-	+	-	++	+	++	-	Crise hypertensive; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Élevée
Trazodone	Tritico®	-	+	-	++	+	++	-	Priapisme (rare)	Minime
Trimipramine	Surmontil®	++	-	+++	-	++	++	++	Anomalies de l'ECG; peut abaisser le seuil épileptogène	Élevée
Venlafaxine	Efexor®	-	++	-	++	++	-	-	Hypertension	Minime
Viloxazine	n.z.	-	+	-	++	-	-	-		Minime

Importance des effets indésirables: +++ grande/forte, ++ moyenne, +minime/faible, - quasi nulle/nulle, n.z. = pas admis en Suisse.

^a Les profils d'effets indésirables des antidépresseurs ne sont pas complets et indiqués uniquement pour une première comparaison. Les détails sur les médicaments utilisés; les avertissements importants et les interactions doivent être consultés dans un manuel ou des revues; la littérature originale, la notice d'accompagnement, la Rote Liste (D) ou le Compendium Suisse des Médicaments.

^b Ils se rapportent à des symptômes habituellement provoqués par un blocage des récepteurs muscariniques, dont xérostomie, sudation, vision floue, constipation et rétention d'urine.

^c Troubles de la conduction.

^d Seuls les effets inhibiteurs sur les enzymes hépatiques du CYP450 cliniquement importants sont présentés.

^e Risque accru en association à des aliments riches en tyramine et aux sympathicomimétiques.

^f En association à des médicaments sérotoninergiques.

tialiser l'effet de la première et du même fait d'optimiser le traitement. L'augmentation avec le lithium est la stratégie la plus importante et la mieux documentée, elle est donc de première intention (niveau A) [8]. Une nouvelle intervention est l'augmentation par antipsychotiques atypiques [9]. Une étude contrôlée et en double aveugle pendant 8 semaines a montré un avantage significatif de l'association olanzapine et fluoxétine contre chacune de ces deux substances seules. Aux USA, l'aripiprazole a déjà été admis pour l'augmentation en cas de réponse insuffisante de dépressions unipolaires à un antidépresseur. L'efficacité des hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine T₃ (level B) et tétra-iodothyronine T₄ (level D) dans l'augmentation des ATC a pu être démontrée pour la T₃ dans quelques études prospectives et pour la T₄ dans des études ouvertes. En raison de leurs effets indésirables potentiels, elles ne doivent être administrées que par un psychiatre expérimenté ou en collaboration avec un interniste ou un généraliste.

Phytothérapeutiques

Des études contrôlées versus placebo ont montré l'efficacité antidépressive des extraits du millepertuis (*Hypericum perforatum*) dans le traitement à court terme de troubles dépressifs légers à modérés (niveau A) [10]. Les interactions potentielles avec d'autres médicaments doivent être connues. En Suisse, seule est admise la spécialité Deprivita® pour le diagnostic «dépression légère à modérée». Les autres extraits standardisés de millepertuis sont admis pour les troubles de l'humeur aspécifiques (pas de diagnostic ICD ni DSM).

Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT est indiquée dans les épisodes dépressifs graves avec symptômes psychotiques, dans ceux qui sont véritablement résistants à tout traitement ou dans des situations particulières, par ex. risque suicidaire élevé ou grossesse, qui imposent une amélioration rapide de la dépression. En général, un traitement d'entretien sous forme de psychopharmacothérapie ou d'ECT est nécessaire. Quelques centres seulement en Suisse proposent l'ECT comme option thérapeutique ambulatoire.

Photothérapie

Le trouble dépressif saisonnier (seasonal affective disorder [SAD]) est un sous-type particulier du trouble dépressif récidivant, se déclenchant sur un mode saisonnier. La dépression hivernale en est la forme la plus fréquente. Le traitement de choix du SAD est la photothérapie (niveau A). En l'absence de lampe thérapeutique, il est possible d'effectuer un traitement à la lumière naturelle sous forme de promenade matinale d'une heure. Les patients ayant des facteurs de risque doivent consulter un ophtalmologue avant un tel traitement. Les ISRS semblent être aussi efficaces que la photothérapie.

Autres traitements

Pour le traitement additionnel d'épisodes dépressifs, des options pharmacologiques et non pharmacologiques ont été examinées; antipsychotiques, tranquillisants/anxiolytiques, privation de sommeil et entraînement physique.

Antipsychotiques

L'épisode dépressif peut être associé à un délire et/ou à des hallucinations. Les patients ayant des symptômes psychotiques dans le cadre d'un trouble dépressif répondent nettement mieux à l'association d'un antidépresseur à un antipsychotique qu'à une monothérapie par chacune de ces substances (niveau A). Les nouveaux antipsychotiques atypiques doivent être préférés en raison de leur risque de symptômes moteurs extrapyramidaux plus faible qu'avec les antipsychotiques classiques.

Tranquillisants/anxiolytiques

L'intérêt d'un traitement par anxiolytiques doit être soigneusement mis en relation au risque potentiel de dépendance et à une tendance accrue aux chutes et accidents, très faible en pratique cependant. L'association des antidépresseurs et des anxiolytiques est particulièrement efficace en cas d'anxiété, d'excitation et d'insomnie. La durée du traitement par benzodiazépines ne devrait pas dépasser quatre semaines chez les dépressifs et l'indication à cette comédication doit constamment être revue.

Privation de sommeil

Une privation de sommeil partielle ou totale a un effet antidépresseur le jour même déjà chez quelque 60%

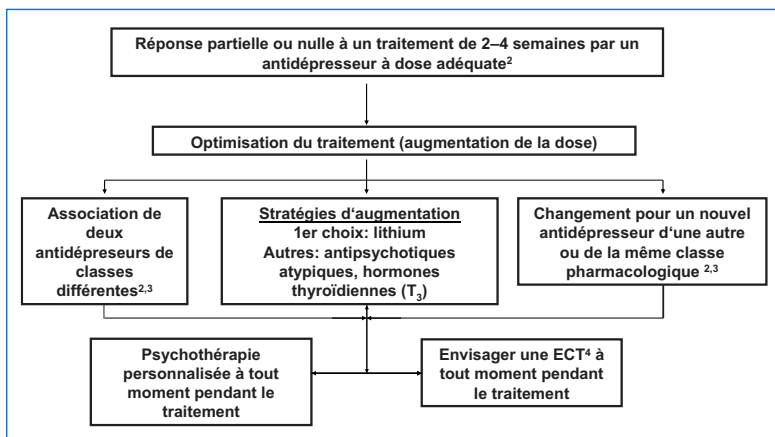


Figure 3

Options thérapeutiques d'un épisode dépressif en cas de réponse partielle ou nulle au traitement par un antidépresseur (adapté d'après [12]).

1 Réponse partielle (partial response): 26–49% de diminution de la gravité de la symptomatologie dépressive de base; pas de réponse: ≤25% de diminution de la gravité de la symptomatologie dépressive de base.

2 Voir tableau 2.

3 Prudence en association aux inhibiteurs irréversibles de la MAO (voir texte).

4 Pour les indications voir le texte.

des patients (niveau A). Mais ils présenteront pour la plupart une récurrence après une seule nuit de sommeil normal. L'effet antidépresseur peut être stabilisé par privation de sommeil à répétition (niveau B) ou par association de privation de sommeil, de photothérapie et/ou de pharmacothérapie antidépresseur.

Entraînement physique

Les études chez des jeunes gens en bonne santé ont montré que l'activité physique peut avoir un effet positif sur l'humeur [13]. Les analyses Cochrane montrent que le sport comme traitement dit d'augmentation peut être efficace mais ne peut remplacer un traitement antidépresseur [13].

Autres options

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux. L'efficacité aiguë de la rTMS dans la dépression unipolaire non psychotique est confirmée (niveau A). La rTMS peut être utilisée seule ou en association à un traitement antidépresseur. Avec le nombre de paramètres stimulants possibles (par ex. fréquence, puissance, localisation, durée), il est toutefois recommandé que seul un psychiatre ayant une bonne expérience de la rTMS l'effectue [12].

La stimulation du nerf vague (VNS) est une technique de stimulation cérébrale indirecte par le nerf vague gauche. Les données des études sur son efficacité sont cependant très hétérogènes.

Psychothérapie

L'association des antidépresseurs avec une psychothérapie est plus efficace que la pharmacothérapie seule [11]. La psychothérapie doit être envisagée dans les épisodes dépressifs légers à modérés. Elle est en outre recommandée en association aux antidépresseurs dans la dépression modérée à sévère ou en cas de réponse partielle à un traitement antidépresseur.

Il a été démontré pour les psychothérapies brèves qu'elles sont efficaces pendant la phase aiguë du traitement d'un épisode dépressif et peuvent prévenir une récurrence pendant la phase d'entretien. Les meilleures preuves sont actuellement données par la thérapie comportementale cognitive (TCC), la thérapie interpersonnelle et la psychothérapie basée sur le système d'analyse comportementale et cognitive (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy [CBASP]). La Société suisse de psychiatrie et psychothérapie reconnaît les méthodes psychothérapeutiques suivantes, scientifiquement fondées: thérapie à orientation psychanalytique, thérapie cognitive et comportementale, thérapie systémique (c.f. programme de formation postgraduée chap. 3.1.2.3.). Ces trois méthodes contribuent chacune à leur manière au traitement des dépressions. De nouvelles recommandations thérapeutiques dans le domaine de la psychothérapie sont en développement et seront publiées en collaboration avec la SSPP.

Traitement de situations particulières

Le traitement d'un épisode dépressif doit être adapté dans des situations particulières: dépressions associées à d'autres maladies psychiatriques (par ex. troubles anxieux, abus de substances), dépressions chez les personnes âgées, pathologies somatiques comme étiologie ou femmes enceintes et mères nourricières. Dans de telles situations il est recommandé de faire appel à un psychiatre ou à un spécialiste en la matière.

Dépression et comorbidités avec d'autres maladies psychiatriques

Troubles anxieux comorbides

Jusqu'à 30% des patients ayant une dépression unipolaire présentent en plus des troubles anxieux. Les ISRS et antidépresseurs à double mode d'action, mais aussi les ATC et inhibiteurs de la MAO peuvent être utilisés avec succès, de même que la TCC. Les anxiolytiques ne devraient être administrés qu'à court terme en présence d'états anxieux graves.

Abus de substances et dépendance comorbides

La prévalence de l'abus de substances est importante dans la dépression. Il est alors particulièrement important de traiter adéquatement ces deux problèmes. Une psychothérapie personnalisée peut s'avérer efficace.

Traitement de la dépression des personnes âgées

Les modifications physiologiques avec l'âge provoquent des changements dans le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments. L'efficacité et la tolérance des ISRS chez les patients âgés ont été examinées dans plusieurs études cliniques avec sertraline, paroxétine et fluoxétine (niveau A). Pour la prophylaxie des récurrences, il y a des preuves que les antidépresseurs, le citalopram surtout, et le lithium administré en plus d'un antidépresseur, sont efficaces (niveau B). Comme les patients âgés ont souvent tendance à l'hypotension orthostatique et sont vulnérables à d'autres effets indésirables cardiovasculaires et anticholinergiques, les ISRS et autres nouveaux antidépresseurs sont préférés aux ATC (niveau A).

Dépression réfractaire

Il n'y a aucune définition unanimement acceptée de la résistance au traitement. Elle est probable si le patient ne répond pas à au moins deux cycles de traitement par différentes classes d'antidépresseurs. En présence d'une telle situation, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste en psychiatrie et psychothérapie.

Traitement de la dépression pendant la grossesse et l'allaitement

Les troubles dépressifs pendant la grossesse sont un grand défi thérapeutique. Contrairement aux stabilisateurs de l'humeur que sont le lithium, la carbamazépine et l'acide valproïque, qui présentent tous un risque tératogène, les antidépresseurs (ATC, ISRS) semblent ne provoquer aucun risque de malformation d'organes.

Les ATC et ISRS ne présentent aucun risque de mort intra-utérine ni de problèmes obstétricaux. Le développement d'enfants dont les mères ont pris des ATC ou de la fluoxétine pendant leur grossesse n'est pas différent de celui des témoins. Quelques enfants dont les mères ont été traitées par antidépresseurs peu avant leur terme ont présenté des phénomènes de sevrage transitoires. Il n'y a actuellement que peu de données sur les nouveaux antidépresseurs. Les inhibiteurs irréversibles de la MAO sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque de crises hypertensives. Le traitement par antidépresseurs pendant la grossesse ne doit être entrepris qu'après avoir soigneusement pesé le risque d'exposition prénatale contre celui d'une récurrence dépressive chez la mère. Doivent être envisagés comme alternatives la psychothérapie, la photothérapie et l'ECT. De nombreuses femmes ont un risque accru de troubles affectifs après l'accouchement. Le syndrome dépressif postnatal, dont la durée est de 7–10 jours, également connu comme «postpartum blues», n'exige généralement aucune intervention médicamenteuse. La «dépression du postpartum» est un épisode dépressif se déclarant dans les quatre semaines suivant l'accouchement.

Allaitement: des études ont identifié des antidépresseurs pouvant être utilisés pendant l'allaitement (niveau C). Les substances les mieux étudiées chez les mères nourricières sont la paroxétine, la sertraline, la fluoxétine, la clomipramine et la nortriptyline. Leurs enfants doivent être suivis par un pédiatre.

Des recommandations de traitement de la dépression pendant la grossesse et l'allaitement sont en cours de rédaction et d'édition par la SSPP.

Actualisation des recommandations thérapeutiques

Ces recommandations sont actualisées conformément aux lignes directrices de la WFSBP et S3 de la DGPPN et publiées sur le site web de la SSAD (www.sgad.ch), de la SGBP (www.ssbp.ch) et de la SSPP (www.psychiatrie.ch).

Correspondance:

Dr Josef Hättenschwiler

Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ

Dufourstrasse 161

CH-8008 Zürich

jhaettenschwiler@zadz.ch

Références recommandées

- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie*. 2008;15:239–64. *Literaturverzeichnis: ppt-online.de*.
- S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009. <http://www.versorgungsleitlinien.de>.
- Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 27). In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg.). ISBN 978–540–20475–6. Heidelberg, Stuttgart, New York: Springer Verlag; 2008. p. 517–53.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen, 1. Teil /

Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires, 1ère partie

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie*. 2008;15:239–64. Literaturverzeichnis: ppt-online.de.
- 2 S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
- 3 Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 27). In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg.). ISBN 978–540–20475–6. Heidelberg, Stuttgart, New York: Springer Verlag; 2008. p. 517–53.
- 4 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). Evidence report on treatment of depression: newer pharmacotherapies. Washington, DC: San Antonio Evidence-Based Practice Center. 1999. No. 99–E014.
- 5 Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403(Suppl 2000):17–25.
- 6 Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- 7 Tranter R, O’Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:241–7.
- 8 Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: *Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide*. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (eds.). Abingdon: Informa Healthcare; 2006. p. 109–28.
- 9 Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975–81.
- 10 Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John’s wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000448.
- 11 Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1484–90.
- 12 Schlaepfer T, George MS, Mayberg H on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:2–18.
- 13 Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004366. DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub4.
- 14 Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psych*. 1991;52(Suppl):28–34.