

La pharmacothérapie de la dépression unipolaire

RICHARD VERREault

Clinique psychosomatique de Terrebonne

et

ARIEL STRAVVNSKI,

Université de Montréal et Hôpital Louis-H. Lafontaine

Cet article décrit de façon détaillée la pharmacothérapie de la dépression. Les principaux médicaments, le rationnel et les grands paramètres de leur utilisation ainsi que leur impact thérapeutique sont examinés.

Cet article présente l'essentiel de la pharmacothérapie de la dépression unipolaire, qui comprendra les principaux agents utilisés et leurs mécanismes d'action, leur mode de prescription, leur indication et leur efficacité reconnue.

Classification des antidépresseurs

On reconnaît classiquement les antidépresseurs tricycliques (ATC) ou tétracycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs dits de deuxième génération (Tableau 1).

Toute correspondance devra être adressée à Ariel Stravynski, Ph.D., Centre de recherche, Hôpital Louis-H. Lafontaine, 7401 Hochelaga, Montréal (Québec), Canada, H1N 3M5

LA PHARMACOTHÉRAPIE DE LA DÉPRESSION UNIPOLAIRE

TABLEAU 1. Les antidépresseurs

Nom générique	Nom commercial
A. Première génération	
1. Tricyclique	
Amitriptyline	Elavil
Clomipramine	Anafranil
Désipramine	Pertofrane: Norpramin
Doxépine	Sinequan
Imipramine	Tofranil
Nortriptyline	Aventyl
Protriptyline	Triptil
2. Tétracyclique	
Maprotiline	Ludiomil
B. Deuxième génération	
Amoxapine	Asendin
Trazodone	Desyrel
Fluoxétine	Prozac
C. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	
Phénelzine	Nordil
Nialamide	Niamid
Tranylcypromine	Parnate

Les ATC et les IMAO se distinguent à la fois par leur structure et par le mécanisme d'action pharmacologique proposé pour expliquer leurs actions thérapeutiques. Les antidépresseurs dits de deuxième génération sont ainsi nommés en raison de leur apparition plus tardive sur le marché et de leurs structures chimiques différentes.

Nous nous concentrerons sur les antidépresseurs tricycliques et ceux de deuxième génération car les IMAO ne sont pas utilisés fréquemment, partiellement à cause de leurs effets secondaires et de leur incompatibilité avec certains aliments.

Les mécanismes d'action des antidépresseurs

Les ATC bloquent le recaptage des neurotransmetteurs par les terminaisons synaptiques. Les IMAO bloquent l'inactivation enzymatique des neurotransmetteurs. Ces deux mécanismes d'action provoquent le même effet soit d'augmenter les concentrations de noradrénaline, de sérotonine ou de dopamine dans les récepteurs post-synaptiques. Ces observations sont à la base de l'hypothèse catécholaminergique qui stipule que la dépression résulte d'une déficience fonctionnelle de catécholamines dans les voies neuroanatomiques à la base de l'émission et l'hypothèse indolamine qui mise sur la déficience de la sérotonine (Coppen, 1967). Toutefois, bien que de nombreuses données expérimentales provenant de la recherche animale supportent ces hypothèses, une observation

clinique leur est incompatible. En effet, le blocage du recaptage suit presque immédiatement l'administration des ATC alors que l'amélioration symptomatique ne devient apparente qu'après une à trois semaines. On a donc proposé d'autres mécanismes d'action plus récemment tenant d'intégrer cette dimension temporelle de l'amélioration symptomatique. Ainsi, la recherche contemporaine met de plus en plus l'accent présentement sur l'activité des récepteurs eux-mêmes plutôt que sur les neurotransmetteurs (Sulser, 1985). La sensibilisation des récepteurs sérotonergiques post-synaptiques (De Montigny, Aghajanian, 1978) expliquerait de façon plus adéquate le délai d'action de certains antidépresseurs. Finalement, malgré les progrès récents de la neuropsychopharmacologie, les actions multiples et complexes des ATC demeurent encore à être élucidées et intégrées dans une hypothèse cohérente (Baldessarini, 1988).

L'administration des ATC

Parmi les ATC disponibles sur le marché canadien, aucun n'est reconnu plus efficace que les autres. Ils diffèrent cependant quant à la variété et l'importance des effets secondaires.

Le traitement habituel chez une personne jeune et sans trouble cardiovasculaire, hépatique, neurologique ou rénal, commence par l'administration d'une dose modérée soit environ 75 mg en dose unique ou fractionnée d'imipramine ou l'équivalent. La quantité est augmentée de 25 mg aux deux jours jusqu'à une dose de 150 à 200 mg chez des patients qui ne nécessitent pas d'hospitalisation. Chez des patients hospitalisés, on peut atteindre jusqu'à 300 mg/jour. Des doses supérieures à 300 mg sont associées à un risque accru de toxicité pouvant compromettre l'agitation psychotique, la confusion, la toxicité cardiovasculaire (Tableau 2).

Une caractéristique déjà soulignée des ATC est le délai d'action entre la prise initiale de la médication et l'apparition de l'amélioration symptomatique qui peut aller jusqu'à quatre semaines. L'absence d'amélioration objective des troubles du sommeil, de l'appétit, de l'humeur, de l'intérêt social et de l'activité psychomotrice après deux semaines d'une dose thérapeutique est un signe pronostique défavorable. Une réponse faible ou inexistante après quatre à six semaines d'une dose adéquate doit nous amener à conclure à un essai infructueux. Un patient sera considéré comme résistant au traitement classique après un insuccès thérapeutique avec deux antidépresseurs ayant un mécanisme d'action pharmacologique différent pendant au moins quatre semaines à dosage adéquat.

Différentes stratégies pharmacologiques sont présentement développées pour des dépressions résistantes (v.g. potentialisation des ATC par du lithium ou substitution des ATC par des IMAO), le lecteur intéressé peut se référer à Zohar, Belmaker, 1987). Par ailleurs, lorsqu'il y a amélioration des symptômes-cibles (trouble du sommeil, de l'appétit et de l'humeur), la dose optimale devra être maintenue pendant quatre à cinq mois après la disparition des symptômes significatifs. Suite à cette période asymptomatique, l'antidépresseur est cessé progressivement et graduellement (environ 25% par mois) sur quelques mois. Durant la

pharmacothérapie, le médecin doit évaluer soigneusement l'apparition d'effets secondaires. Il n'est pas possible de donner ici une liste exhaustive et différente, mais nous présentons les principaux au Tableau 3.

Finalement, il faut insister sur la dose létale de ces médicaments qui se situe autour de 10 à 30 fois les doses thérapeutiques quotidiennes. Il est donc sage en pratique de prescrire à un patient suicidaire une quantité de comprimés inférieure à cette dose létale.

TABLEAU 2. Posologie des antidépresseurs.

Nom générique	Nom commercial	Dose habituelle quotidienne
Amitriptyline	Elavil	75-300 mg
Amoxapine	Asendin	150-600 mg
Clomipramine	Anafranil	75-300 mg
Desipramine	Norpramin	75-200 mg
Doxépine	Sinequan	100-150 mg
Fluoxétine	Prozac	75-300 mg
Imipramine	Tofranil	75-300 mg
Nortriptyline	Ludionil	75-150 mg
Protryptiline	Aventyl	20-150 mg
Trazodone	Triptil	15-60 mg
	Desyrel	100-600 mg
Trimipramine	Surmontil	100-300 mg

TABLEAU 3. Effets secondaires et toxiques les plus fréquents des ATC.

Description des effets
1. Effets anticholinergiques sur le système neuro-autonome touchant différents organes et provoquant des troubles de l'accommodation visuelle, de la salivation, de la fonction intestinale, de la vessie, de la fonction sexuelle.
2. Effets anticholinergiques sur le système nerveux central pouvant entraîner de la confusion.
3. Hypotension posturale.
4. Gain de poids.
5. Trouble du sommeil.
6. Trouble de la condition cardiaque.
7. Lors de surdosage: convulsions, coma, syndrome anticholinergique, toxicité cardiaque.
8. Sevrage: symptômes non spécifiques (nausées et vomissements) si effectué de façon brusque.

Les indications de la pharmacothérapie antidépressive

L'utilisation des ATC pour le traitement de la dépression unipolaire est maintenant bien établie. Cependant, elle n'est pas absolue car le trouble affectif unipolaire regroupe une grande hétérogénéité de conditions (dépression majeure, épisode unique ou récurrent, trouble dysthymique, trouble dépressif atypique et d'intensité variable, i.e. légère à modérée). De plus, dans la pratique clinique courante, on ne voit que très rarement des personnes présentant une dépression unipolaire «pure». Au tableau dépressif se greffe souvent des éléments anxieux, phobiques et certains troubles de personnalité. L'équivalence que l'on a voulu établir entre le concept de dépression endogène = biologique = pharmacothérapie versus dépression névrotique ou réactionnelle = précipitant psychosocial = psychothérapie a été infirmée par la recherche contemporaine. Non seulement certains patients cherchant de l'aide pour une dépression névrotique peuvent répondre positivement aux ATC, mais la présence d'un stressor psychosocial important comme indicateur d'une dépression non endogène n'a pas démontré de valeur prédictive (Leff, Roatch, Bunney, 1970). Il n'en demeure pas moins que dans l'état actuel de nos connaissances et d'un point de vue pratique des symptômes somatiques sévères incluant: perte de poids avec appétit diminué, insomnie terminale, diminution de la libido et présence d'anhédonie sont une indication claire pour un traitement pharmacothérapeutique. L'histoire personnelle ou familiale d'une réponse positive à des ATC est aussi à considérer.

Les différents marqueurs biologiques (Tableau 4) qui ont été investigués durant les dernières années dans le but de prédire une réponse positive au traite-

ment et d'en objectiver l'indication ne se sont pas avérés suffisamment sensibles ou pratiques pour être d'une utilité clinique courante (Tableau 4).

TABLEAU 4. Marqueurs biologiques prédicteurs d'une réponse positive aux ATC

Marqueurs
1. Diagnostic d'un état dépressif majeur avec des caractéristiques «endogènes» ou mélancoliques selon le DSM-III.
2. Succès passé d'un traitement aux ATC.
3. Histoire familiale du succès d'un traitement aux ATC.

Prédicteurs plus controversés

4. Faible concentration urinaire de MHPG, un métabolite de la norépinéphrine ou concentration élevée de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien peut prédire une réponse favorable à l'imipramine, désipramine ou maprotiline alors que l'inverse peut prédire une réponse différentielle à l'amitriptyline ou clomipramine.
5. Activation de l'humeur ou du comportement après une dose test de 20-30 mg d'amphétamine pour 1 ou 2 jours.
6. Suppression du sommeil REM après une dose test d'un antidépresseur.
7. Incapacité à diminuer les concentrations sériques du cortisol en bas de 50 mg/ml après 24 heures d'une dose test de 1 mg de dexaméthasone.

Amélioration symptomatique

Les antidépresseurs sont des médicaments efficaces pour le traitement de la dépression unipolaire mais cette efficacité n'est pas absolue. Le taux d'amélioration rapporté à partir de nombreuses études contrôlées tourne autour de 65 à 80% (Baldessarini, 1985). Les taux de réussite les plus élevés furent observés pour les études cliniques où l'on excluait les formes moins sévères de dépression et où l'on utilisait des doses adéquates (soit l'équivalent de 150 mg et plus d'imipramine). Ces taux de réussite sont à mettre en relief contre le taux de rémission spontanée qui gravite autour de 20 à 30% durant les quatre à six premières semaines et excèdent même 50% après quelques mois et ce même pour les dépressions sévères. De plus, la présence d'un placebo tend à élever ce taux de rémission de 25 à 40% après un mois ou deux. On doit aussi se rappeler le caractère imparfait de ces informations tirées d'études contrôlées. Par exemple, dans ce type de recherche (étude contrôlée à double-insu, portant sur l'efficacité), l'accent est souvent mis sur les moyennes de groupe plutôt que sur les réponses individuelles, les instruments de mesure ne reflètent souvent que des aspects grossiers d'un soulagement symptomatique. Ainsi, il est rare qu'une recherche

portant sur l'efficacité et ce, peu importe le type d'intervention (pharmacologique ou psychothérapeutique) intégré dans sa méthodologie des mesures fines des processus interpersonnels ou cognitifs par exemple. Il ne faut donc pas perdre de vue que ce que l'on nomme efficacité ne porte que sur un aspect limité de la personne souffrant de dépression.

Conclusion

La pharmacothérapie est un outil efficace pour le soulagement de la dépression qui se doit d'être utilisé pour toute personne souffrant d'une intensité sévère de dépression majeure unipolaire. Cependant, la dépression est un phénomène complexe résultant d'une interaction de variables neurophysiologiques, psychologiques et sociales. Tout professionnel de la santé mentale doit être conscient de cette conception s'il veut éviter tout dogmatisme thérapeutique ne visant par exemple que sur la pharmacothérapie ou la psychothérapie quelle que soit sa forme. Devant la souffrance d'une personne déprimée, on se doit d'envisager toute intervention reconnue efficace dans la littérature scientifique. Il serait non-éthique de ne pas essayer une intervention bien validée, i.e. qui a un potentiel thérapeutique important et scientifiquement reconnu, pour des raisons idéologiques. Dans un cas où un praticien ne peut appliquer lui-même cette intervention, il se doit d'en connaître les indications ou contre-indications de façon à informer ou orienter adéquatement la personne qui le consulte.

Abstract

This paper describes the pharmacotherapy of depression. The main drugs, the rationale and parameters of their use, as well as their therapeutic effects are examined.

REFERENCES

- Baldessarini, R.J. (1988). Advances in antidepressant pharmacotherapy. In F. Flach (Ed.), *Psychobiology and psychopharmacology*. Norton, New York.
- Baldessarini, R.J. (1985). *Chemotherapy in psychiatry*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- Bunney, W.E., Davis, J.M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 13, 483-494.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*, 113, 1237-1264.
- Leff, M.J., Roach, J.F., Bunney, W.R. (1970). Environmental factors preceding the onset of severe depressions. *Psychiatry*, 33, 298-311.
- De Montigny, C., Aghajanian, G.K. (1978). Tricyclic antidepressants: Long-term treatment increases responsiveness of rat forebrain neurons to serotonin. *Science*, 202, 1303-1306.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supportive evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122, 509-522.

- Sulser, F. (1985). Antidepressant treatments: Regulation and adaptation of functional receptor systems. In J.M. Davis et J.W. Mass (Eds). *The affective disorders*. American Psychiatric Press, Washington, D.C.
- Zohar, J., Belmaker, R.H. (1987). *Treating resistant depression*. PMA Publishing Corp, New York.