

## Un antidépresseur, c'est bien... mais deux, est-ce mieux ?

Hélène Demers et Michel Lapierre



**Vous voulez prescrire un antidépresseur ? Lisez ce qui suit !**

De 30 % à 45 % des patients souffrant d'une dépression unipolaire non psychotique ne réagiront pas suffisamment à la pharmacothérapie initiale. De ce nombre, de 12 % à 15 % n'auront qu'une réponse partielle (diminution du score de dépression entre 25 % et 50 %) tandis que de 19 % à 34 % n'obtiendront aucun résultat<sup>1,2,3</sup>.

Habituellement, une dépression est qualifiée de réfractaire en cas d'échec thérapeutique de deux antidépresseurs de classe différente prescrits à des poso-

M<sup>me</sup> Hélène Demers, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D<sup>r</sup> Michel Lapierre, omnipraticien, est professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal et pratique aux groupes de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval et de Lorraine.

### Encadré

#### Causes de pseudorésistance<sup>1,3</sup>

- ⊗ Essai thérapeutique inadéquat (posologie insuffisante ou durée de traitement < 4 à 8 semaines)
- ⊗ Pharmacocinétique atypique réduisant l'efficacité des agents
- ⊗ Inobservance (liée ou non à la présence d'effets indésirables)
- ⊗ Erreur lors du diagnostic psychiatrique initial

logies adéquates pendant une période appropriée<sup>1,2</sup>. Des symptômes dépressifs résiduels augmentent le risque de rechute dépressive et de récurrence, d'où l'importance de bien choisir l'antidépresseur initial ou de bien rajuster la pharmacothérapie<sup>1</sup>.

Ainsi, après avoir réévalué le diagnostic initial et éliminé toutes les causes potentielles de pseudorésistance (encadré), le clinicien dispose de quatre stratégies pharmacologiques pour traiter la dépression

### Stratégies d'optimisation des principaux antidépresseurs<sup>2,4,5</sup>

Antidépresseur	Dose de départ	Dose thérapeutique minimale	Dose maximale	Moment de l'administration
Citalopram (Celexa)	10 mg – 20 mg	20 mg	60 mg	Le matin*
Escitalopram (Cipralax)	10 mg	10 mg	20 mg	Le matin*
Fluoxétine (Prozac)	10 mg – 20 mg	20 mg	80 mg	Le matin
Fluvoxamine (Luvox)	25 mg – 50 mg	100 mg – 150 mg	300 mg	Au coucher
Paroxétine (Paxil)	10 mg – 20 mg	20 mg	60 mg	Le matin*
Sertraline (Zoloft)	25 mg – 50 mg	50 mg	200 mg	Le matin* après le repas
Venlafaxine (Effexor XR)	37,5 mg – 75 mg	75 mg	375 mg	Le matin
Mirtazapine (Remeron)	15 mg	15 mg	45 mg	Au coucher
Bupropion SR <sup>†</sup> (Wellbutrin SR)	100 mg – 150 mg	150 mg	150 mg, 2 f.p.j.	Le matin et l'après-midi <sup>‡</sup>
Bupropion XL <sup>†</sup> (Wellbutrin XL)	150 mg	150 mg	300 mg	Le matin

\* Déplacer la dose au coucher en cas de somnolence; † Bupropion XL, 150 mg, 1 f.p.j. ≡ bupropion SR, 100 mg, 2 f.p.j.; ‡ Administrer la deuxième dose avant 17 h pour éviter l'insomnie.

**Tableau II****Stratégies de substitution des principaux antidépresseurs<sup>2,3,5</sup>**

Antidépresseur initial	Antidépresseur de remplacement	Intervalle de changement	Commentaires
ISRS*	⊕ ISRS	Aucun	Stratégie recommandée seulement si l'échec du premier antidépresseur est attribuable aux effets indésirables.
	⊕ Venlafaxine (Effexor XR)	Aucun	La paroxétine et la fluoxétine inhibent le métabolisme de la venlafaxine. Il faut donc commencer par une faible dose de venlafaxine.
	⊕ Bupropion (Wellbutrin)	Croisement posologique	—
	⊕ Mirtazapine (Remeron)	Croisement posologique	Réponse observée plus rapidement à l'ajout de la mirtazapine.
Venlafaxine (Effexor XR)	ISRS, trazodone (Desyrel), bupropion (Wellbutrin), mirtazapine (Remeron)	Croisement posologique	—
Bupropion (Wellbutrin)	⊕ Venlafaxine (Effexor XR)	Croisement posologique	Stratégie très peu étudiée.
	⊕ ISRS, trazodone (Desyrel), mirtazapine (Remeron)	Croisement posologique	—
Mirtazapine (Remeron)	ISRS, venlafaxine (Effexor XR)	Croisement posologique	—

\* ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

Croisement posologique : diminution progressive de la dose du premier antidépresseur et augmentation graduelle de celle du deuxième sur une période de deux à trois semaines.

réfractaire : l'optimisation, la substitution, l'association et la potentialisation<sup>2,3</sup>. Nous aborderons les trois premières dans le présent article et la potentialisation ultérieurement.



### Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Dans les cas de dépression majeure unipolaire, le clinicien devrait commencer par la dose de départ, puis augmenter progressivement jusqu'à la dose thérapeutique minimale. Seules exceptions à la règle : les personnes âgées, frêles, hypersensibles aux effets indésirables ou souffrant d'un trouble panique, à qui il est fortement recommandé de prescrire d'abord une plus faible dose (parfois 50 % de la dose de départ habituelle) afin d'améliorer leur tolérance au traitement. Par la suite, l'**optimisation** (tableau I) consistera à passer graduellement au-dessus de la dose minimale efficace et, au besoin, à la dose maximale tolérée afin d'améliorer la réponse du patient<sup>2,4</sup>.

La **substitution** (tableau II) consiste à remplacer le premier antidépresseur par un autre<sup>2</sup>. Simple et moins coûteuse, cette option réduit le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables et facilite l'observance. Toutefois, un croisement posologique inadéquat peut provoquer des symptômes de sevrage, sans compter que le passage d'un agent à l'autre retardera l'atteinte des concentrations plasmatiques thérapeutiques. De plus, certains patients peuvent observer une aggravation de leurs symptômes si le premier antidépresseur leur avait procuré des bienfaits.

L'**association** (tableau III) consiste à ajouter un deuxième antidépresseur au traitement initial afin d'obtenir un effet synergique<sup>2</sup>. Cette stratégie permet de maintenir les bienfaits du premier antidépresseur et accélère la réponse thérapeutique. Cependant, l'association augmente le risque de réactions indésirables et d'interactions médicamenteuses.

Actuellement, peu d'études contrôlées ont com-

**Tableau III****Stratégies d'association des principaux antidépresseurs<sup>3,4,5</sup>**

Antidépresseur n° 1	Antidépresseur n° 2	Association recommandée ?		Commentaires
		Oui	Non	
ISRS	ISRS		✗	Augmente le risque d'effets indésirables et de syndrome sérotoninergique.
ISRS	Trazodone (25 mg/j – 50 mg/j)	✗		Améliore le sommeil.
ISRS	Mirtazapine (15 mg/j – 30 mg/j)	✗		Améliore le sommeil et réduit les troubles sexuels associés aux ISRS, mais augmente le gain de poids et la sédation diurne.
ISRS	Venlafaxine (75 mg/j – 300 mg/j)		✗	Accroît le risque de syndrome sérotoninergique par augmentation des concentrations sériques de venlafaxine (interaction avec certains ISRS).
ISRS	Bupropion (100 mg/j – 300 mg/j)	✗		Améliore l'énergie et la concentration, limite le gain de poids et traite les troubles sexuels associés aux ISRS. Stratégie la plus populaire. Risque d'accroître l'anxiété ou de provoquer des tremblements.
Venlafaxine	Mirtazapine (15 mg/j – 30 mg/j)	✗		Selon les cas signalés, améliorerait les chances de rémission à des doses de modérées à élevées (venlafaxine ≥ 225 mg/j et mirtazapine ≥ 30 mg/j) sans augmenter les effets indésirables (gain de poids et somnolence).
Venlafaxine	Bupropion	✗		Est utile en cas d'apathie et d'hypersomnie, mais peut augmenter l'anxiété ou les tremblements. Une surveillance de la pression artérielle est recommandée.
Mirtazapine	Autres antidépresseurs			Association non étudiée.

paré l'efficacité des différentes méthodes de traitement de la dépression réfractaire. En présence d'un échec thérapeutique, le clinicien doit évaluer différentes options afin de choisir la bonne stratégie (*figure*).

**Les pièges à éviter...****Conclure trop rapidement à un échec thérapeutique**

Avant de conclure à un échec thérapeutique, le clinicien devrait toujours s'assurer que le patient :

- reçoit la dose minimale efficace tolérée ; et
- reçoit cette dose thérapeutique depuis au moins quatre semaines consécutives.

En l'absence de réponse après quatre semaines, le clinicien pourra augmenter graduellement la dose jusqu'à la posologie maximale tolérée et pour-

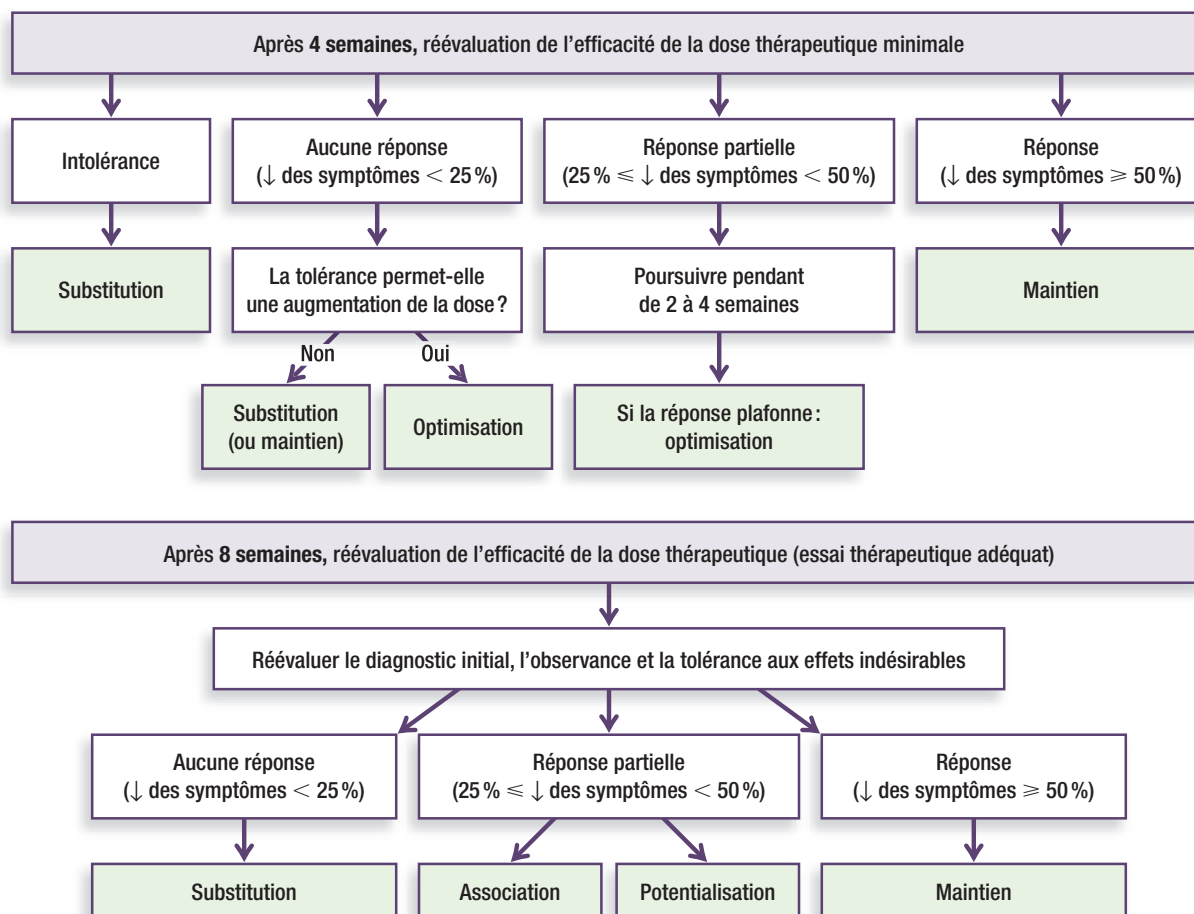
suivre pendant au moins huit semaines avant de changer de stratégie<sup>4</sup>.

**Optimiser la dose d'ISRS en cas de réponse partielle**

Contrairement à celle de la venlafaxine (Effexor XR), de la mirtazapine (Remeron) et du bupropion (Wellbutrin), la courbe dose-réponse des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) atteint un plateau à dose élevée. Chez les patients n'ayant pas répondu à l'optimisation, il y a peu d'avantages à augmenter la dose des ISRS au-delà des doses minimales efficaces recommandées puisque les effets indésirables dépassent alors les bienfaits thérapeutiques<sup>6</sup>. La substitution de l'ISRS par un autre antidépresseur ou l'ajout d'un deuxième antidépresseur deviennent ainsi des choix intéressants en présence d'une réponse partielle à l'agent initial. ☞

## Figure

### Algorithme de traitement de la dépression réfractaire<sup>4,5,6,7</sup>



## Bibliographie

1. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 (suppl. 6) : 16-22.
2. Iskandar H. La dépression réfractaire. Quand rien ne va plus... *Le Clinicien* 2003 ; 18 (6) : 75-80.
3. Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin N Am* 2007 ; 30 : 13-29.
4. Filteau MJ. La dépression réfractaire. *MedActuel* 2005 ; 5 (10) : 1-7.
5. Caza F. La dépression réfractaire : rien ne va plus ! *Le Médecin du Québec* 2004 ; 39 (5) : 57-64.
6. Bugeaud E, Savard P. Mater la dépression réfractaire sans brûler les étapes. *Le Clinicien* 2001 ; 16 (1) : 86-96.
7. Goulet J. *La dépression réfractaire* (Notes de cours). Montréal : Presses de l'Université de Montréal. 2003.

M<sup>me</sup> Demers et D<sup>r</sup> Lapierre tiennent à remercier le D<sup>r</sup> Jean Goulet pour ses précieux commentaires à la révision de cet article.



## Ce que vous devez retenir...

- En présence d'une dépression réfractaire, le clinicien a quatre options : l'optimisation, la substitution, l'association et la potentialisation.
- Avant de remplacer l'antidépresseur initial (substitution) ou d'en ajouter un second (association), le clinicien devrait optimiser la dose thérapeutique minimale jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient.
- La substitution devrait être privilégiée en cas d'intolérance à l'antidépresseur ou encore en l'absence de réponse thérapeutique (diminution des symptômes inférieure à 25 %) après de quatre à huit semaines de traitement à dose thérapeutique.
- L'association s'avère un choix intéressant en cas de réponse partielle (diminution des symptômes supérieure ou égale à 25 %, mais inférieure à 50 %) à l'antidépresseur malgré l'optimisation de la dose.
- Orienter en psychiatrie lorsque le diagnostic n'est pas clair, en l'absence d'amélioration après plusieurs essais thérapeutiques ou lorsque l'évaluation longitudinale par un spécialiste s'avère nécessaire.