

## J'ai optimisé, tu associes, il potentialisera...

savez-vous « conjuguer »  
pour mieux traiter la dépression réfractaire ?

*Hélène Demers et Michel Lapierre*



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

Parmi les quatre stratégies pharmacologiques s'offrant au clinicien pour le traitement de la dépression réfractaire, la potentialisation vient souvent en dernier recours, lorsque les autres démarches n'ont pas permis d'atteindre les objectifs de rémission recherchés<sup>1,2</sup>.

### Associer... ou potentialiser ?

La potentialisation, qui diffère de l'association, consiste à ajouter un agent qui ne possède habituellement pas d'effets antidépresseurs intrinsèques, mais qui amplifie, par une synergie neurochimique, les effets de l'antidépresseur initial lorsqu'il est administré en même temps<sup>1</sup>. Tout comme l'association de deux antidépresseurs, cette stratégie permet de maintenir les bienfaits de l'antidépresseur initial et d'obtenir ainsi une réponse thérapeutique plus rapide<sup>3-5</sup>.

### Quand potentialiser ?

Selon l'algorithme proposé pour le traitement de la dépression réfractaire<sup>2</sup>, la potentialisation de l'antidépresseur initial devient un choix possible et intéressant en présence d'une réponse partielle au traitement lors de la deuxième évaluation par l'omnipraticien, soit après huit semaines de traitement à dose thérapeutique<sup>5</sup>.

*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 et exerce aux groupes de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval et de Lorraine.*



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

La potentialisation par le lithium (Carbolith) a été sans aucun doute la plus étudiée dans la littérature, bien que son efficacité soit moindre avec les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) qu'avec les antidépresseurs tricycliques<sup>1,4-7</sup>. Néanmoins, l'ajout du lithium est souvent une mesure de dernier recours en raison du suivi étroit exigé en début de traitement<sup>8</sup> et des risques de toxicité à long terme<sup>6</sup>. Le Centre hospitalier Robert Giffard, sur son site Web (voir Lecture suggérée), met à la disposition des omnipraticiens un guide complet qui aborde notamment l'amorce d'un traitement par le lithium comme agent potentialisateur.

Dans la littérature, la triiodothyronine (Cytomel), ou T<sub>3</sub>, représente la deuxième molécule ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études pour cette indication après le lithium<sup>1,4,5,7</sup>. Toutefois, aucun essai clinique à répartition aléatoire n'a été réalisé sur les ISRS et les nouveaux antidépresseurs, ce qui explique probablement la baisse de popularité des dernières années<sup>1</sup>. À l'inverse, le recours de plus en plus fréquent aux anti-psychotiques atypiques a donné lieu à de petites études visant à en évaluer l'efficacité lorsqu'ils sont prescrits comme potentialisateurs dans le traitement de la dépression réfractaire<sup>1</sup>.

La buspirone (BuSpar), initialement ciblée comme molécule prometteuse pour potentialiser les ISRS, a malheureusement été associée à des résultats mitigés dans le cadre de deux études à répartition aléatoire la comparant à un placebo. Enfin, malgré l'absence d'études comparatives à répartition aléatoire, plusieurs autres agents, tels que le pindolol (Visken), le

## Tableau

### Principaux agents potentialisateurs<sup>1,3,5,6,9</sup>

Agent	Posologie quotidienne	Délai de réponse thérapeutique	Symptômes cibles (efficacité)	Effets indésirables fréquents
Lithium (Carbolith)	600 mg – 900 mg	Variable selon les études : de 24 à 48 heures, jusqu'à de 3 à 6 semaines pour la majorité des patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Antécédents familiaux de bipolarité</li> <li>⊗ Dépression réfractaire avec possibilité de bipolarité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Hypothyroïdie</li> <li>⊗ Gain de poids</li> <li>⊗ Neurotoxicité</li> <li>⊗ Néphrotoxicité à long terme</li> </ul>
Triiodothyronine (Cytomel)	25 µg – 50 µg (dose moyenne : 37,5 µg)	De 2 à 3 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Possibilité d'hypothyroïdie subclinique</li> <li>⊗ Manque d'énergie</li> <li>⊗ Diminution de la concentration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Nervosité</li> <li>⊗ Insomnie</li> <li>⊗ Risque de perturbation de l'axe hypothalamohypophysaire chez les personnes euthyroïdiennes après de 2 à 3 semaines</li> </ul>
Risperidone (Risperdal)	0,25 mg – 2 mg	De 1 à 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Anxiété</li> <li>⊗ Insomnie</li> <li>⊗ Agitation</li> <li>⊗ Psychose</li> <li>⊗ Apathie</li> <li>⊗ Irritabilité</li> <li>⊗ Impulsivité liée à un trouble de la personnalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Effets métaboliques indésirables (dyslipidémies, gain de poids, diabète)</li> </ul>
Olanzapine (Zyprexa)	2,5 mg – 15 mg	De 1 à 2 semaines		
Quétiapine (Seroquel)	25 mg – 300 mg (↑ de 25 mg – 50 mg, toutes les 48 à 72 heures, selon la réponse du patient, jusqu'à l'atteinte de résultats thérapeutiques)	De 1 à 2 semaines		

\* ATC : antidépresseurs tricycliques ; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase ; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire ; HTA = hypertension artérielle

modafinil (Alertec), le méthylphénidate (Ritalin) et certains anticonvulsivants, sont également parfois utilisés comme potentialisateurs<sup>1</sup>. Leur efficacité en association avec les ISRS étant cependant moins bien établie, le *tableau* ne présentera que les principales molécules susceptibles d'être prescrites avant une orientation en psychiatrie, soit le lithium, la triiodothyronine et les antipsychotiques atypiques.



### Les pièges à éviter...

#### Amorcer trop rapidement la potentialisation

La potentialisation ne devrait être envisagée que lorsque la réponse obtenue avec l'antidépresseur initial demeure partielle après au moins huit semaines de traitement à la dose thérapeutique adéquate.

#### Cesser trop rapidement la potentialisation

Bien que les données actuelles ne précisent pas la durée d'utilisation de l'agent potentialisateur, il semble toutefois indiqué de poursuivre la potentialisation pendant au moins six mois consécutifs. De plus, si l'agent potentialisateur est bien toléré par le patient, il pourrait même

être poursuivi jusqu'à la fin du traitement antidépresseur afin de diminuer les risques de récurrence<sup>5</sup>. La triiodothyronine fait cependant exception, puisqu'elle ne devrait jamais être administrée au-delà de douze semaines en raison du risque d'hyperthyroïdie au moment de l'arrêt de cet agent<sup>3</sup>.



### Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Le *tableau* présente les principaux effets indésirables du lithium, de la triiodothyronine et des antipsychotiques atypiques lorsqu'ils sont prescrits comme agents potentialisateurs.



### Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

La prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) par un patient prenant en concomitance du lithium entraîne une augmentation de la lithémie pouvant atteindre jusqu'à 60 % et expose ainsi ce dernier à un risque accru d'effets indésirables et d'intoxication. Les patients sous lithium doivent donc éviter de prendre des AINS et les remplacer par un analgésique plus sûr. Si un AINS était


## Commentaires

- ⊗ Plus de 50 essais cliniques à répartition aléatoire sur les ATC\*, les ISRS\* et les IMAO\*
- ⊗ Indice thérapeutique étroit nécessitant un suivi sanguin étroit
- ⊗ Concentrations sériques visées : de 0,8 mmol/l à 1,2 mmol/l (ou 0,2 mmol/l – 0,4 mmol/l chez la personne âgée)
- ⊗ Effet antidépresseur intrinsèque possible
- ⊗ Association surtout étudiée avec les ATC, très peu avec les ISRS (aucun ECRA\*)
- ⊗ Aaurait un meilleur effet chez la femme que chez l'homme
- ⊗ Essai possible même en l'absence d'hypothyroïdie
- ⊗ Études ouvertes, ECRA
- ⊗ 1 étude contrôlée avec placebo
- ⊗ 1 étude avec fluoxétine
- ⊗ Dose cible encore inconnue, donc individualiser selon l'âge du patient, la gravité des symptômes et la tolérance aux effets indésirables
- ⊗ Molécule moins étudiée que la rispéridone et l'olanzapine
- ⊗ Petites études ouvertes, dont une la comparant au lithium

toutefois nécessaire, un suivi étroit de la lithémie et une diminution temporaire de la posologie quotidienne du lithium devront avoir lieu pendant la durée de prise de l'AINS. À noter que le sulindac (Clinoril) et l'acide acétylsalicylique (Aspirin) n'ont pas été associés à ce type d'interaction et peuvent donc être prescrits de façon sûre à un patient sous lithium.



### Est-ce sur la liste ou pas ?

Les différentes présentations de lithium, la triiodothyronine et les antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine (Zyprexa), la quétiapine (Seroquel) et la rispéridone (Risperdal), sont actuellement remboursés par l'assurance médicaments (présentations originales et génériques). 

## Bibliographie

1. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS et coll. Augmentation strat-

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



## Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Bien que plusieurs molécules aient été essayées pour potentialiser la réponse des antidépresseurs dans le traitement de la dépression réfractaire, seuls le lithium et la triiodothyronine ont fait l'objet d'études comparatives à répartition aléatoire.
- ⊗ L'agent potentialisateur ne devrait être ajouté qu'en présence d'une réponse partielle après huit semaines de traitement à la dose thérapeutique adéquate.
- ⊗ La durée exacte de potentialisation n'étant pas bien précisée dans la littérature, il est recommandé de poursuivre la prise de l'agent potentialisateur pendant au moins six mois, sans cesser l'antidépresseur.
- ⊗ La prise d'un AINS par un patient sous lithium peut entraîner une augmentation de la lithémie, exposant ainsi ce dernier à un risque accru d'intoxication. Toute prise concomitante devrait ainsi être évitée. Si ce n'est pas possible, un suivi étroit et une modification temporaire de la dose quotidienne de lithium sont fortement recommandés.

egies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007 ; 32 : 415-28.

2. Demers H, Lapierre M. Un antidépresseur c'est bien... mais deux, est-ce mieux ? *Le Médecin du Québec* 2007 ; 42 (10) : 89-92.
3. Ros S, Agüera L, De la Gándara J et coll. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 2005 ; 112 (Suppl 428) : 14-24.
4. Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A Critical Overview of the Pharmacologic Management of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007 ; 30 : 13-29.
5. Bugeaud E, Savard P. Mater la dépression réfractaire sans brûler les étapes. *Le Clinicien* 2001 ; 16 (1) : 86-96.
6. Filteau MJ. La dépression réfractaire. *MedActual* 2005 ; 5 (10) : 1-7.
7. Nelson JC. Managing Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 (Suppl 1) : 5-12.
8. Caza F. La dépression réfractaire : rien ne va plus ! *Le Médecin du Québec* 2004 ; 39 (5) : 57-63.
9. Goulet J. *La dépression réfractaire* (Cours magistral). Montréal : Presses de l'Université de Montréal ; 2006.

## Lecture suggérée

- ⊗ Centre hospitalier Robert-Giffard. *Guide d'utilisation du lithium*. 1998 (mise à jour : 2002). [www.rgiffard.qc.ca/documents/soins\\_services/services\\_professionnels/disciplines/pharmacie/lithium.pdf](http://www.rgiffard.qc.ca/documents/soins_services/services_professionnels/disciplines/pharmacie/lithium.pdf) (Date de consultation : le 14 janvier 2008).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.