DPC Actualités dans les psychotropes – Rouffach 22/05/2018 & 04/09/2018

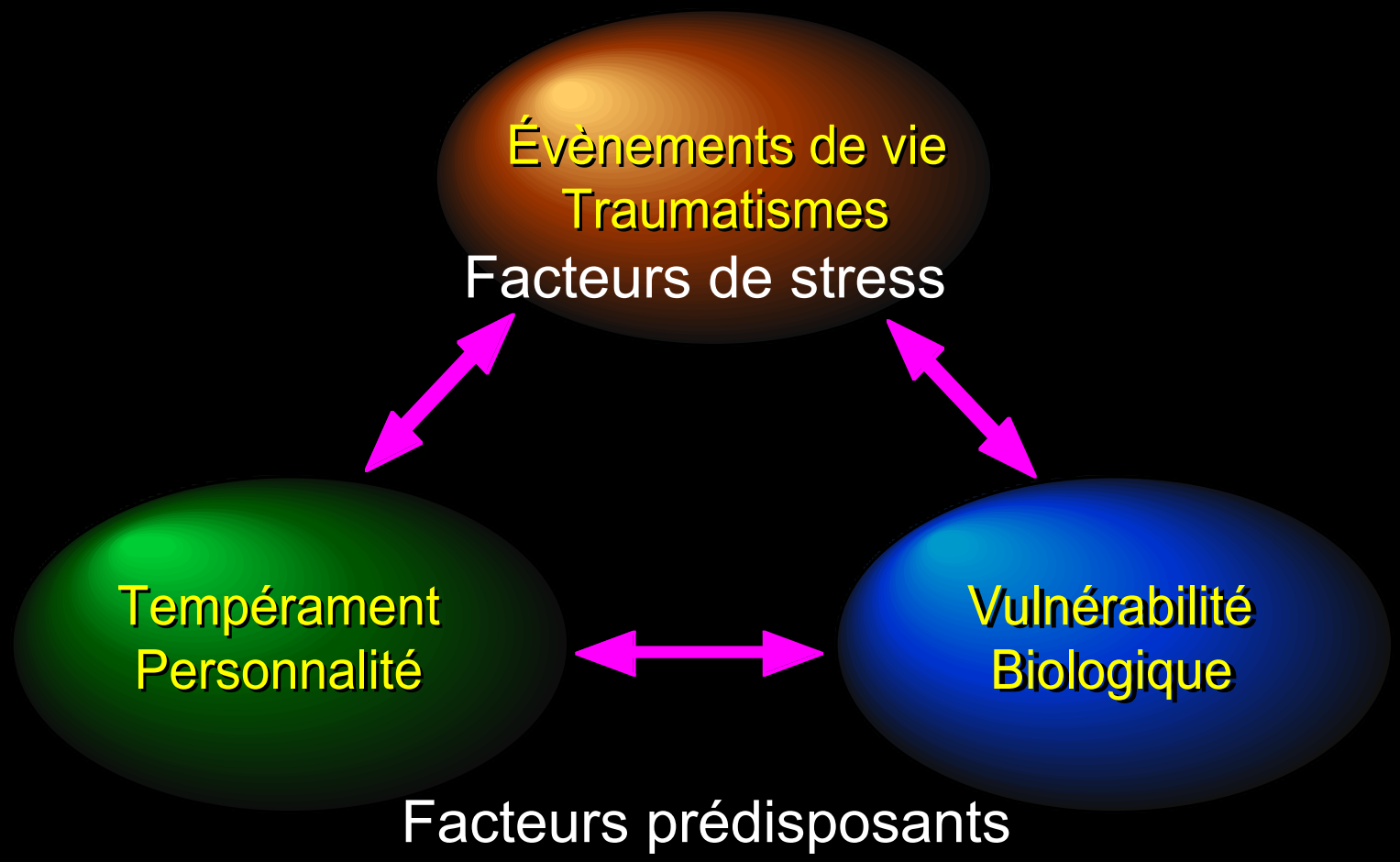
LES ANTIDÉPRESSEURS

Dr Fabrice Duval
Praticien Hospitalier
Chef du Pôle 8/9
Centre Hospitalier – 68250 Rouffach

Objectifs

- Connaître les concepts biologiques qui sont à la base des traitements antidépresseurs
- Savoir distinguer les différents types d'antidépresseurs
- Connaître les mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs
- Pour chaque classe d'antidépresseur connaître les propriétés cliniques et pharmacocinétiques utiles en prescription
- Connaître les effets indésirables graves
- Connaître les contre-indications (par interactions médicamenteuses ou de prescription)
- Connaître les stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre en cas de dépression pharmaco-résistante

Dépression : Physiopathologie multifactorielle



Symptômes de la dépression caractérisée

Tristesse de l'humeur

Baisse des intérêts (Anhédonie)

Anergie (Fatigabilité)

Symptômes associés

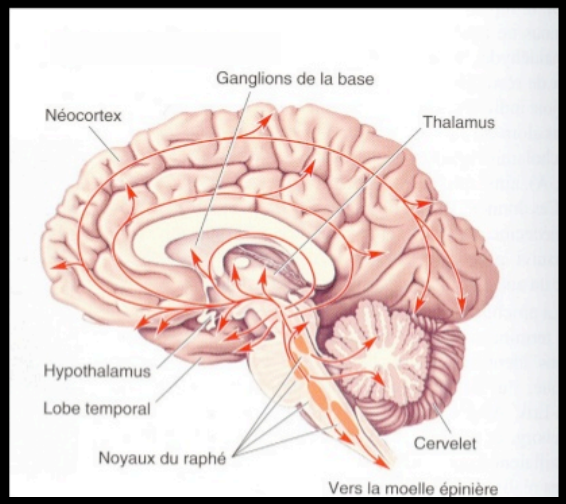
Appétit ↘ ou ↗ - Libido ↘
Sommeil ↘ ou ↗
Attention – concentration ↘
Estime de soi ↘ ; dévalorisation
Péjoration de l'avenir
Idées suicidaires

Durée > 2 semaines

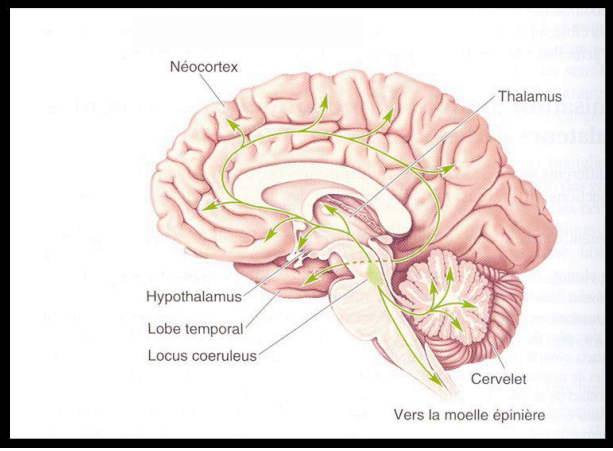
Hypothèses monoaminergiques de la dépression

1 neurone = 10 000 synapses

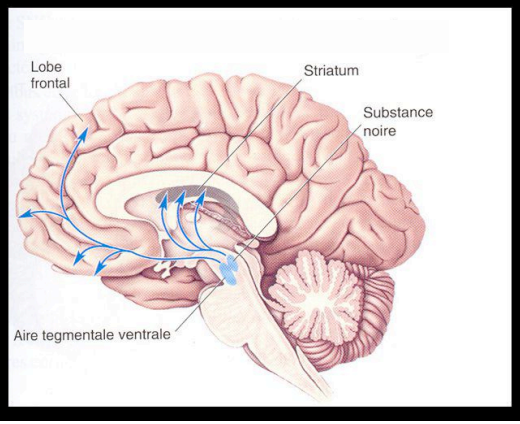
SYSTEME SEROTONINERGIQUE



SYSTEME NORADRENERGIQUE



SYSTEME DOPAMINERGIQUE



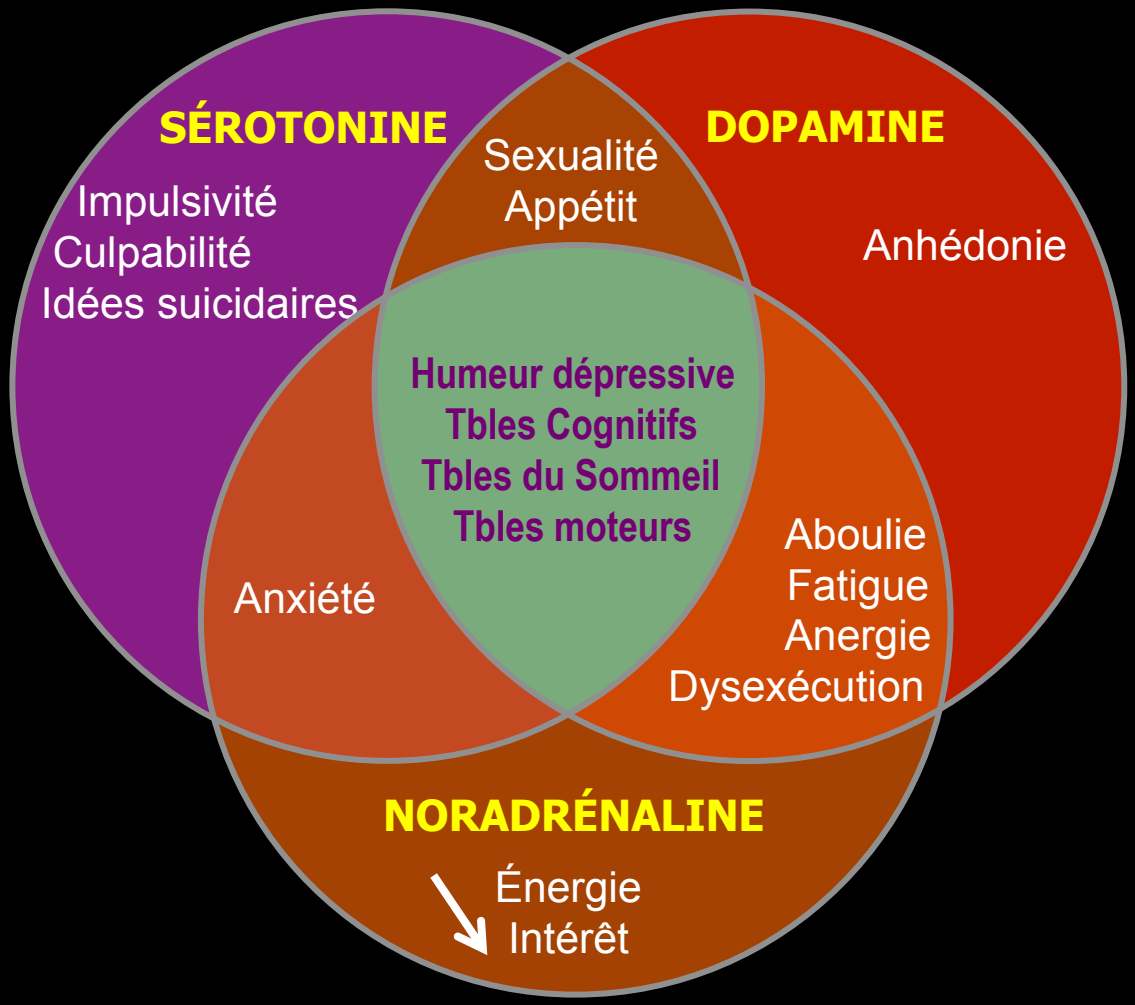
Principaux rôles physiologiques des amines

Sérotonine (5-HT)
- Régulation comportementale (alimentaire, sexuel, impulsivité…)
- Humeur/émotivité
- Régulation du cycle circadien

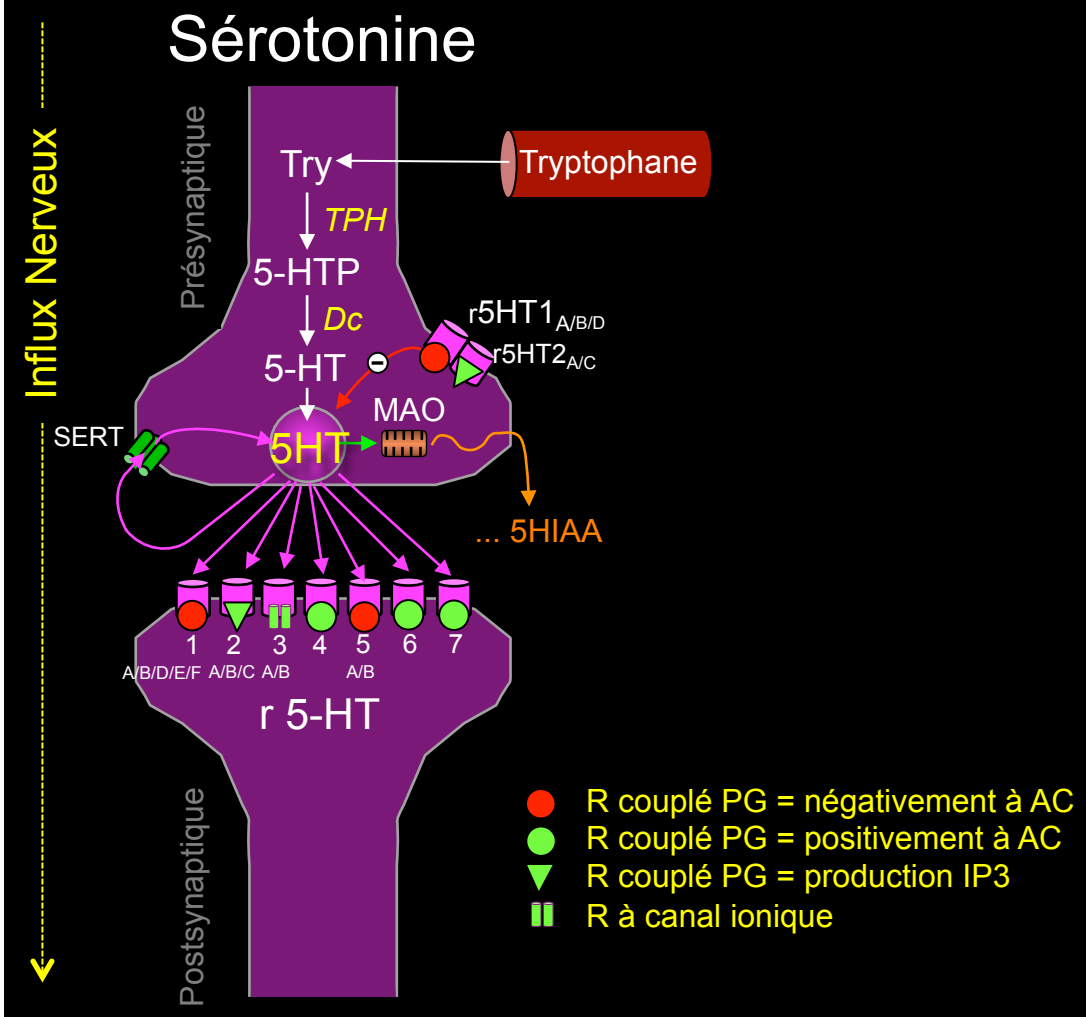
Noradrénaline (NA)
- Attention
- Mémoire
- Humeur/émotivité
- Régulation du cycle circadien
- *Vasoconstriction*

Dopamine (DA)
- Attention
- Mémoire
- Motivation
- Plaisir
- Contrôle moteur
- Apprentissage
- Humeur

Monoamines et symptômes de dépression

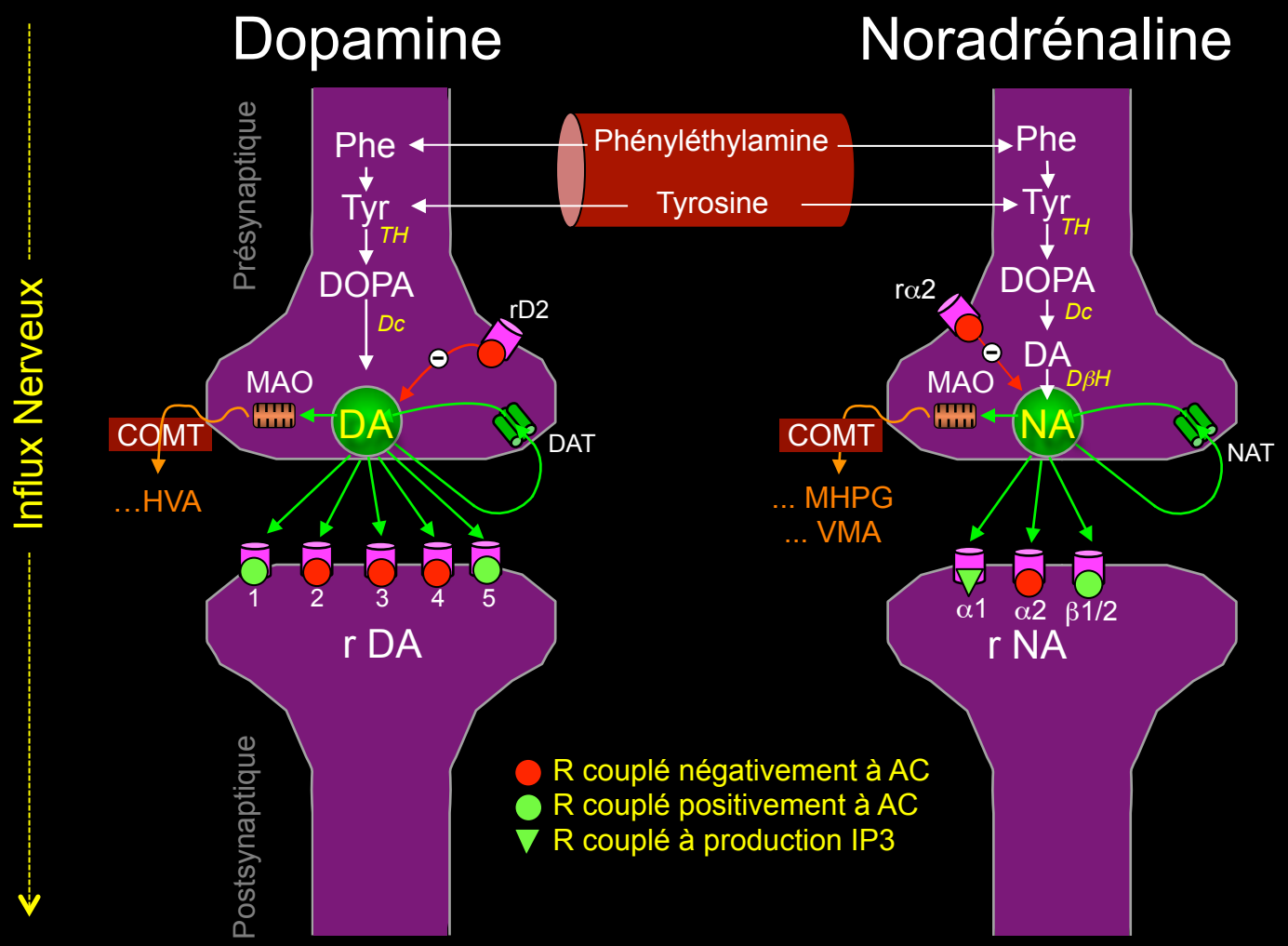


Sérotonine : synthèse et récepteurs

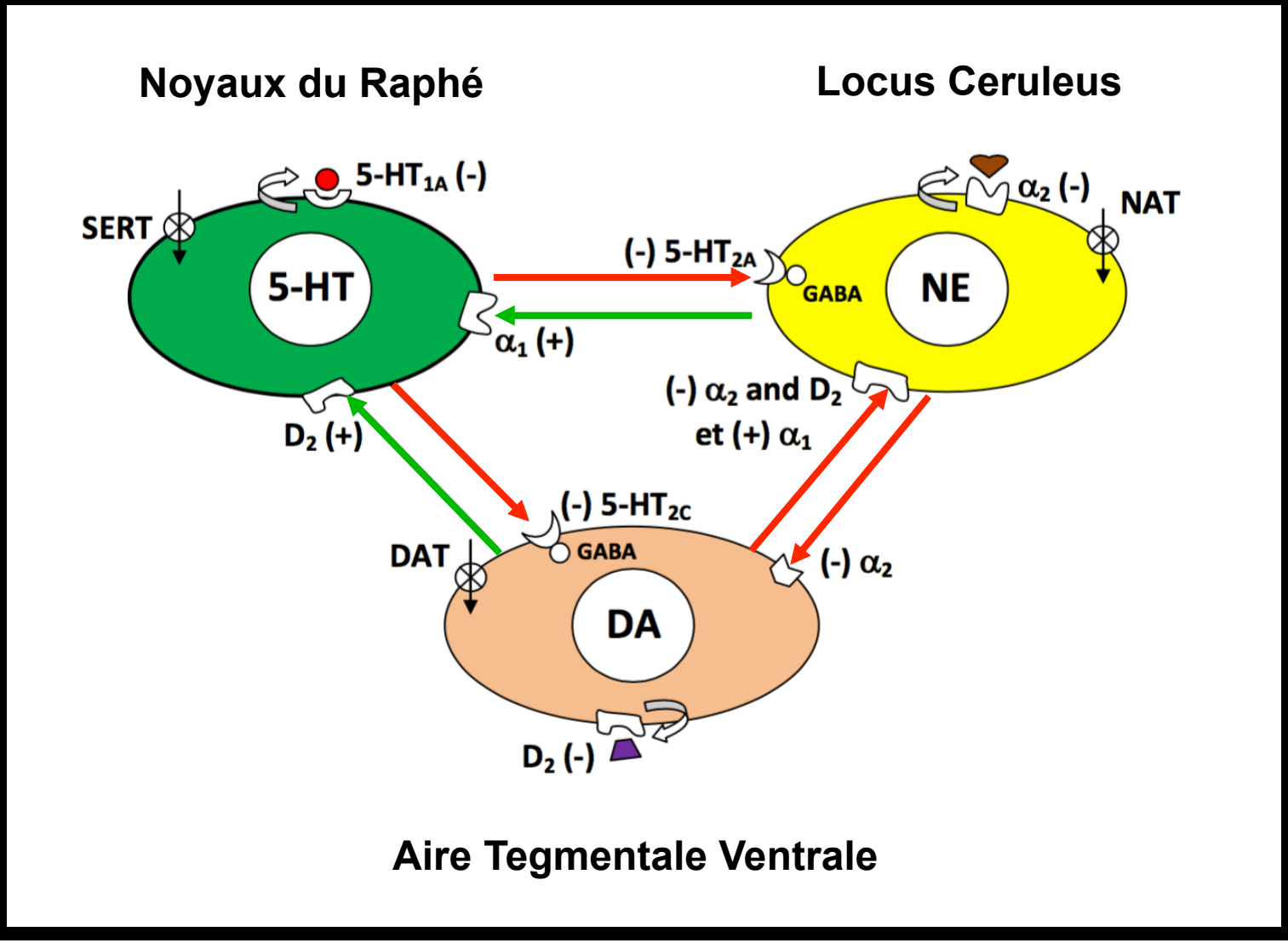


Récepteur	Action
5HT1A *Désensibilation en 2-3 sem/AD => Impliqué dans le délai d'action des AD*	• Agonisation => Effet antidépresseur et anxiolytique • Effet cognitif • Stimule Dopamine
5HT1D, 5HT1F	• Antimigraine
5HT2A *Son blocage améliore l'activité AD*	• Cognition, sommeil • Inhibe Dopamine
5HT2C	• Satiété, sommeil, anxiété, épilepsie
5HT3 *Son blocage améliore l'activité AD (action antiGABA, Glu+=> 5HT+ et aussi DA+, NA+, Chol+, Hist+)*	• Agonisation => freine l'effet antidépresseur • Nausée, céphalées • Stimule PRL
5HT4	• Modulation cognition et anxiété • Péristaltisme

Catécholamines : synthèse et récepteurs

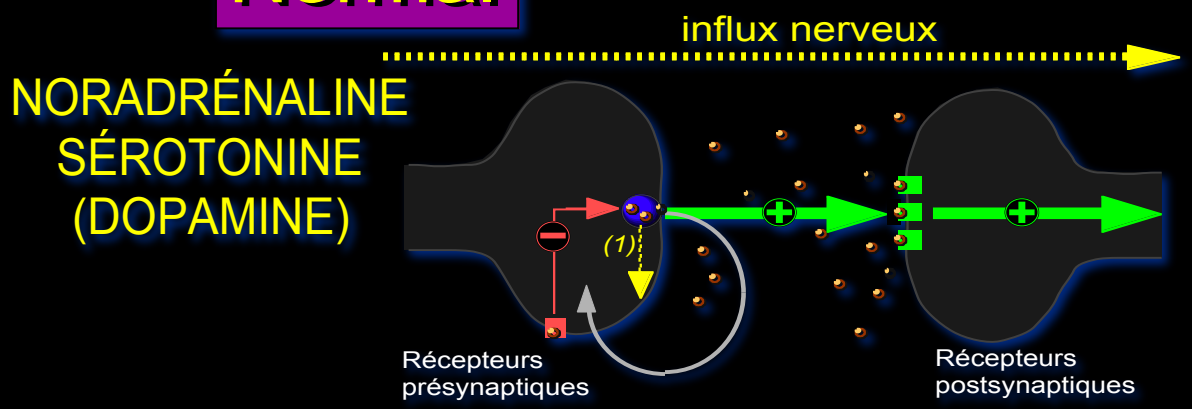


Interactions des systèmes aminergiques



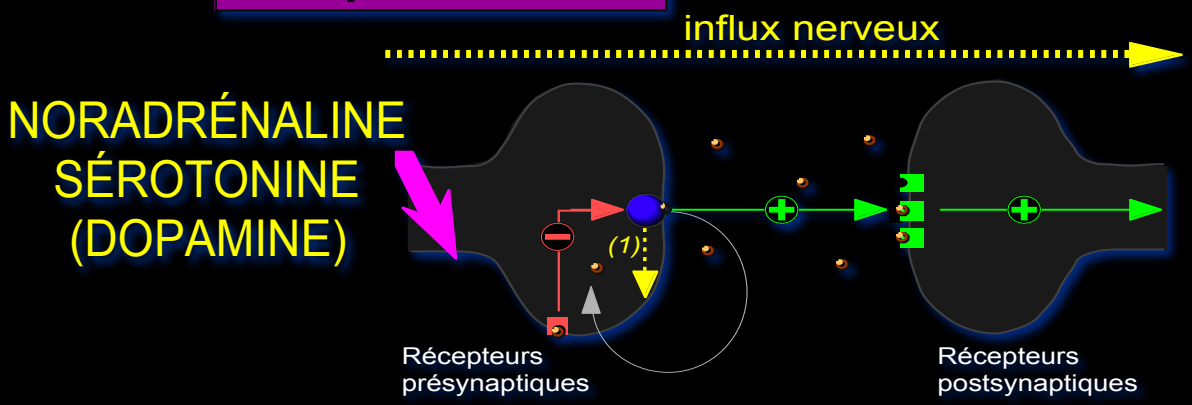
Physiopathologie de la dépression : dysrégulation de la neurotransmission

Normal



(1) Dégradation enzymatique par une Monoamine Oxydase

Dépression



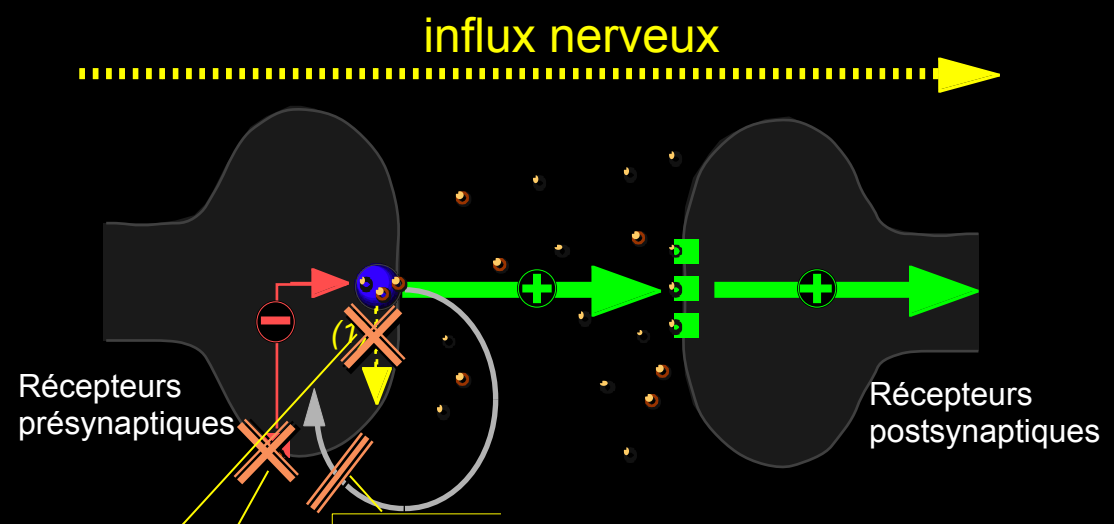
(1) Dégradation enzymatique par une Monoamine Oxydase

Historique

- Les IMAO iproniazide *Marsilid®* (1951)
- Les Tricycliques « imipraminiques » (1958)
- Les « nouveaux antidépresseurs » (IRS) (1977)
  - ⇒ indalpine *Upstène® (%1985 pb hémato.)*
  - ⇒ puis fluvoxamine, fluoxétine *(Prozac®)*, paroxétine…
- Les IRSNa (venlafaxine *Effexor® [1994]*)
- Agomélatine *(Valdoxan®) [2009]*
- Vortioxétine *(Brintellix®) [2016]*
- Tesofensine *("triple reuptake inhibitor");* esketamine…

Les antidépresseurs

Restaurent la neurotransmission cérébrale….

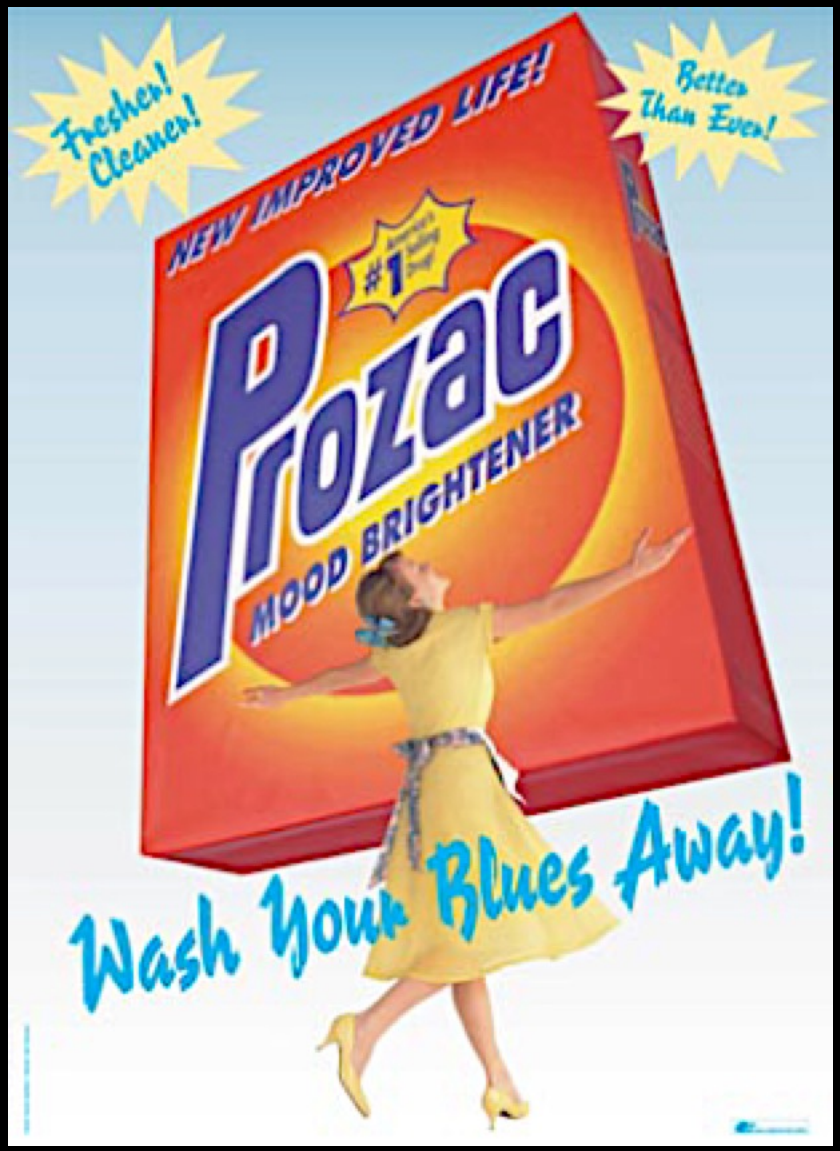


1- Inhibition de la recapture présynaptique *ADT*

2- Inhibition du rétrocontrôle négatif *Miansérine*

3- Inhibition de la dégradation des neuromédiateurs *IMAO*

…. en augmentant le concentration de neuromédiateurs dans la fente synaptique


Fresher! Cleaner!
Better Than Ever!
NEW IMPROVED LIFE!
#1
Prozac
MOOD BRIGHTENER
Wash Your Blues Away!

Mécanisme d'action des antidépresseurs

L'augmentation de NT dans la fente synaptique est immédiate
mais l'effet AD est différé (environ 2-3 semaines) : donc il se passe autre chose…

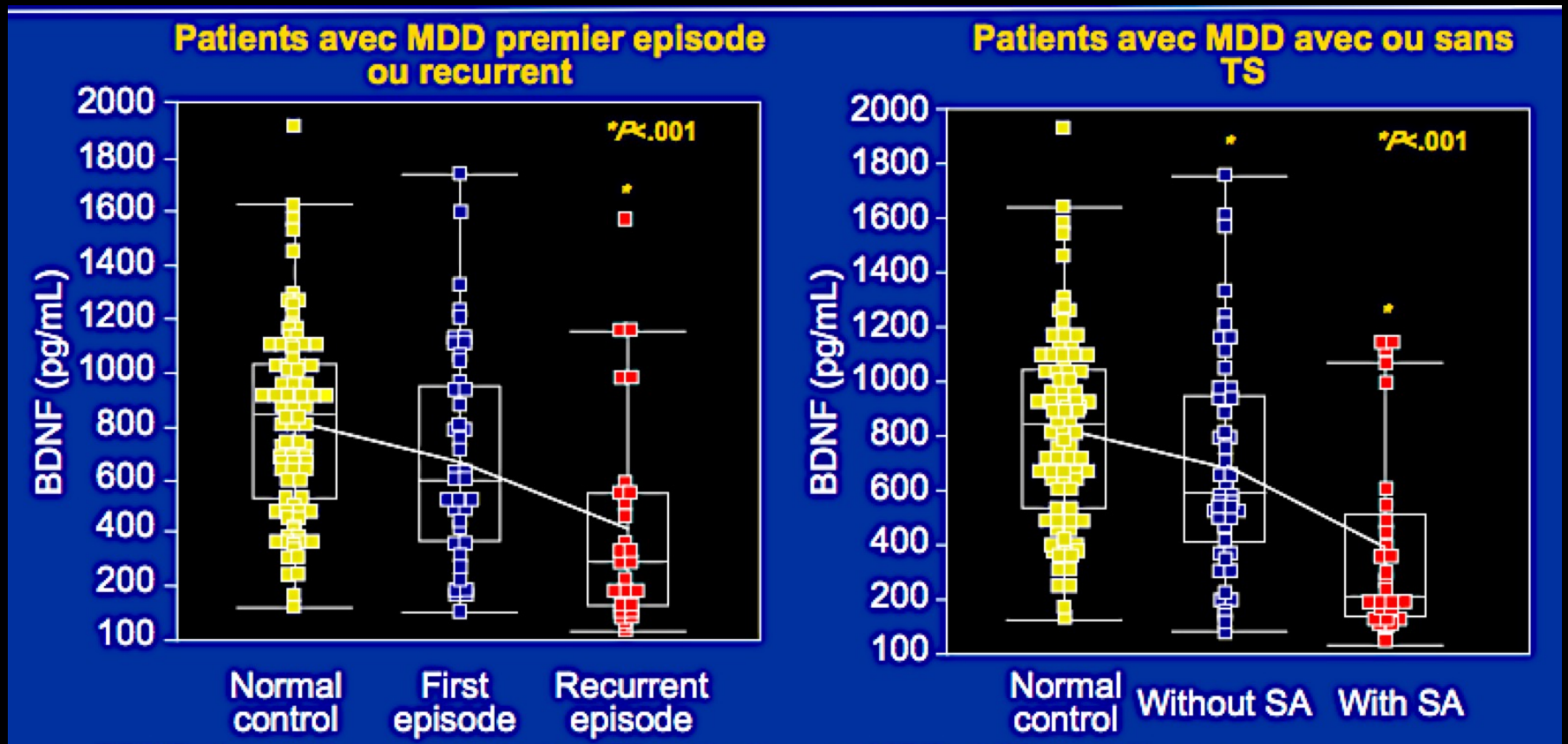
On a postulé que la désensibilisation de récepteurs (après administration chronique d'AD) étaient la cible (p.ex. β-NA; $5HT_{1A}$) expliquant l'activité des AD mais tous les AD n'ont pas cet effet.

Une possibilité est qu'une des cibles des antidépresseurs soit la restauration intracérébrale de l'activité du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) *impliqué dans la survie et la croissance neuronale via l'activation du récepteur B de la tyrosine kinase (des neurones et des cellules gliales).*
Cet effet apparaît lié à l'activation chronique des systèmes monoaminergiques par les AD

Brain Derived Neutrophic Factor (BDNF)

- Le BDNF est le facteur neurotrophique le plus abondant dans le cerveau
- Il joue un rôle majeur dans la prolifération axonale, la différentiation neuronale, la plasticité synaptique, la survie des neurones dans le système nerveux central et périphérique.
- L'expression du BDNF est régulée par l'activité neuronale. De nombreuses études suggèrent que la plasticité neuronale serait altérée dans la dépression.

BDNF : dépression et suicide



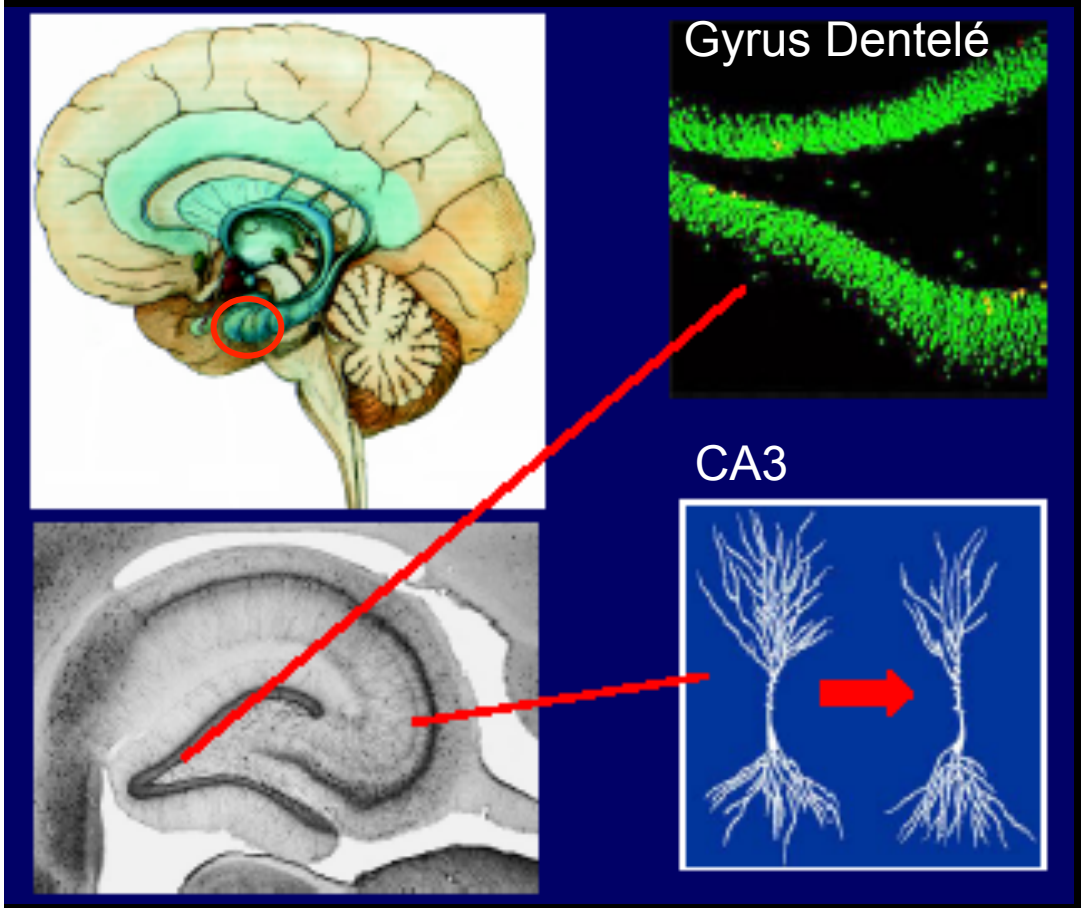
- BDNF plasmatique mesuré chez 77 patients avec MDD et 95 contrôles normaux

BDNF=brain-derived neurotrophic factor; MDD=major depressive disorder; TS=suicide attempt.

Lee BH. *J Affect Disord.* 2007;101:239–244.

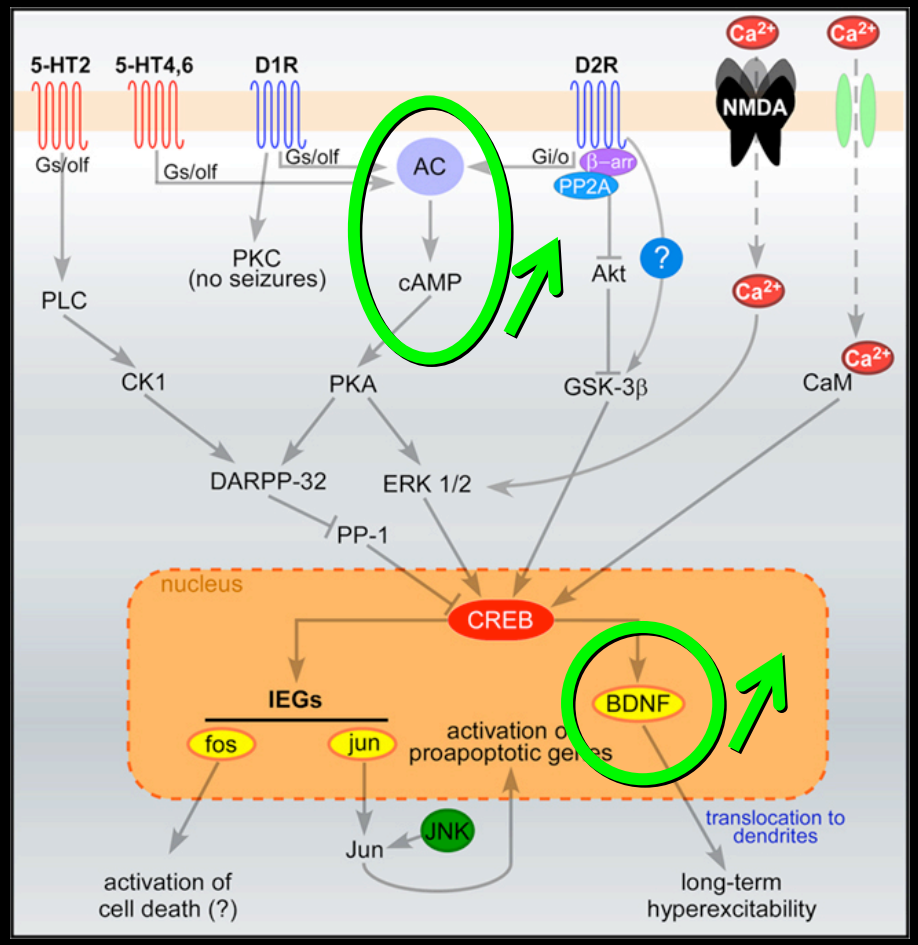
Antidépresseurs et neurogénèse (I)

Dépression : ↘ hippocampe



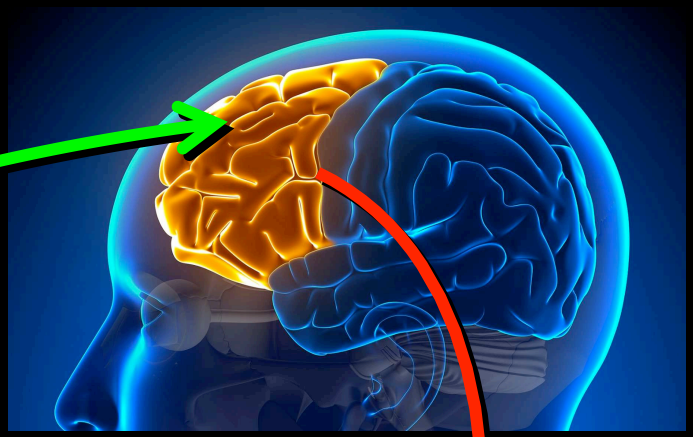
Atrophie des neurones pyramidaux (CA3)

Traitement AD

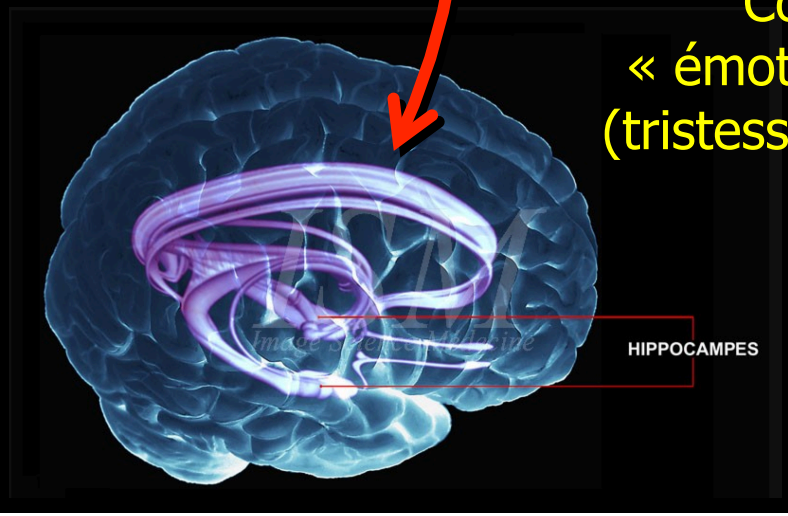


Antidépresseurs et neurogénèse (II)

↗ Neurogénèse hippocampe

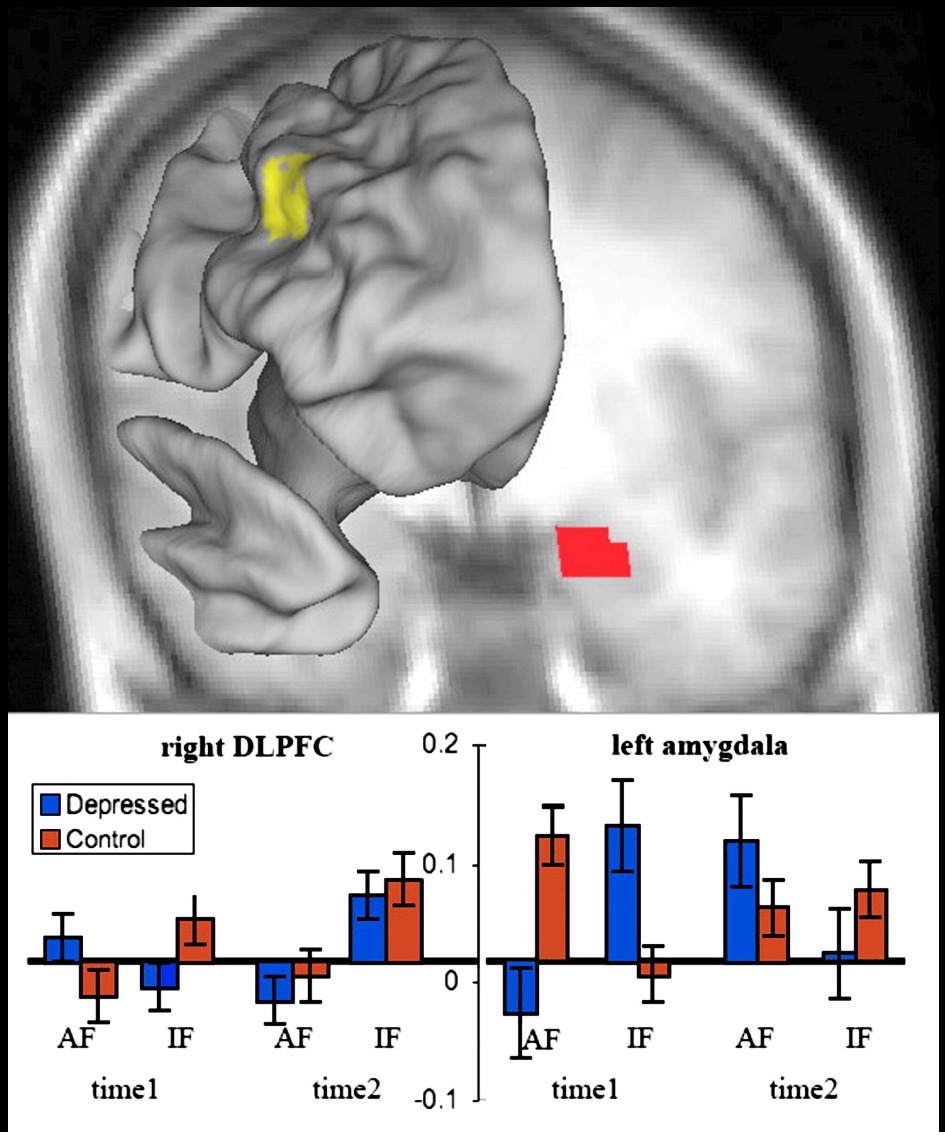


CPF Dorso-Latéral
Mémoire de travail



Contrôle des
« émotions négatives »
(tristesse, anxiété, peur)

fMRI avant et après 8 semaines de traitement par ISRS

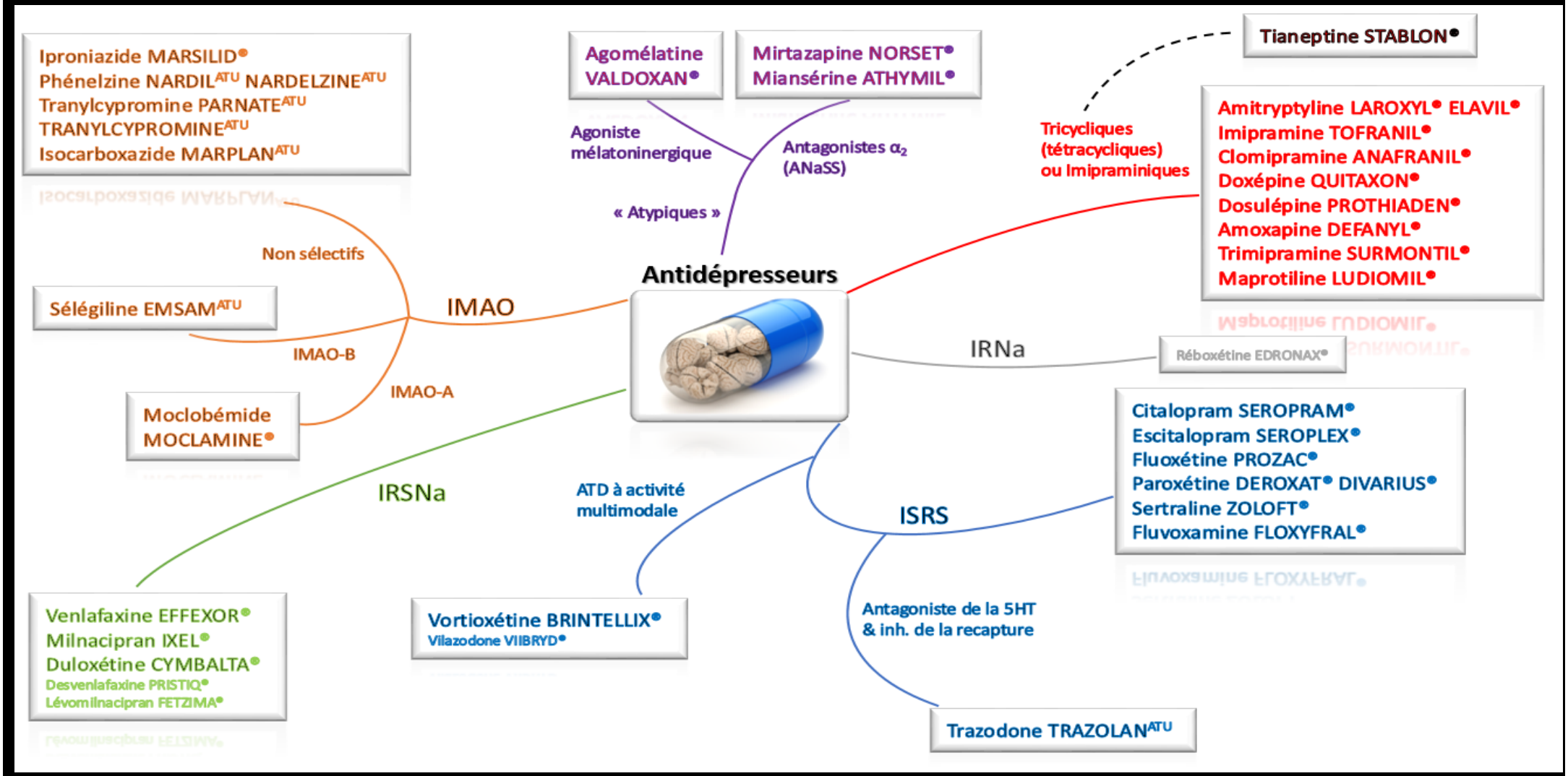


Fales et al, 2009 (J Aff Disord)

23 MDDs vs 18 Témoins
- escitalopram20 mg (n=9); 10 mg (n=8)
- sertraline 150 mg (n=3); 100 mg (n=1)
- paroxétine 20 mg (n=2)

« augmentation significative de l'activité du cortex préfrontal et normalisation de l'activité de l'amygdale »

30aine antidépresseurs ⇔ classe hétérogène



Classification des AD en fonction de leur cible

1. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
   - Irréversibles et non spécifiques : iproniazide (Marsilid®); tranylcypromine (Parnate®)
   - Réversibles et spécifiques de la MAO-A : moclobémide (Moclamine®)

2. Tricycliques (inhibiteurs de la recapture de 5-HT et NA et anticholinergiques)
   imipramine (Tofranil®); clomipramine (Anafranil®); amitriptyline (Laroxyl®); désipramine (Pertofran®)
   Tétarcyclique : maprotiline (Ludiomil® *[NA+]*)

3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
   citalopram (Séropram®), escitalopram (Séroplex®); fluoxétine (Prozac®); fluvoxamine (Floxyfral®); paroxétine (Déroxat®); sertraline (Zoloft®)
   vortioxétine (Brintellix® *[agoniste 5-HT_{1A}; antagoniste 5-$HT_{3/1D/7}$; agoniste partiel 5-HT_{1B}]*

4. Inhibiteurs de la recapture de la 5-HT et de la NA (IRSNa)
   venlafaxine (Effexor®); milnacipran (Ixel®); duloxétine (Cymbalta®)

5. Inhibiteurs du rétrocontrôle négatif par blocage des récepteurs α2-NA présynaptiques
   miansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset® *[+blocage des r 5-HT_{2A}]*)

6. « Stimulant » de la recapture 5-HT : tianeptine (Stablon® *[Inhibiteur rNMDA]*)

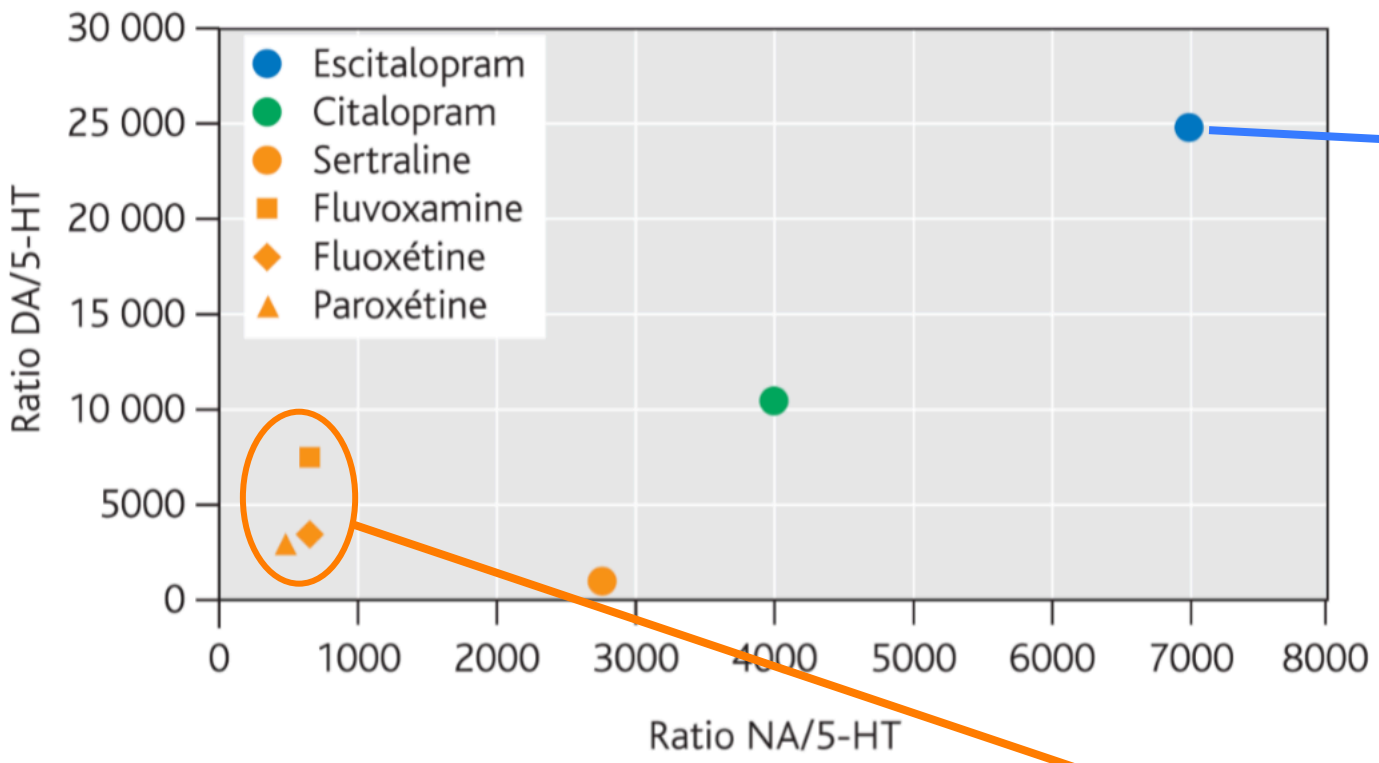
7. Stimulant du système mélatoninergique-inhibiteur des r $5HT_{2\,B/C}$-NA+/DA+ :
   agomélatine (Valdoxan®)

Les ISRS (ou IRS)

Molécule	**Dose initiale**	**T ½ vie**	Rythme d'augmentation usuel	**Dose cible (dépression)**	**Dose maximale/j** recommandée
Citalopram (Séropram®)	10-20 mg	24-45h	1-2 sem	20-40 mg	40 mg
Escitalopram (Séroplex®)	5-10 mg	27-32h	1-2 sem	10-20 mg	20 mg
Fluoxetine (Prozac®)	10-20 mg	24-144h (+ metab. actif)	mois	20-40 mg	80 mg
Fluvoxamine (Floxyfral®)	50 mg	9-28h	1 sem	100-200 mg	300 mg
Paroxetine (Déroxat®)	10-20 mg	3-65h	1-2 sem	20-40 mg (10-40 mg en gériatrie)	80 mg
Sertraline (Zoloft®)	25-50 mg	22-36h	1-2 sem	50-150 mg	200 mg

Hétérogéneïté de la classe des ISRS

Sanchez et al, 2002



Forte affinité pour SERT
Faible affinité pour NAT/DAT

Forte affinité pour SERT
Affinité + pour NAT; ± pour DAT

Quelques caractéristiques cliniques des IRS

Molécule	Stimulant ou sédatif	Effets sur le poids	Troubles sexuels	Autres cibles
Citalopram (Séropram®)	Stimulant	++	+	
Escitalopram (Séroplex®)	Stimulant	+	+	
Fluoxetine (Prozac®)	Stimulant	±	+	Inhib. recapture NA +
Fluvoxamine (Floxyfral®)	Sédatif	++	+	Stimule mélatonine
Paroxetine (Déroxat®)	Sédatif	+++	+++	Anticholinergique ++ Inhib. recapture NA ++
Sertraline (Zoloft®)	Stimulant	++	+	Inhib. recapture DA ++

Les IRSNa

Molécule	Dose initiale	T ½ vie	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale/j recommandée
Venlafaxine (Effexor®)	37,5-75 mg	3-7h (9-13 metab.)	4-7 jours	75-225 mg	375 mg
Duloxétine (Cymbalta®)	30-60 mg	10-15h	1-2 sem	60 mg	120 mg
Milnacipran (Ixel®)	25-50 mg	8h	1 sem	100 mg	200 mg

Les tricycliques ou « imipraminiques »

Molécule	Dose initiale	T ½ vie	Rythme d'augmentation	Dose cible (dépression)	Dose maximale/j recommandée
Amitriptyline (Laroxyl®)	25 mg	10-46h	3-7 jours	75-300 mg	150-300 mg PA: 150 mg
Clomipramine (Anafranil®)	25-100 mg	17-37h	3-7 jours	75-300 mg	250-300mg
Desipramine (Pertofran®)	25-50 mg	12-76h	3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 150 mg
Doxépine (Quitaxon®)	25 mg	8-36h	3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 75 mg
Imipramine (Tofranil®)	25-75 mg	4-34h	3-7 jours	75-300 mg	200-300 mg PA: 150 mg
Trimipramine (Surmontil®)	25-75 mg	7-30h	3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 100 mg

Miansérine/mirtazapine ⇔ α_2 antagonistes

Molécule	Dose de départ	T ½ vie	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale recommandée
Miansérine (Athymil®*)	10-30 mg	17h	1-2 sem	60-90 mg	120 mg
Mirtazapine (Norset®)	15 mg	20-40h	1-2 sem	15-45 mg	60 mg

**arrêt de commercialisation en 2012*

Tianeptine - Agomélatine

Molécule	Dose de départ	T ½ vie	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale recommandée
Tianeptine (Stablon®)	25-37,5mg	2,5h	1-2 sem	37,5mg	75 mg
Agomélatine (Valdoxan®)	25 mg	1-2h	1-2 sem	25-50 mg	50 mg

Les IMAO

Molécule	Dose de départ	T ½ vie	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale recommandée
Iproniazide (Marsilid®) **(I-IMAO A&B)**	50 mg	1,5-5h	1-3 sem	50-150 mg	150 mg
Tranylcypromine (Parnate®) **(I-IMAO A&B)**	10 mg	2,4h	1-3 sem	15-60 mg	60 mg
Moclobémide (Moclamine®) **(R-IMAO A)**	100 mg	1-3h	1 sem	200-600 mg (en 2-3 prises)	600 mg

I : fixation irréversible sur la MAO A et B
R : fixation réversible sur la MAO A

Critères de prescription des AD

1- Symptomatologie clinique

Anxiété ⟷ Inhibition

Antidépresseurs anxiolytiques	Antidépresseurs intermédiaires	Antidépresseurs stimulants
Laroxyl®	Anafranil®	IMAO
Ludiomil®	IRS	Tofranil®,
Athymil®	Effexor®, Ixel®	Pertofran®

2- Contre-indications

Pour les tricycliques:
Insuffisances cardiaques rénales; glaucome, patho. prostate...
Pour les IRS et les IMAO:
associations médicamenteuses (IMAO+++)

3- Effets secondaires

Pour les tricycliques:
Anticholinergiques: bouche sèche, constipation, troubles de l'accomodation, tachycardie, rétention urinaire. Hypotension, sédation, tremblements, baisse de la libido...
Pour les IRS: Nausées, vomissement, diarhhées, anorexie (insomnie)
Pour les IMAO: crises hyper- ou hypotensives quand association à certains médicaments ou prise de certains aliments

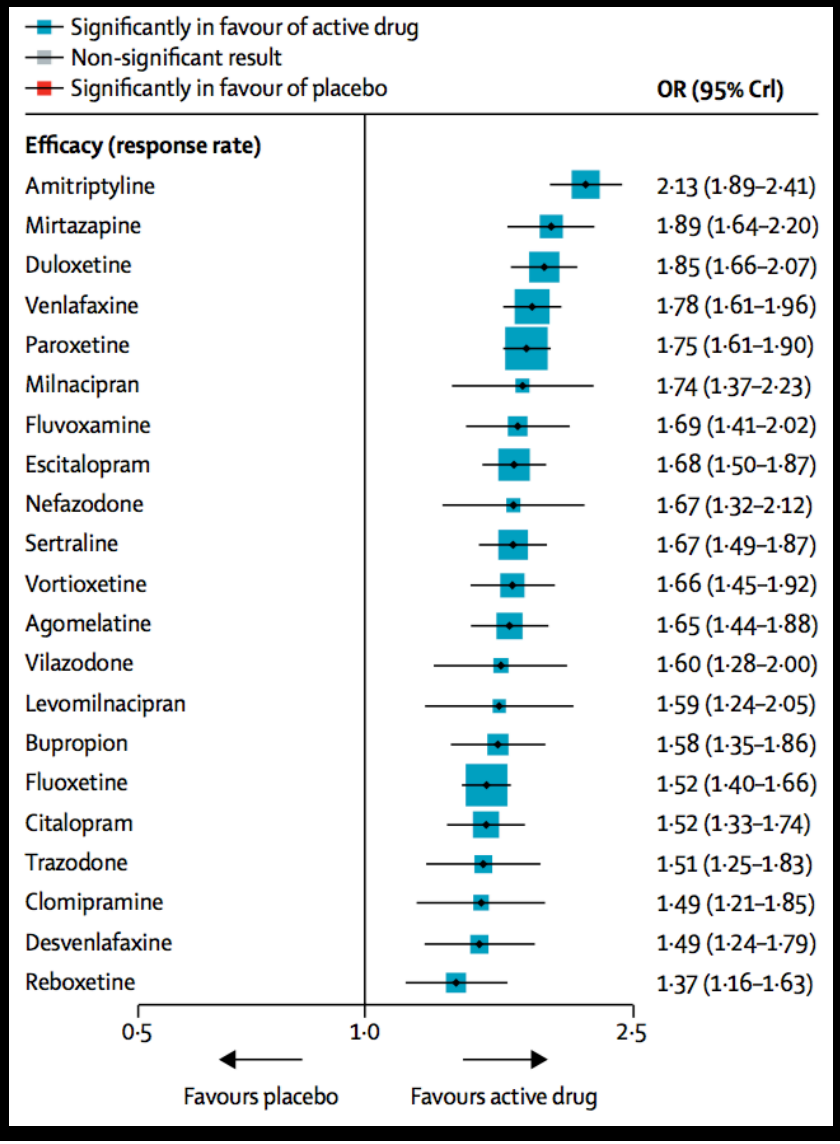
4- Efficacité antérieure

=> *critères de choix empiriques*

Choix de l'AD en fonction de la problématique

Problématique	Molécules recommandées	Molécules à éviter
Risque suicidaire	ISRS, IRSNA, Mirtazapine/miansérine	IMAO ATC (risque léthal/surdosage)
Gain de poids	Fluoxétine, vortioxétine	Mirtazapine, ATC, IMAO
Troubles sexuels	Mirtazapine/miansérine, moclobemide, Vortioxétine	ISRS, ATC, venlafaxine
Insomnie	Mirtazapine/miansérine Amitriptyline, agomélatine, fluvoxamine	ISRS stimulants
Anxiété, agitation	ISRS, IRSNa mirtazapine/miansérine (amitriptyline)	
Léthargie, hypersomnie	ISRS stimulants, IRSNa	ATC (amitriptyline)
Grossesse	Fluoxétine	
Allaitement	Sertraline, paroxétine	
Epilepsie		ATC
QTc long	Sertraline (parmi les ISRS)	citalopram/escitalopram paroxetine, fluoxétine, venlafaxine
Personne âgée	Citalopram/escitalopram, sertraline, mirtazapine/miansérine, venlafaxine	ATC, paroxétine [Anticholinergique] fluoxétine, fluvoxamine

Méta-analyse sur 522 essais contrôlés (I)

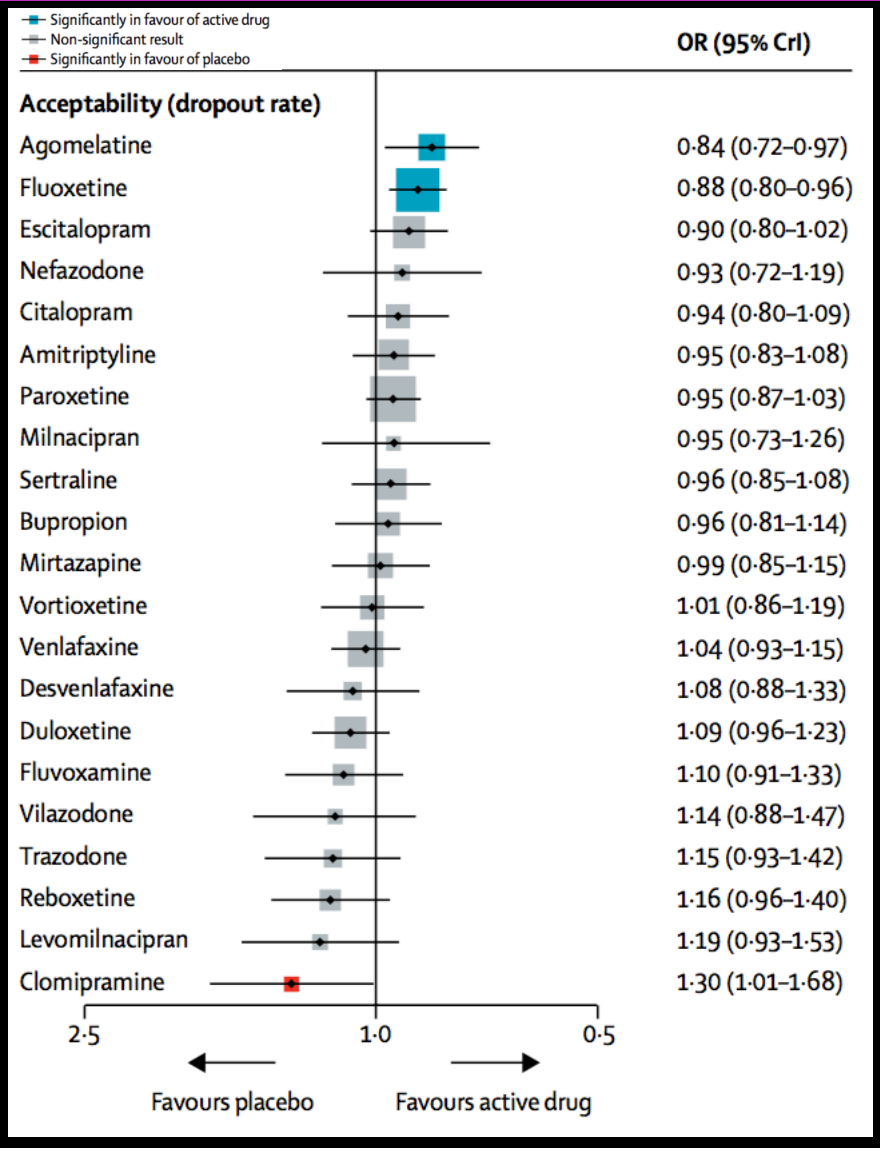


Cipriani et al, 2018 (Lancet)

- 117.000 patients; 21 AD 1ère et 2ème génération
- Efficacité (réduction de 50% HD)

⇒ Tous les AD sont plus efficaces que le placébo

Méta-analyse sur 522 essais contrôlés (II)



Cipriani et al, 2018 (Lancet)

- 117.000 patients; 21 AD 1ère et 2ème génération
- Acceptabilité (arrêts prématurés [dropout])

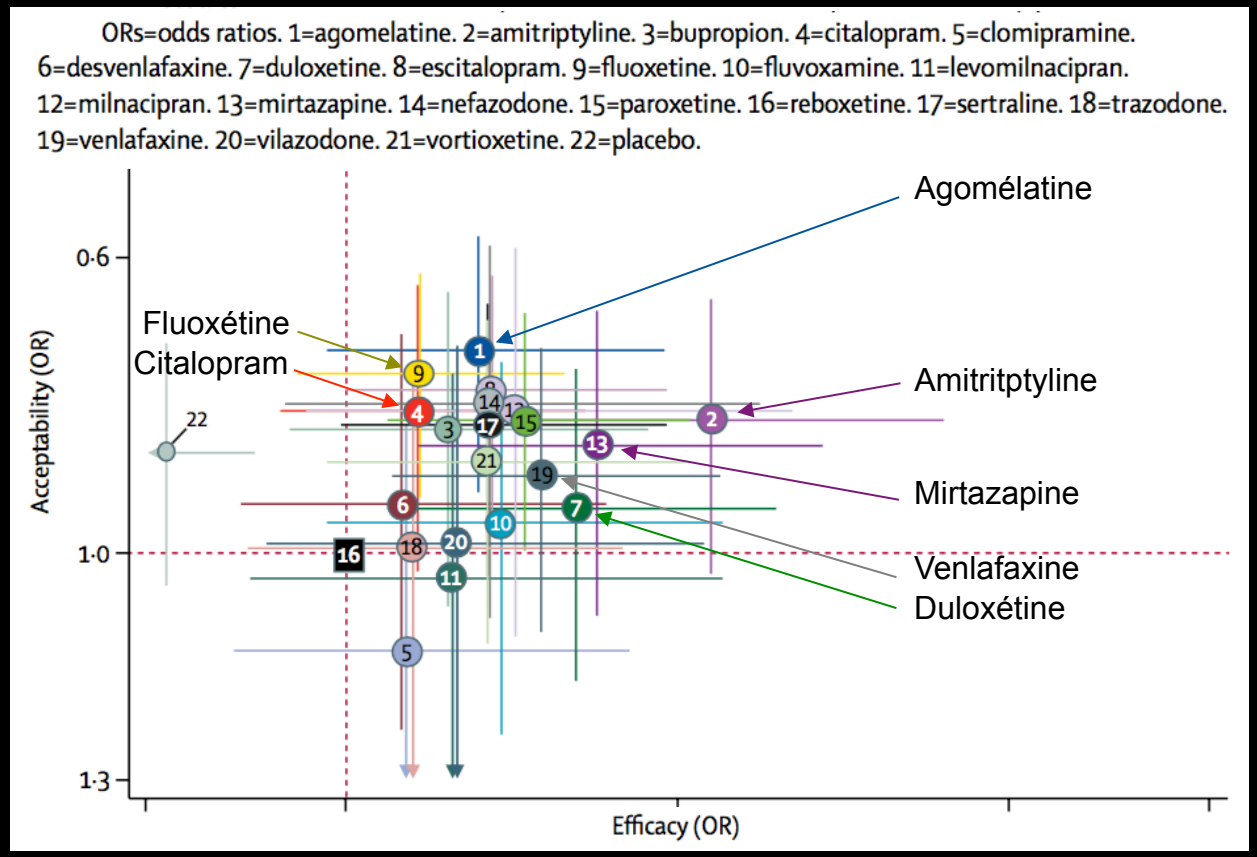
⇒ Agomélatine et fluoxétine les mieux tolérés

⇒ Clomipramine le moins bien toléré

Méta-analyse sur 522 essais contrôlés (III)

Cipriani et al, 2018 (Lancet)

- 117.000 patients; 21 AD 1ère et 2ème génération — Efficacité/Acceptabilité



Contre-indications

- Troubles sévères de la conduction cardiaque
- Glaucome (angle fermé)
- Hypertrophie-adénome prostatique

} ADT (Ach-)

- Hypersensibilité à l'un des produits
- Association à un IMAO non sélectif/non-réversible

- Délai de 15 jours après arrêt de IMAO pour débuter un autre TTT AD
- un délai de 5 j est suffisant pour passer d'un ADT à un IMAO
- un délai de 7 j est suffisant pour passer de VFX à un IMAO
- un délai de 5 semaines est nécessaire pour passer de FLUOX à un IMAO

Effets indésirables des AD Tricycliques

- Effet antihistaminique (H_1) : sédation, difficultés de concentration, fatigue, prise de poids/hyperphagie
- Effet anticholinergique (muscarinique) :

- Effets centraux : confusiogène, abaissement du seuil épileptogène ;

- Effets périphériques : oculaire (tbles accomodation, mydriase), urinaire (rétention), digestif (sècheresse de la bouche, constipation…), anomalies de la conduction cardiaque, tachycardie.

- Effet adrénolytique (α_1) : hypotension orthostatique, tachycardie
- Effets sexuels : baisse libido, tbles érection *(Ach-)*, anorgasmie *(5HT)*
- Tremblement distal (noradrénergique)

⇒ Danger lors de surdosage, suicidaire ou non.

Récepteurogramme

Schatzberg et deBattista, 2015

Plus anticholinergique

amitriptyline (Laroxyl®)
protriptyline (Vivactil®)

imipramine (Tofranil®)
doxépine (Quitaxon®)
trimipramine (Surmontil®)

clomipramine (Anafranil®)
désipramine (Pertofran®)
nortriptyline (Nortrilen®)
amoxapine (Défanyl®)
maprotiline (Ludiomil®)
paroxétine (Déroxat®)

Pas anticholinergique

Autres IRS
IRSNa
Mirtazapine/miansérine

Antidepressant	ACh	α_1	H_1	5-HT_1	5-HT_2
amitriptyline	+++	+++	++	+/–	+/–
amoxapine	+	++	+	+/–	+++
bupropion	0	0	0	0	0
citalopram/escitalopram	0	0	0	0	
clomipramine	+	++	+	0	+
desipramine	+	+	+	0	+/–
doxepin	++	+++	+++	+/–	+/–
fluoxetine	0	0	0	0	+/–
fluvoxamine	0	0	0	0	0
imipramine	++	+	+	0	+/–
maprotiline	+	+	++	0	+/–
mirtazapine	0	0	+++	+	+
nefazodone	0	+	0	+	++
nortriptyline	+	+	+	+/–	+
paroxetine	+	0	0	0	0
protriptyline	+++	+	+	0	+
sertraline	0	0	0	0	0
trazodone	0	++	+/–	+	++
trimipramine	++	++	+++	0	+/–
venlafaxine	0	0	0	0	0

Note. Data are approximations of relative activity from in vivo, in vitro, and clinical studies. ACh = muscarinic acetylcholine receptor; α_1 = α_1-adrenergic receptor; H_1 = $histamine_1$ receptor; 5-HT_1 = $serotonin_1$ receptor; 5-HT_2 = $serotonin_2$ receptor. Strength of effect represented on scale from 0 (no effect) to +++ (marked effect). +/– indicates marginal effect.

Effets indésirables (EI) des autres AD

- Inhibiteurs sélectifs de recapture de la 5-HT (ISRS) (fluoxétine, etc): anxiété, insomnie, nausées, diarrhées, sudation, inhibition de la sexualité, tremblements, akathisie, hyponatrémie, etc.
- Inhibiteurs sélectifs de recapture de la 5-HT et de la NA (IRSNa) (venlafaxine) : anxiété, insomnie, nausées, diarrhées, sudation, inhibition de la sexualité, hypertension, tremblements, akathisie (rare), etc.
- Antagonistes du récepteur adrénergique alpha-2 (miansérine, mirtazapine): sédation, prise de poids, etc.

Effets indésirables des IMAO irréversibles

- Induits = faibles (troubles du sommeil, prise de poids, bouche sèche, céphalées, HypoTA orthostatique…).

- Crise hypertensive

⇒ Si associations médicamenteuses

(ß bloquants, vasopresseurs, carbamazépine/lithium, IRS/ IRSNa/ATC/Mirtazapine)

⇒ Si alimentation riche en tyramine

IMAO : interactions alimentaires

- A éviter :
  - boissons alcoolisées : vin rouge et blanc, Porto, bière, whisky et liqueurs.
  - légumes : épinard, choucroute, fèves.
  - fromages : tous sauf fromages blancs.
  - poissons fumés, marinés, hareng, anchois, crevettes.
  - extraits protéiniques, cubes de bouillon.
  - levures et extraits de levure.
  - viandes : saucisson, salami, foie, abat, rognon, corned beef, gibier.
- A consommer modérément :
  - le café
  - le chocolat
  - les avocats
  - les framboises
  - fruits secs : cacahuètes, noix de coco.

IMAO-A : peu d'interactions, meilleure tolérance, mais moins efficaces…

- Effets secondaires
  - Troubles digestifs, nausées
  - Vertiges, céphalées, troubles du sommeil
  - Réactions cutanées (rash, prurit, urticaire)
  - Hépatites sévères (exceptionnelles)

- Contre-indications médicamenteuses
  - IMAO A+B (non séléctifs et irréversibles)
  - Sumatriptan = HTA
  - Tramadol, dextrométorphane ⇔ syndrome sérotoninergique

Le Syndrome « sérotoninergique »

- Apparaît au décours de TTT AD [IMAO+++, IRS/IRSNa]

  [lithium, buspirone, triptans, DHE, amphétamines, opioïdes]

⇔ augmentation de dose, association médicamenteuse/*tyramine*

⇒ Evolution favorable (ttt symptomatique)

⇒ mais peut être grave (=> soins intensifs)

- Symptômes:

- Psychiques : confusion, agitation, hypomanie voire coma
- Végétatifs : hyper ou hypoTA, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation
- Moteurs: myoclonies, hyperrflexivité, tremblements, rigidité
- Digestifs : diarrhées

Synthèse des EI des antidépresseurs : sexuels, pondéraux et sédatifs

Médicament	SEX	↑ Poids	SEDAT	SER	NA	Autres indications
Amitryptiline	+	+	++	++	++	Fibromyalgie
Clomipramine	++	+	+	+++	++	Etats douloureux
Fluoxétine	+	-	-	++	+/-	Syndrome prémenstruel
Citalopram	+	+/-	+	++	+/-	
Sertraline	+	+/-	+/-	++	+/-	Syndrome post-traumatique
Paroxétine	++	+	+	++	+	Anxiété ++
Venlafaxine	++	+/-	+/-	++	+	Bouffées de chaleur (ménopause)
Duloxétine	+	+/-	+/-	++	+	Incontinence
Mirtazapine	+/-	+++	++	+	+	Anorexie
Moclomébide	+/-	+/-	+/-	+	+	
Trazodone	-/+			+	+	Insomnie
Bupropion	-/+	+/-	-	+/-	+	Sevrage du tabac
Agomélatine	+/-	+/-	+/-			Insomnie

Bilan préalable (à répéter 1x/an)

- **Examen somatique**
  - neurologique, cardiovasculaire
  - Syndrome métabolique

    (Pds, TA, Taille, IMC, périmètre abdominal [mini. tous les trimestres])
- **Bilan biologique**
  - NFS, bilan hépatique *(Valdoxan®: surveillance ⬆ ALAT/ASAT : 0, 3, 6, 12, 24 sem.)*
  - Bilan lipidique *(ATC, VFX, FLUOX, MIRT […]: ⬆ Triglycérides)*
  - Glycémie *(NA+: ⬆ Gly et ⬇ insuline)*
  - Natrémie *(5-HT+)*
  - Test de grossesse si nécessaire
- **Examens paracliniques**
  - ECG (tracé de référence sans traitement)
  - EEG (tracé de référence *[les ATC abaissent le seuil épileptogène]*)

Règles de prescription d'un AD

{ Evaluation clinique (intensité moyenne-sévère)
Eliminer les Contre-Indications

- Adaptation graduée des doses (en fonction des AD)

⇒ *Surveillance des Effets Indésirables*

- Atteindre la « dose efficace »/j (individuelle)

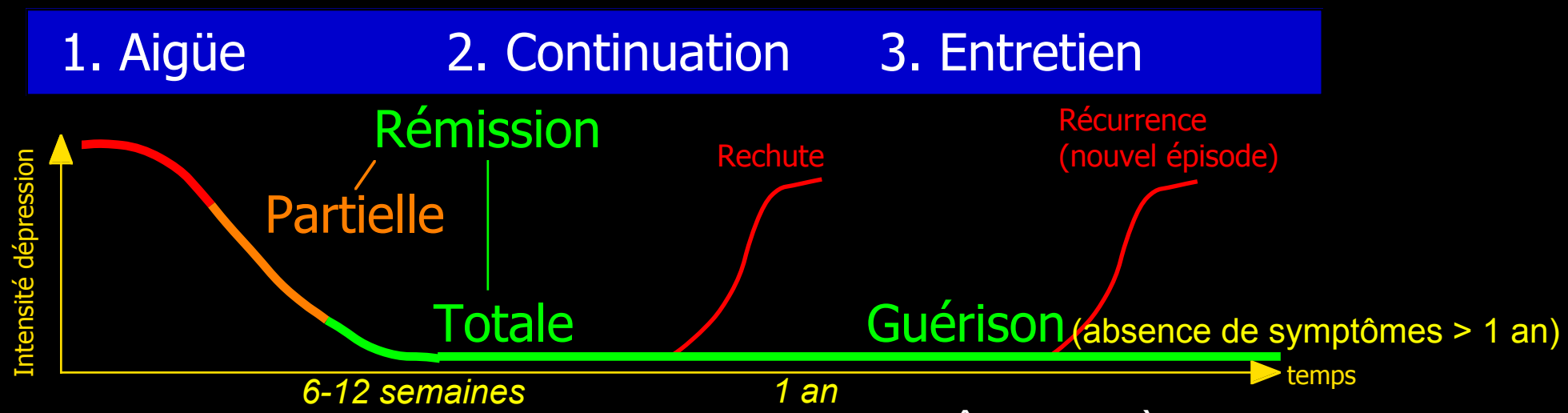
⇒ *Amélioration clinique significative (2-3 semaines)*

- Minimum pour juger de l'efficacité clinique : 4-6 semaines

⇒ obtention d'une rémission totale (« guérison clinique »)
⇒ une rémission partielle est un facteur de rechute

CET ANTIDEPRESSEUR MARCHE MIEUX SI VOUS LE PRENEZ AVEC UN PETIT CLAPOTIS D'EAU, PRÈS DE VOTRE HAMAC SUR UNE PLAGE DES CARAÏBES!
Rx
©2009 CONLEY-LY 12-15
SPEEDBUMP.COM
DIST. BY CREATORS

Phases de traitement d'une dépression



- 6-8 semaines
  => doses adéquates d'AD
- 12-16 semaines
  => psychothérapie

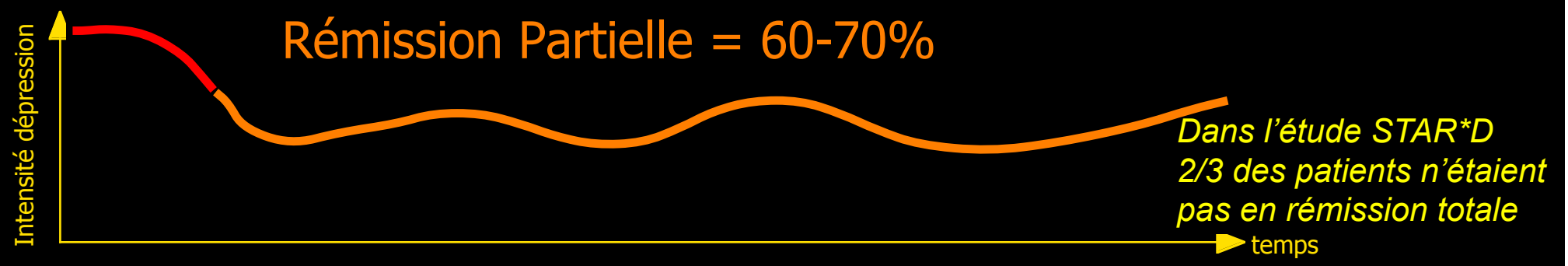
- 6 mois
  sans symptômes (neutre)
- 9-12 mois
  réctivation symptomatique

- arrêt TAD après 6 mois
  assymptomatique (si 1er épisode)
- Poursuite TAD > 1 an
  si risque de récurrence élevé

AD : antidépresseur; TAD : Traitement antidépresseur

Phases de traitement d'une dépression

1. Aigüe 2. Continuation 3. Entretien



Scores Échelle HAMILTON DEPRESSION à 17 items :

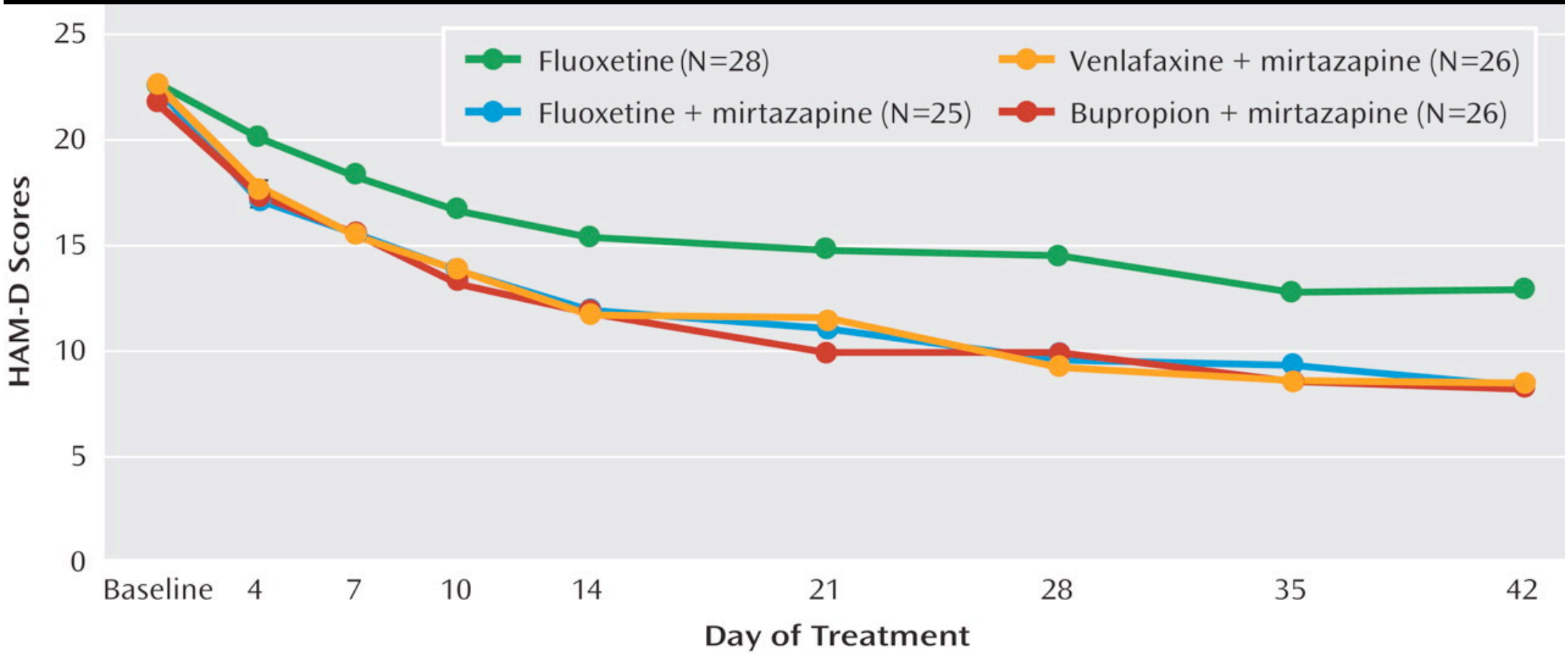
- Score > 16 : dépression majeure
- Score < 8: rémission complète
- Entre : Rémission partielle

NB: La réduction de 50% dans les 6ères semaines de traitement antidépresseur est utile pour évaluer la réponse clinique mais ne préjuge pas de la notion de rémission complète (p.ex. un score qui passe de 30 en ligne de base à 12 après 6 semaines témoigne d'une bonne réponse. Mais il reste encore des symptômes de dépression; c'est donc une rémission partielle)

Etude randomisée de l'efficacité d'une monothérapie vs. association d'AD

Blier et al. Am J Psychiatry 2010;167:281-288

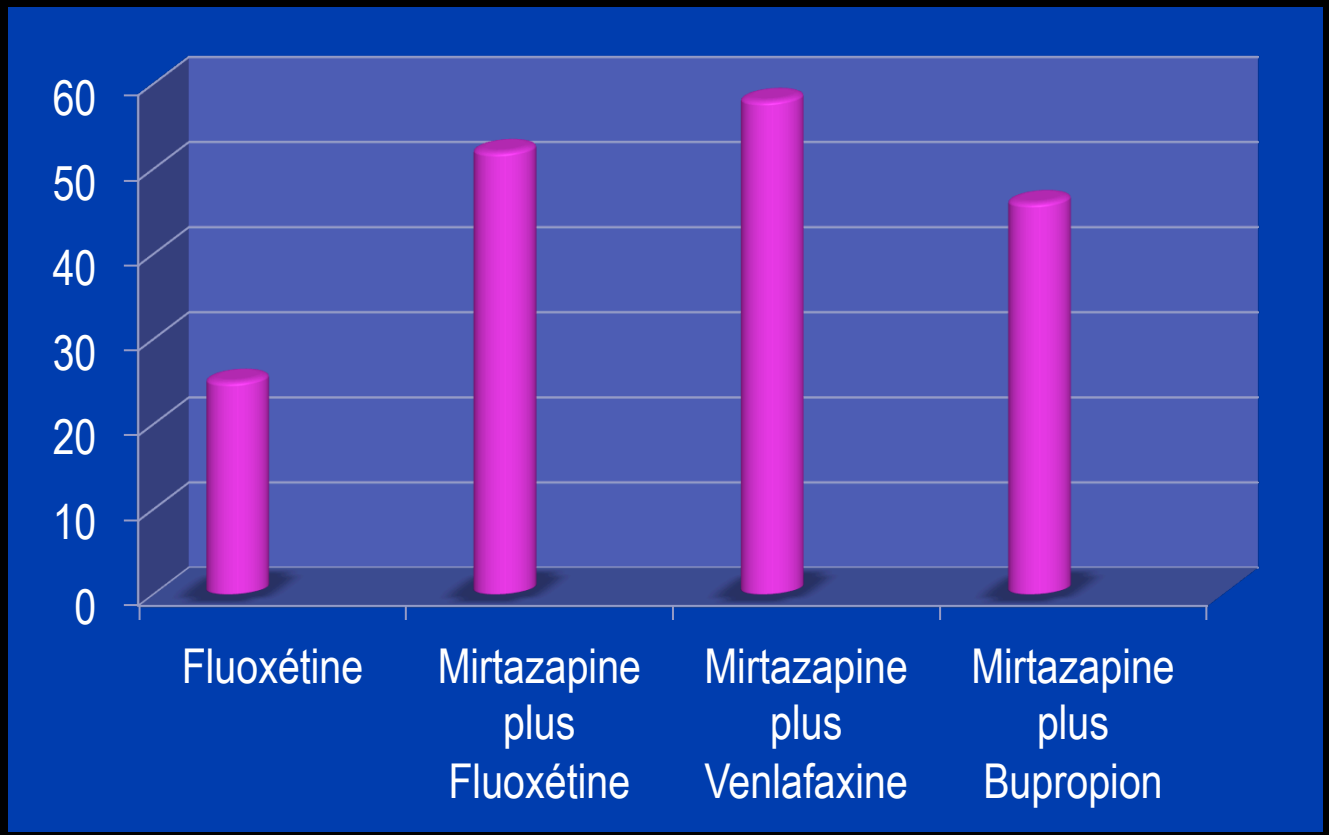
Étude en double aveugle pendant 6 semaines chez 105 patients MDD (HAM-D inclusion > 18)
Association de mirtazapine à fluoxétine, bupropion, venlafaxine vs. fluoxétine seule



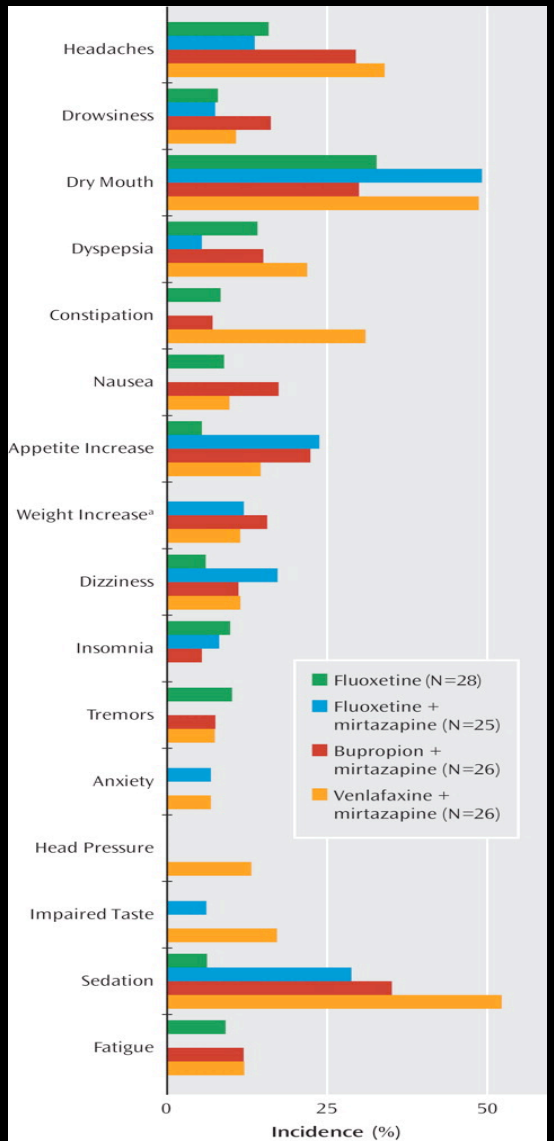
Taux de rémission (%) après 6 semaines

Blier et al. Am J Psychiatry 2010;167:281-288

Étude en double aveugle pendant 6 semaines chez 105 patients MDD (HAM-D inclusion > 18)
Association de mirtazapine à fluoxétine (n=25), bupropion (n=26), venlafaxine (n=26) vs. fluoxétine seule (n=28)
Score de rémission < 7 après 6 semaines de traitement



Effets indésirables



Blier et al. Am J Psychiatry 2010;167:281-288

Association de 2 AD ⇔Taux élevé d'effets secondaires

- de type hyperphagie
- de type sédation

} dus à mirtazapine

Indications d'un traitement AD

⇒ *Dépression caractérisée (intensité : moyenne-sévère)*

- Douleurs neuropathiques périphériques (ADT, ISRNa)
- Trouble : anxiété généralisée
- Attaques de panique
- Autres:

⇒ Trouble Obsessionnel Compulsif *(Anafranil®, Prozac®, Effexor®…)*

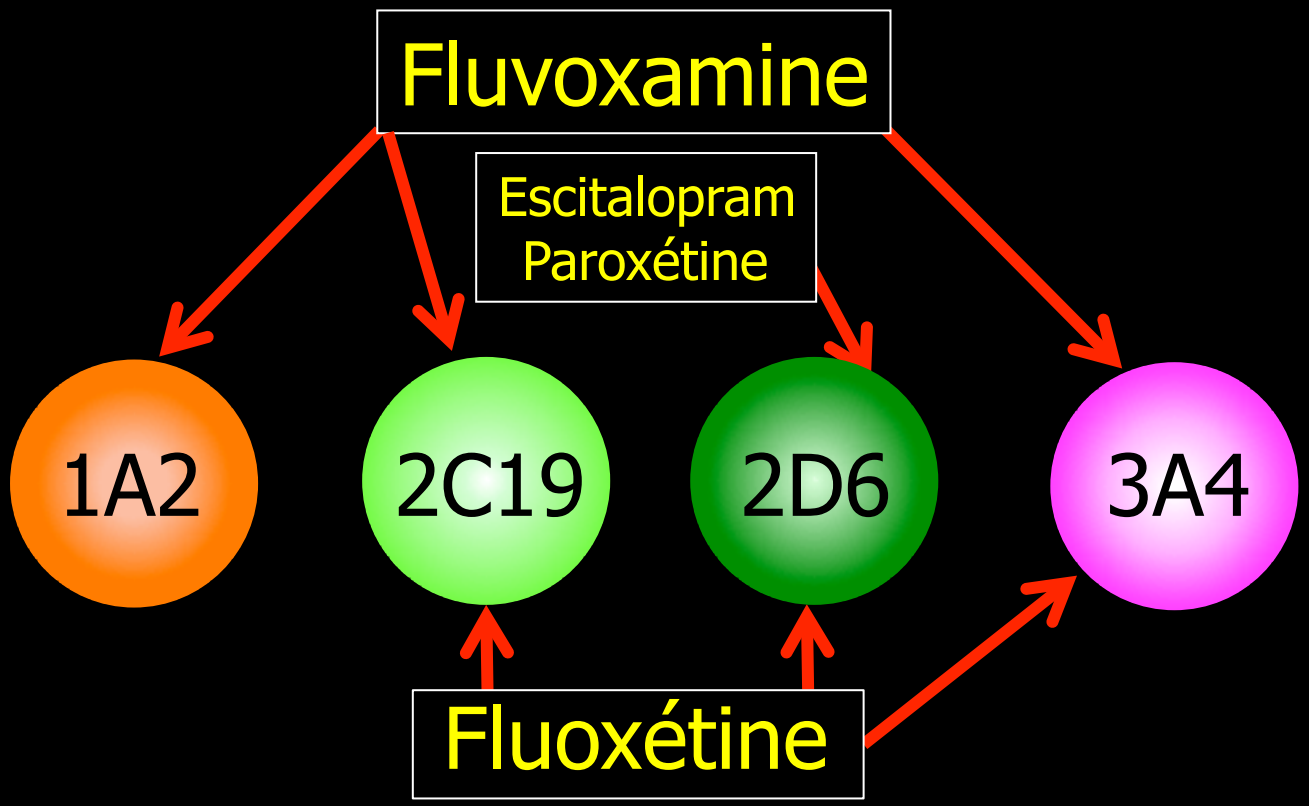
⇒ Sevrage tabagique *(bupropion: Zyban®)*

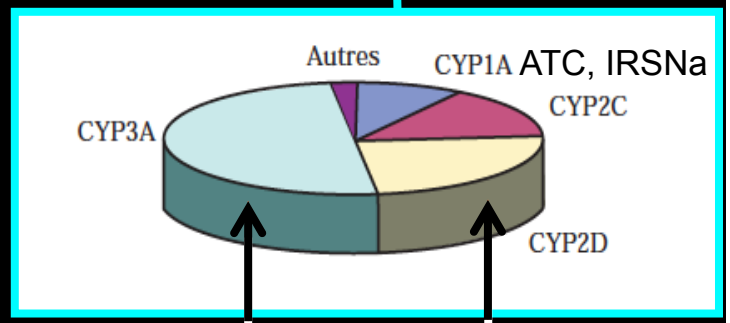
⇒ Boulimie *(Prozac®)*

⇒ TDA/H *(venlafaxine, bupropion)*

Interactions médicamenteuses des IRS

⇒ Inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 impliqués dans le métabolisme de 90% des médicaments





Neuroleptiques
BZD et apparentés
ADC, IRSNa, MIRT, IRS
AntiH1,
Bromocriptine
Carbamazépine
etc…

NL, ATC, IRS
Opiacés, ß-
AntiH1
Carbamazépine
Cardiotropes
etc…

Interactions médicamenteuses des AD tricycliques

Effet des ADT sur d'autres médicaments :

- Potentialisation de l'activité des anticoagulants oraux, des ß agonistes, vasopresseurs (adrénaline…), la L-Dopa, des amphétamines et des contraceptifs oraux
- Réduction de l'activité des antihypertenseurs centraux

Effet d'autres médicaments sur les ADT :

- Potentialisation des effets sédatifs par les anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques, antihistaminiques, alcool
- Potentialisation des effets anticholinergiques par les antiparkinsonniens anticholinergiques, neuroleptiques, antispasmodiques, antidiarrhéiques
- Potentialisation de l'hypoTA orthostatique par les antihypertenseurs et les neuroleptiques
- Augmentation du taux plasmatique par fluoxétine, glucocorticoïdes, œstro-progestatifs, salicylés, thiazidiques, methylphénidate, disulfiram
- Activité diminuée par barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicyne

Arrêt d'un traitement AD

- Pas avant 6 mois-1 an (⇔ « Rémission durable »)

Si notion de dépression récidivante :

- Moins de trois épisodes : TTT pdt 3 ans
- Plus de 3 épisodes : TTT « à vie »

- Progressif : période de 6-8 semaines

(sinon risque de *syndrome de sevrage* [venlafaxine+++])

⇒ Paliers de 2-4 semaines

(sauf Valdoxan®; ou si AD à demi-vie longue : Prozac®, Brintellix®)

Sevrage des antidépresseurs

Antidépresseur	Vitesse de diminution
Fluvoxamine	50 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Sertraline	50 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Paroxétine	10 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines) si symptômes de retrait ressentis, on peut diminuer par tranche de 5 mg/jour
Fluoxétine	généralement pas nécessaire
Citalopram	10 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Escitalopram	5 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Venlafaxine	37,5 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Bupropion	généralement pas nécessaire
Mirtazapine	diminution graduelle
antidépresseurs tricycliques	50 mg à chaque 2 jours jusqu'à 100 mg/jour puis 25 mg à chaque 2-3 jours jusqu'à cessation ou encore 10-25 % aux 1-2 semaines
IMAO	10-25 % par semaine restrictions alimentaires/médicamenteuses pour 10 jours
Moclobémide	généralement pas nécessaire

Symptômes de sevrage d'un AD

TYPES D'ANTIDÉPRESSEURS	SYMPTÔMES DU SEVRAGE
ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES	▸ Troubles gastro-intestinaux, ▸ fatigue, anxiété, agitation, ▸ cauchemars, troubles du sommeil, ▸ symptômes grippaux, ▸ troubles moteurs et du comportement.
ISRS	▸ Anxiété, ▸ troubles de l'équilibre, ▸ tremblements, sudation, ▸ insomnie, cauchemars, ▸ vertiges, nausées, léthargie, ▸ céphalées (maux de tête).

Dépression « pharmaco-résistante »

Schulz P. Traitements des troubles psychiatriques selon le DSM-5 et la CIM-10 - Volume 3; 2016 – 1394p.

⇔ « Trouble dépressif persistant » (DSM-5)

(fusion trouble dépressif majeur chronique, trouble dysthymique)

⇒ question de l'évolution clinique dans (& au-delà de) la « résistance »

EDM

Trouble dépressif persistant

Tristesse / dévalorisation

Fatigue / apathie / anhédonie

* **Aggravation humeur (« récurrences »)**

Stratégies

Charpeaud T et al. Switching and combining strategies of antidepressant medications. Presse Med. 2016;45(3):329-37.

- N° 1 : Optimisation (posologique)
- N° 2 : Changement d'antidépresseur
- N° 3 : Association d'antidépresseurs
- N° 4 : Potentialisation

1- Optimisation posologique de l'AD

TRAITEMENT INITIAL			
IRS	IRSNa	Imipraminique	Mirtazapine/miansérine
OPTIMISATION POSOLOGIQUE			

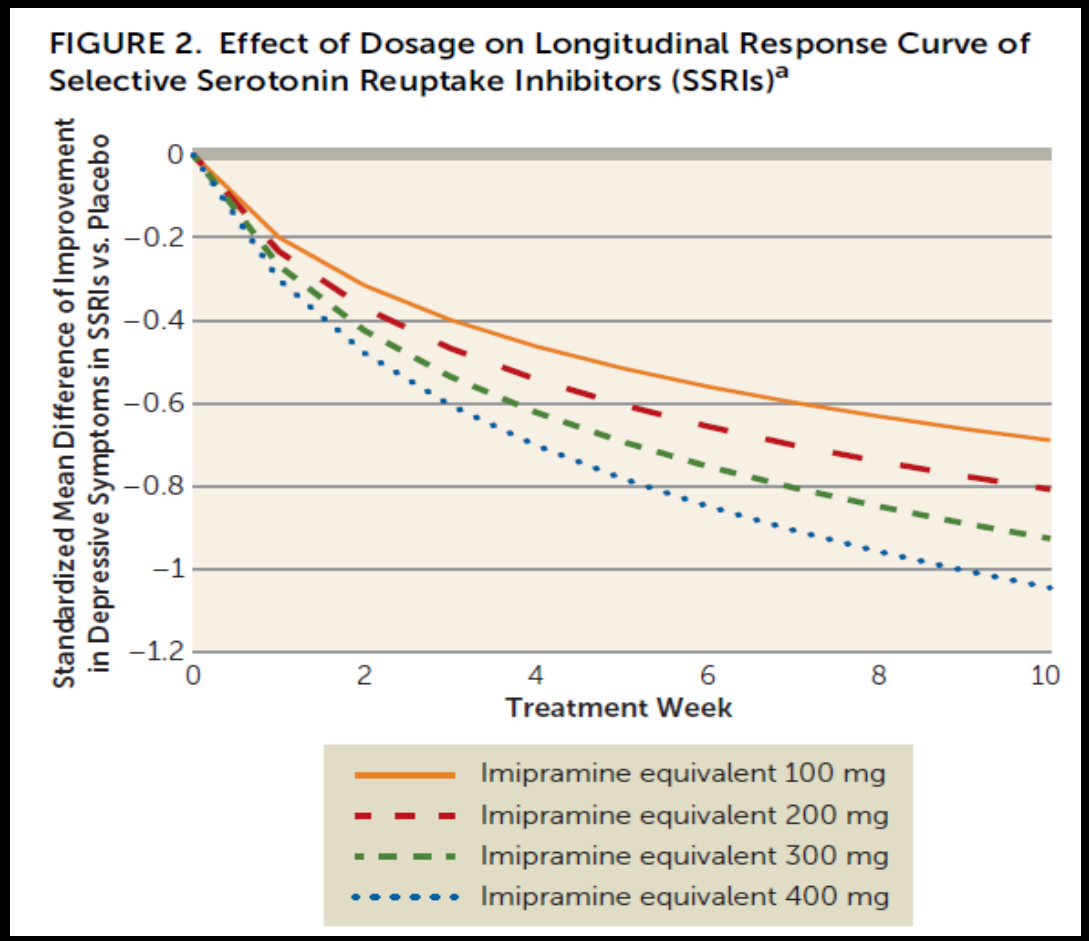
Evidences ?	
IRS	Validité apparente : réponse thérapeutique & effets indésirables (notamment SS)
IRSNa	Validité apparente : réponse thérapeutique & effets indésirables Schéma séquentiel (ex venlafaxine : à 225-350 mg/j)
Tricycliques et mirtazapine/miansérine *« dirty drugs »*	Validité au moins indirecte & possible relation curvilinéaire entre concentrations plasmatiques et réponse clinique

Monitoring ? (exclure la « résistance pharmacocinétique » ?)

Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy; Lippincott Williams & Wilkins, 26 déc. 2011 - 704 pages
Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. Innov Clin Neurosci. 2014;11(3–4):37–42.
Spreux-Varoquaux O. Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique. L'Information psychiatrique 2013;89:819–34.
Bertschy G. Les stratégies de traitements pharmacologiques de la dépression résistante. Formation Pharmacopsy Alsace - CH ERSTEIN, le 10/12/15.

Relation effet/dose des IRS

Jakubovski et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. Am J Psychiatry. 2016;173(2):174-83.



“équivalents imipramine” 100 mg d’imipramine,
= 120 mg de sertraline,
= 100 mg de fluvoxamine,
= 20 mg de paroxétine ou fluoxetine,
= 33.3 mg de citalopram,
= 16.7 mg d’escitalopram.

Relation effet/dose de venlafaxine

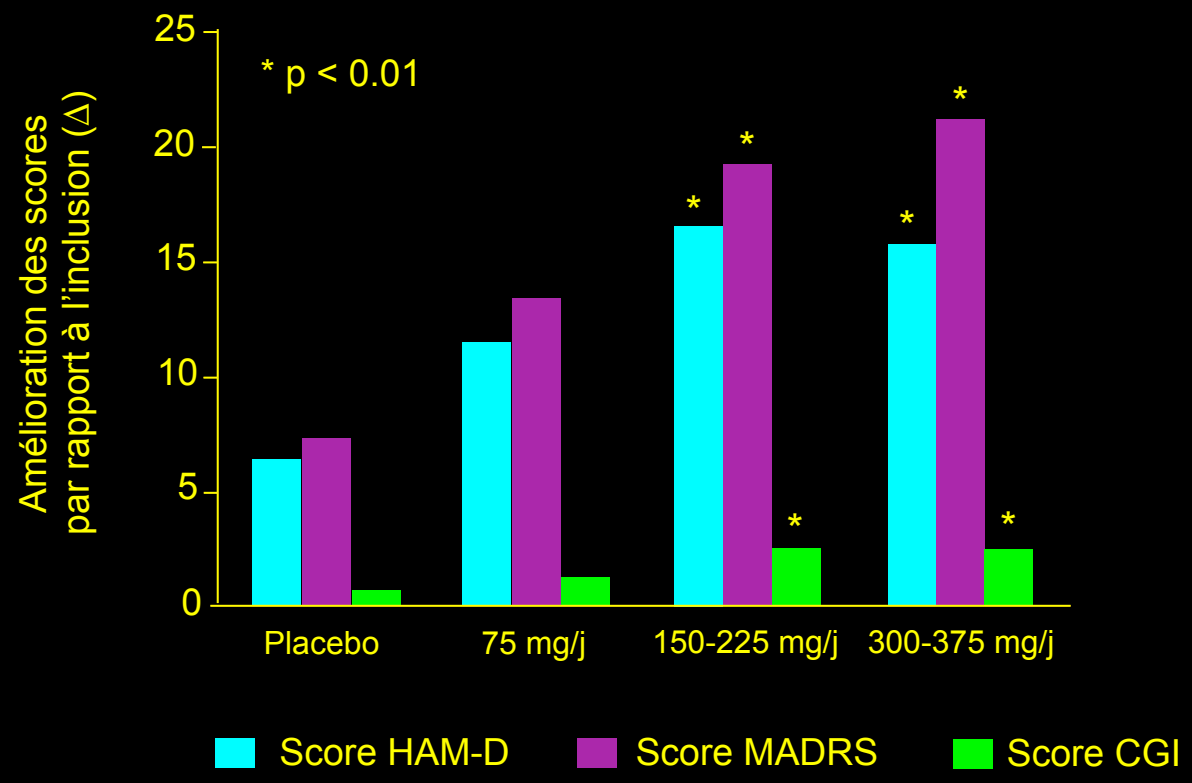
Kesley JE . J Clin Psychopharmacol. 1996;16:21S-28S.

Neurotransmetteurs impliqués en fonction de la dose :

< 112,5 mg/j : 5-HT+ *(1 cp à 37.5+ 1 cp à 75 mg)*

Entre 112,5-300 mg/j : 5-HT+ et NA+ *(4 cp à 75 mg)*

> 300 mg/j : 5-HT+, NA+ et DA+



« Supra-doses » de venlafaxine (>375 mg/j)

Table 1 Demographics for the 70 patients recruited into the high and the standard-dose venlafaxine groups

	High dose (n = 35)	Standard dose (n = 35)
Mean age	44.5 (10.5)	47.6 (11.6)
Age range	24–70	22–78
Female : male	24 : 11	17 : 18
Age of onset	29.4	34.6
Average dose	437.1	195.9
Dose range (mg)	375–600	75–300
Chronic	21	15
Treatment resistant	6	2
XL preparation	12	13

Table 2 The demographics for the sample of 27 patients who completed the UKU side-effect rating scale

	High dose (n = 13)	Standard dose (n = 14)
Mean age	42.9 (10.3)	53.4 (10.7)
Age range	24–58	36–78
Age of onset	29.1 (13.5)	34.8 (15.5)
Average dose	438.4 (67.4)	246.4 (68.5)
Dose range	375–600	75–300
Female : male	10 : 3	6 : 8

Table 3 The most frequently reported symptoms from both groups and the ranks given by the Mann–Whitney U-test

Symptom	Rank high dose	Rank standard dose	p
Concentration difficulties	18.27	10.04	0.006**
Increased fatigue	18.04	10.25	0.009**
Sleepiness/sedation	18.54	9.79	0.003**
Failing memory	17.69	10.57	0.019*
Weight gain	15.50	12.61	0.350

**Significantly more severe in high-dose group at 0.01 level.
*Significantly more severe in high-dose group at 0.05 level.

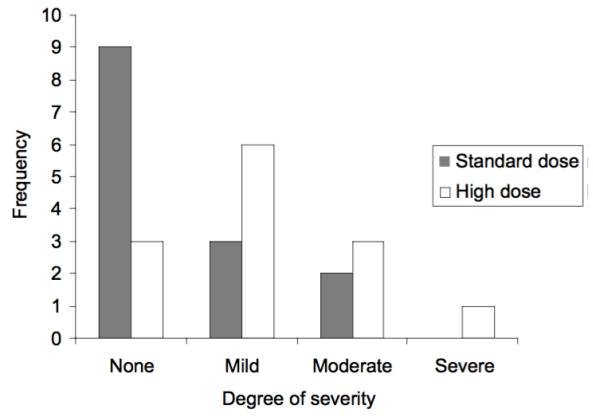


Figure 1 Global assessment of side-effects as rated by patients

Table 4 The frequencies for the clinical effect categories

Clinical effect	Overall (n = 70)	High dose	Standard dose
No effect	24	14	10
Mild improvement	11	6	5
Moderate improvement	13	8	5
Partial remission	9	3	6
Full remission	13	4	9

Table 5 The additional medications taken by the patients who completed the UKU rating scale

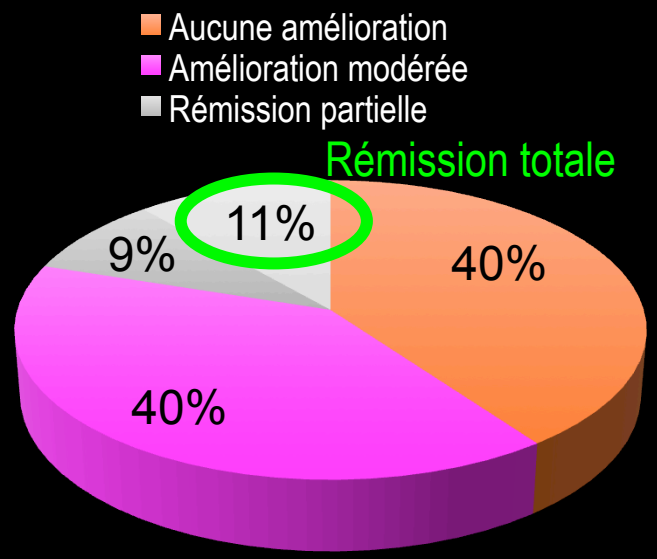
	High dose, range (mean)	Standard dose, range (mean)
Total number of additional medications	1–6 (2.9)	1–4 (2.1)
Mood stabilizers	0–2 (.92)	0–2 (1.0)
Antidepressants	0–3 (1.6)	0–3 (.92)
Antipsychotics	0–1 (.38)	0–1 (.21)

Harrison et al. J Psychopharmacol 2004;18(2):200-204.

Posologie en moyenne 6x75 mg/j
(jusqu'à 8x75 mg/j)

Effets secondaires/doses standards:
- *Sédation-fatigue*
- *Tbles concentration-mémoire*

Efficacité



2- Changement de molécule AD

Charpeaud et al. Switching and combining strategies of antidepressant medications. Presse Med. 2016;45(3):329-37.

1) Absence *totale* de réponse au traitement initial bien conduit sur une durée de 2 semaines
2) Mauvaise tolérance du traitement initial

Question: quand faire ce changement?

Reco sur délai pour réévaluation du traitement	Sociétés savantes
4 semaines	BAP - *British Association of Psychopharmacology*
3-4 semaines	NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*
4-8 semaines	APA - *American Psychiatric Association*
2 semaines	CANMAT - *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

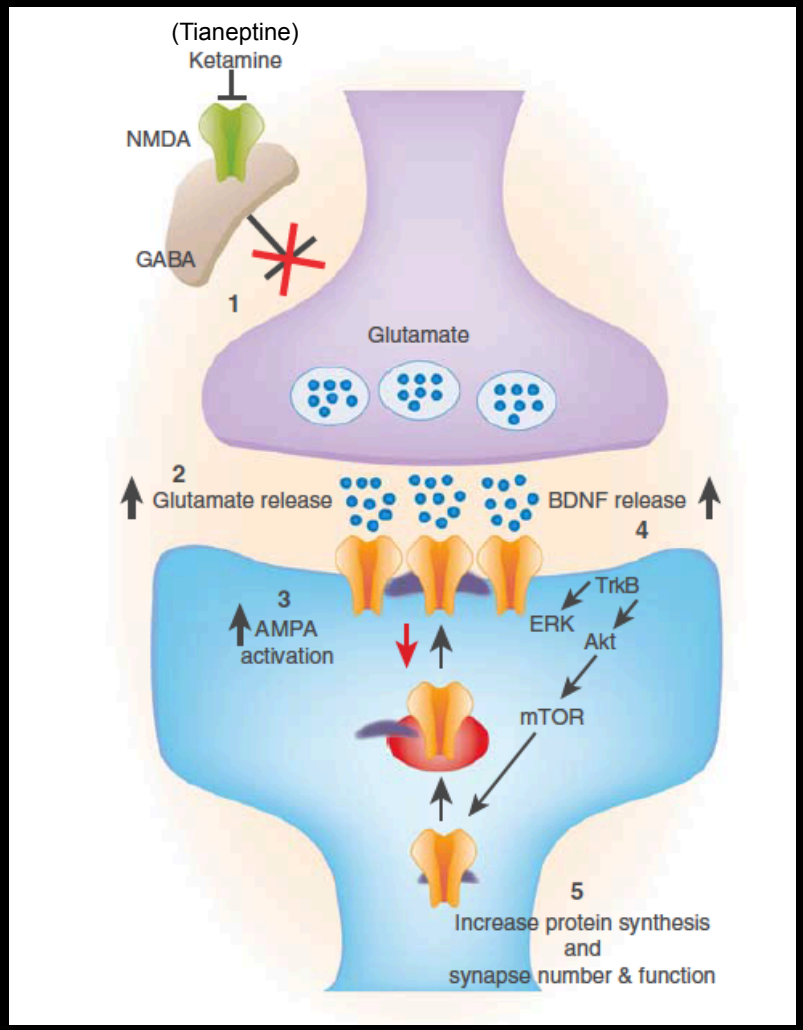
Charpeaud T et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression. Encephale. 2017;43(4S):S1-S24.

Médicament initial	Médicament de 2ème ligne (avis d'experts)	
	1ère intention	2ème intention
IRS →	Duloxétine, Venlafaxine (IRSNa)	Autre IRS Milnacipran Mirtazapine/Miansérine Agomélatine Imipraminique
IRSNa →	IRS : Escitalopram Sertraline	Autre IRS Autre IRSNa Agomélatine Mirtazapine/Miansérine Imipraminique
Imipraminique →	Escitalopram Duloxétine Venlafaxine	Autre IRS Milnacipran Mirtazapine/Miansérine Iproniazide (IMAOs)
Mirtazapine/ Miansérine (antagoniste α_2) →	Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline Duloxétine, Venlafaxine	Autre IRS Milnacipran Agomélatine Clomipramine/amitriptyline

⇒ Place de la tianeptine (Stablon®) et à quelle posologie (75 mg/j) ?

La piste du glutamate (GLU) : antagonisme des récepteurs NMDA

Sanacora et Schatzberg. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:259-267



Kétamine (anesthésique) : anti-rNMDA

Effet AD rapide (1 IV) et durable (plusieurs jours)

Tianeptine ⇔ anti-rNMDA

- La diminution de l'activité des R-NMDA : effet commun aux AD?
- Les molécules anti-NMDA sont des AD potentiels

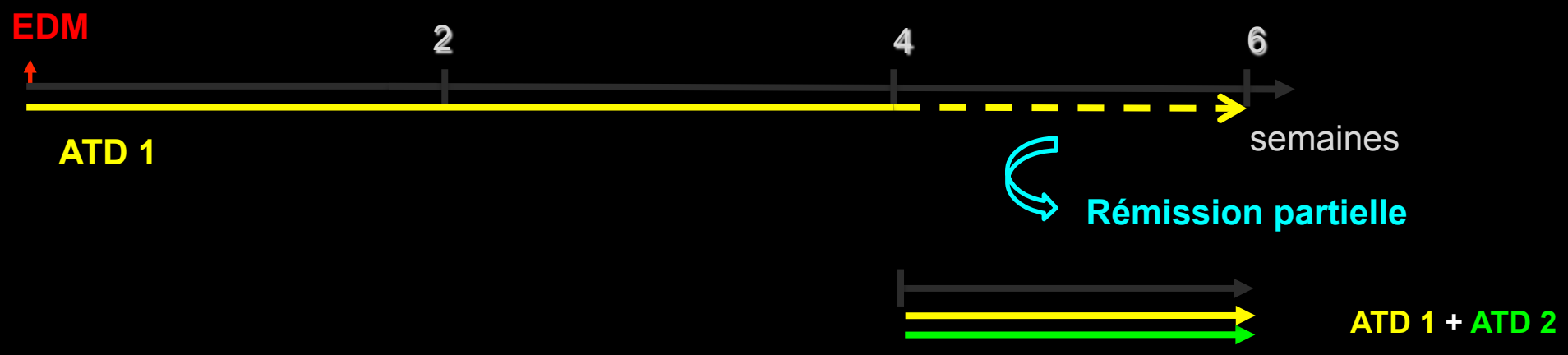
Mécanisme plus complexe
⇔ Action anti-rNMDA
⇒ blocage du GABA (qui inhibe le GLU)
⇒ augmentation de l'activité GLUTAMATE via les rAMPA
⇒ augmentation de l'activité du BDNF
⇒ stimulation de la synthèse protéique et de l'activité synaptique
⇒ Effet antidépresseur

⇒ Molécules en développement (mais pb efficacité, effets 2aires, addiction via mécanisme opioïde μ) : rapastinel, NRX-1074, CERC-301, AV-101

⇒ Phase II : Esketamine (Janssen) anti-rNMDA et IRDA, non-opioïde
Indication : dépression résistante, en spray nasal, uniquement en hôpital

3- Les associations d'antidépresseurs

- Contexte :
  - *Réponse partielle* au traitement initial, bien conduit, après 4-6 semaines



Association d'antidépresseurs « classique »

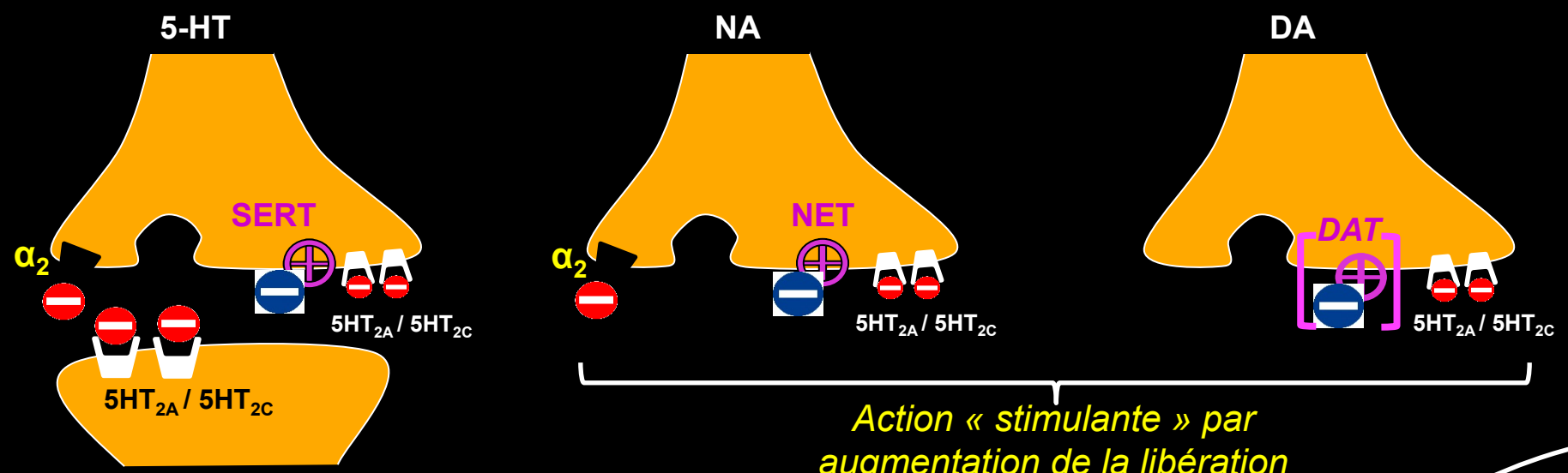
Seule stratégie d'association d'antidépresseurs recommandée en 1ère intention	
IRS +	Antagoniste α_2 - mirtazapine : 30mg/j - miansérine : 30-60mg/j (posos cibles)
IRSNa +	
Tricycliques +	

Stratégie d'association d'antidépresseurs possible en 2ème intention	
IRS +	Agomélatine (25-50 mg/j) *Tianeptine (37,5-75mg/j)*
IRSNa +	
Tricycliques +	

Maintien association 2-6 mois jusqu'à rémission clinique complète < 1an

Charpeaud T et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression. Encephale. 2017;43(4S):S1-S24.

➡ Association d'antagonistes α_2 avec IRSNa ⇔ complémentarité d'action



Action « stimulante » par augmentation de la libération DA, NA dans le cortex PréFrontal

Blocage IRSNa (venlafaxine, duloxétine…)

Blocage α_2 + $5HT_{2A}$/$5HT_{2C}$
(action antagonistes de mirtazapine / miansérine)

Blocage $5HT_{2C}$ aussi avec agomélatine
(assoc. de 2ème intention avec ISRS/ IRSNa/tricycliques)

« California rocket fuel »

mirtazapine + venlafaxine (« association héroïque » de M.Stahl)

*Plaze M. (Sainte-Anne) L'après "STAR*D": les fenêtres d'opportunités. 13ème congrès de l'Encéphale. Janvier 2015.*

Algorithme de STAR*D

⇔ + grand essai clinique prospectif (2001-06) / NIH 4041 patients "vie réelle" inclus

niveau 1

citalopram

niveau 2

changement: sertraline, venlafaxine, bupropion

potentialisation: + bupropion, + buspirone

niveau 3

changement: mirtazapine, nortriptyline

potentialisation: + Lithium, + h. thyroidenne

niveau 4

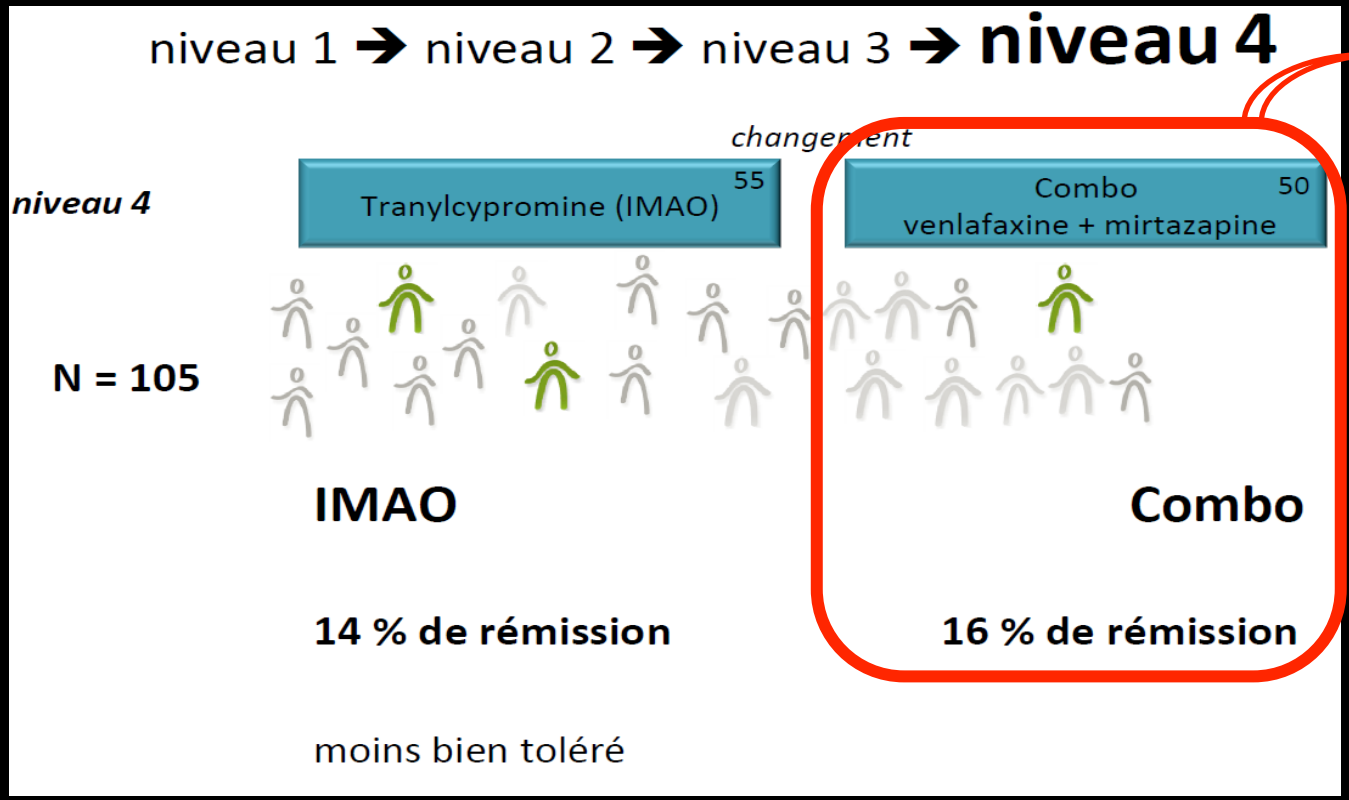
changement: Tranylcypromine (IMAO)

Combo venlafaxine + mirtazapine

California ROCKET FUEL

Résultats de l'étude STAR*D

*Plaze M. (Sainte-Anne) L'après "STAR*D": les fenêtres d'opportunités. 13ème congrès de l'Encéphale. Janvier 2015.*



Données du bras **mirtazapine (45 mg/j) + venlafaxine (300 mg/j)** de l'étude STAR*D restent peu concluantes

= l'association s'adressait à des patients avec niveau de résistance élevée…

MAIS en situation de haute résistante se présente comme un « équivalent » d'efficacité (avec meilleure tolérance) aux IMAOs.

Autres associations d'antidépresseurs avec ISRS

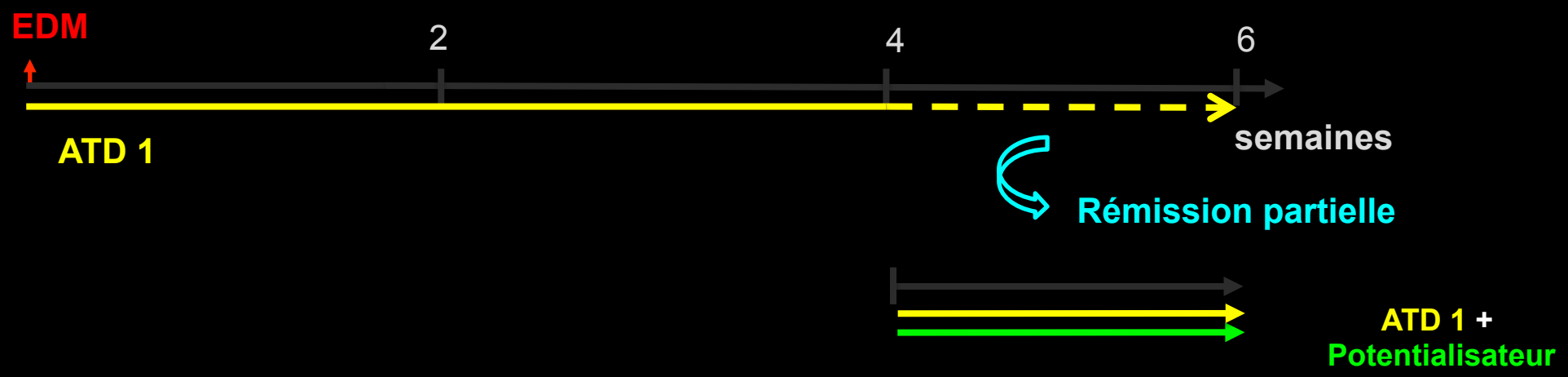
ISRS: Inhibiteur de la recapture de la 5 HT
ATC: antidépresseur tricyclique/tétracyclique

☺ Possible
✖ À déconseiller

ISRS-ATC ☺	■ Utiliser des doses faibles d'ATC en raison de son accumulation possible lorsqu'associé à un ISRS (surveiller les interactions selon l'ATC et l'ISRS utilisés) ⇒Monitoring de l'ATC recommandé
ISRS-mirtazapine ☺	■ Cette association aide à diminuer les troubles sexuels associés aux ISRS ■ La mirtazapine peut améliorer le sommeil, mais peut créer un gain de poids et une sédation diurne
ISRS-venlafaxine ✖	■ La venlafaxine est un antidépresseur à double action (inhibe le recaptage de la sérotonine et de la NE) . À hautes doses, l'effet sur la NE est plus important . L'effet recherché lorsqu'on associe la venlafaxine à un ISRS est l'action de la NE . Les doses de la venlafaxine doivent être augmentées afin d'obtenir l'effet de la NE. Mais étant donné que l'effet sur la sérotonine est dose-dépendant, les effets indésirables sérotoninergiques peuvent être très graves ■ Surveiller les interactions avec les ISRS ■ Surveiller le syndrome sérotoninergique ■ Surveiller la pression artérielle
ISRS-ISRS ✖	■ Association irrationnelle, puisque leur mécanisme d'action est identique ■ On pense que les ISRS peuvent avoir d'autres effets que sur la sérotonine et que chaque molécule peut différer quant à ces effets (p. ex., effet sur la NE ou sur la dopamine) . Par contre, ces autres effets étant minimes, ils ne sont pas considérés cliniquement significatifs ■ Risque de syndrome sérotoninergique

4- Les stratégies de potentialisation

- Contexte :
  - *Réponse partielle* au traitement initial, bien conduit, après 4-6 semaines



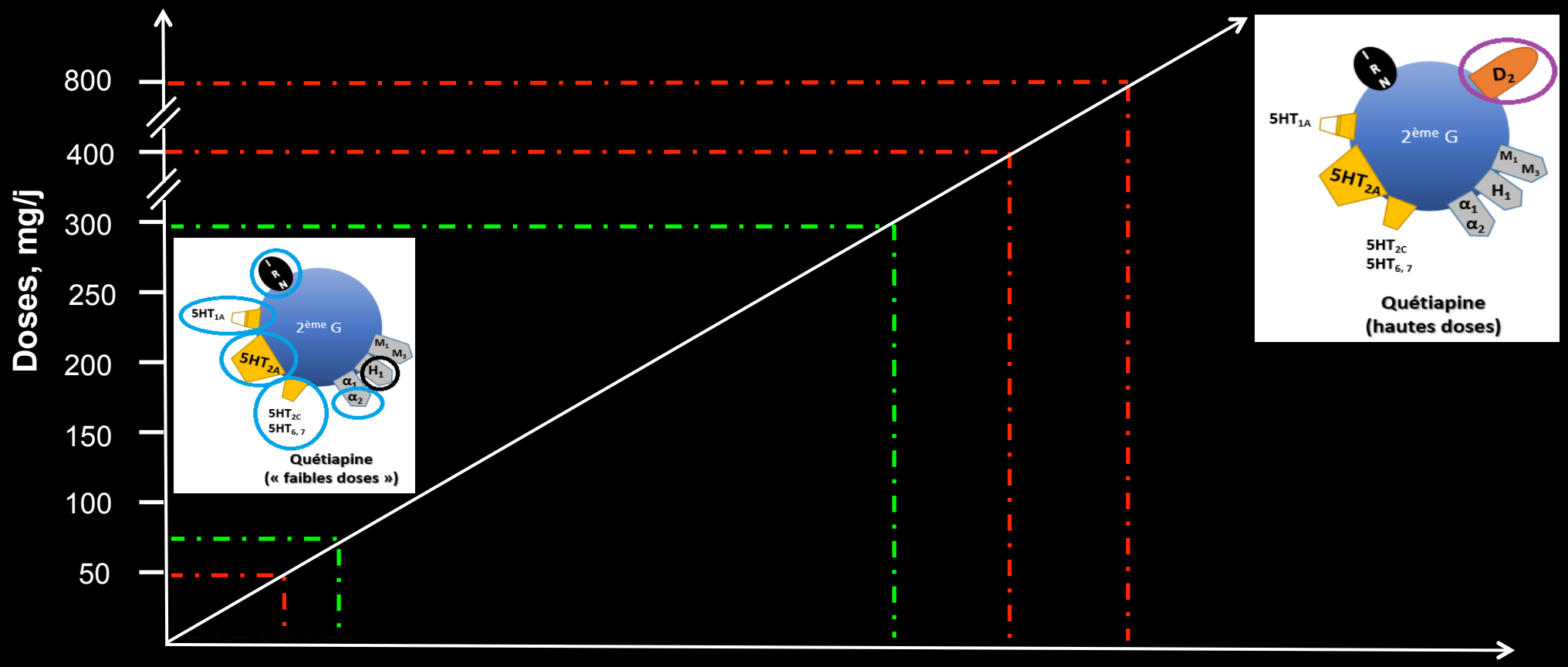
Les « potentialisateurs » recommandés

Charpeaud T et al. Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression. Encephale. 2017;43(4S):S1-S24.
Doumy et al. Potentiation strategies. Presse Med. 2016;45(3):338-49.

Stratégies de potentialisation recommandées en 1ère intention	
IRS +	- Quétiapine : 50-150mg/j (<300mg/j) - Lithium : 0,5-0,8mmol/L (>0,4mmol/L)
IRSNa +	
Tricycliques +	

Stratégies d'association d'antidépresseurs possibles en 2ème intention	
IRS +	- Aripiprazole : 2,5-10mg/j (<15mg/j) - Hormones thyroïdiennes ⇔ T_3 : 25-50µg/j (passage à 50µg/j si pas de rép. à 1 sem.) - Lamotrigine : 200-400mg/j (introduction lente ; monitoring ensuite)
IRSNa +	
Tricycliques +	

Rationnel recours à quétiapine (Xéroquel®)



Antihistaminique
H1 (Q/nQ)

Noradrénergique
Antagonisme $\alpha_{2A}/_{2C}$
IRNa (NET)

Sérotoninergique
Agonisme partiel $5HT_{1A}$
Antagonisme $5HT_{2A/2C/6/7}$

Anti-dopaminergique
Antagonisme D_2

Rationnel recours aux hormones thyroïdiennes

Charpeaud T et al. 2017;43(4S):S1-S24.
Doumy et al. Potentiation strategies. Presse Med. 2016;45(3):338-49.

DCI	MEDICAMENTS	Poso / littérature	Exp locale
T3 Triiodothyronine ou liothyronine	CYNOMEL® 25µg comp quadrisécable **T1/2 vie + courte (1-2 jours) versus lévothyroxine (prohormone) (6-7 jours)**	25-50µg/j (50µg/j si pas rép. à 1 sem)	
T4 Lévothyroxine	LEVOTHYROX® 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200µg comp quadrisécable (nlle formule) EUTHYROX® (ancienne formule – 01/10/17)	Peu de données, Htes doses Bauer et al., 1998 = moy dose > 400µg/j	300-400 µg/j Femmes Dép° bip avec cycles rapides
T3 + T4	EUTHYRAL® 20µg T3/100µg T4 (cp sécable)	Peu maniable	

Rationnel recours aux IMAOs

Contextes cliniques	Commentaires
« Dépression résistante » aux traitements	Après ISRS, IRSNa, imipraminiques, antagonistes α_2
Indications spécifiques : - Dépression atypique, - Dépression bipolaire (notamment anergique/apathique)	Ex. du recours à la tranylcypromine (PARNATE®) dans la dépression bipolaire (Heijnen et al., 2015)

Réactions pharmacologiques qui « inquiètent » :
- Crise hypertensive / ou Hypotension
- Hyperstimulation (↑ anxiété, agitation, symptômes maniaques ⇔ effets « thérapeutiques excessifs »)

= possibilité combinaison phénothiazines

Culpepper L. The use of monoamine oxidase inhibitors in primary care. J Clin Psychiatry. 2012;73 Suppl 1:37-41.
Shulman KI et al. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. CNS Drugs. 2013;27(10):789-97.
Heijnen WT et al. Efficacy of Tranylcypromine in Bipolar Depression: A Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(6):700-5.

Autres stratégies de potentialisation

Saba G et al. Other therapeutic strategies. Presse Med. 2016;45(3):350-9.
Corrigan MH et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety. 2000;11(2):58-65.
Cusin C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2013;74(7):e636-41.

Autres potentialisateurs	Rationnel littérature	Retour d'expérience
Agonistes dopaminergiques - Bromocriptine **(†)**, (PARLODEL®, BROMOKIN®) ⇔ *dérivé ergot de seigle* *(Rq : risque de fibrose pleuropulmonaire)* - Pramipexole **(*)** (SIFROL®) ⇔ *non dérivé ergot de sigle*	• **Dépression unipolaire :** - **(†)** monothérapie (10-60mg/j) versus imipramine (75-250 mg) (Waehrens et Gerlash, 1981; Bouras et Bridges, 1982) - **(*)** monothérapie (0,375/1/5mg/j) versus fluoxétine (20mg/j) et placebo (Corrigan et al., 2000) • **Dépression résistante :** - **(†)** association (15-50 mg/j) à ATC (Inoue et al., 1996) - **(*)** association (0,5-3mg/j) à IRS/IRSNa versus placebo (Cusin et al., 2013) • **Dépression bipolaire :** - **(†)** association (Silverstone, 1984) - **(*)** association (Szmulewicz et al., 2017) ⇒*Recos BAP, CANMAT (pas NICE) 4ème/5ème ligne*	- **(*)** monothérapie dans la dépression bipolaire - **(†) (*)** association aux IRS/ IRSNa/ATC dans la dépression résistante (notamment anergique uni ou bipolaire)
Psychostimulants Méthylphénidate	- Effets peu concluants (même si intégrés aux « associations héroïques » de Stahl) ⇒ **Efficace +++ chez TDA/H**	
Modafinil (MODIODAL®)	- Cible : asthénie en symptôme résiduel ? (mais effets peu concluant dans la littérature)	

Pramipexole (agoniste $rDA_{2/3/4}$)

Saba G et al. Other therapeutic strategies. Presse Med. 2016;45(3):350-9.
Monographies ANSM pramipexole. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Effets indésirables pramipexole	Fréquents ou très fréquents
Psychiatriques	Rêves anormaux, insomnies, impulsivité, confusion, hallucinations
Autres SNC	Sensation vertigineuse, céphalées, dyskinésie, somnolence
Autres	Nausées, fatigue

Non décrit mais à suivre :
- Recrudescence anxieuse,
- Inversion de l'humeur

⇒ Diminution de posologie ou arrêt

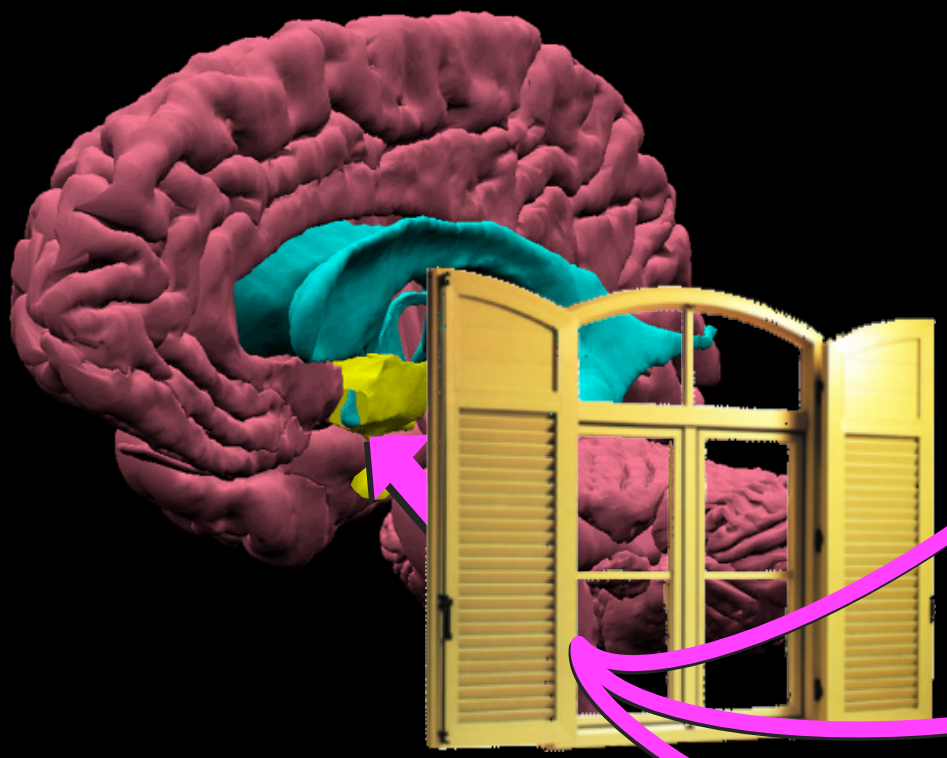
Limite des stratégies actuelles

- Délai de réponse assez long (2-4 semaines)
- > 50 % des patients ne sont pas en rémission complète
- 2/3 des patients atteignent une rémission complète à l'issue de 4 traitements antidépresseurs
- Effets indésirables fréquents (métaboliques, végétatifs…)
- Absence de critères cliniques de prédictivité

↕

Hétérogénéïté biologique des dépressions

Intérêts de l'approche neuroendocrinienne



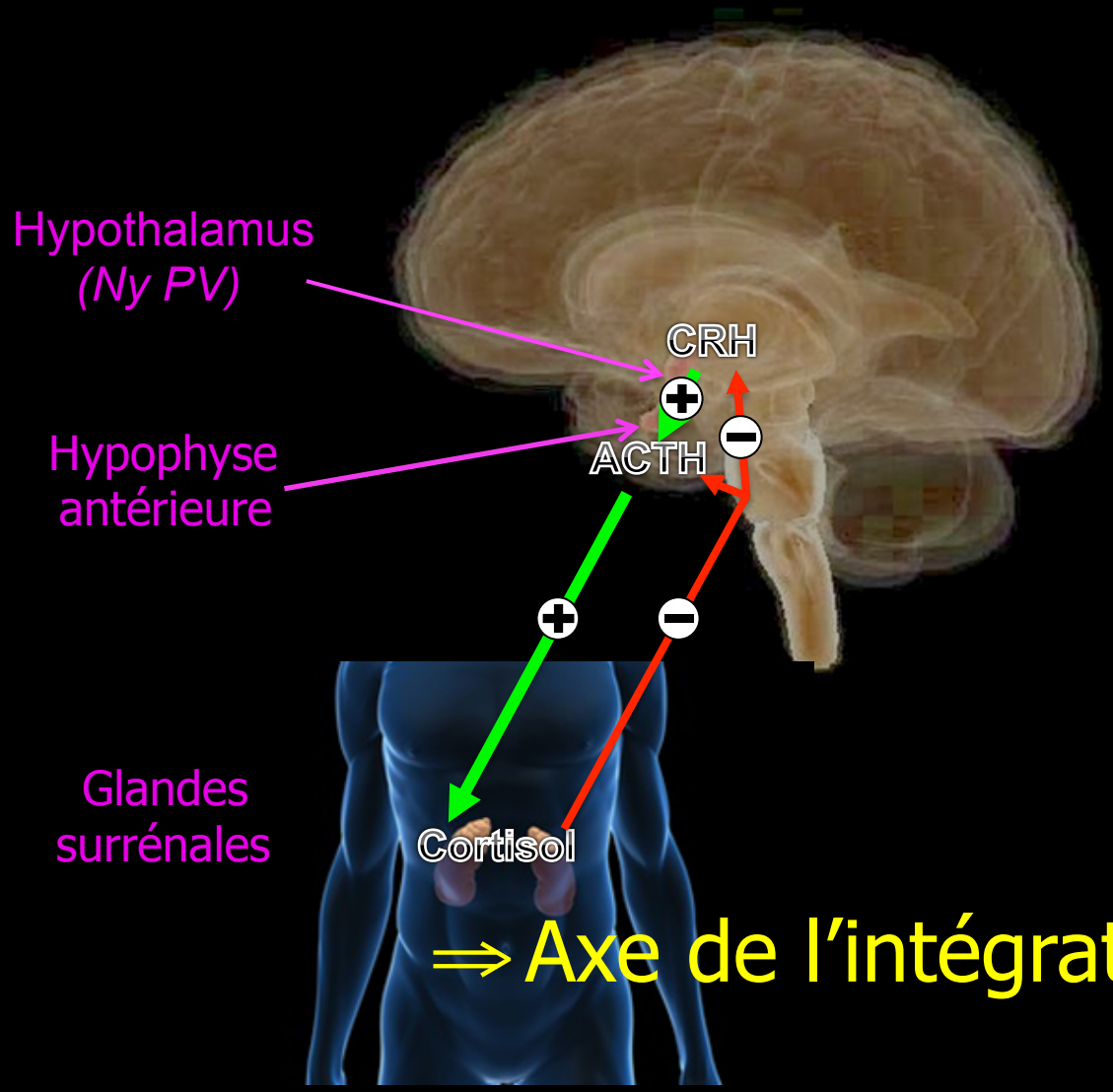
Outil Clinique

- Marqueur d ' état
- Marqueur de trait

Outil Physiopathologique

Outil Thérapeutique

L'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien (HPA)

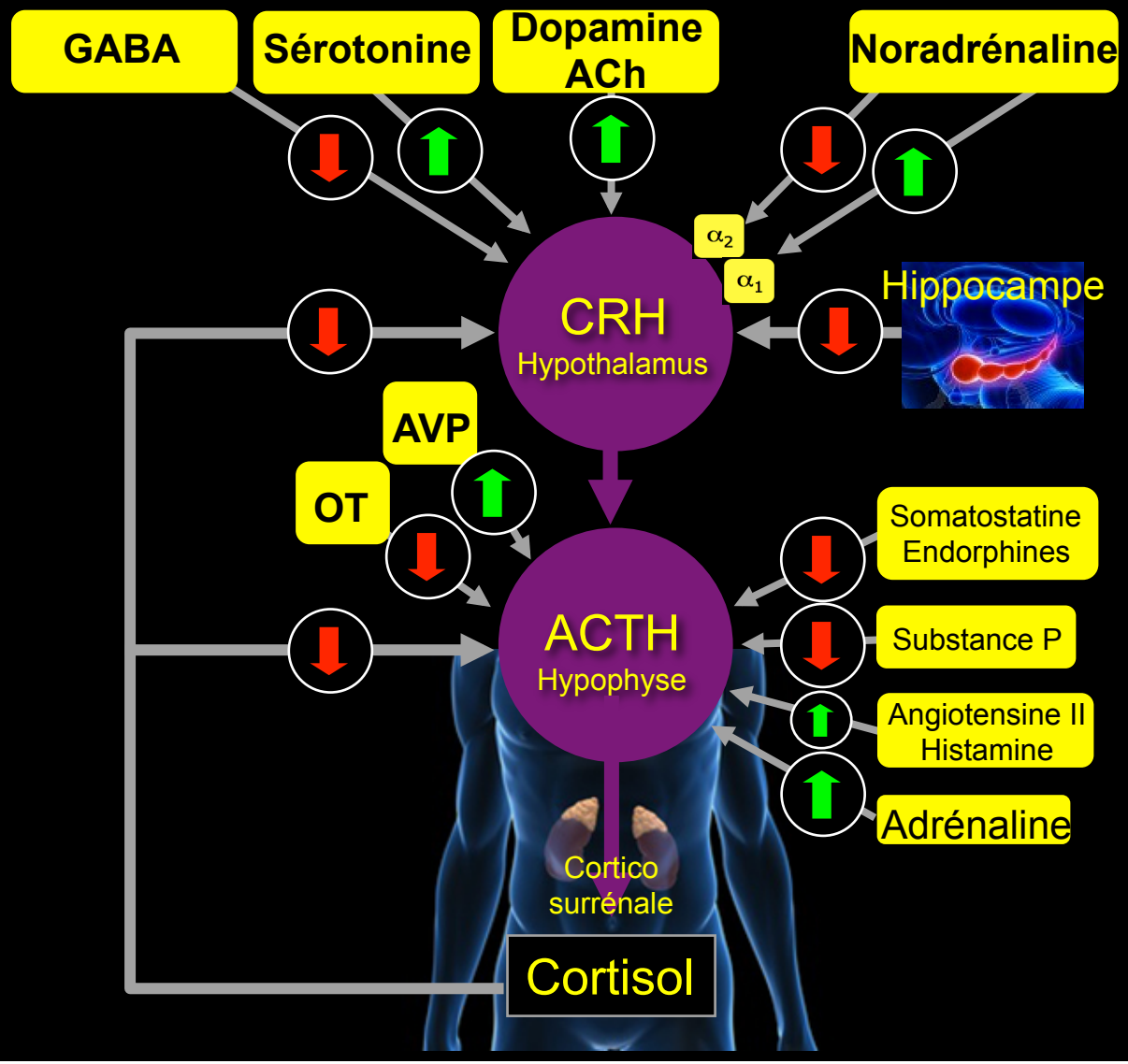


CRH: Corticotropin-releasing hormone
ACTH : hormone corticotrope

⇒ Axe de l'intégration du stress

Régulation de l'axe corticotrope

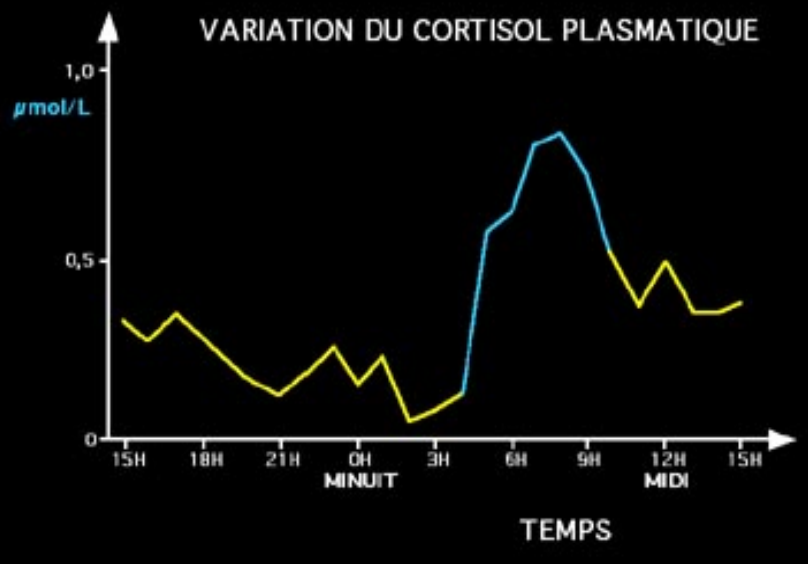
Duval F., *Encycl Med Chir.* 17-640-A10, 2016, 27p.



Inhibition

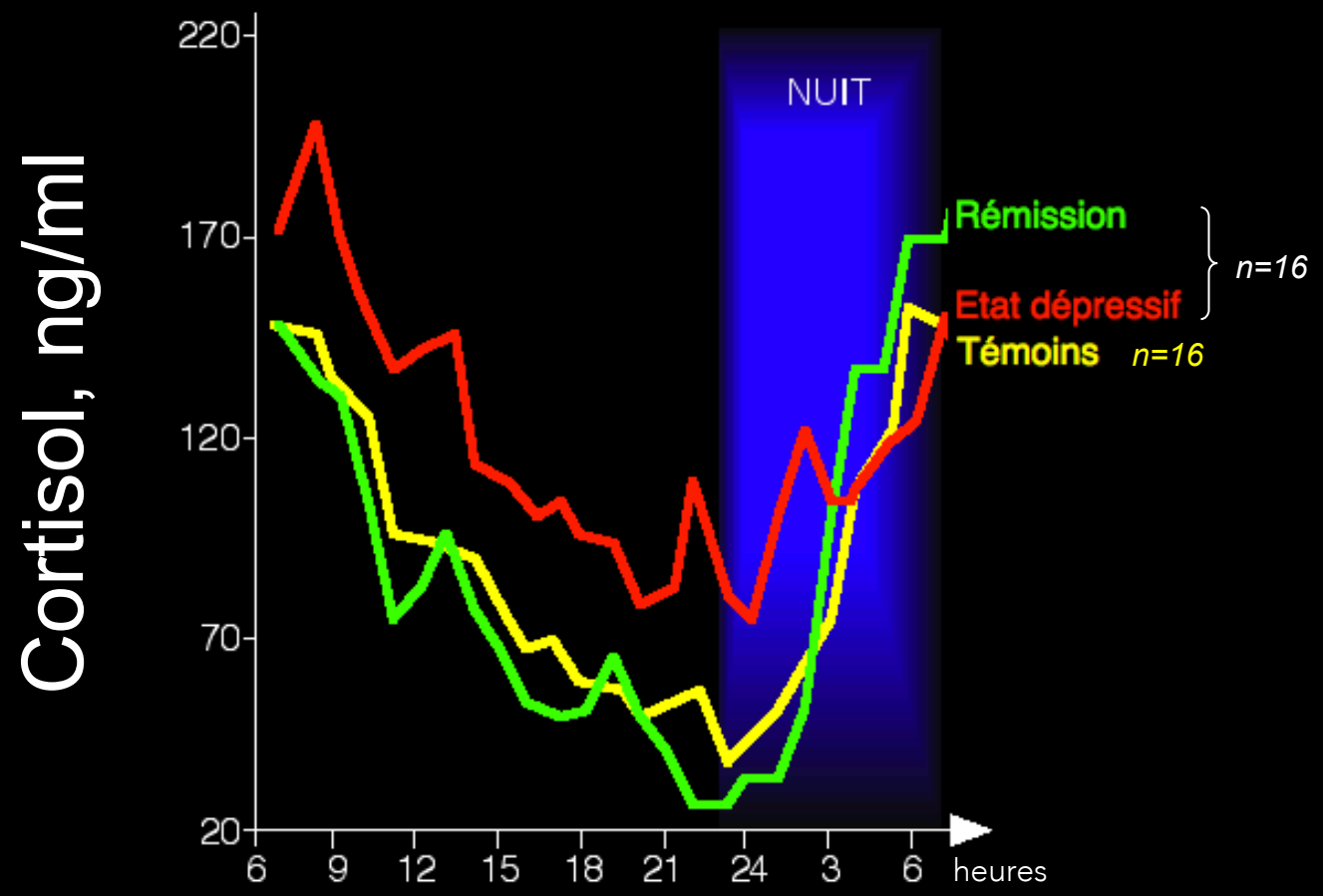
Stimulation

CRH : Corticotropin-releasing hormone
ACTH : Hormone corticotrope
AVP : Arginine-Vasopressine
OT : Ocytocine

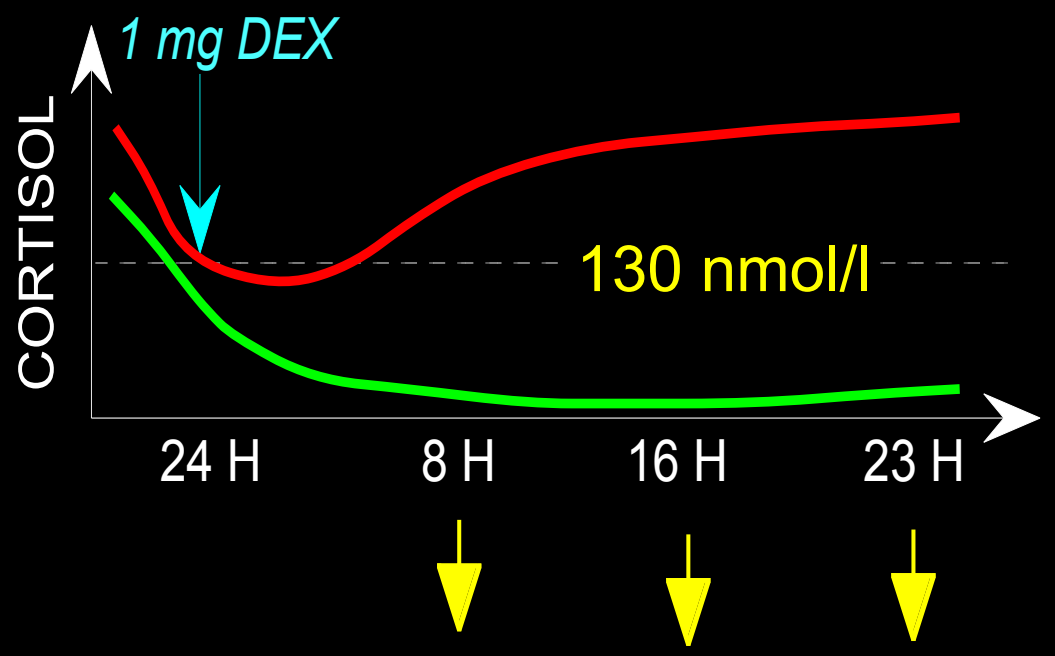


Altération du rythme circadien de cortisol : « marqueur d'état »

Souêtre et al., Psychiatry Res, 1989;28:263-278



Test à la déxaméthasone (DST)

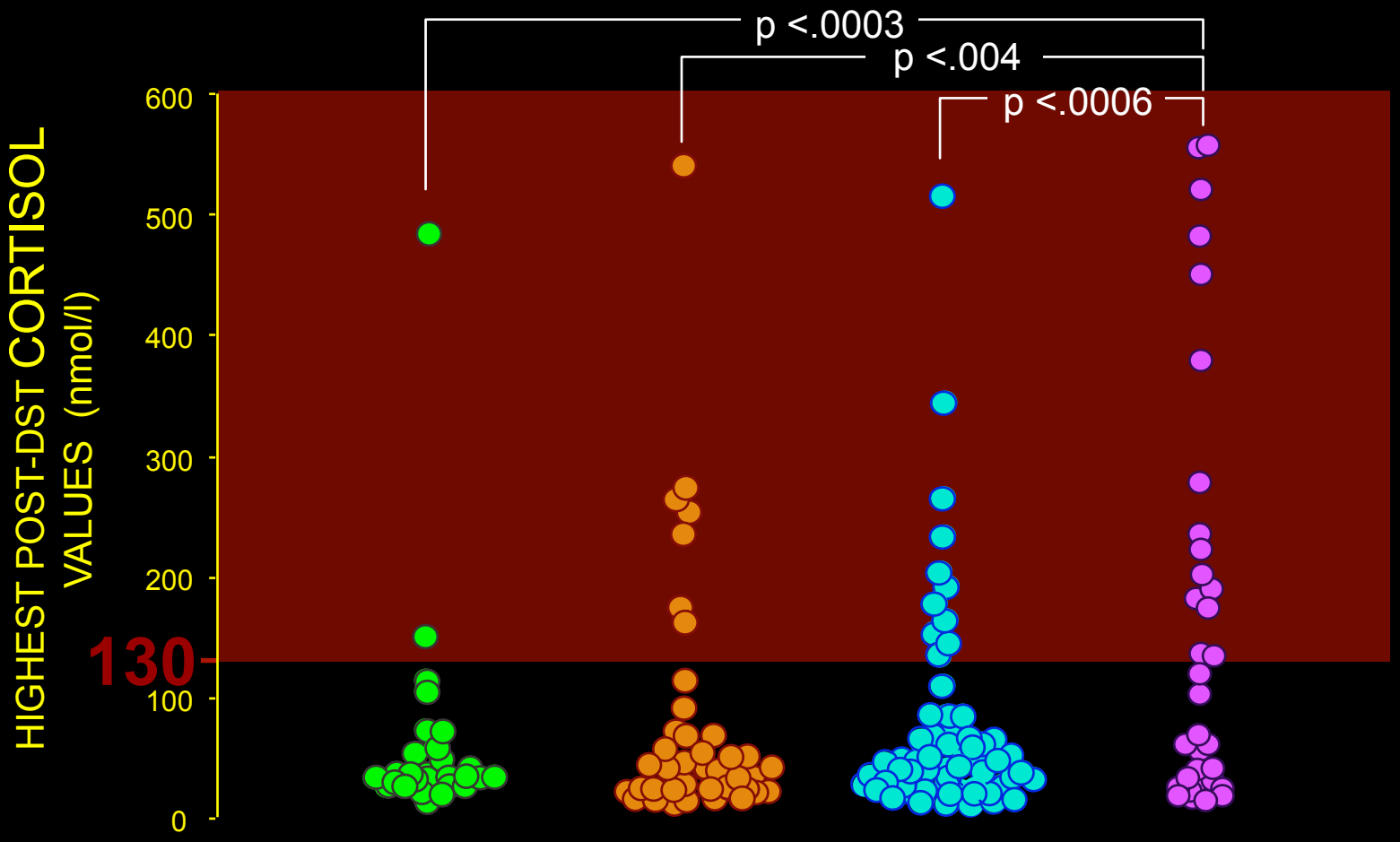


La DEX (un corticoïde de synthèse) inhibe pendant 24 h l'axe corticotrope (stimulation des récepteurs glucorcorticoïdes).

La non freination au DST reflète une hyperactivité de l'axe corticotrope

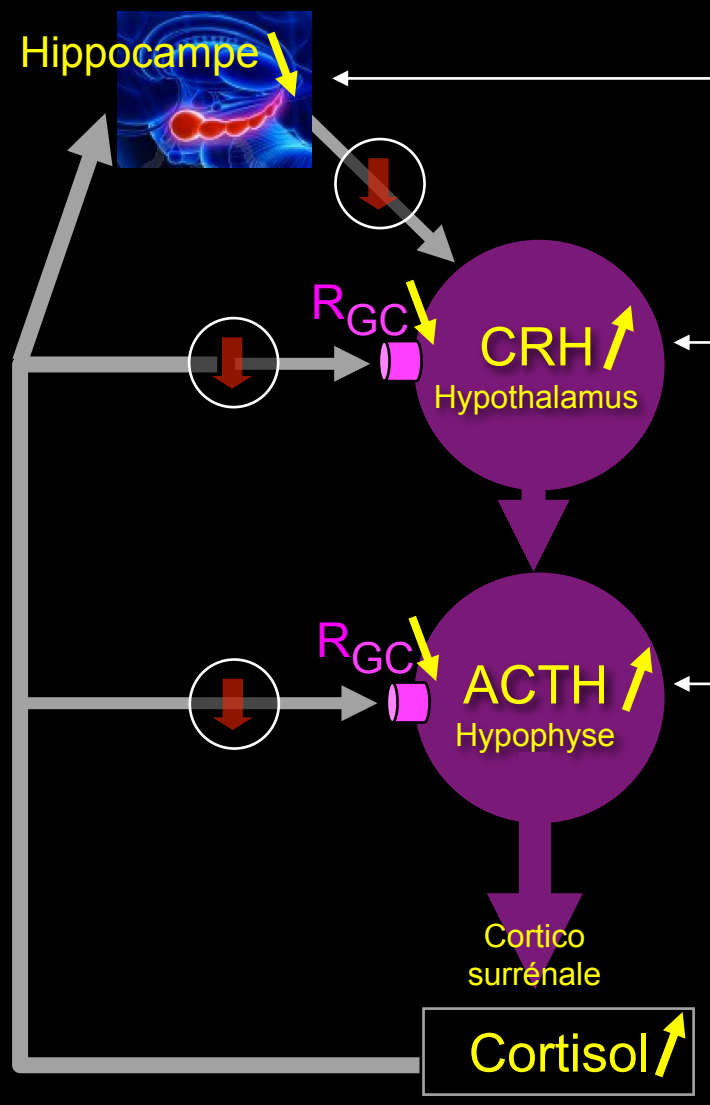
Dexamethasone suppression test (n=177)

Duval F, *Endocrinologie et Psychiatrie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003;37-640-A10, 28p



	CONTROLS	SCZs	MDEs	MDPs
Abnormal DST (%)	2/27 (7%)	7/41 (17%)	11/74 (15%)	15/35 (43%)

Physiopathologie de l'hypercortisolémie



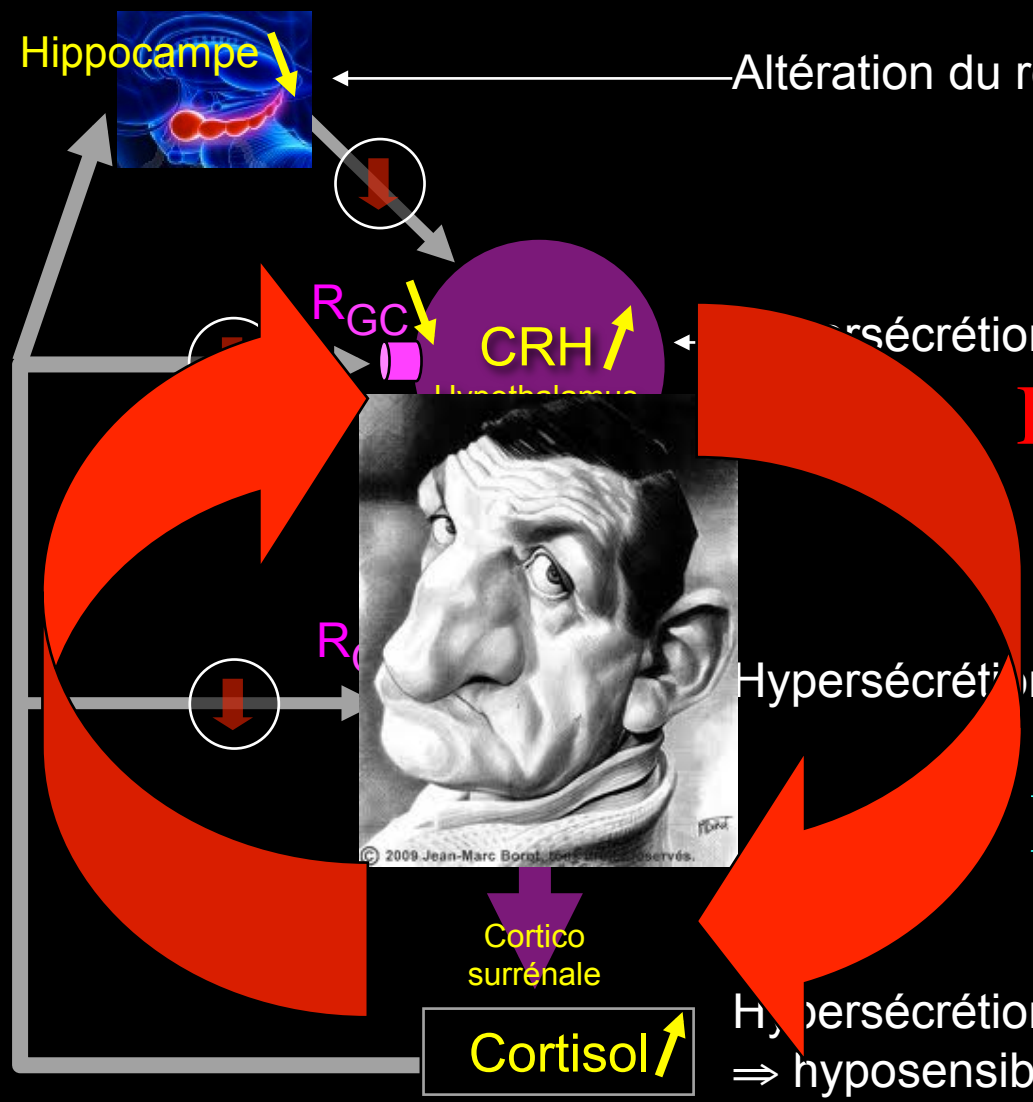
Altération du rétrocontrôle négatif de l'hippocampe

Hypersécrétion de CRH

Hypersécrétion d'ACTH

Hypersécrétion de cortisol
⇒ hyposensibilité des récepteurs glucocorticoïdes (R_{GC})

Physiopathologie de l'hypercortisolémie



Altération du rétrocontrôle négatif de l'hippocampe

rsécrétion de CRH

Emballement de l'axe HPA

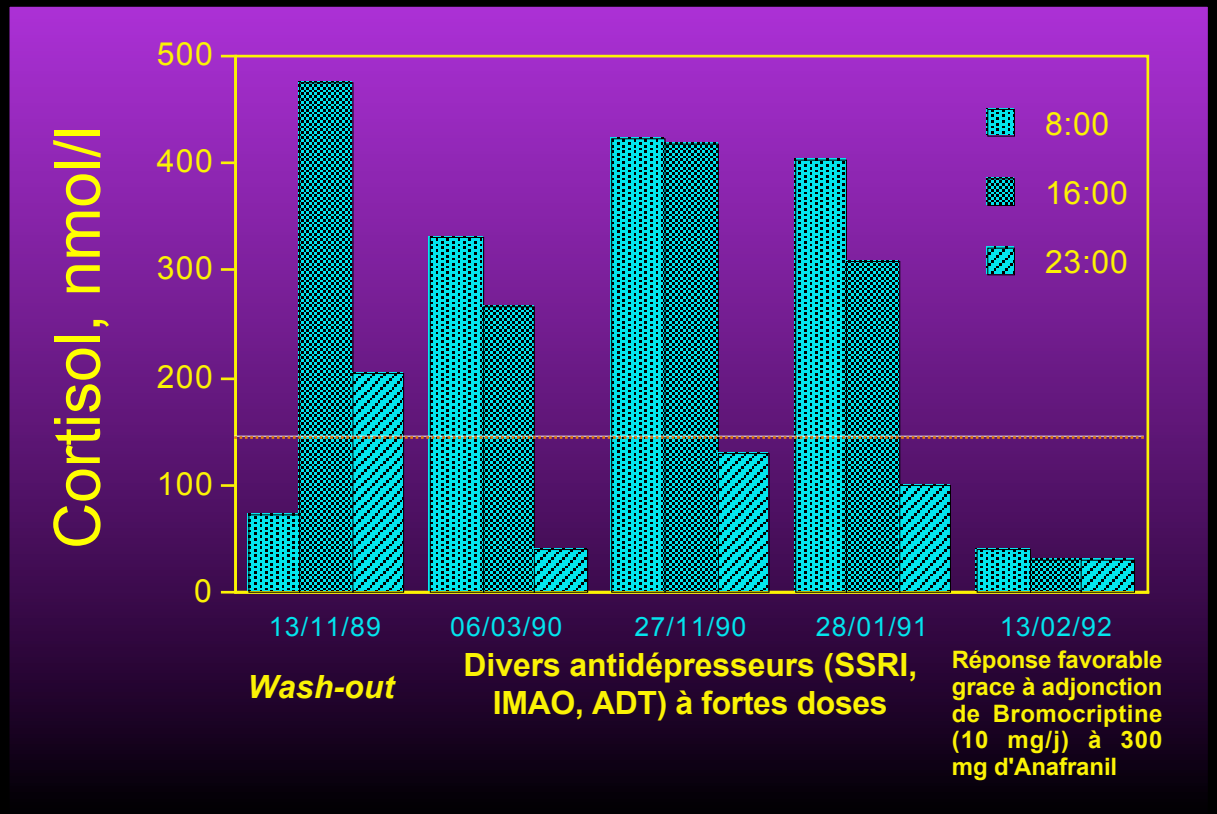
Hypersécrétion d'ACTH

Mauvaise réponse aux AD

Hypersécrétion de cortisol
⇒ hyposensibilité des récepteurs glucocorticoïdes (R_{GC})

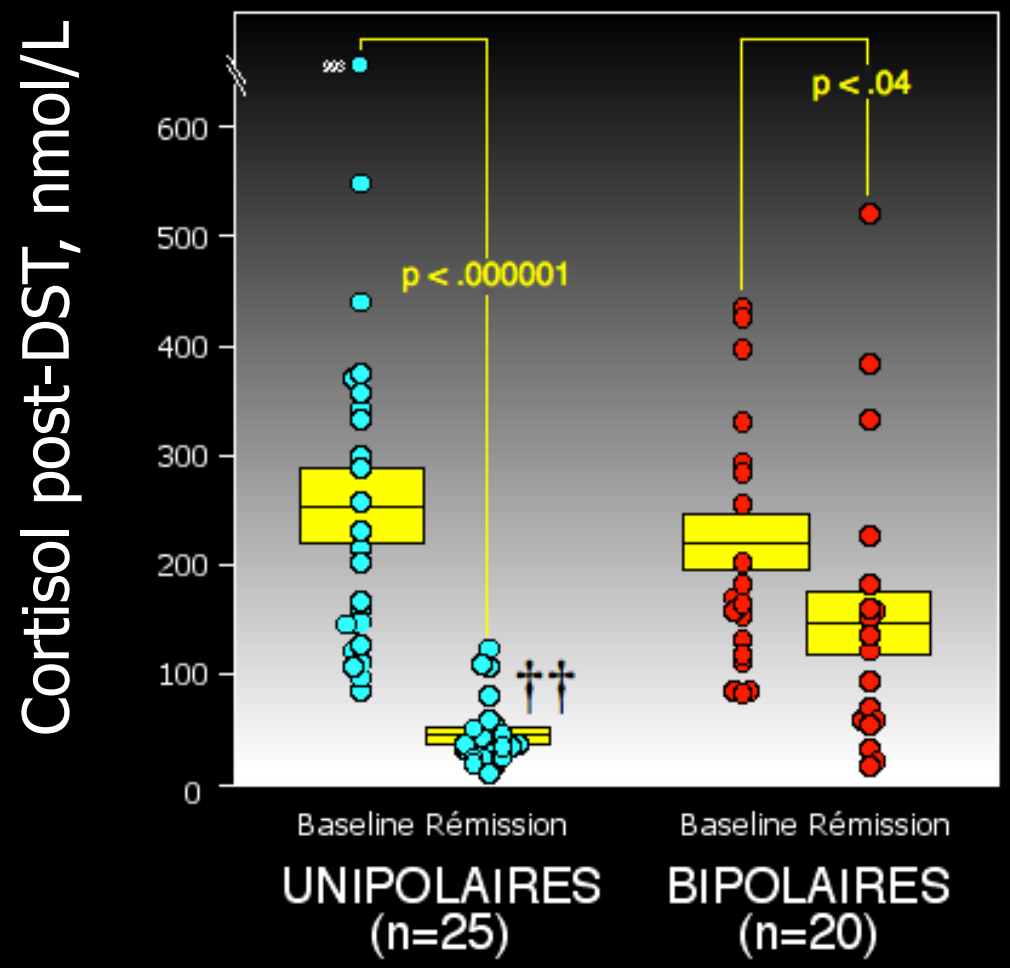
Evolution du DST en fonction de la clinique

MAG Marie-R: 54 ans. Dépression mélancolique
Résistante aux traitements antidépresseurs



DST et rémission

Duval et al., Biol Psychiatry 2010;67, P-780



††: Comparaison Unipolaires vs. Bipolaires, p < .0005

Synthèse: Axe HPA et dépression

- Intérêt clinique :

- dysrégulation (chronobiologique) corrélée à l'intensité de la dépression *(mélancolie/endogène-caractéristiques psychotiques)*

⇒ marqueur "d'état" pour les patients unipolaires

⇒ marqueur "de trait" pour les patients bipolaires

- Intérêt thérapeutique :

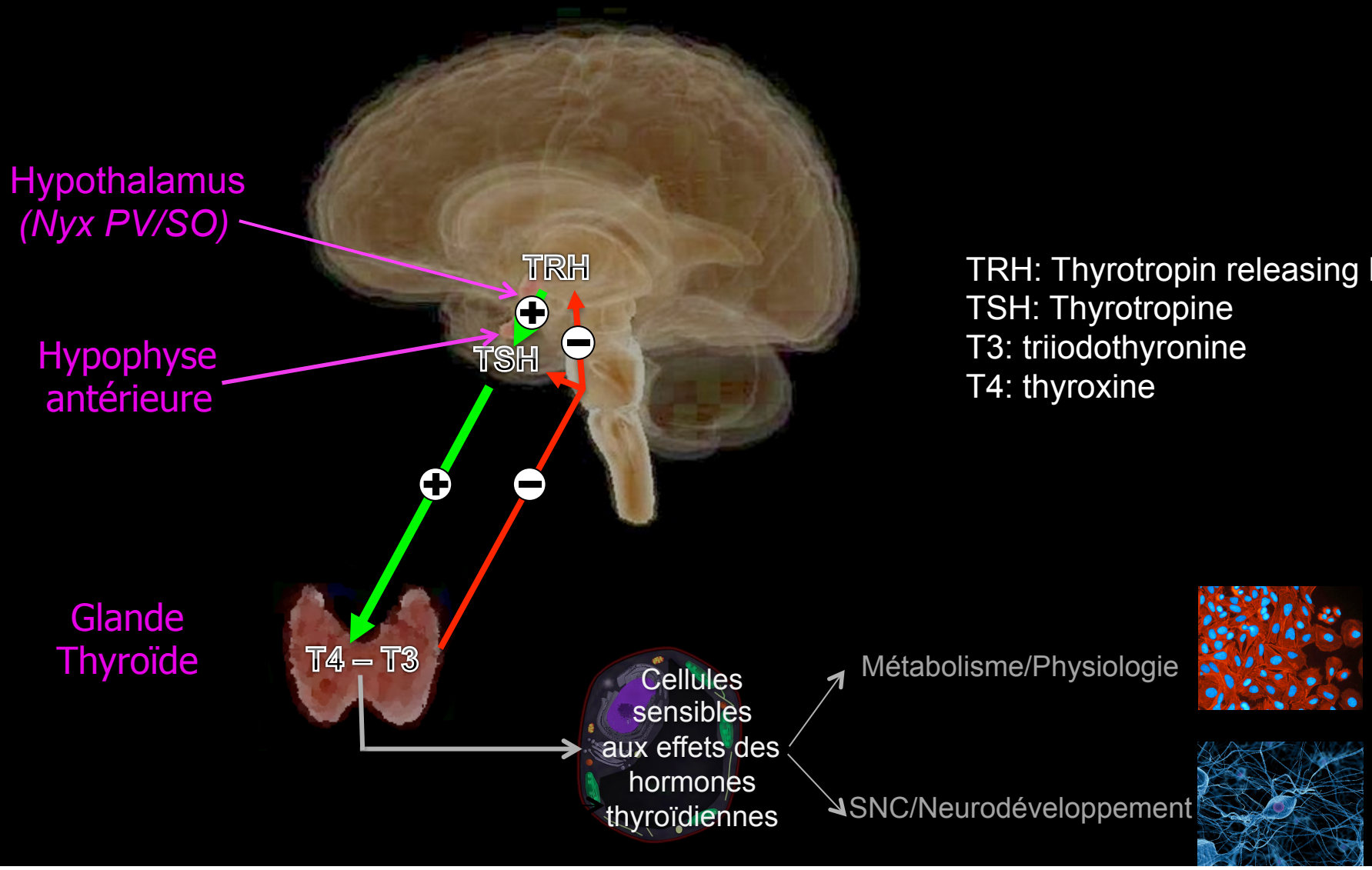
- l'hypercortisolémie et la non-freination du DST (ou du test Dex/CRH)
  - augure d'une moins bonne réponse ultérieure aux AD
  - se normalise chez les patients "répondeurs" au traitement AD

  (chez les patients unipolaires)

- absence de normalisation augure d'une rechute.

⇒ *intérêt des traitements "anticortisol"/"anti-CRH"*

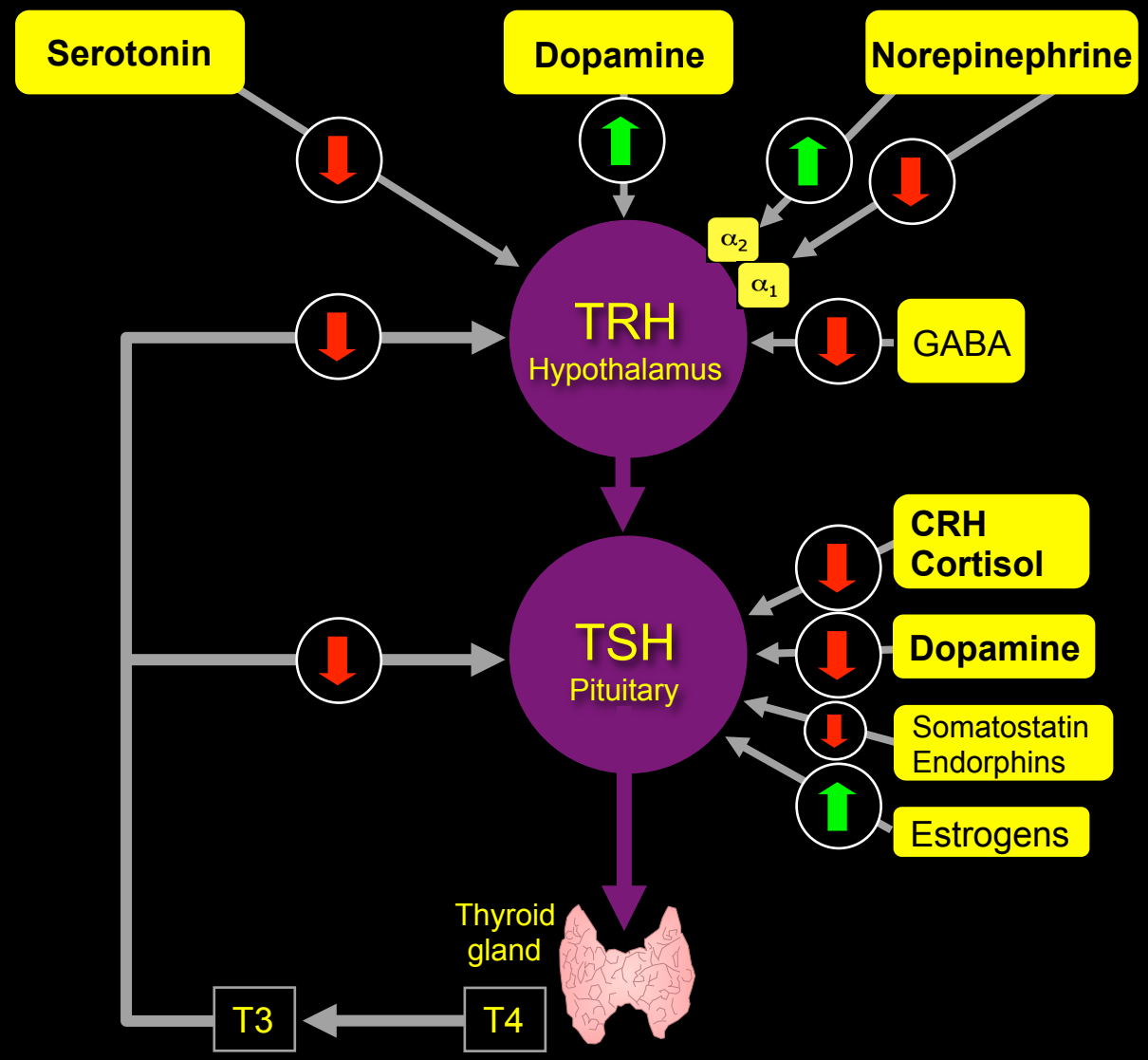
L'axe hypothalamo-hypophyso thyroïdien (HPT)



TRH: Thyrotropin releasing hormone
TSH: Thyrotropine
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine

Axe hypothalamo-hypophyso thyroïdien (HPT)

Duval F., *Encycl Med Chir.* 17-640-A10, 2003, 28p.



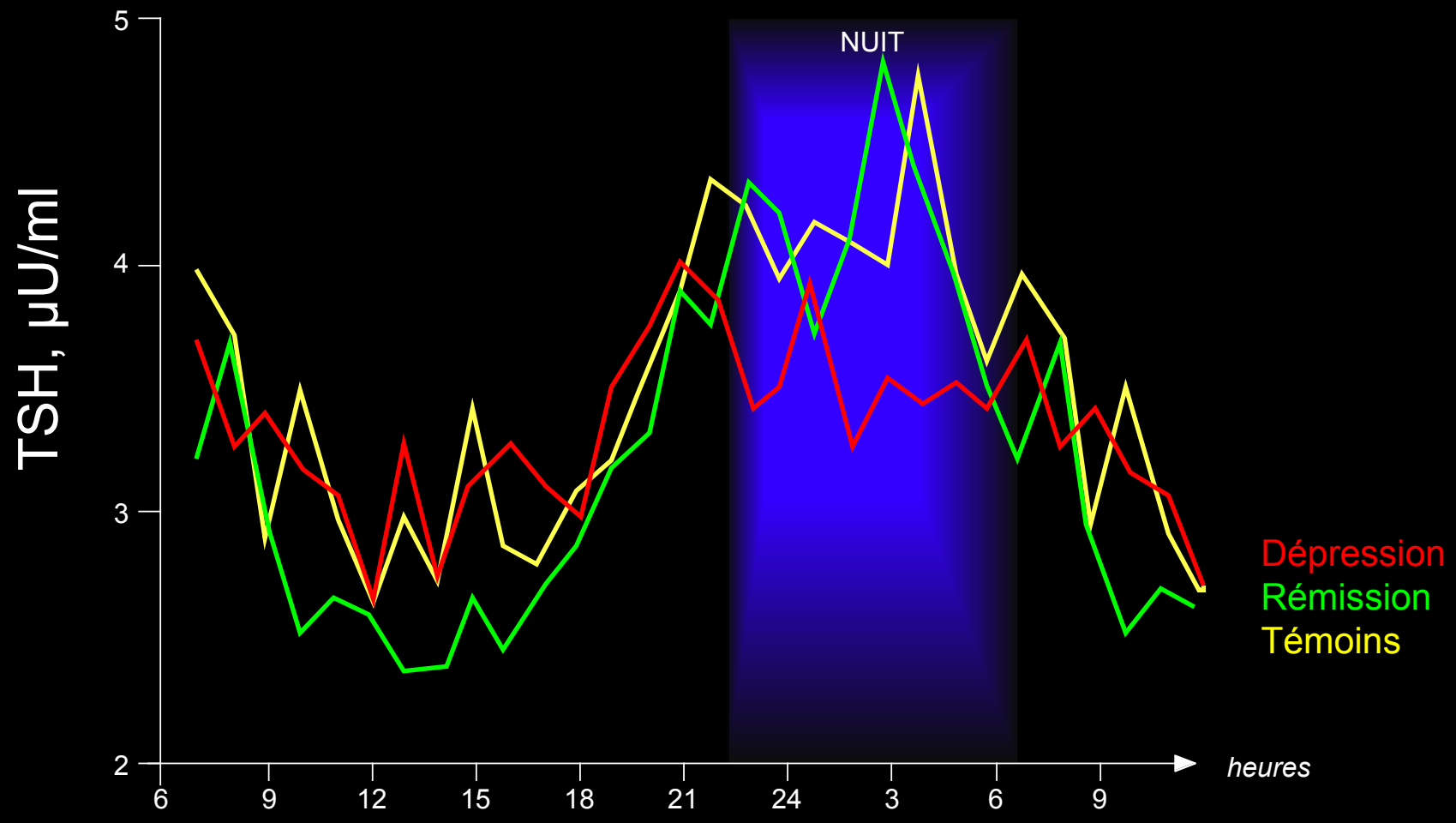
Inhibition

Stimulation

TRH: Thyrotropin releasing hormone
TSH: Thyrotropin
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine

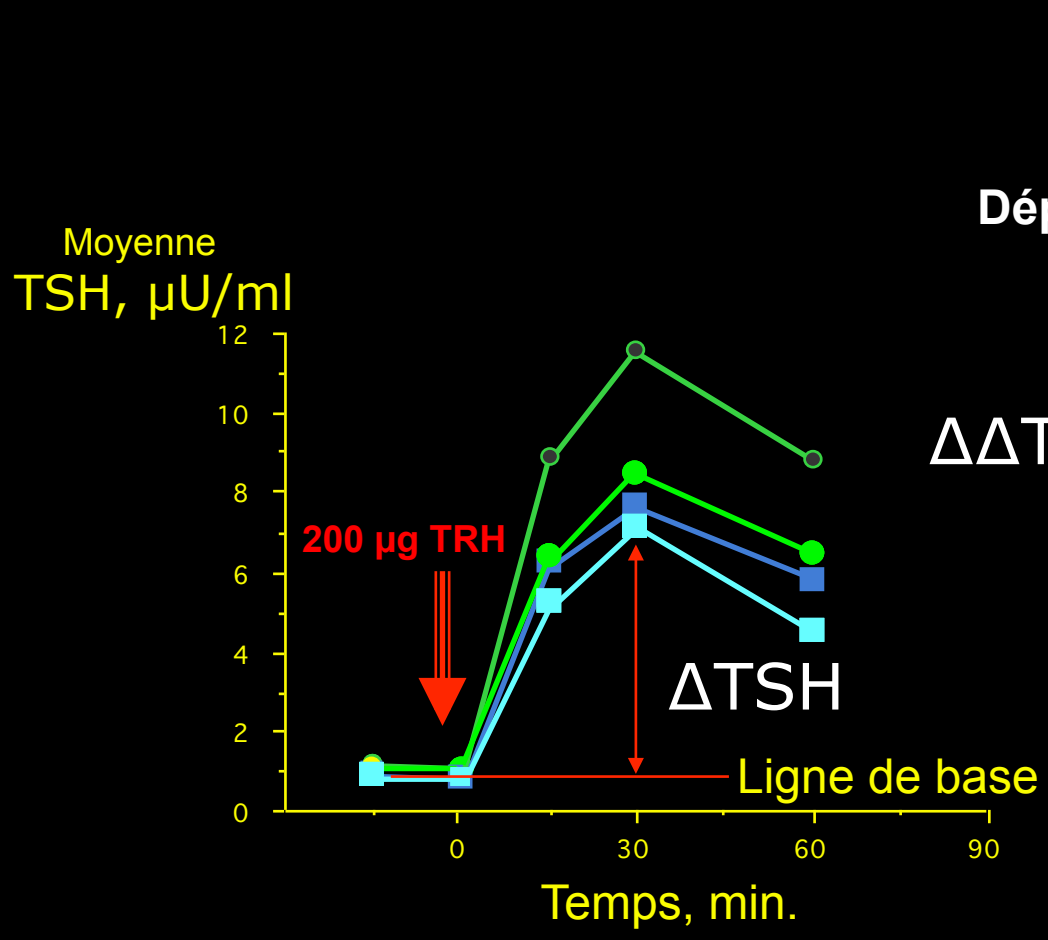
Altération du rythme de TSH : « marqueur d'état »

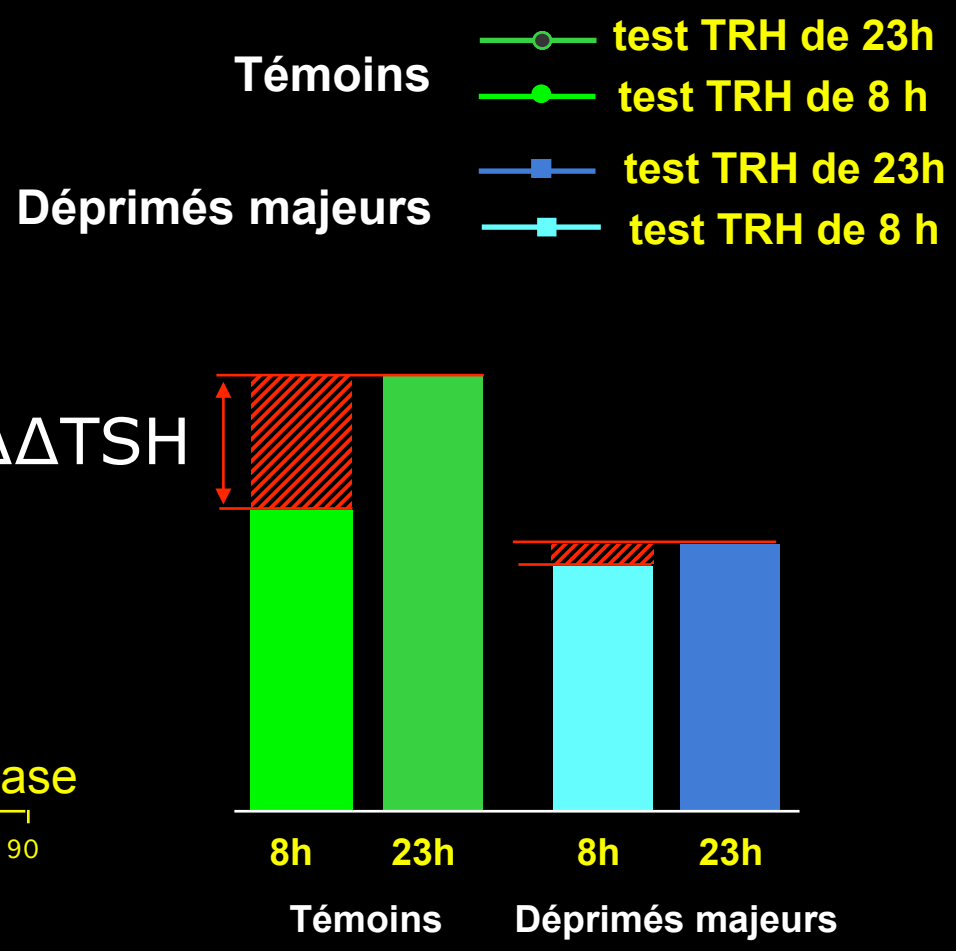
Souêtre et al., Psychiatry Res, 1989;28:263-278



ΔΔTSH = ΔTSH23h - ΔTSH8h

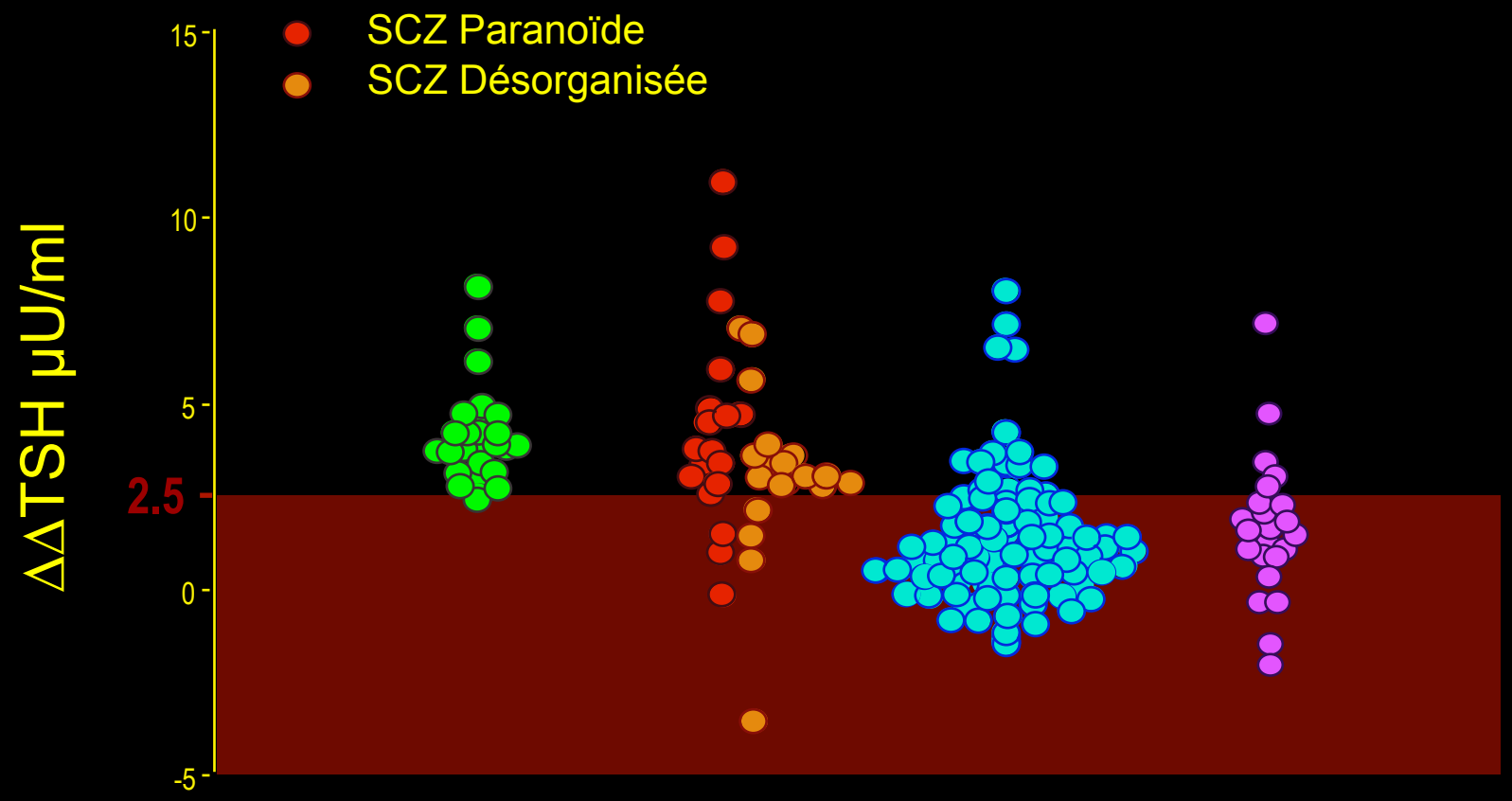
Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1990; 47:443-448.





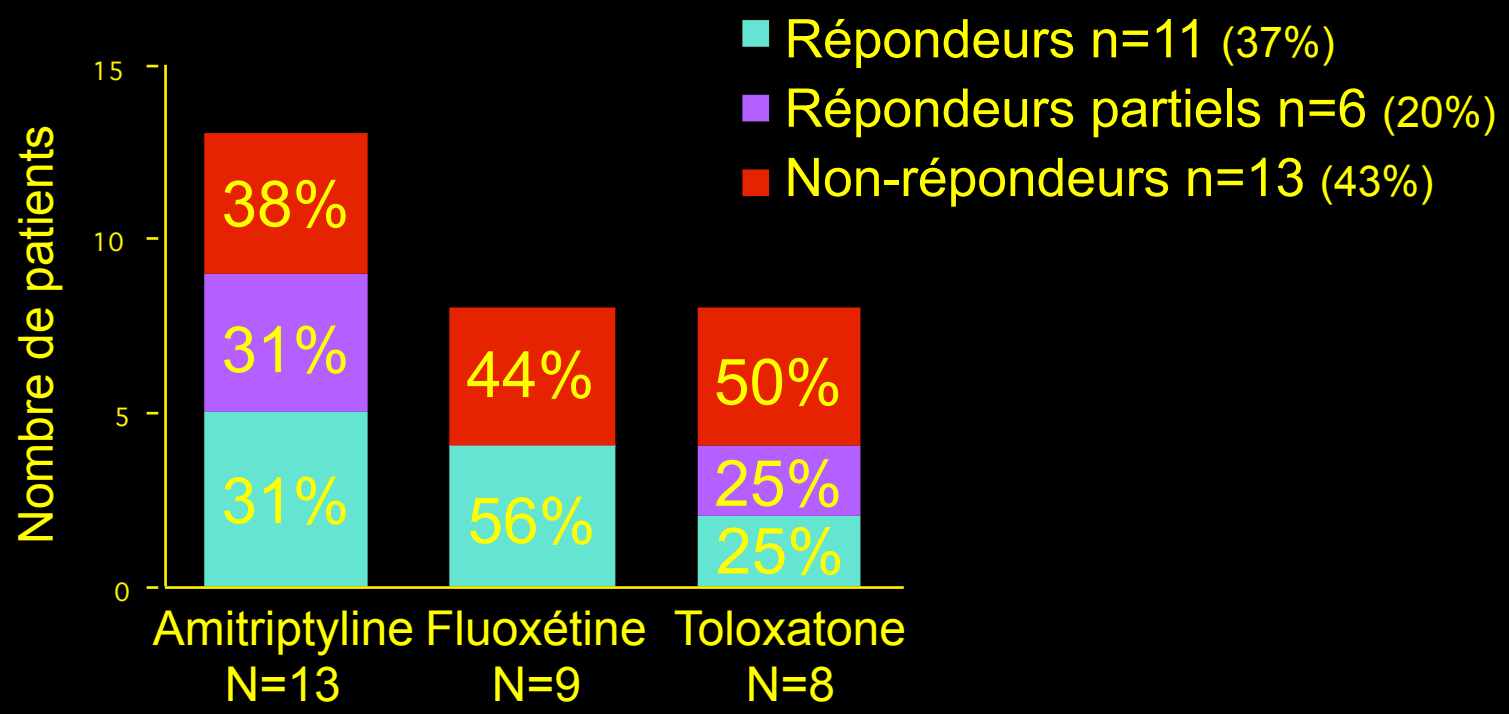
Résultats du test TRH-ΔΔTSH

Duval et al., *New Prospects in Psychiatry* 1992, pp 192-205



	CONTROLS	SCZs	MDEs	SADs
Tests bloqués (%)	1/27 (4%)	7/36 (19%)	73/93 (78%)	18/23 (78%)

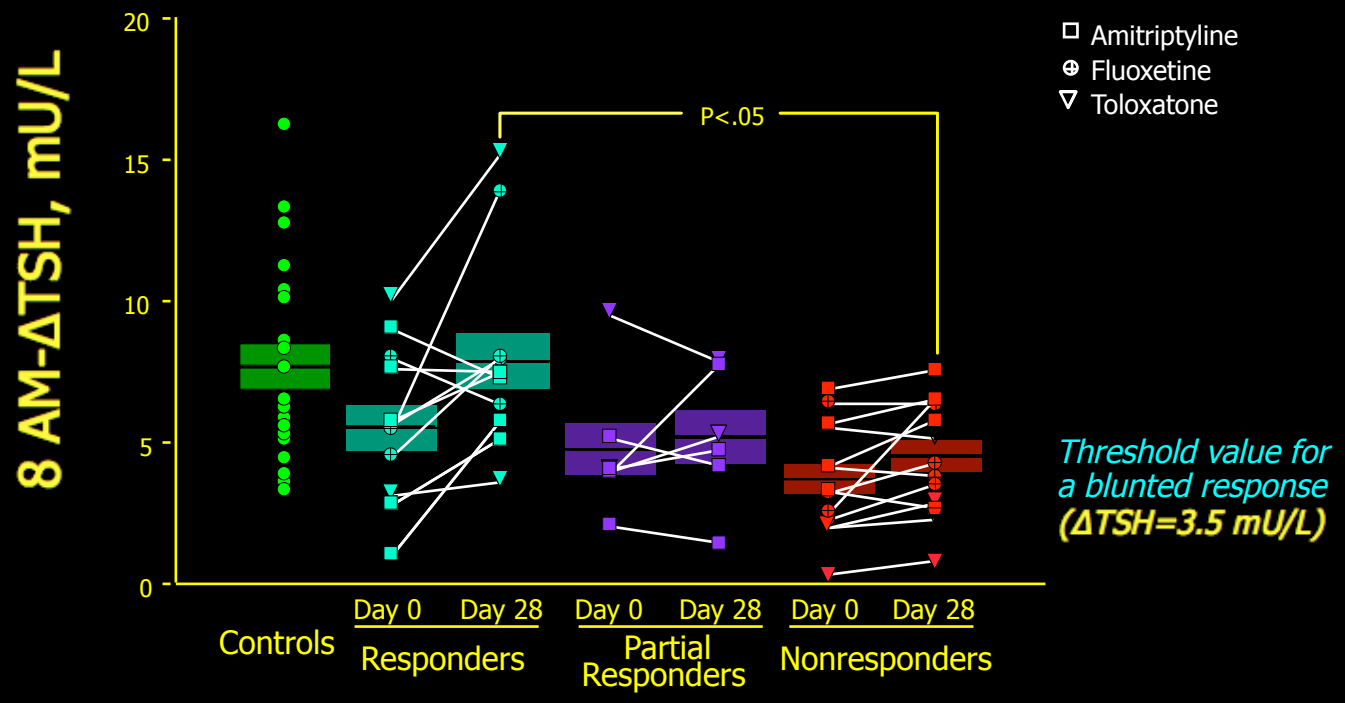
Réponses à 1 mois de traitement AD



	Amitriptyline N=13	Fluoxétine N=9	Toloxatone N=8
Dose /j (mg)±SD	204±32	44±9	1200
Range (mg)	150-300	20-60	1200

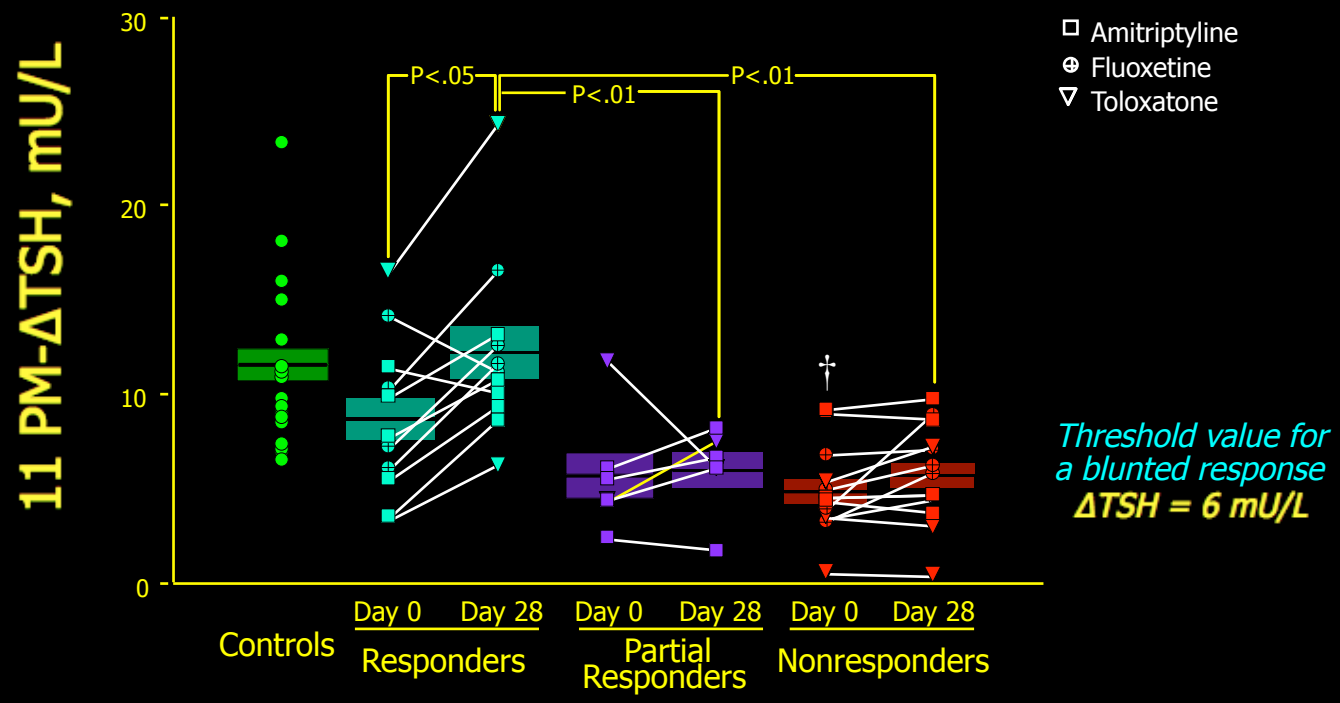
8 AM-ΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840



11 PM-ΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

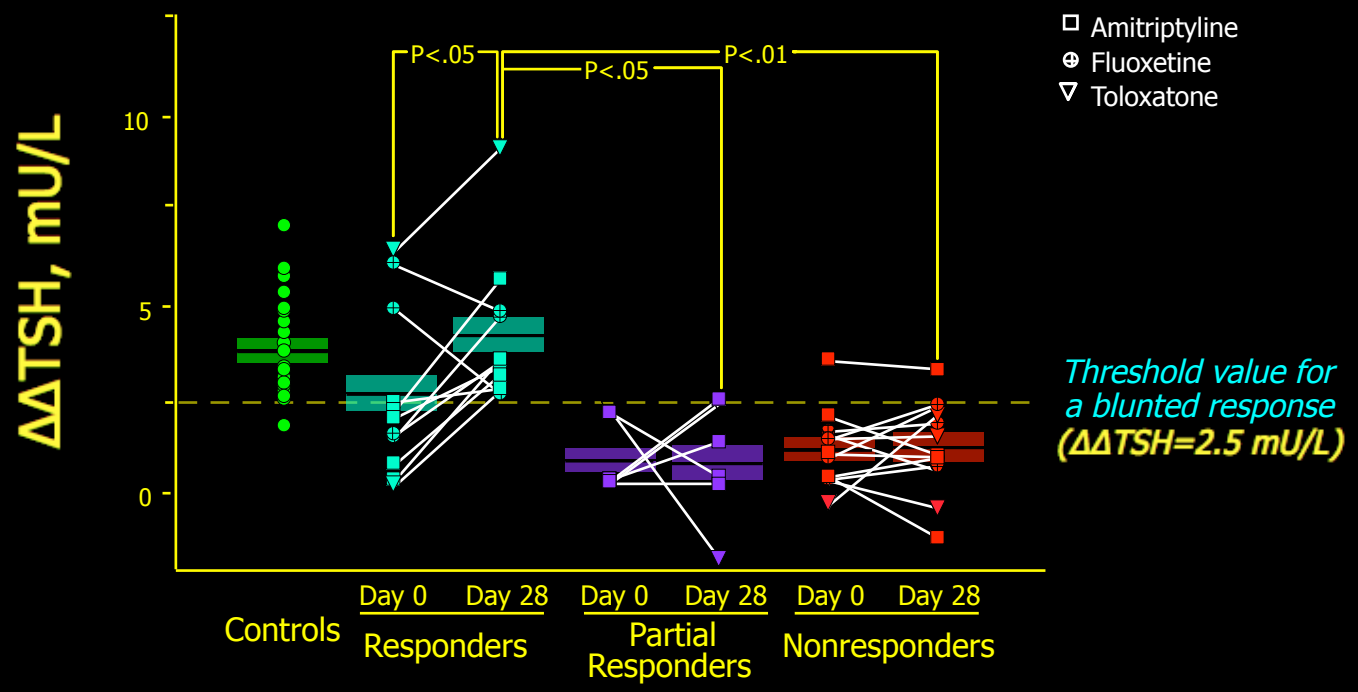
Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840



† P<.05 by Mann-Whitney two-tailed test adjusted with Bonferroni's method for multiple comparisons, for the difference between non-responders and responders

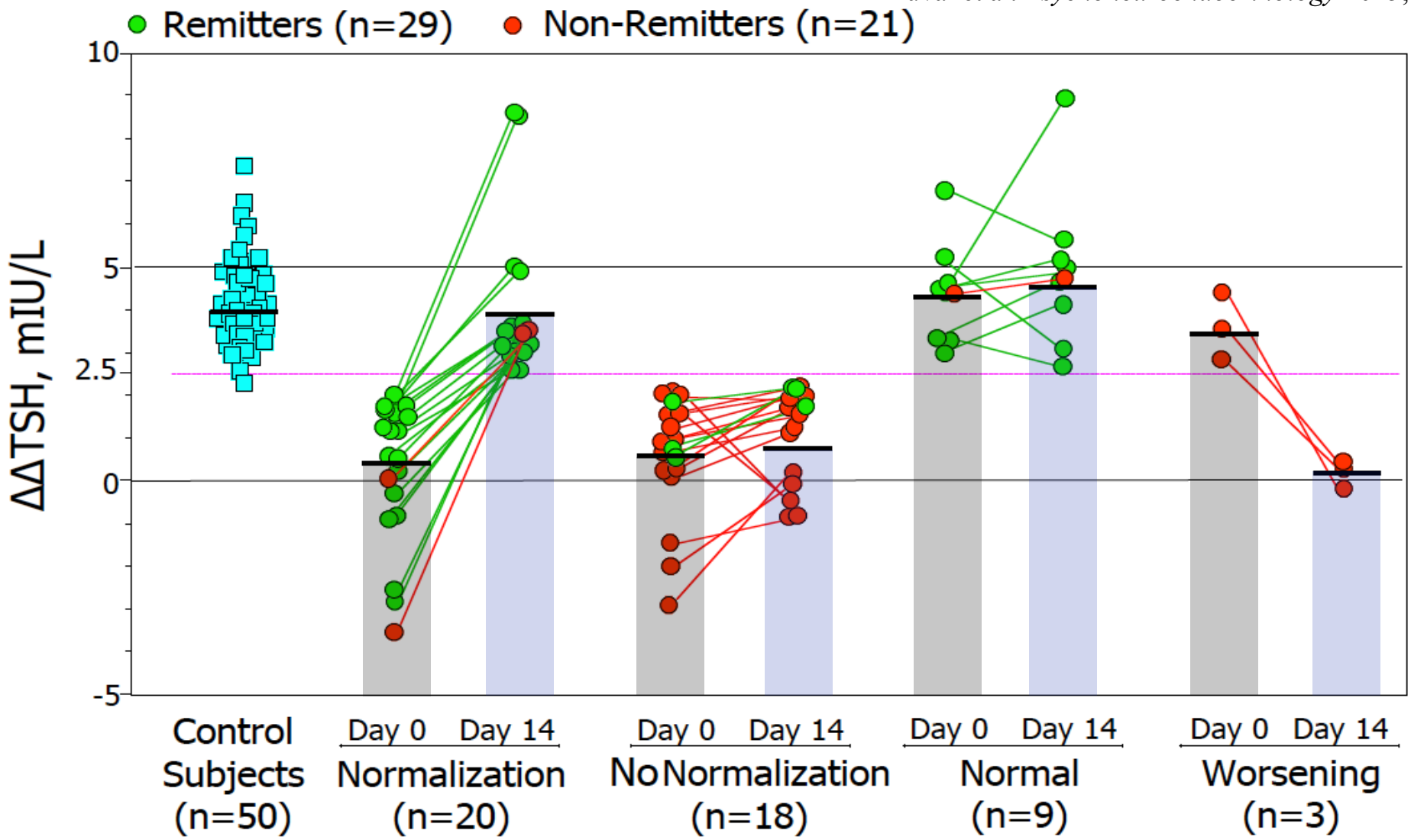
ΔΔTSH levels before and after 1 month of antidepressant treatment

Duval et al., Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:833-840

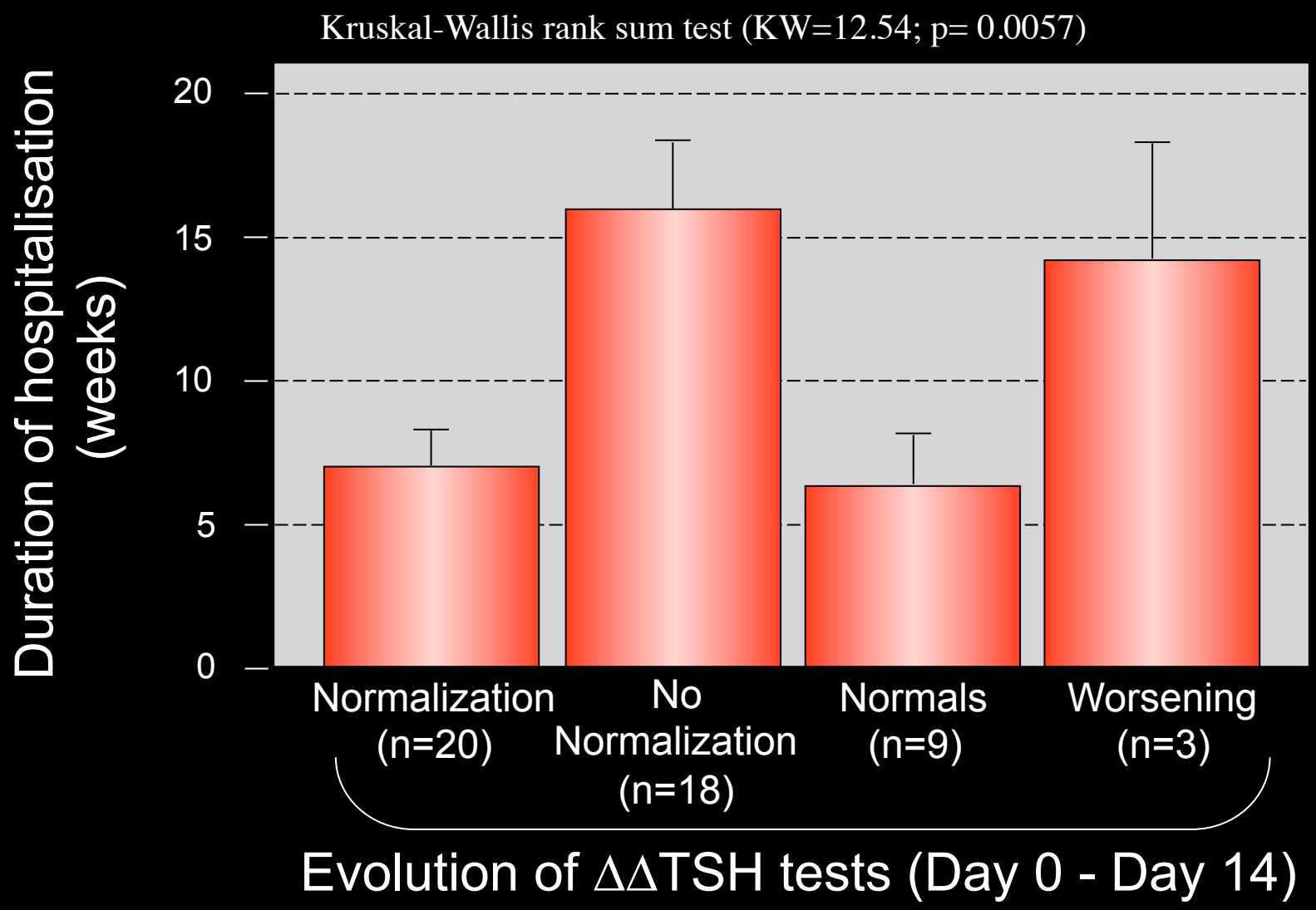


Evolution before and after 2 weeks of ADT of the ΔΔTSH test and clinical remission

Duval et al. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80

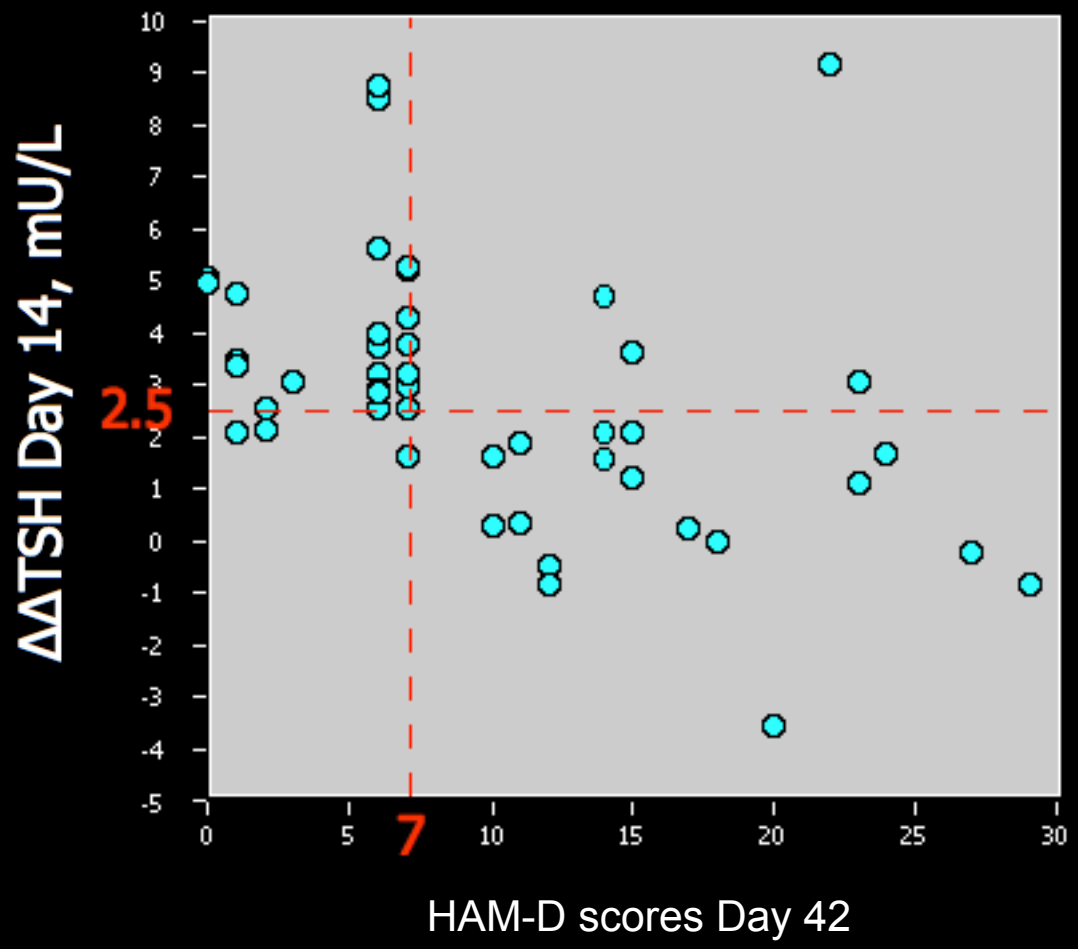


Mean duration of hospitalisation (weeks)



$\Delta\Delta TSH_{Day\ 14}$ and HAM-D $scores_{Day\ 42}$

r_s = -0.55; n=50; p<0.00001



Remission⊕
HAM-D score ≤ 7

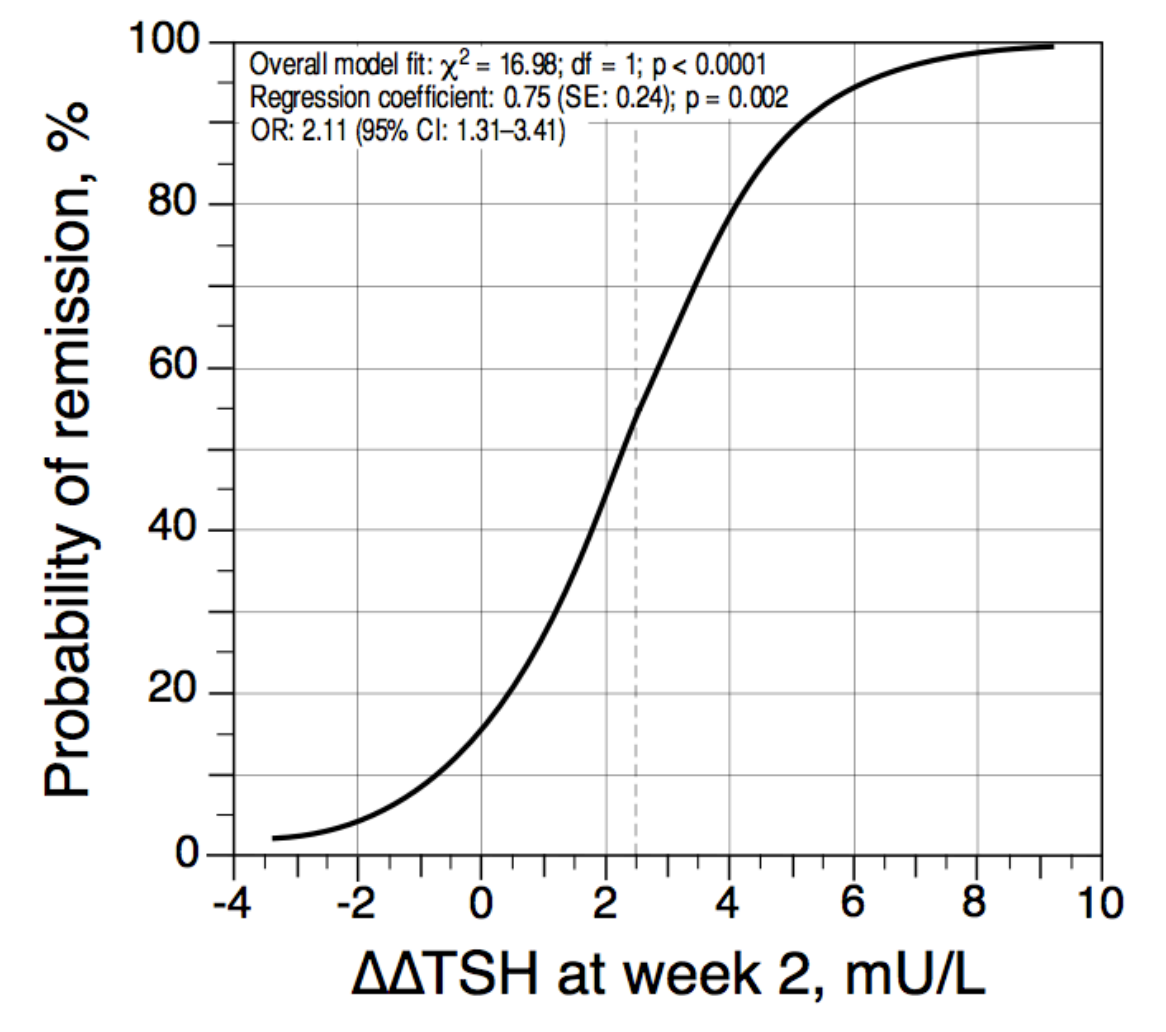
ΔΔTSH Day 14	R⊕	R⊖
N	26	4
↘	3	17

p < 0.000001

(Fisher Exact Test)

ΔΔTSH après 2 semaines de traitement AD et prédictivité de rémission

Duval et al. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80



Intérêts du test à la TRH

1- Clinique
- Marqueur d'état (ΔTSH de 23h et ΔΔTSH)
- Marqueur de trait ? (ΔTSH de 8h)

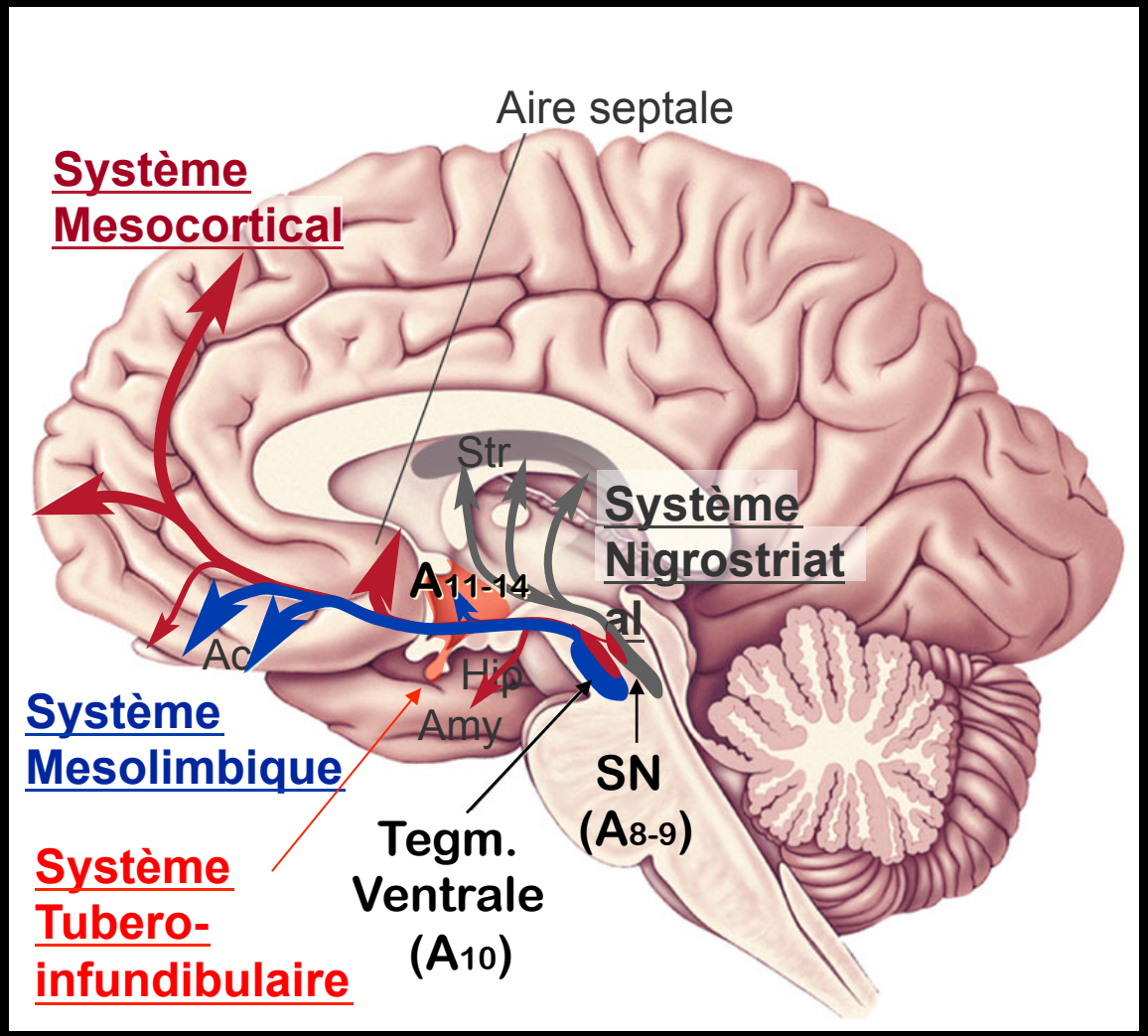
2- Physiopathologique : hyperlibération de TRH endogène
⇒ downregulation des récepteurs TRH hypophysaires
Processus étiopathogénique/Mécanisme compensatoire
- La non mise en œuvre du mécanisme compensatoire
⇔ Marqueur de vulnérabilté suicidaire

3- Thérapeutique
- Valeur prédictive du ΔΔTSH après 2 semaines de TAD

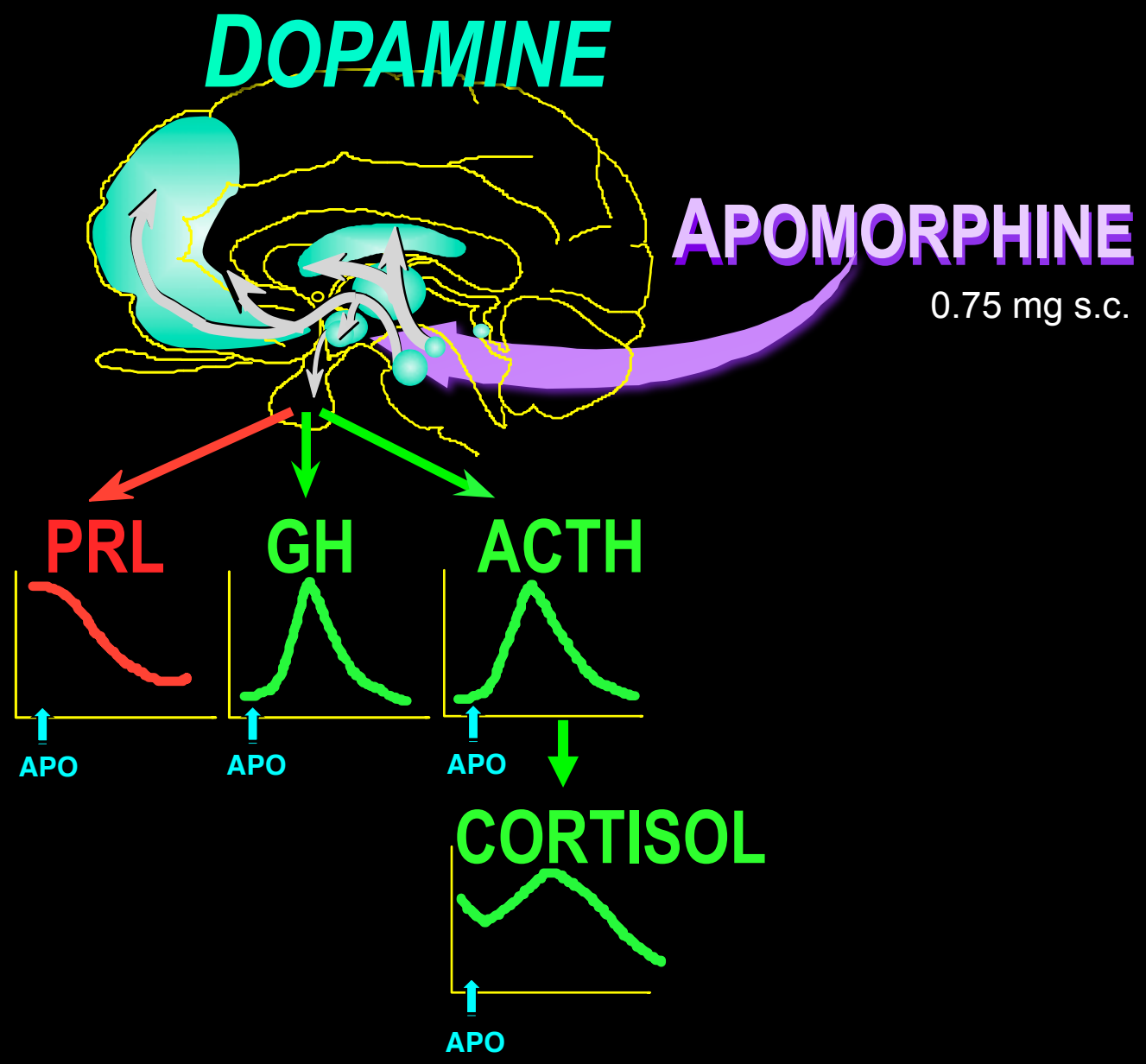
Dépression et système dopaminergique

Effets affectivo-cognitifs

Effets endocriniens



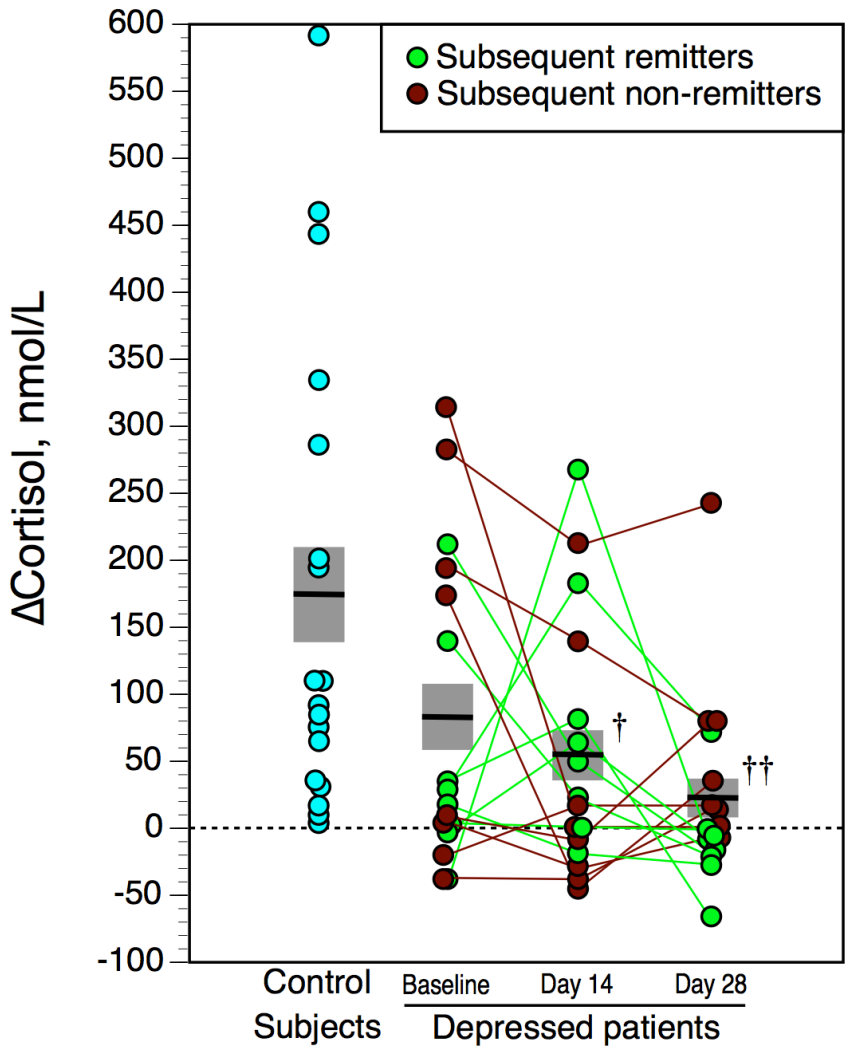
Effets neurologiques



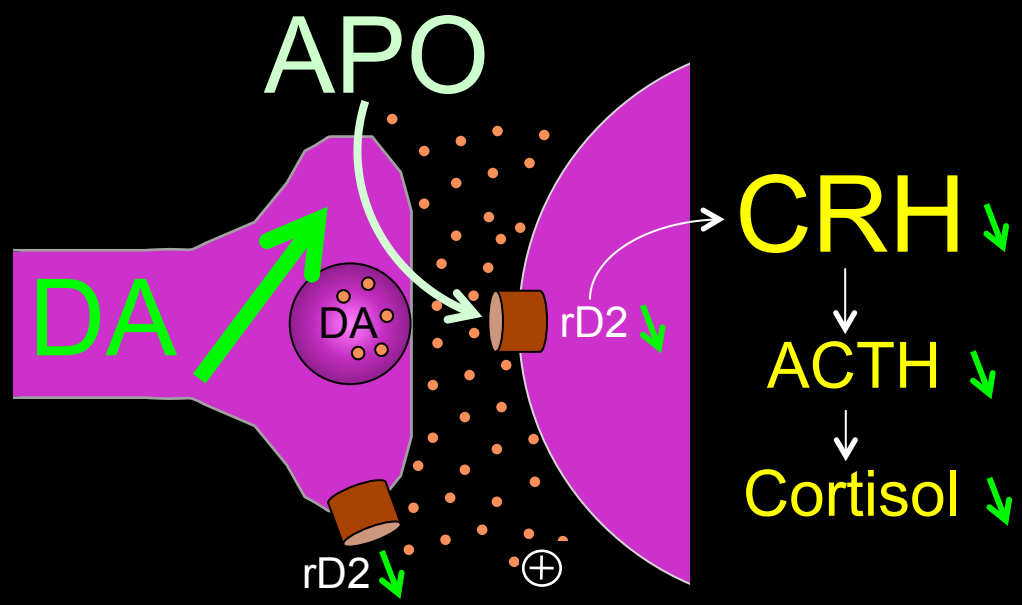
PRL: prolactin; *GH*: Growth hormone; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

Evolution du test APO au cours du traitement antidépresseur

Duval et al. *2018 (unpublished data)*



Comparison controls vs. MDEs : † : p<0.01; †† : p<0.001

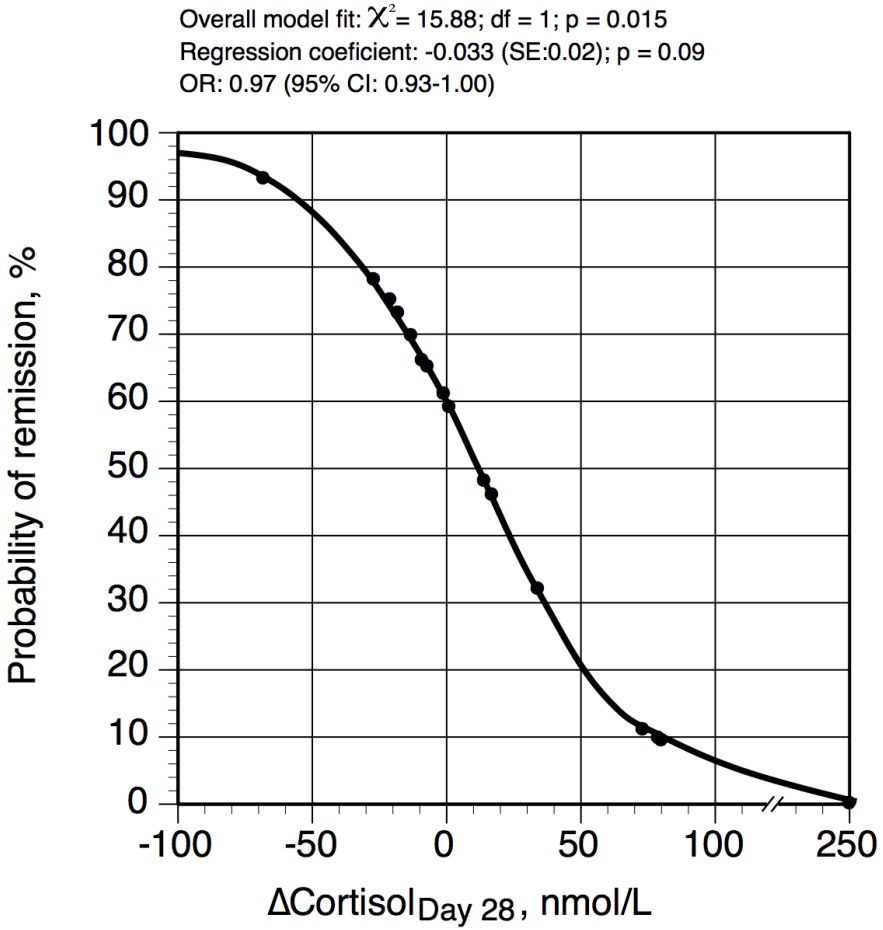
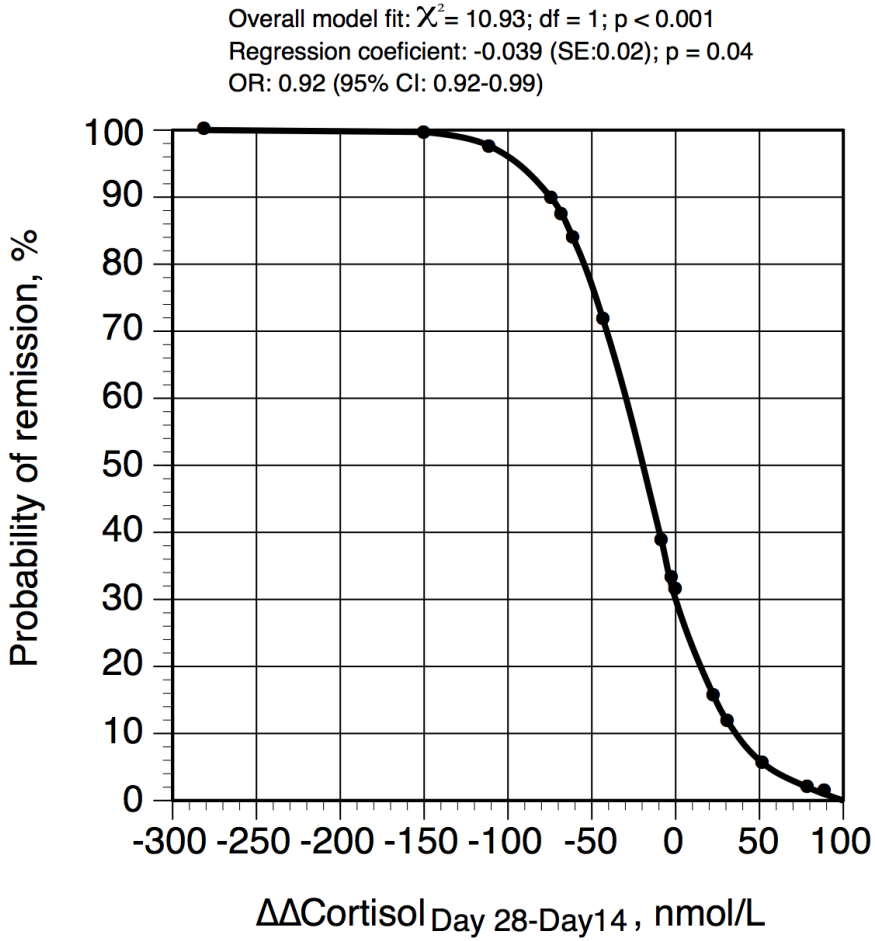


Remission (R +)
HAM-D score ≤ 7

ΔCOR Day 28	R⊕	R⊖
< 0 nmol/l	7	1
≥ 0 nmol/l	1	7

p = 0.01

(Fisher Exact Test)

Réponse du cortisol à l'apomorphine et rémission

Duval et al. *2018 (unpublished data)*