

Traitement aigu des épisodes dépressifs

Prof. Dr méd. Edith Holsboer-Trachsler^a, Dr méd. Josef Hättenschwiler^a, PD Dr méd. Johannes Beck^b, PD Dr phil. Serge Brand^b, PD Dr méd. et Dr phil. Ulrich Michael Hemmeter^a, Prof. Dr méd. Martin Ekkehard Keck^a, Dr méd. Stefan Rennhard^a, Prof. Dr méd. Martin Hatzinger^b, Prof. Dr méd. Marco Merlo^c, Prof. Dr méd. Guido Bondolfi^a, Prof. Dr méd. Martin Preisig^a, Dr méd. Anouk Gehret^c, Dr méd. Daniel Bielinski^c, Prof. Dr méd. Erich Seifritz^a

^a Société suisse des troubles anxieux et de la dépression (SSAD); ^b Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB);

^c Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP)

¹ La partie 2, «Traitement d'entretien et prévention des récurrences», paraîtra dans le bulletin 36 du «Forum Médical Suisse».

Ces recommandations de traitement de la Société suisse des troubles anxieux et de la dépression (SSAD) et de la Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB) ont été élaborées conjointement avec la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP) suivant les lignes directrices de la «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) 2013 [1] et les recommandations S3/recommandations thérapeutiques nationales «Dépression unipolaire» de la «Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde» (DGPPN) 2015 [3]. Le présent texte est une mise à jour de la version publiée en 2010 [2].

Les articles de la rubrique «Recommandations» ne traduisent pas nécessairement l'avis de la rédaction du FMS. Le contenu de ces articles relève de la responsabilité rédactionnelle de la société de discipline médicale ou du groupe de travail signataire.

Introduction

Ces recommandations de traitement (mise à jour de la version de 2010 [2]) suivent les lignes directrices internationales de la «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) [1] et les recommandations S3/recommandations thérapeutiques nationales de la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [3]. Elles reprennent les stratégies thérapeutiques basées sur les preuves (l'ensemble des dernières connaissances scientifiques selon les critères de la médecine basée sur les preuves) du traitement aigu des épisodes dépressifs selon les critères de la «Classification statistique internationale des maladies» (CIM 10, OMS 1992) ainsi que du «Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux» (DSM V). Les recommandations de traitement présupposent un diagnostic approfondi par un médecin, avec exclusion d'autres maladies psychiques et somatiques et en tenant compte des facteurs déclenchant une dépression (par ex. médicaments, alcool, drogue, facteurs de stress psychosocial, etc.). Les quatre éléments fondamentaux du traitement psychiatrique (accompagnement expectatif actif, traitements médicamenteux, traitements psychothérapeutiques et traitements combinés) doivent être mis en œuvre de manière appropriée



Edith Holsboer-Trachsler

pendant toute la durée du traitement, et ce, en tenant compte de facteurs cliniques tels que la gravité des symptômes, l'évolution de la maladie et les préférences du patient. Le plan de traitement s'oriente principalement selon le degré de gravité de la dépression (fig. 1). Un accompagnement expectatif actif (*watchful waiting*) peut suffire chez des patients présentant des épisodes dépressifs légers. Cependant, l'amélioration des symptômes doit être vérifiée au cours des deux premières semaines. Les antidépresseurs ne doivent généralement pas être utilisés pour le premier traitement d'épisodes dépressifs légers, mais uniquement après avoir soigneusement évalué le rapport risque-bénéfice. Il convient à cette fin de tenir compte, entre autres, du souhait du patient, d'une réponse positive antérieure aux antidépresseurs, de la persistance des symptômes après d'autres interventions et de la présence de dépressions modérées ou sévères à l'anamnèse. Une psychothérapie adaptée doit être proposée pour le traitement des dépressions légères à modérées. Le recours aux antidépresseurs est plus particulièrement indiqué dans le traitement des dépressions de degré modéré à sévère. Un moment essentiel du processus thérapeutique est l'établissement d'une relation de confiance entre le patient et le soignant, c'est la raison pour laquelle toute pharmacothérapie doit avoir fait l'objet d'une proposition et été discutée de manière appropriée. Le niveau de preuve de chaque traitement est indiqué par paliers (niveaux A à D) (tab. 1). Les critères méthodologiques déterminent ce niveau de preuve, c'est-à-dire que l'évaluation de l'efficacité d'une intervention est, en règle générale, basée sur des études cliniques randomisées (RCT). Toutefois, l'absence de RCT pour un traitement spécifique ne doit pas amener à la conclusion qu'il serait inefficace.

En Suisse, la théorie et la pratique psychiatriques reposent sur une approche biopsychosociale du diagnostic et du traitement des troubles psychiques (cf. programme de formation postgraduée et modèle de la SSPP). En complément de ces recommandations de traitement

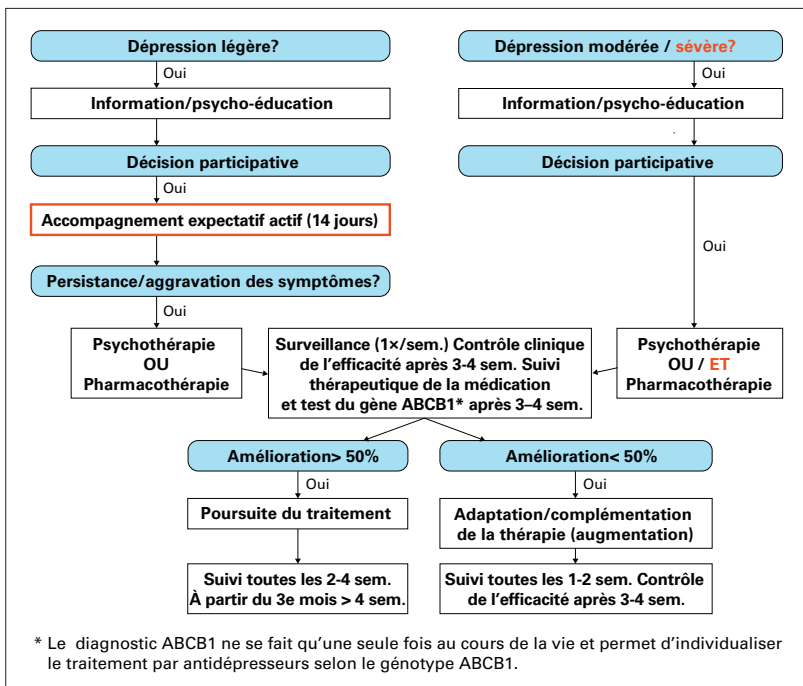


Figure 1: Algorithme de traitement des troubles dépressifs. Cette recommandation du schéma thérapeutique se base sur les critères suivants: preuves et consensus; obligation éthique; pertinence clinique; facilité d'application; préférence du patient et convertibilité (d'après [3]).

Tableau 1: Classification des recommandations sur la base des preuves. Chaque recommandation thérapeutique a été évaluée en fonction du niveau de preuves de son efficacité, de sa sécurité et de sa facilité d'application, puis classée selon quatre niveaux de preuve.

Niveau A	Bonne évidence basée sur des études. Au moins trois études randomisées et contrôlées (double aveugle) (<i>randomized controlled trials</i> , RCT) ayant montré un avantage de l'intervention. Au moins une de ces trois études doit avoir été correctement menée et contrôlée contre placebo.
Niveau B	Evidence moyenne basée sur études. Efficacité démontrée dans au moins deux études randomisées, en double aveugle (au moins deux études comparatives versus d'autres substances ou une étude comparative contre une autre substance et une étude contrôlée versus placebo) ou dans une étude randomisée, en double aveugle (contrôlée contre placebo ou contre une autre substance) et dans une ou plusieurs études prospectives (avec au moins 50 participants), ouvertes et naturalistes.
Niveau C	Faible évidence basée sur études. Ce niveau est atteint si une étude randomisée en double aveugle contre une autre substance et une étude prospective ouverte/série de cas ouverte (avec au moins 10 participants) ou au moins deux études prospectives ouvertes /séries de cas (avec au moins 10 participants) montrent une efficacité.
Niveau D	Basée sur l'avis d'experts (auteurs et membres du groupe de travail de la WFSBP sur les troubles dépressifs unipolaires), soutenue par l'évidence d'au moins une étude prospective / série de cas (avec au moins 10 participants).
Pas de niveau de preuve	Avis d'experts portant sur la méthode et les principes de traitement en général.

somatique basées sur les preuves sont rédigées et publiées des recommandations pour la psychothérapie de la dépression, y compris sous l'angle social (réseau social, capacité de travail, etc.), éditées par la SPP [4].

Aperçu des antidépresseurs

Pour la pharmacothérapie de la dépression, de nombreuses substances sont disponibles qui ne diffèrent pas fondamentalement en termes d'effet antidépresseur (tab. 2). Des différences existent toutefois dans leur profil neurochimique et d'effets indésirables [5]. L'objectif de tout traitement d'un épisode dépressif aigu est la rémission complète (fig. 2). L'information du patient et de ses proches sur les options thérapeutiques disponibles, le délai d'action, les effets indésirables médicamenteux et leur atténuation est absolument indispensable.

Pour le traitement aigu des troubles dépressifs sévères (fig. 1), les antidépresseurs sont, avec l'électroconvulsivothérapie, l'approche thérapeutique la plus efficace et la mieux documentée. Des méta-analyses ont ainsi démontré que les symptômes dépressifs sont plus efficacement atténués en 4 à 8 semaines par un traitement médicamenteux antidépresseur que par un placebo (niveau A). Outre les antidépresseurs tricycliques classiques (ATC), il existe aujourd'hui des antidépresseurs de seconde génération (miansérine, maprotiline, trazodone) et de troisième génération. Parmi ces derniers figurent les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tel que le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline ainsi que de nouvelles substances avec des modes d'action différents: la mirtazapine comme antidépresseur noradrénergique et spécifiquement sérotoninergique (NaSSA), la duloxétine et la venlafaxine comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), la réboxétine comme inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (ISRN), le moclobémide comme inhibiteur réversible de la MAO-A (IMAO-A), le bupropion comme inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline-dopamine (IRND) et l'agomélatine, un agoniste des récepteurs de la mélatonine 1 et 2 et antagoniste de la 5-HT-2C (tab. 2). Pour le traitement de la dépression légère à modérée mais non sévère, une autre option thérapeutique disponible en Suisse est le millepertuis. En outre, l'antidépresseur multimodal vortioxétine est également disponible en Suisse, il module différents sous-types de récepteurs de la sérotonine (5-HT-1A, 5-HT-1B; 5-HT-7; 5-HT-1D ainsi que 5-HT-3) et inhibe l'action du transporteur de la sérotonine.

Tolérance et efficacité

Les ISRS et les autres «nouveaux» antidépresseurs sont généralement mieux tolérés que les ATC. Le taux d'interruptions de traitement sous ISRS est ainsi nettement plus bas (niveau A) [6]. Les ISRS présentent également un profil de sécurité plus favorable que les substances tri- et tétracycliques et occasionnent moins d'effets

Tableau 2: Antidépresseurs – mode d'action et posologie standard.

Nom générique ^a (par ordre alphabétique)	Dénomination commerciale CH	Classification basée sur la structure chimique ^b	Classification selon le mode d'action neurochimique ^b	Dose initiale ^c (mg/j)	Dose standard ^d (mg/j)	Concentration plasmatique ^e (zone d'efficacité thérapeutique) [ng/ml]
Agomélatine	Valdoxan [®]		Agoniste des récepteurs MT	25	25–50	
Amineptine	Non autorisée			100	200–300	
Amitriptyline ^f	Saroten [®] Ret.	ATC		25–50	100–300	80–200*
Amoxapine	Non autorisée	Tétracyclique		50	100–400	
Bupropion ^g	Wellbutrin XR [®]		IRDN	150	150–450**	
Citalopram ⁱ	Seropram [®]		ISRS	20	20–40 (60)	
Clomipramine ^{h,i}	Anafranil [®]	ATC		25–50	100–250	175–450*
Désipramine	Non autorisée	ATC		25–50	100–300	100–300
Dibenzépine	Noveril TR [®]	ATC		120–180	240–720	
Dosulépine	Non autorisée	ATC		75	75–150	
Dothiépine	Non autorisée	ATC		25–50	100–300	
Doxépine ⁱ	Sinquan [®]	ATC		25–50	100–300	
Duloxétine ^k	Cymbalta [®]		IRSN	30–60	60–120	
Escitalopram ⁱ	Cipralax [®]		ISRS	10	10–20	
Fluoxétine	Fluctine [®]		ISRS	20	20–60	
Fluvoxamine	Floxyfral [®]		ISRS	50	100–300	
Imipramine	Tofranil [®]	ATC		25–50	100–300	175–300*
Isocarboxazide	Non autorisé			20	20–60	
Millepertuis ^l	Deprivita [®] Hyperiplant [®] Rx Rebalance [®] Rx	Médicament phyto-thérapeutique		500–1000 Extrait sec		
Lofépramine	Non autorisée	ATC		70	140–210	
Maprotiline	Ludimil [®] (hors commerce)	Tétracyclique		25–50	150–225	
Miansérine	Tolvon [®]	Tétracyclique	Inhibition de la recapture de la noradrénaline + blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques	30	60–120	
Milnacipran	Non autorisé		IRSN	50–100	100–200	
Mirtazapine	Remeron [®]		NASSA (antagoniste des récepteurs alpha-2)	15	15–45	
Moclobémide	Aurorix [®]		IMAO-A réversibles	150	300–600	
Nortriptyline	Nortrilen [®] (hors commerce)	ATC		25–50	75–200	70–170
Paroxétine ^{h, l, j}	Deroxat [®]		ISRS	20	20–40 (60)	
Phénelzine ⁱ	Non autorisée		IMAO irréversibles	15	30–90	
Protriptyline	Non autorisée	ATC		10	20–60	
Réboxétine	Edronax [®]		IRN	4–8	8–12	
Sertraline ^{h, l, j}	Zoloft [®]		ISRS	50	50–150	
Sétiptiline	Non autorisée	Tétracyclique		3	3–6	
Tianeptine	Non autorisée		Promoteur de la recapture de la sérotonine (5-HT)	12,5	25–37,5	
Tranlycypromine ⁱ	Non autorisée		IMAO irréversibles	10	20–60	
Trazodone	Trittico [®]			50–100	200–600	
Trimipramine ^{f, i}	Surmontil [®]	ATC		25–50	100–300	
Venlafaxine ^j	Efexor [®]	IRSN		37,5–75	75–375	195–400*
Viloxazine	Non autorisée			100	200–500	
Vortioxétine	Brintellix [®]	ISRS	Agoniste 5HT1A et 1B, antagoniste 5HT3/7/1D	5	20	

^a La disponibilité sur le marché varie considérablement d'un pays à l'autre, ^b Abréviations: ATC = antidépresseur tricyclique; IMAO = inhibiteur de la monoamine oxydase; récepteurs MT = récepteurs mélatoninergiques (MT1 et MT2); IRSN = inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline; NASSA = antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique; IRDN = inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline; IMAO-A = inhibiteur de la monoamine oxydase-A; IRSN = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; ATC = antidépresseur tricyclique;

^c Chez les personnes âgées (>60 ans) ou chez les patients souffrant de comorbidités physiques (en particulier d'affections cardiovasculaires; cf. texte), des doses initiales inférieures peuvent s'avérer nécessaires, ^d Au Japon, les dosages standards sont en général plus faibles, ^e Spécifiée uniquement pour les antidépresseurs ayant des marges thérapeutiques bien établies.

Indications autres que dépression (admise dans certains pays) ou domaines d'utilisation fréquents: ^f douleurs chroniques; ^g désaccoutumance nicotinique; ^h troubles obsessionnels compulsifs (*obsessive-compulsive disorder, OCD*); ⁱ troubles anxieux (troubles paniques, SSPT [syndrome de stress post-traumatique], phobie sociale); ^j trouble anxieux généralisé; ^k douleurs liées à une neuropathie diabétique périphérique, incontinence de stress; ^l seulement pour les épisodes dépressifs légers à modérés.

* La zone d'efficacité thérapeutique recommandée se réfère à la somme du principe actif et du métabolite actif.

** D'après l'autorisation européenne, dose journalière maximale: 300 mg.

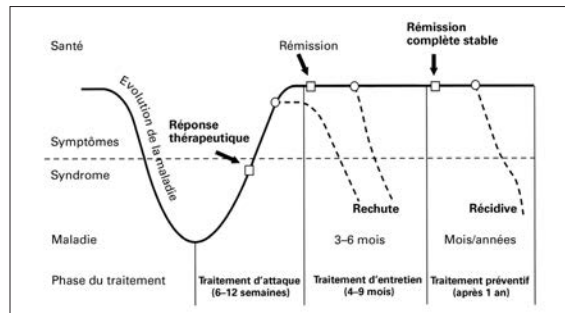


Figure 2: Schéma de l'évolution typique d'un trouble dépressif et son traitement (d'après Kupfer [19]).

indésirables anticholinergiques et une toxicité vasculaire moindre (niveau A) [7]. Par conséquent, les ISRS et autres «nouveaux» antidépresseurs sont le traitement de première intention dans les dépressions légères à modérées, notamment chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire concomitante. Avec le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la venlafaxine, la miansérine, la mirtazapine, la trazodone et le bupropion, il existe un risque dose-dépendant de prolongation de l'intervalle QTc. Pour des dosages excédant la dose standard, des contrôles ECG sont donc indispensables. Pour le traitement d'une dépression sévère, les ATC, ISRS et ISRN ainsi que, le cas échéant, l'électroconvulsivothérapie (ECT) peuvent être recommandés (niveau B).

Le taux d'effets indésirables varie d'une classe d'antidépresseurs à l'autre, ainsi qu'en fonction des différents principes actifs (tab. 3). En présence de maladies somatiques concomitantes, certaines substances seront préférées en raison de leur profil d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents des ATC et des antidépresseurs tétracycliques sont: anticholinergiques/antimuscariniques, cardiovasculaires, antihistaminiques et neurologiques (tab. 3). C'est la raison pour laquelle les ATC et antidépresseurs tétracycliques ne doivent pas être administrés à des patients souffrant de maladies cardiovasculaires, de troubles cognitifs, d'épilepsie ou de délirium. Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont: excitation, dysfonction sexuelle, effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques (tab. 3).

L'administration d'ISRS est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs irréversibles de la MAO en raison du risque de syndrome sérotoninergique qui peut également survenir en cas de prise concomitante de plusieurs substances agissant sur les voies sérotoninergiques.

Risque suicidaire

Le risque suicidaire chez les patients dépressifs ne doit pas uniquement être évalué au début, mais aussi régu-

lièrement pendant le traitement. Les facteurs de risque majeurs sont des tentatives de suicide antérieures, les comportements suicidaires dans l'anamnèse familiale, l'abus de substances et l'absence de soutien social. Un traitement hospitalier est souvent indiqué en cas de risque suicidaire aigu et une hospitalisation contre la volonté du patient, dans le cadre d'un placement à des fins d'assistance, peut s'avérer nécessaire. Pour les patients à risque d'auto-intoxication, il convient de prescrire un antidépresseur à faible toxicité et de délivrer uniquement la quantité nécessaire pour une semaine (tab. 3). Dans tous les cas, le patient doit être étroitement surveillé. Selon la gravité de l'état du patient, il convient de mettre en place une ou plusieurs consultations hebdomadaires. L'équipe soignante doit par ailleurs être facilement joignable.

Évaluation de l'efficacité du traitement

Pour pouvoir évaluer l'efficacité du traitement, la réponse au traitement (*response*) doit être évaluée cliniquement et éventuellement à l'aide d'échelles d'évaluation spécifiques telles que le «Beck Depression Inventory» (BDI) [8]. En cas de réponse insuffisante après un traitement antidépresseur de deux à quatre semaines, d'autres stratégies doivent être mises en œuvre en vue d'optimiser le traitement (fig. 1).

Avant de changer de stratégie thérapeutique, il convient de confirmer le diagnostic et de tenir compte des éventuels facteurs pharmacocinétiques pouvant influencer la concentration plasmatique des antidépresseurs. Il s'agit notamment du type de métabolisation (*rapid, ultra-rapid metaboliser*), un traitement parallèle par inducteurs enzymatiques ou bien encore des aliments spécifiques. Le TDM permet de connaître la concentration plasmatique d'un médicament. Il permet par ailleurs d'obtenir des indices relatifs à l'observance du traitement. Étant donné que la concentration plasmatique des antidépresseurs peut varier considérablement d'un patient à l'autre, il faut être attentif à ne pas accuser à tort les patients de non-observance. Souvent, l'efficacité du traitement peut être améliorée par une simple augmentation de la dose d'antidépresseur. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique constitue un facteur d'influence majeur de l'efficacité des antidépresseurs. Elle est déterminée à l'aide des glycoprotéines-P, appelées «molécules gardiennes», localisées au sein des vaisseaux sanguins. Le nouveau test du gène ABCB1, mis au point à l'Institut de psychiatrie Max Planck de Munich, permet de mesurer les variantes séquentielles dans l'ADN du gène ABCB1 codant pour la glycoprotéine P. Ceci permet d'identifier les patients chez qui, en raison de polymorphismes, de nombreux

Tableau 3: Profil d'effets indésirables des antidépresseurs^a.

Nom générique (par ordre alphabétique)	Dénomination commerciale suisse	Anticholinergique ^b	Nausées/troubles gastro-intestinaux	Sédation	Insomnie/agitation	Dysfonction sexuelle	Hypotension orthostatique	Prise de poids	Effets indésirables spécifiques	Mortalité en cas de surdosage
Agomélatine	Valdoxan [®]	-	+	-	-	-	-	-	Peut causer des lésions hépatiques (rare)	Faible
Amineptine	Non autorisée	-	+	-	++	+	+	+	Risque d'abus (effet comparable à l'amphétamine)	Faible
Amitriptyline	Saroten [®] , Tryptizol [®]	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Amoxapine	Non autorisée	+++	-	+	++	+	+	+	Hyperprolactinémie	Elevée
Bupropion	Wellbutrin XR [®]	+	+	-	+	-	-	-	Peut abaisser le seuil épileptogène	Faible
Citalopram	Seropram [®]	-	++	-	++	++	-	-		Faible
Clomipramine	Anafranil [®]	+++	+	+	+	++	++	++	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Moyenne
Désipramine	Non autorisée	+	-	-	++	+	+	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Dibenzépine	Noveril TR [®]	+	-	+	-	+	+	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Moyenne
Dosulépine	Non autorisée	++	-	++	-	+	+	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Doxépine	Sinquan [®]	+++	-	+++	-	++	+++	++	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Duloxétine	Cymbalta [®]	-	++	-	++	+	-	-		Faible
Escitalopram	Cipralax [®]	-	++	-	++	++	-	-		Faible
Fluoxétine	Fluctine [®]		++		+					Faible
Fluvoxamine	Floxyfral [®]	+	+++		+	+				Faible
Imipramine	Tofranil [®]	++	-	+	++	+	++	++	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Isocarboxazide	Non autorisé	+	+	-	++	+	++	+	Crise hypertensive ^e ; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Elevée
Millepertuis	Deprivita [®] , Hyperiplant [®] Rx, Rebalance [®] Rx	-	+	+	-	-	-	-	Réaction allergique; très rarement phototoxique; induction CYP3A4	
Lofépramine	Non autorisée	+	-	+	++	+	+	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Faible
Maprotiline	Ludiomil [®] (hors commerce)	++	-	++	-	+	++	++	Risque de crise épileptique accru	Elevée
Miansérine	Tolvon [®]	+	-	++	-	-	+	+	Dyscrasie sanguine (rare)	Faible
Milnacipran	Non autorisé	-	++	-	++	++	-	-		Faible
Mirtazapine	Remeron [®]	-	-	++	-	-	+	++		Faible
Moclobémide	Aurorix [®]	+	+	-	+	-	-	-		Faible
Nortriptyline	Nortrilen [®] (hors commerce)	+	-	+	+	+	+	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Paroxétine	Deroxat [®]	+	++	-	++	++	-	+	Effet inhibiteur sur CYP2D6 ^d	Faible
Phénelzine	Non autorisée	+	+	+	++	++	++	+	Crise hypertensive ^e ; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Elevée
Protriptyline	Non autorisée	+++	-	+	++	+	++	+	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Réboxétine	Edronax [®]	-	+	-	++	+	++	-		Faible
Sertraline	Zoloft [®]	-	++	-	++	++	-	-		Faible

Tableau 3: Profil d'effets indésirables des antidépresseurs^a (suite).

Médicament	Statut	+	-	++	-	+	+	+	Effets indésirables	Moyenne
Sétiptiline	Non autorisée	+	-	++	-	+	+	+		Moyenne
Tianeptine	Non autorisée	+	+	-	+	-	-	-	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Faible
Tranlycypromine	Non autorisée	-	+	-	++	+	++	-	Crise hypertensive ^e ; risque de syndrome sérotoninergique ^f	Elevée
Trazodone	Trittico [®]	-	+	++	-	++	+	+	Priapisme (rare)	Faible
Trimipramine	Surmontil [®]	++	-	+++	-	+	++	++	Modifications de l'ECG ^c ; peut abaisser le seuil épileptogène	Elevée
Venlafaxine ^j	Efexor [®]	-	++	-	++	++	-	-	Hypertension	Faible
Viloxazine	Non autorisée	-	+	-	++	-	-	-		Faible
Vortioxétine	Brintellix [®]	-	++	-	-	+	-	-		

Catégories de puissance des effets indésirables: +++ Elevés, ++ Moyens, + Faibles, - Très faibles/aucun

^a Les profils d'effets indésirables des antidépresseurs ne sont pas exhaustifs et sont seulement destinés à une première comparaison. Les détails concernant les médicaments utilisés ainsi que les avertissements importants et les interactions devraient être consultés dans un manuel ou dans les revues, dans les articles originaux, la notice d'emballage, la Rote Liste (Allemagne) ou le Compendium suisse des médicaments.

^b Se réfèrent aux symptômes habituellement déclenchés par un blocage des récepteurs muscariniques, tels que sécheresse buccale, sudation, vision trouble, constipation et rétention urinaire

^c Troubles de la conduction nerveuse

^d Seuls les effets inhibiteurs sur l'enzyme hépatique CYP450 cliniquement significatifs sont présentés.

^e Risque accru en association à des aliments à haute teneur en tyramine et en association à des sympathomimétiques

^f En association à des médicaments sérotoninergiques

antidépresseurs courants passent moins facilement la barrière hémato-encéphalique, et qui répondront donc insuffisamment au traitement. De nombreuses études démontrent l'influence de certains polymorphismes aisément mesurables sur la réussite du traitement [9]. A l'aide de cette mesure (actuellement réalisable par les Laboratoires Viollier), le médecin traitant obtient des recommandations thérapeutiques allant de la confir-

mation du choix de l'antidépresseur prescrit à un changement d'antidépresseur en passant par une augmentation des doses de l'antidépresseur en cours (fig. 3).

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

Indépendamment du choix initial de l'antidépresseur, au moins 30% des dépressions ne répondent pas suffisamment au traitement [10]. Différentes stratégies thérapeutiques sont proposées pour les dépressions ne répondant pas suffisamment bien (fig. 3). Les principales sont:

1. Changement pour un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique (par ex. passer d'un ISRS à un antidépresseur à double mécanisme d'action) ou bien changement pour un antidépresseur appartenant à la même classe;
2. Association de deux antidépresseurs de classes différentes (par ex. association d'un ISRS avec la mirtazapine);
3. Augmentation de l'efficacité d'un antidépresseur par l'adjonction un autre principe actif (par ex. du lithium ou un antipsychotique atypique) dans le but d'augmenter l'effet antidépresseur;
4. Psychoéducation adaptée à l'individu, soutien psychothérapeutique ou psychothérapie spécifique qui font partie des éléments de base de tout traitement. Celui-ci doit également être contrôlé et, éventuellement, adapté (voir la section «Psychothérapie»).

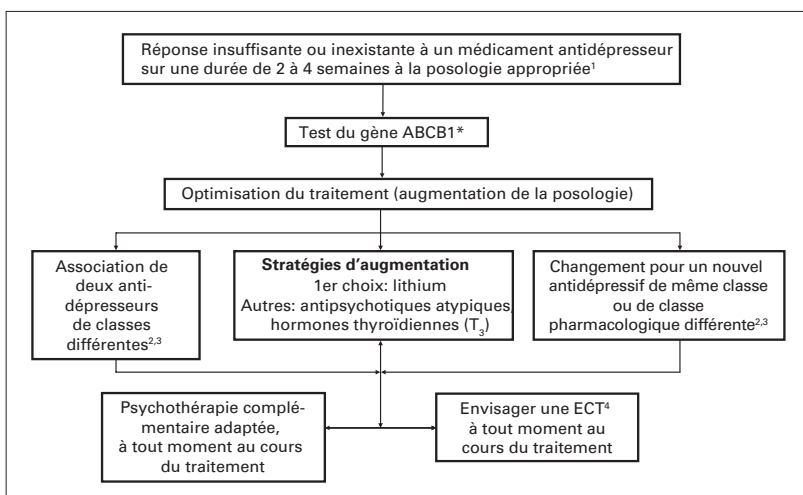


Figure 3: Options thérapeutiques d'un épisode dépressif en cas de réponse partielle ou de non-réponse au traitement par antidépresseur lors d'un épisode dépressif (adapté d'après [15]).

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

² Voir tableau 2.

³ Prudence lors de l'association avec un inhibiteur irréversible de la MAO (voir texte).

⁴ Voir le texte pour les indications.

* Le diagnostic ABCB1 n'est requis qu'une seule fois au cours de la vie et permet d'adapter le traitement par antidépresseurs au génotype ABCB1 individuel.

A l'heure actuelle, la stratégie à adopter en cas de non-réponse ne fait pas l'unanimité, aucune étude clinique randomisée et réalisée en double aveugle n'ayant

apporté de réponse suffisante à cette question. En revanche, l'augmentation de l'efficacité de l'antidépresseur par l'adjonction de lithium a déjà fait l'objet d'études cliniques contrôlées contre placebo avec de bons résultats.

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

Aussi bien le passage d'un ISRS à un antidépresseur à double mécanisme d'action qu'à une substance noradrénergique/dopaminergique peut être efficace.

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

Stratégie 2: association de deux antidépresseurs de classes différentes

Les données contrôlées en faveur de cette stratégie (par ex. mirtazapine avec ISRS) sont rares (niveau A).

L'association d'un antidépresseur avec un inhibiteur irréversible de la MAO ou avec le L-tryptophane doit être évitée en raison de complications potentiellement graves (syndrome sérotoninergique).

Stratégie 3: augmentation de l'efficacité d'un antidépresseur

Un traitement d'augmentation désigne l'adjonction d'une seconde substance dans le but de potentialiser l'effet de la première en vue d'optimiser le traitement. L'augmentation par le lithium est la stratégie la plus importante et la mieux documentée, elle est donc de première intention (niveau A, review [11]). Une nouvelle intervention consiste en l'augmentation par antipsychotiques atypiques [12]. Des effets positifs ont été démontrés avec la quétiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone à des posologies plus faibles que dans la schizophrénie aiguë. L'efficacité des hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine T₃ (niveau B) et tétra-iodothyronine T₄ (niveau D) dans l'augmentation des ATC a pu être démontrée dans quelques études prospectives pour la T₃ et dans des études ouvertes pour la T₄. En raison de leurs effets indésirables potentiels, elles doivent être administrées avec précaution par un psychiatre expérimenté ou en collaboration avec un interniste ou un généraliste.

Phytothérapeutiques

Des études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité antidépressive des extraits de millepertuis (*hypericum perforatum*) dans le traitement à court terme des troubles dépressifs légers à modérés (niveau A) [13]. Les interactions potentielles avec d'autres médicaments doivent être prises en compte. En Suisse, seules les spécialités Deprivita®, Hyperiplant® Rx et Rebalance® Rx sont autorisées pour le diagnostic «dépression légère à modérée». Les autres extraits standardisés de mille-

pertuis sont admis pour les troubles thymiques non spécifiques (pas de diagnostic CIM ou DSM).

Électroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT est indiquée en cas d'épisodes dépressifs sévères avec symptômes psychotiques, en cas d'épisodes dépressifs résistant à tout traitement ou dans des situations particulières, par ex. risque suicidaire élevé ou grossesse, nécessitant une amélioration rapide de la dépression. En règle générale, un traitement d'entretien sous forme de psycho-pharmacothérapie ou d'ECT est nécessaire. Quelques centres seulement en Suisse proposent l'ECT comme option thérapeutique ambulatoire.

Luminothérapie

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

Autres traitements

Pour le traitement complémentaire d'épisodes dépressifs, des options pharmacologiques et non pharmacologiques ont été étudiées: antipsychotiques, tranquillisants/anxiolytiques, privation de sommeil, entraînement physique, stimulation magnétique transcrânienne, stimulation du nerf vague et kétamine.

Antipsychotiques

L'épisode dépressif peut être associé à un délire et/ou des hallucinations. Les patients présentant des symptômes psychotiques dans le cadre d'un trouble dépressif présentent des taux de réponse nettement accrus à l'association d'un antidépresseur avec un antipsychotique comparativement à une monothérapie par chaque substance (niveau A). Les nouveaux antipsychotiques atypiques doivent être préférés aux antipsychotiques classiques en raison de leur plus faible risque de symptômes moteurs extrapyramidaux.

Tranquillisants/anxiolytiques

Le bénéfice d'un traitement par anxiolytiques doit être soigneusement évalué du fait du risque potentiel – pourtant très faible en pratique – de dépendance et d'une tendance accrue aux chutes et accidents. L'association d'un antidépresseur avec un anxiolytique est particulièrement efficace en cas d'anxiété, d'agitation et d'insomnie. Elle est également recommandée dans la phase initiale d'un traitement de la dépression par antidépresseur. La durée d'administration des benzodiazépines chez les patients dépressifs ne doit pas dépasser quatre semaines. Il est essentiel de revoir continuellement l'indication pour la benzodiazépine en tant que co-médication.

Privation de sommeil (thérapie d'éveil)

Une privation de sommeil partielle ou totale a un effet antidépresseur dès le jour même chez près de 60% des patients (niveau A). Toutefois, la majorité des patients connaissent une rechute après une nuit seulement de sommeil normal. L'effet antidépresseur peut être stabilisé par privation de sommeil répétée (niveau B) ou bien par une association de privation de sommeil, luminothérapie et/ou pharmacothérapie antidépressive.

Entraînement physique

Les études réalisées auprès de jeunes personnes en bonne santé ont démontré que l'activité physique peut avoir un effet positif sur l'humeur. Les analyses Cochrane montrent que le sport comme traitement d'augmentation peut être efficace mais ne peut remplacer totalement le traitement antidépresseur [14].

Autres options thérapeutiques

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux par induction magnétique. L'efficacité de la rTMS dans la dépression unipolaire non psychotique a été confirmée (niveau A) [15]. La stimulation magnétique transcrânienne peut être employée seule ou en association avec un traitement antidépresseur. Avec la multitude de paramètres de stimulation possibles (par ex. fréquence, intensité de la stimulation, localisation, durée), il est toutefois recommandé que le traitement soit uniquement réalisé par un psychiatre ayant une bonne expérience de la rTMS [16]. La stimulation du nerf vague (VNS) est une technique de stimulation cérébrale indirecte par le nerf vague gauche. Toutefois, les données relatives à l'efficacité issues des différentes études sont très hétérogènes [17]. La kétamine agit sur le système glutamatergique et présente une efficacité élevée et rapide dans la dépression résistante après administration intravei-

neuse ou intra-nasale. Quelques centres seulement en Suisse proposent ce traitement comme option thérapeutique ambulatoire.

Psychothérapie

L'association des antidépresseurs à une psychothérapie est plus efficace que la pharmacothérapie seule [18]. La psychothérapie doit être envisagée pour la dépression légère à modérée. Elle est en outre recommandée en association à un antidépresseur dans la dépression modérée à sévère ou bien en cas de réponse partielle à un traitement antidépresseur médicamenteux.

Il a été démontré que les psychothérapies structurées brèves sont efficaces dans la phase aigüe du traitement d'un épisode dépressif et qu'elles peuvent prévenir une rechute dans la phase d'entretien. Les meilleures preuves sont actuellement fournies par les thérapies comportementales et cognitives (TCC), la thérapie interpersonnelle et la psychothérapie basée sur le système d'analyse comportementale et cognitive (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy ou CBASP).

La Société suisse de psychiatrie et psychothérapie reconnaît les méthodes thérapeutiques scientifiquement fondées suivantes: la thérapie d'orientation psychanalytique, les thérapies comportementales et cognitives, ainsi que la thérapie systémique (cf. le programme de formation postgraduée, chapitre 3.1.2.3.). Ces trois méthodes contribuent au traitement des dépressions de différentes façons. Des recommandations thérapeutiques complémentaires dans le domaine de la psychothérapie en cas de trouble dépressif sont publiées en collaboration avec la SSPP [4].

Traitement en situations particulières

Dans certaines situations particulières, le traitement d'un épisode dépressif doit être individualisé. Parmi celles-ci: dépressions comorbides à d'autres maladies psychiatriques (par ex. troubles anxieux, abus de substances), dépression de la personne âgée, pathologies somatiques comme étiologie de la dépression ou bien encore chez la femme enceinte ou allaitante. Dans ces cas, il est recommandé de faire appel à un psychiatre ou à un spécialiste.

Dépression et comorbidités à d'autres maladies psychiatriques

Troubles anxieux comorbides

Jusqu'à 30% des patients atteints de dépression unipolaire présentent en outre des troubles anxieux. Les ISRS et les antidépresseurs à double mécanisme d'action, mais aussi les ATC et les inhibiteurs de la MAO

peuvent être utilisés avec succès. Les anxiolytiques (benzodiazépines) peuvent être administrés durant une période limitée, lorsque l'état anxieux est un symptôme ciblé du traitement.

Abus de substances et dépendance comorbides

La prévalence de l'abus de substances est élevée dans la dépression. Il est alors particulièrement important de traiter de manière adéquate les deux troubles. Il a été démontré qu'une psychothérapie adaptée au patient est efficace.

Traitement de la dépression chez la personne âgée

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

Dépression résistante au traitement

Il n'existe aucune définition communément acceptée de la résistance au traitement. Elle est probable si le patient ne répond pas à au moins deux cycles de traitement par des antidépresseurs de classes différentes, à posologie adaptée, de durée suffisante et avec une bonne observance. En cas de résistance au traitement, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste en psychiatrie et psychothérapie.

Traitement de la dépression pendant la grossesse et l'allaitement

Les troubles dépressifs pendant la *grossesse* constituent un défi thérapeutique majeur. Contrairement aux stabilisateurs de l'humeur tels que le lithium, la carbamazépine et l'acide valproïque, qui présentent tous un risque tératogène, les antidépresseurs (ATC, ISRS) semblent présenter un risque à peine accru de malformation d'organes. Les ATC et ISRS ne présentent aucune augmentation du risque de mort intra-utérine ni de problèmes obstétricaux. En raison d'un risque légèrement accru de malformations, la paroxétine et la fluoxétine ne doivent pas être prescrits pour la première fois comme antidépresseurs de première intention pendant la grossesse.

Le développement d'enfants dont les mères ont pris des ATC ou de la fluoxétine pendant la grossesse ne diffère pas de celui des témoins. Chez certains enfants dont les mères ont été traitées par antidépresseurs peu avant terme sont survenus des phénomènes de sevrage transitoires. Il n'existe actuellement que peu de données relatives aux nouveaux antidépresseurs. Les inhibiteurs irréversibles de la MAO sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque de crises hypertensives. L'administration d'antidépresseurs pendant la grossesse ne doit être mise en place qu'après avoir soigneusement soupesé le risque d'exposition prénatale et celui d'une rechute dépressive de la mère. Les alternatives thérapeutiques envisageables sont la psychothérapie, la luminothérapie et l'ECT. Après la naissance, de nombreuses femmes présentent un risque accru de troubles affectifs. Le syndrome dépressif postnatal transitoire, dont la durée est de 7 à 10 jours, également connu sous le nom de «postpartum blues», ne requiert généralement pas d'intervention médicamenteuse. La «dépression post-partum» désigne un épisode dépressif se déclarant dans les quatre semaines suivant l'accouchement. Des études ont identifié les antidépresseurs qui peuvent être administrés durant *l'allaitement* (niveau C): les substances les mieux étudiées chez les mères allaitantes sont la paroxétine, la sertraline, la fluoxétine, la clomipramine et la nortriptyline. Les enfants de mères allaitantes et sous traitement antidépresseur doivent être étroitement surveillés par le pédiatre. Les recommandations de traitement pour la dépression pendant la grossesse et l'allaitement sont continuellement mises à jour sur www.mediq.ch.

Mise à jour des recommandations de traitement

Ces recommandations de traitement sont mises à jour conformément aux lignes directrices WFSBP et S3 de la DGPPN et publiées sur les sites de la SSAD (www.ssad.ch) et la SSPP (www.psychiatrie.ch).

Disclaimer

Pour promouvoir la qualité des traitements psychiatriques et psychothérapeutiques, la SSPP élabore à l'intention de ses membres des recommandations dans le domaine thérapeutique et d'autres importantes questions d'ordre pratique. Ces recommandations reposent sur les connaissances scientifiques actuelles et des procédures éprouvées dans le domaine de la consultation. Dans des cas particuliers, d'autres types de traitement ou de procédures peuvent également atteindre le même objectif. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement réexaminée. La SSPP publie ses recommandations avec le plus grand soin dans une forme susceptible de convenir à ses membres ainsi qu'à toute autre personne intéressée. Le fait de suivre ou non ces recommandations n'engage ni ne dégage le médecin de sa responsabilité.

Disclosure statement

L'élaboration de ces lignes directrices suisses de la SSAD, SSPB et SSPP n'est financièrement soutenue par aucune organisation commerciale.

Références

La liste complète des références numérotées se trouve en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Dr méd.
Josef Hättenschwiler
Zentrum für Angst- und
Depressionsbehandlung
Zürich ZADZ
Riesbachstrasse 61
CH-8008 Zürich
[jhaettenschwiler\[at\]zadz.ch](mailto:jhaettenschwiler[at]zadz.ch)

Références

1. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, Brand S, Hemmeter U, Keck ME et al. Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen 1. Teil. Behandlungsempfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD), der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP), in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) und auf der Grundlage der Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2008) sowie der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN 2009). *Schweiz Med Forum*. 2010;10(46):802-9.
2. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J on behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders (u.a. Holsboer-Trachsler E). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334-85.
3. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). 2. Auflage, Version 1, November 2015 (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
4. Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 53) in: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Hrsg. Gründer G, Benkert O. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 2. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2012:589-628.
5. AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). Evidence Report on Treatment of Depression. Newer Pharmacotherapies. Washington, DC: San Antonio Evidence-Based Practice Center, 1999:No. 99-E014.
6. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403(Suppl 2000):17-25.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
8. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, Ising M, Brückl TM: The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr*. 2014 Apr;19(2):165-75.
9. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:241-7.
10. Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (eds.). *Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide*. Abingdon: Informa Healthcare. 2006:109–28.
11. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975-81.
12. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000448.
13. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. Art. No.: CD004366. DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub4.
14. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225-39.
15. Schlaepfer T, George MS & Mayberg H on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:2-18.
16. Martin JL & Martin-Sanchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatr*. 2012;27(3):147-55.
17. Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1484-90.
18. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):28-34.