

## Antidépresseurs : quelle molécule, quel management ?

Gilles Bertschy

Service de psychiatrie 2, pôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie,  
hôpitaux universitaires de Strasbourg, France  
<gilles.bertschy@chru-strasbourg.fr>

Le présent article se focalise sur l'usage des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. La prescription initiale n'est pas une urgence si la dépression est modérée, liée à un contexte susceptible d'évoluer. Dans tous les cas, une évaluation clinique soigneuse, avec une attention particulière au risque suicidaire, est nécessaire. Aucun antidépresseur ou famille d'antidépresseur ne s'impose de façon claire par rapport aux autres en termes d'efficacité. Cependant, quand on tient compte de la tolérance ou de la facilité d'emploi, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la mirtazapine ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline sont les molécules d'usage le plus courant. En cas de résistance, le changement de molécule est la stratégie la plus recommandable lorsqu'on est en début de traitement et qu'il s'agit du premier échec, s'il y avait des effets secondaires gênants et qu'il n'y avait aucune réponse, même partielle. Sinon, une stratégie de potentialisation (second antidépresseur, lithium, antipsychotique de seconde génération) peut s'envisager. Après quatre à six mois de rémission clinique complète et stable, s'il n'y a pas d'indication à poursuivre l'antidépresseur à titre de prévention des récurrences, on procédera à un arrêt progressif.

**Mots clés :** antidépresseurs, dépression, suicide

Ce document se focalise sur l'usage des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. Il laisse de côté deux perspectives :

- les antidépresseurs peuvent s'utiliser dans d'autres indications : troubles anxieux, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique, douleur, etc.,
- le traitement de la dépression ne se limite pas aux antidépresseurs : autres psychotropes, lumbinothérapie, techniques de neurostimulation, psychothérapies, activité physique, etc.

Pour une vision plus large de la prise en charge de la dépression, nous renvoyons le lecteur à des recommandations récentes de la Haute Autorité de santé [1]. Des recommandations de sociétés savantes sont disponibles [2, 3].

### Les principales molécules

Le *tableau 1* présente une liste (non exhaustive) des principaux anti-

dépresseurs disponibles en France. Au fur et à mesure que l'on descend dans le tableau, on s'éloigne des molécules d'usage courant – qui sont celles qui offrent les meilleurs compromis efficacité/tolérance.

### Comment choisir une molécule

Aucun antidépresseur ou famille d'antidépresseur ne s'impose de façon claire par rapport aux autres en termes d'efficacité. Cependant, si l'on tient également compte de la tolérance ou de la facilité d'emploi, il est possible d'établir une hiérarchie entre les produits. Cette hiérarchisation reste cependant très relative. Chacun peut aussi avoir ses habitudes et c'est plutôt une bonne chose. Si un patient a bien répondu à un antidépresseur lors d'un épisode précédent, il est logique d'y revenir.



Tirés à part : G. Bertschy

Molécules	Spécialités	Mécanismes d'action principaux
Citalopram* Escitalopram* Fluoxétine* Fluvoxamine* Paroxétine* Sertraline*	Seropram®* Séroplex®* Prozac®* Floxyfral®* Déroxat®* Zolof®*	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine
Mirtazapine*	Norset®*	Augmentation de la sérotonine et de la noradrénaline par blocage d'autorécepteurs
Duloxétine Milnacipran Venlafaxine	Cymbalta®* Ixel®* Effexor®*	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Miansérine*	Athymil®* Retiré du marché	Augmentation de la noradrénaline par blocage d'autorécepteurs
Vortioxétine	Brintellix®	Inhibition de la recapture de la sérotonine et action directe sur des récepteurs de la sérotonine
Moclobémide*	Moclamine®*	Inhibition réversible de la MAO de type A
Amitriptyline Clomipramine* Dosulépine	Laroxyl®, Elavil® Anafranil®* Prothiaden®	Antidépresseurs tricycliques qui inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Agomélatine	Valdoxan®*	Action directe sur un récepteur de la sérotonine et un récepteur de la mélatonine
Tianeptine*	Stablon®*	Mécanisme non élucidé (sérotonine ? glutamate ?)

\*= génériques disponibles ; MAO : monoamine oxydase

Mieux vaut utiliser régulièrement deux ou trois molécules avec lesquelles on acquiert une expérience et ne pas changer d'un patient à l'autre.

### Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Ce sont les plus connus et les plus recommandés en pratique courante. Parmi les six inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) disponibles, aucune différence ne peut être faite sur l'efficacité. Pour ma part, j'utilise en première intention la sertraline, car les autres ISRS ont des inconvénients mineurs, comme celui de pouvoir induire des interactions pharmacocinétiques par inhibition du métabolisme hépatique (fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine), d'être associés à un risque d'allongement du QTc (citalopram et escitalopram) ou de donner plus volontiers lieu à un syndrome de sevrage (paroxétine). Toutefois, il existe des nuances neuropharmacologiques entre ces produits, ce qui fait qu'un patient non répondeur à l'un peut être répondeur à l'autre. Leur

tolérance est dans l'ensemble bonne : ils peuvent donner des troubles digestifs et majorent parfois l'anxiété en début de traitement.

### La mirtazapine

Elle constitue une alternative intéressante, notamment parce qu'elle a de puissants effets sédatifs qui peuvent être intéressants sur les troubles du sommeil associés. Cette propriété est liée à des effets antihistaminiques, dont la contrepartie est aussi une stimulation de l'appétit avec un risque de prise de poids. Avec cette molécule, il y a en général moins d'effets secondaires sexuels qu'avec les ISRS.

### Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Ils constituent une classe intéressante avec une tolérance légèrement moins bonne que les ISRS (avec la possibilité, plutôt rare, d'une élévation de la tension artérielle, notamment avec la venlafaxine). Il faut savoir que la venlafaxine jusqu'à 150 mg/j se comporte comme un ISRS et n'acquiert la double activité qu'au-delà de cette

posologie. La venlafaxine expose aussi, de par sa demi-vie courte, à des manifestations de sevrage. Elle est cependant un produit qui, à mon point de vue, a un petit avantage par rapport aux autres antidépresseurs en termes d'efficacité.

### Miansérine, vortioxétine et moclobémide

Au-delà de ces trois catégories, on arrive à des produits dont l'usage est plus anecdotique. La miansérine est très proche de la mirtazapine, qu'on peut probablement lui préférer en termes d'efficacité. La vortioxétine est un produit intéressant en théorie, plus récemment mis sur le marché et pour lequel on manque encore de recul sur l'efficacité. Le moclobémide peut rendre des services dans les dépressions asthéniques.

### Les antidépresseurs tricycliques

Ces antidépresseurs, dont le *tableau 1* ne recense que les principaux, sont des produits de maniement plus difficile, en raison des effets secondaires anticholinergiques (périphériques et centraux) et des effets cardiovasculaires (hypotension, toxicité cardiaque en cas de surdosage). Ils constituent cependant des médicaments très efficaces, à considérer en cas de dépression résistante. C'est la seule classe d'antidépresseurs pour laquelle on peut recommander l'usage systématique d'une mesure des concentrations plasmatiques (molécule mère et métabolite) pour guider l'adaptation posologique.

### L'agomélatine et la tianeptine

Elles peuvent rendre des services mais la première nécessite une surveillance des enzymes hépatiques, du fait de risque de toxicité, et la seconde peut entraîner des risques de pharmacodépendance de profil amphétaminique (prescription sur ordonnance sécurisée).

## Management du traitement

En matière de prescription d'antidépresseur, il est souvent utile de ne pas se précipiter. Il est classique de dire que dans les formes légères et moyennes de dépression, une psychothérapie sera aussi efficace qu'un antidépresseur et que dans les formes sévères, il est recommandé de combiner une psychothérapie. Il reste qu'en pratique de médecine de premier recours, il n'est pas si simple d'orienter vers un psychothérapeute pour des questions de disponibilité des thérapeutes ou de manque de motivation du patient.

Si la dépression est d'intensité moyenne ou plus sévère et bien installée (elle dure depuis plusieurs semaines), l'indication est alors plus manifeste. Il faut juste prendre le temps de bien évaluer la symptomatologie afin de repérer

Dans une forme légère de dépression, surtout si elle est prise dans un contexte susceptible d'évoluer (par exemple conflit familial), il peut être utile de faire une intervention psychothérapique brève et de proposer au patient de se revoir avant de se lancer dans une prescription.

par exemple des éléments évocateurs d'un terrain bipolaire ou d'un trouble de personnalité.

### Risque suicidaire

Au démarrage du traitement antidépresseur, une attention particulière doit être portée à la question du **risque suicidaire**.

Il est établi que les antidépresseurs réduisent à moyen et à long terme le taux de suicide par leur action thérapeutique sur la dépression. Toutefois, à court terme, plusieurs problèmes peuvent se poser.

Il y a d'abord le délai d'action : dans l'intervalle, le patient peut lâcher prise et passer à l'acte. Parfois, chez les patients très suicidaires, l'inhibition psychomotrice, qui empêchait le patient d'agir, s'améliore avant que le pessimisme et le désespoir se lèvent : le passage à l'acte peut alors survenir dans cet interstice. Enfin certains patients peuvent voir des idées suicidaires émerger ou être aggravées par le traitement – parfois via une augmentation de l'anxiété. C'est une situation rare, mais à connaître. Tous ces éléments soulignent l'importance de bien évaluer le risque suicidaire au moment du diagnostic de la dépression, et de la réflexion sur la prescription d'un antidépresseur. Pour réduire ce risque, il est important d'en parler clairement avec le patient, de lui proposer une reprise de contact rapide (dans l'idéal au bout d'une semaine) et de lui demander de vous contacter en cas de problème. La prescription d'un anxiolytique ou d'un hypnotique peut réduire à court terme l'angoisse et les troubles du sommeil et ainsi agir sur des facteurs contribuant au risque suicidaire.

Si, après deux à trois semaines à la posologie standard de l'antidépresseur, il n'y a pas d'amélioration, et que le médicament est bien toléré, une majoration de posologie peut être envisagée. S'il n'y a toujours pas d'amélioration après cela, deux stratégies peuvent s'envisager : soit le changement de molécule, soit l'adjonction d'une autre molécule [4, 5]. Le changement de molécule est la stratégie la plus recommandable lorsqu'on est en début de traitement et qu'il s'agit du premier échec, s'il y avait des

effets secondaires gênant et qu'il n'y avait aucune réponse, même partielle.

En cas de résistance au traitement, l'adjonction d'une autre molécule s'envisagera d'autant plus facilement que plusieurs antidépresseurs ont déjà été essayés, que la molécule actuelle a donné une amélioration partielle et qu'elle est bien tolérée.

Il peut s'agir d'ajouter un second antidépresseur (comme la mirtazapine en association avec un ISRS ou la venlafaxine) ou un antipsychotique de seconde génération comme la quétiapine (Xeroquel®) ou l'aripiprazole (Abilify®). Une alternative est l'adjonction de lithium.

C'est à chaque praticien d'évaluer, à partir de sa formation et de son expérience dans le domaine, le moment où, face à des problèmes de résistance thérapeutique, il choisira de recourir à un avis spécialisé d'un psychiatre.

## Fin du traitement

Quand une rémission clinique complète a été obtenue, on entre dans une phase dite de **consolidation**. Elle durera de quatre à six mois. Cette durée est à moduler selon le caractère durable ou non des facteurs déclenchants, de la qualité de la rémission et de la vulnérabilité de la personnalité. Une prolongation au-delà de ce délai, dans un but de **prévention des récurrences** est à envisager, s'il ne s'agit pas d'un premier épisode ou, s'il s'agit d'une deuxième ou d'une troisième récurrence, si l'espace depuis le dernier épisode est inférieur à quelques années (cette durée imprécise est employée à dessein, pour laisser place à la prise en compte d'autres facteurs : contexte, gravité des épisodes, comorbidités associées, etc.).

L'arrêt du traitement doit être opéré progressivement, sur plusieurs mois, en s'assurant de l'absence de réémergence des symptômes dépressifs à chaque palier de la diminution.

## Cas clinique

Un homme de 48 ans présente un nouvel épisode de dépression. Il en avait déjà présenté deux : un à 41 ans

et un autre à 46 ans. Il avait été traité par mirtazapine la dernière fois. Il a perdu le goût et l'intérêt, est triste, se réveille une heure plus tôt que son habitude, a de la peine à se concentrer, perd l'appétit mais n'a pas d'idées suicidaires. L'épisode s'est installé brutalement, il y a trois semaines, après une remontrance peut-être injuste de son employeur. Il boit un à deux verres de vin par jour, a un indice de masse corporelle de 29 kg/m<sup>2</sup> et ne fait pas de sport.

### Questions (réponse unique)

QRM-1) Quel est le risque principal de reprendre la mirtazapine ?

- A. Allongement du QTc
- B. Élévation des enzymes hépatiques
- C. Élévation de la tension artérielle
- D. Pharmacodépendance
- E. Prise de poids

QRM-2) Après combien de temps de rémission clinique commence-t-on à baisser le traitement antidépresseur ?

- A. Dès la rémission
- B. Après un mois
- C. Après deux à trois mois
- D. après quatre à six mois
- E. Après un an

QRM-3) Quel est l'argument le plus important chez ce patient pour envisager une poursuite du traitement après la phase de consolidation ?

- A. Âge supérieur à 45 ans
- B. Buveur excessif
- C. Présence d'un facteur déclenchant
- D. Récurrences dépressives avec intervalle qui se raccourcit
- E. Sexe masculin

Réponses du test : 1-E, 2-D, 3-D

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours).
2. American Psychiatric Association. *Treatment of patients with major depressive disorder. Practice guideline*, 3rd ed. Arlington : APA, 2010, [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf).

3. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer M, Pfennig A, *et al.* 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.

4. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, *et al.* Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. *Encephale* 2017; 43: 4S1-4S24.

5. Bertschy G. Dépressions résistantes. *Rev Med Suisse* 2007; 3: 2072-7.