

Les antidépresseurs sont-ils réellement efficaces ?

Are antidepressants really effective ?

S. Ammendola et C. Kornreich

Service de Psychiatrie, C.H.U. Brugmann, ULB

RESUME

Les antidépresseurs font partie de l'arsenal thérapeutique psychiatrique depuis de nombreuses années et leur utilisation est très répandue, puisqu'on estime qu'environ 10 % de la population belge est amenée à en prendre chaque année. Cependant, il existe d'importantes polémiques sur leur efficacité réelle. Nous passons successivement en revue les arguments en défaveur et en faveur de leur efficacité. Parmi les éléments en défaveur, on relève plusieurs méta-analyses qui montrent peu de différence d'efficacité entre les antidépresseurs et le placebo. Parmi les arguments en faveur de leur efficacité spécifique, on dénombre les critiques fondées sur la méthodologie des méta-analyses mentionnées plus haut, les modèles animaux montrant des modifications cérébrales et comportementales induites par ces médicaments, des arguments cliniques, entre autres une efficacité dans la prévention du suicide, la possibilité de faire des virages maniaques et une efficacité dans le traitement des troubles anxieux. En l'état actuel de nos connaissances, il paraît prudent de continuer à utiliser les antidépresseurs parmi les dispositifs thérapeutiques destinés à traiter les états dépressifs.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 421-9

ABSTRACT

Antidepressants are widely used for a long time and it is estimated that about 10 % of the Belgian population is taking some of them each year. However, there are important controversies about their real efficacy. We review successively arguments for and against their efficacy. On the one hand, meta-analysis have shown no big efficacy differences between antidepressants and placebo. On the other hand, those meta-analysis have been criticized for their methodology. Animal models show a real effect of antidepressants on the brain and clinical observations, such as an impact on suicide prevention, the possibility of induced manic switch, and an efficacy on anxiety disorders are in favour of a real efficacy. Given our current state of knowledge about them it seems appropriate to continue to use antidepressants in the treatment of depressive patients.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 421-9

Key words : antidepressants, depression, placebo, efficacy

INTRODUCTION

Depuis leur découverte dans les années 50, les antidépresseurs (AD) sont de plus en plus utilisés en psychiatrie pour le traitement des troubles dépressifs et anxieux.

Le premier médicament ayant démontré un effet antidépresseur est l'iproniazide, découvert en 1951 pour le traitement de la tuberculose. Une partie des

patients traités avec l'iproniazide montraient une augmentation d'énergie et un sentiment de bien-être. Cette observation a ouvert la voie à l'utilisation des premiers IMAO (inhibiteurs des monoamines oxydases) qui partagent des caractéristiques structurales avec l'iproniazide. Les effets apaisants et antidépresseurs de la chlorpromazine, un médicament anti-histaminique synthétisé dès les années 40, ont été observés en 1952 et ont donné lieu au développement des premiers neuroleptiques. La première étude sur les effets

antidépresseurs de l'imipramine, un analogue dibenzazépinique de la clorpromazine qui devait devenir le chef de file de la catégorie des tricycliques, a été publiée en 1958¹. Les IMAO et les tricycliques présentaient des effets secondaires importants, et leur utilisation a donc été cantonnée au traitement des dépressions les plus graves ou résistantes.

L'avènement des SSRI (inhibiteurs sélectifs de la recaptation de la sérotonine) vers la fin des années 80² a fondamentalement modifié l'usage clinique des antidépresseurs. Mieux tolérés que leurs prédécesseurs, ils se sont répandus très rapidement et ont été utilisés dans le traitement de formes plus modérées de dépression et dans tous les troubles anxieux. Ils ont aussi permis une utilisation par des acteurs de première ligne, les médecins généralistes, alors que les anciennes molécules étaient davantage réservées aux spécialistes.

L'expérience clinique montre que les AD fonctionnent et les patients auxquels on les administre dans les études cliniques montrent une amélioration des symptômes cliniquement significative³. Récemment, plusieurs méta-analyses se sont interrogées sur l'efficacité clinique des AD par rapport à des placebos et la communauté scientifique reste divisée sur le sujet : certains auteurs se montrent convaincus de l'efficacité des AD, une efficacité qui serait supérieure à celle d'un placebo³. D'autres auteurs considèrent que la plus grosse partie de l'effet des AD, voire leur totalité, ressort de l'effet placebo⁴. Finalement, plusieurs auteurs nuancent leur estimation de l'efficacité des AD en fonction des patients pour lesquels ils sont prescrits. Par exemple, les directives anglaises NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), qui consistent en un modèle de soins en étapes pour la prise en charge des troubles dépressifs et anxieux, concluent à une efficacité des AD, mais uniquement pour les dépressions sévères⁵.

En accord avec les directives NICE, plusieurs auteurs notent que les AD ne sont efficaces que pour une partie des patients et qu'ils ne produisent pas toujours une cure complète des symptômes⁶. En outre, ils font état de limitations en ce qui concerne les RCTs (*Randomised Clinical Trials*) : ceux-ci pourraient surévaluer l'efficacité des AD du fait de la sélection des patients inclus⁷. Ils notent également que, dans la pratique clinique, le devenir des patients est normalement optimisé par la combinaison de plusieurs thérapies et ne peut de ce fait pas être exclusivement attribué aux AD⁷.

Dans le but de se rapprocher de la vie réelle, une très grosse étude, STAR*D (*The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study*), a évalué une approche séquentielle des traitements telle qu'elle se pratique en clinique courante. STAR*D est une étude clinique financée par l'Institut de Santé Mentale américain (NIMH)⁸. Le but de cette étude, composée de quatre étapes, est de déterminer l'efficacité de plusieurs traitements et en particulier de

fournir un guide pratique pour la sélection du meilleur traitement chez les patients atteints de dépression majeure qui n'ont pas répondu aux traitements de première ligne avec les AD de type SSRI. Il s'agit de l'étude la plus large et de plus longue durée qui ait jamais été réalisée pour évaluer l'approche thérapeutique de la dépression. Basée sur un schéma d'étude randomisée et contrôlée STAR*D évalue soit les principes théoriques soit les croyances cliniques qui guident la gestion de la dépression résistante au traitement par rapport aux symptômes, au fonctionnement, et aux effets secondaires. L'étude se répartit en quatre niveaux de traitement. Les résultats montrent que si le traitement avec un SSRI ne donne pas d'amélioration au niveau 2, un patient sur quatre qui décide de passer à un autre AD, quel qu'il soit, a des résultats statistiquement significatifs sur le plan de l'amélioration symptomatologique. Si une stratégie d'addition est utilisée, c'est-à-dire l'ajout d'un autre AD au SSRI en cours, l'étude montre qu'un patient sur trois s'améliore. Les résultats du niveau 3 montrent une amélioration des symptômes chez un patient sur sept suite à un changement de traitement avec un AD qui appartient à une autre classe pharmaceutique. Le niveau 4, représenté par les patients atteints d'une dépression résistante au traitement, montre une amélioration de 10 % des individus à l'aide d'une combinaison de venlafaxine et de mirtazapine. STAR*D souligne l'importance du travail que le médecin et le patient doivent faire ensemble pour trouver le bon traitement pour chaque individu.

Plusieurs critiques ont été adressées à cette étude et certains auteurs affirment que les résultats de STAR*D sont en réalité plus défavorables que ce qui apparaît en première analyse. En effet, à peine un quart des patients inclus dans l'étude atteignent une rémission dans l'étape 1, les taux de *dropout* sont élevés et augmentent tout au long des différentes étapes de l'étude⁹.

Malgré l'importance de cette étude et la mise en évidence d'une certaine efficacité des AD, STAR*D montre *in fine* que cette efficacité est minime dans une utilisation de vie réelle.

La question qu'on se pose ici n'est pas de déterminer si les AD fonctionnent mais pourquoi ils fonctionnent chez certains individus plus que chez d'autres. S'agit-il de l'effet pharmacologique du médicament ciblé sur la dépression, d'un effet placebo ou existe-t-il d'autres explications ? Le but de cet article est d'analyser les différentes opinions de la communauté scientifique à ce sujet pour mieux comprendre pourquoi les AD sont autant utilisés dans la pratique clinique, malgré les données qui suggèrent l'absence d'une amélioration cliniquement significative comparée à l'effet placebo pour une grande partie des patients dépressifs.

Les données de la littérature qui montrent une efficacité réduite ou une absence d'efficacité des AD dans le traitement du trouble dépressif seront passées

en revue dans un premier temps. Les données soulignant une efficacité spécifique des AD seront présentées en deuxième partie d'article.

ARGUMENTS EN DEFAVEUR DE L'EFFICACITE DES ANTIDEPRESSEURS

Effet réel ou effet placebo ?

Il est devenu de plus en plus difficile de démontrer les effets spécifiques des AD comparés à ceux du placebo dans le traitement des dépressions au fil du temps. La proportion de patients qui répondent au placebo semble de fait avoir augmenté d'environ 7 % par décennie au cours des vingt dernières années¹⁰. Les auteurs suggèrent que ce changement des taux de réponse au placebo ne peut pas être attribué seulement au changement de caractéristiques structurelles des études cliniques. Parmi les éléments qui pourraient expliquer cette évolution, on mentionne l'évolution des DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Cependant, si les systèmes diagnostiques utilisés ont changé au fur et à mesure de l'utilisation par les psychiatres des différentes éditions du DSM, tous les systèmes utilisés sont en réalité des descendants proches des RDC (*Research Diagnostic Criteria*) dont les critères spécifiques sont très similaires en ce qui concerne la nature et la durée des symptômes requis pour un diagnostic de dépression majeure. Par contre, la durée des RCTs a progressivement augmenté. Une durée plus longue des essais cliniques peut s'accompagner de davantage de rémissions spontanées et d'effets d'interventions non spécifiés. De plus, plusieurs études récentes ont permis l'utilisation de benzodiazépines, la réponse au placebo incluant donc aussi l'impact de ces médicaments. En fait, la *review* publiée par Walsh *et al.*¹⁰, qui analyse 75 études contrôlées contre placebo, réalisées entre 1981 et 2000 chez des patients adultes atteints de dépression majeure, montre que la réponse au placebo a varié entre 10 % et plus de 50 % en fonction de l'époque de la réalisation de l'étude et que 30 % ou plus des patients assignés au groupe placebo montrent une amélioration clinique significative dans la moitié des études¹⁰.

Par définition, la réponse au placebo se réfère à une réduction des symptômes qui dérive de la perception subjective de l'intervention thérapeutique et cette intervention peut être considérée comme un événement soit biologique soit psychologique¹¹. Le mot placebo dérive du verbe latin " *placere* ", qui signifie littéralement " *plaire* ". Ce mot a été utilisé pour la première fois en 1700 par la médecine occidentale et il a été défini dans l'édition de 1785 du *Motherby's New Medical Dictionary* comme méthode ou médicament à utilisation commune. En 1811, le dictionnaire médical *Hooper's* définit le placebo comme un épithète donné à tout médicament utilisé pour procurer du plaisir au patient plutôt que lui procurer un avantage. En 1958, ce terme apparaît dans le *Dictionnaire Psychiatrique Anglais* et y indique une préparation synthétique qui ne contient pas un médicament et qui est donnée au

patient pour lui faire croire qu'il est en train de recevoir un traitement. Shapiro a suggéré que la plus grande partie de la pratique médicale jusqu'au XVII^e siècle se résumait en fait à une exploitation des effets placebo¹². Il existe une différence entre le " véritable effet placebo " et " l'effet placebo perçu ". Le premier dépend de plusieurs facteurs comme l'attitude relationnelle du médecin et du patient, la capacité du patient à être influencé et le type de traitement. Cela inclut le contact entre l'équipe soignante et le patient, l'expérience du médecin, l'attente de résultat et la possibilité de verbaliser le stress du côté du patient¹². Un effet placebo perçu dérive du décours naturel de la maladie, de la tendance pour plusieurs mesures de variation biologique à régresser vers la moyenne, et à d'autres interventions parallèles mal identifiées (le patient reçoit une attention soutenue durant l'étude clinique, devient plus conscient du trouble et plus actif, ce qui influence le résultat). L'effet placebo véritable représente l'amélioration apparente des patients qui, dans une étude clinique, sont assignés de manière aléatoire au groupe qui reçoit un traitement placebo. La modification clinique peut être liée à un effet placebo mais pas toujours, comme dans le cas d'une rémission spontanée de la maladie. Une portion considérable des réponses placebo est ainsi le résultat du temps qui passe et des rémissions spontanées¹².

La dépression, comme l'anxiété et la douleur chronique, est caractérisée par des fluctuations de son décours et par des améliorations spontanées, les symptômes clés étant liés aux effets du stress. On n'est donc pas surpris si la dépression se révèle aussi être une condition qui répond au placebo ; dans les études cliniques sur les AD, cette réponse varie entre 30 % et 40 %¹².

Chez les patients dépressifs, les variables qui pourraient prédire la réponse au placebo ont trait à la maladie, au type de patient et à des mécanismes biologiques¹². Les facteurs liés à la pathologie sont la courte durée de la maladie, la présence d'un événement précipitant, une dépression de sévérité moyenne ou modérée et une bonne réponse aux traitements antidépresseurs précédents¹³. Pour ce qui concerne les facteurs liés au patient, il a été démontré que les caractéristiques démographiques et de personnalité du patient ne peuvent pas distinguer les patients " *responders* " et " *nonresponders* " dans les études cliniques¹⁴. Finalement, le test de suppression à la dexaméthasone représente la seule variable biologique qui pourrait prédire la réponse au placebo. En effet, il a été démontré que les patients qui suppriment la sécrétion du cortisol après administration de dexaméthasone répondent plus facilement au placebo (50 %) que les " *nonresponders* " (10 %)¹⁵. Il a été suggéré que les anomalies de sécrétion du cortisol pourraient représenter une mémoire des épisodes de vie stressants antérieurs particulièrement dans l'enfance. La sécrétion anormale du cortisol pourrait être réactivée ultérieurement lors des nouveaux épisodes de stress. Cette caractéristique pourrait rendre les individus vulnérables à l'apparition

d'épisodes d'anxiété et de dépression avec le temps¹⁶. La non-suppression de la sécrétion de cortisol lors du test à la dexaméthasone est un signe de gravité de la pathologie dans le sens où il signe la faillite des possibilités de régulation du stress via les boucles de feed-back inhibiteur de sécrétion des hormones de stress.

Dans leur livre " *The emperor's new drugs : exploding the antidepressant myth* " Kirsch *et al.* ont montré, au travers de plusieurs méta-analyses, que les AD fonctionnent statistiquement mieux que le placebo, sans que cette différence statistique n'ait une signification clinique : les patients ne rapportent aucune amélioration subjective et les signes de pathologie montrent toujours la même sévérité⁴. L'analyse de 38 études cliniques concernant 3.000 patients dépressifs traités avec AD, placebo, psychothérapie ou qui n'avaient reçu aucun traitement, a montré que les trois groupes de patients qui avaient reçu un traitement montraient une amélioration des symptômes à la différence de ceux qui n'avaient pas été traités du tout. En observant la différence de réponse entre le groupe traité avec placebo et celui sans traitement, Kirsh suggère que l'amélioration des patients du premier groupe était produite par le placebo. L'amélioration chez les patients qui ont reçu un placebo était d'environ 75 % de la réponse à l'AD, ce qui signifie que seulement 25 % du bénéfice du traitement avec les AD était dû à l'effet spécifique du médicament. L'effet placebo existe donc et il est très puissant.

Kirsch a également affirmé que les AD pouvaient être considérés comme des placebos. En effet, la faible différence entre la réponse aux médicaments actifs et celle aux placebos pourrait s'expliquer par la présence d'effets secondaires des molécules actives : les patients qui les reçoivent dans le cadre d'études en double aveugle acquièrent ainsi la conviction qu'ils n'ont pas reçu le placebo, ce qui augmente leur attente d'efficacité⁴. Donc, la différence entre la réponse aux AD et celle induite par le placebo peut ne pas être due à l'effet du médicament, mais à un effet placebo accru lié au fait que plusieurs patients arrivent à rompre le double aveugle de l'étude. La théorie de l'effet placebo accru est supportée par une corrélation très élevée entre le degré d'amélioration clinique et la présence d'effets secondaires des AD⁴. Savoir qu'on prend un traitement actif augmente l'efficacité du médicament tandis que savoir qu'on pourrait prendre un placebo réduit cette efficacité. La plupart des études cliniques publiées qui comparent les AD au placebo utilisent des placebos inertes, sans effets secondaires. En accord avec Kirsch, une autre analyse a démontré que l'apparente supériorité clinique de la paroxétine sur le placebo disparaissait après un contrôle statistique des différences entre les effets secondaires médicament/placebo¹⁷, ce qui suggère que les effets secondaires contribuent à ouvrir le double aveugle dans les RCTs. De ce fait, l'attente d'amélioration des patients augmente étant donné qu'ils supposent, souvent correctement, qu'ils sont en train de prendre le " vrai " médicament et qu'ils en anticipent une amélioration⁹.

Le conditionnement classique peut aussi expliquer la réponse placebo. Il est lié aux expériences positives antérieures en rapport avec la prise de médicaments qui peuvent faciliter la réponse au placebo, qui à son tour peut être déclenchée par l'attente individuelle¹⁸.

Biais de publication

Il existe un biais significatif dans les études cliniques sur les AD, les études montrant un résultat négatif n'étant que rarement publiées. Une analyse des rapports de la FDA qui incluent les études cliniques qui ont été publiées ainsi que celles qui n'ont pas été publiées, comme celles qui n'ont pas donné de résultats satisfaisants, démontre ce biais. En effet, un rapport de la MPA (*Medical Product Agency*) suisse montre que presque 40 % des études sur les AD ne sont pas publiées et cette donnée souligne la tendance à ne publier dans la littérature scientifique que les résultats positifs et à négliger les résultats négatifs⁴. Ce biais de publication conduit à surestimer l'effet du médicament objet d'étude. Leur analyse des données complètes de la FDA montre que 82 % de la réponse au médicament antidépresseur est comparable à ce qui est produit par un placebo inerte (qui ne produit pas d'effets secondaires) ; cela laisserait moins de 20 % de la réponse aux AD liée à un effet spécifique du médicament. Il est possible donc que les biais de publication augmentent l'efficacité perçue des AD, ce qui permet de promouvoir l'acceptation répandue de ce traitement et de masquer son efficacité seulement marginale comparée aux placebos inertes^{4,19}. Il se peut toutefois que les résultats de ces études puissent être dus à la sous-représentation dans les groupes étudiés de patients moins symptomatiques avec une importante comorbidité, qui réduisent les taux de réponse aux AD, et à la longue durée de la pathologie dépressive qui caractérise le mieux la plupart des recherches sur le traitement¹⁹. En effet, le résultat de l'étude STAR*D qui montre 67 % de rémission après le passage au travers de quatre médicaments successifs ne représente pas la vie réelle car il ne tient pas compte du fait qu'à chaque stade plusieurs patients sortent de l'étude⁹. En outre, selon d'autres auteurs, les manipulations pharmacologiques à chaque passage pourraient faire avancer la pathologie dépressive dans une phase réfractaire en favorisant une tolérance aux AD chez certains patients²⁰.

Dangerosité des AD et perturbations de l'homéostasie

Au-delà de la polémique sur les effets placebo, certains auteurs estiment que les AD sont plus nocifs que bénéfiques : il a été suggéré que les SSRI puissent perturber de nombreux processus adaptatifs réglés par la sérotonine²¹. Il s'agit d'un principe de base de la médecine évolutionniste : la perturbation d'adaptations développées au cours de l'évolution dégrade le fonctionnement biologique. Les AD dégraderaient le fonctionnement des mécanismes homéostatiques qui régulent le métabolisme de la sérotonine dans le corps,

et de fait, il a été démontré que les SSRI produisent des effets secondaires sur tous les systèmes majeurs réglés par la sérotonine²¹.

Les AD peuvent perturber le niveau de monoamines via plusieurs mécanismes dont le plus commun est de se lier à leur transporteur : une utilisation prolongée des AD peut donc altérer la densité et le fonctionnement des récepteurs, des transporteurs et des enzymes sérotoninergiques²². Le transporteur de la sérotonine possède un rôle fondamental dans la régulation homéostatique de cette monoamine dans le sang et l'intestin et les AD influencent donc aussi les processus sérotoninergiques qui se déroulent à la périphérie. Par exemple, afin que la synthèse de sérotonine puisse se réduire et retourner à l'équilibre, il faut plusieurs semaines après la cessation des AD²¹. De fait, un surplus de sérotonine extracellulaire dans la paroi intestinale semble nocif et pourrait provoquer un tableau de colon irritable caractérisé par de la douleur, des alternances de diarrhée et de constipation ainsi que des céphalées²³.

Les AD augmenteraient également la vulnérabilité du cerveau face à de futurs épisodes de dépression, provoqueraient l'apoptose de neurones de l'hippocampe *in vitro* et *in vivo* et pourraient déclencher des rechutes dépressives quand ils sont donnés de manière discontinuée²¹. De fait, chaque AD perturbe les concentrations des monoamines dans la partie frontale du cerveau. Si les mécanismes homéostatiques qui régulent les niveaux monoaminergiques fonctionnent correctement, la discontinuation des AD engendrera un déséquilibre susceptible de provoquer une nouvelle activation des symptômes dépressifs chez la majorité des patients avec trouble dépressif majeur. Donc, plus les AD perturbent l'équilibre monoaminergique, plus il y aurait un risque de rechute quand le traitement est arrêté. Cette donnée est soutenue par le fait que, chez les rats, les AD les plus puissants augmentent les quantités de monoamines préfrontales de 400 % et qu'il existe une relation statistiquement significative entre le risque de rechute suite à l'interruption du traitement et le degré avec lequel les AD augmentent le niveau de sérotonine et norepinéphrine²¹.

Toutefois, les rechutes à l'arrêt des AD, un phénomène très fréquent²⁴, pourraient être aussi considérées comme une manifestation de l'efficacité des AD et de la poursuite des processus pathologiques sous-jacents dont les manifestations réapparaissent lors de la fin de l'effet protecteur des médicaments. Cette explication justifie une pratique clinique courante, qui consiste à prolonger le traitement antidépresseur de manière indéfinie lorsque les patients ont manifesté au moins deux rechutes d'état dépressif².

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'EFFICACITE DES ANTIDEPRESSEURS

Critiques sur la méthodologie des méta-analyses

Plusieurs auteurs marquent leur désaccord sur la manière dont les méta-analyses concluant à l'absence d'efficacité spécifique des AD ont été conduites. Dans une revue récente, qui analyse la méthodologie et la qualité des données utilisées dans les dernières méta-analyses, les auteurs estiment que les AD sont clairement supérieurs au placebo et que leur efficacité n'est pas liée à la sévérité initiale de la pathologie³. Par ailleurs, ils affirment que l'utilisation des AD constitue le meilleur choix de traitement pour les patients avec dépression modérée. En effet, selon ces auteurs, une importante limitation des études de Kirsch *et al.* consiste en l'inclusion, dans les analyses statistiques, de données globales des populations incluses dans l'étude à la place des données individuelles de chaque patient. Autrement dit, ces méta-analyses se basent sur une collation des moyennes et des écarts types de chaque étude (méthode des données rassemblées), ce qui semble à l'origine de biais statistiques²⁵. Certains auteurs proposent l'utilisation d'un modèle statistique paramétrique de type mixte pour évaluer les différences entre deux groupes de patients⁷. Ces auteurs affirment que l'utilisation d'analyses de covariance, utilisées comme modèle statistique dans la plupart des méta-analyses, sous-estime la proportion des patients qui répondent au traitement par rapport à celle de ceux qui ne répondent pas, c'est-à-dire qu'une différence moyenne relativement petite dans des données rassemblées peut obscurcir une grande différence de bénéfiques pour une proportion significative de patients. Au contraire, selon les auteurs, le modèle mixte permettrait une analyse plus précise des données et capterait les différences les plus subtiles⁷.

D'autres éléments menant à une conclusion négative concernant l'efficacité des AD, résideraient dans la méthodologie des RCTs³. Ces auteurs insistent notamment sur les problèmes de sélection des patients dans les études et sur la difficulté de quantification des symptômes psychiatriques au travers d'échelles psychométriques. Un des éléments qui favoriserait un effet placebo apparent massif serait la propension des cliniciens souhaitant inclure leurs patients dans une étude clinique à surévaluer les symptômes de départ pour remplir les critères d'inclusion. Lors de la seconde visite, une évaluation plus réaliste des symptômes résulterait de manière mécanique en une diminution de sévérité de la symptomatologie pour la plupart des patients, qu'ils reçoivent ou non un placebo.

Modèles animaux

Plusieurs études scientifiques démontrent que les AD ont une efficacité thérapeutique dans des modèles animaux. Nous ne pouvons toutes les passer en revue et nous n'en mentionnerons donc que quelques-unes.

Des études animales précliniques montrent un effet inhibiteur de la sérotonine sur l'activité amygdalienne, responsable de l'orchestration de la réponse au stress²⁶. L'amygdale, centre d'intégration de processus émotionnels, reçoit des innervations sérotoninergiques et il a été affirmé que certains effets des SSRI se produisent via leur action sur ces fibres nerveuses. Le trouble dépressif majeur est par ailleurs associé à une réduction du volume hippocampique chez un certain nombre de patients et à des troubles de la cognition qui dépendent de cette région. Or, il a été démontré, chez les rats, que les AD stimulent la neurogenèse dans une partie de l'hippocampe, le gyrus denté²⁷. De la même manière, les effets thérapeutiques comportementaux du traitement antidépresseur chez les macaques adultes semblent passer par l'induction d'une neurogenèse²⁸. Finalement, l'administration de fluoxétine bloque l'apparition des comportements dépressifs et stimule la neurogenèse en augmentant la vitesse de maturation neuronale chez les rats²⁹. Il faut par ailleurs noter que la possibilité d'effet placebo similaire à celui observé chez les humains est peu probable dans ces modèles animaux.

Modifications cérébrales fonctionnelles et structurelles chez l'homme

Le rôle d'une hyperactivité amygdalienne dans les troubles de l'humeur et les troubles anxieux semble bien établi³⁰. Les études animales mentionnées plus haut montrent que l'amygdale est un site clé pour l'action des anxiolytiques et des AD, et des résultats récents montrent un effet des SSRI sur l'activité amygdalienne.

L'imagerie cérébrale confirme de fait le rôle potentiellement important de l'hyperactivité amygdalienne, et d'une diminution du contrôle préfrontal, dans la pathologie dépressive^{31,32}. En outre, plusieurs études ont montré que l'hyper-réactivité de l'amygdale aux expressions faciales négatives, constatée dans la dépression se réduit après 8 semaines de traitement avec des AD sérotoninergiques^{33,34}. L'effet direct et précoce de l'action des SSRI est démontré aussi par leur action au niveau de la modulation de la réponse hippocampale aux stimuli de stress chez les patients déprimés ainsi que chez les contrôles³⁵.

D'autres études ont démontré qu'il existe des altérations dans la matière blanche des cerveaux des patients déprimés qui peuvent perturber la communication entre circuits neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives et émotionnelles et donc contribuer à la pathophysiologie de la dépression. Ainsi, le putamen gauche des patients déprimés " *treatment naive* " a un volume augmenté par rapport à celui des contrôles sains³⁶. Les anomalies de la matière blanche dans le putamen pourraient perturber le fonctionnement des circuits fronto-striataux, ce qui pourrait expliquer l'anhédonie et la réduction des comportements émis en vue d'atteindre un but, observés chez les patients déprimés³⁷. Suite au traitement avec les AD, le volume

de la matière blanche dans le putamen gauche était normalisé³⁷.

La neurogenèse hippocampique chez les adultes est liée au développement de nouveaux vaisseaux sanguins dans certaines parties du gyrus denté et il a été démontré que cette dernière est accrue par l'effet des AD chez les rats³⁸. Chez les humains, les AD augmentent la quantité de cellules souches neurales et de capillaires sanguins sélectivement dans la partie antérieure et moyenne du gyrus denté³⁸. Cette donnée montre un lien possible de causalité entre l'angiogenèse et l'accroissement des connexions synaptiques hippocampiques et souligne leur rôle possible dans le mécanisme d'action des AD³⁸.

Effet anti-inflammatoire ?

Un rôle de l'inflammation a été évoqué récemment dans la pathophysiologie de la dépression. Ce lien a été suggéré par la présence de marqueurs inflammatoires périphériques élevés chez de nombreux sujets dépressifs ainsi que par la présence d'une association marquée entre pathologies inflammatoires et trouble dépressif. En outre, les sujets traités avec cytokines montrent une propension à développer une dépression³⁹. Le rôle des processus inflammatoires dans la pathogenèse de la dépression permettrait de classer la dépression parmi les " maladies de civilisation ", un ensemble de pathologies telles que le diabète, le syndrome métabolique ou encore les allergies caractérisées par une inflammation chronique à bas bruit⁴⁰. Les antidépresseurs paraissent exercer leur activité au moins en partie, en raison d'une activité anti-inflammatoire ou plutôt via le rétablissement d'un équilibre entre éléments pro et anti-inflammatoires suite à une " *down-regulation* " de la réponse immunitaire pro-inflammatoire⁴¹. Un effet inhibiteur des SSRI sur l'activation de paramètres immunitaires pro-inflammatoires a été montré dans des modèles animaux⁴¹. Par ailleurs, la kétamine, un anesthésique qui a des propriétés antidépresseives impressionnantes et rapides semble avoir pour effet de diminuer l'activité inflammatoire au niveau d'une région clé du cerveau active dans la régulation de l'humeur, le cingulaire antérieur⁴².

UTILISATION DES AD CHEZ LES HUMAINS : DONNEES CLINIQUES

Risque suicidaire

Le suicide est fortement associé à une santé mentale réduite, surtout dans les troubles de l'humeur, et certains auteurs ont suggéré que les AD puissent augmenter le risque de comportements suicidaires, surtout chez les jeunes⁴³. Cependant, d'autres données suggèrent l'existence de biais dans les études montrant une aggravation du risque suicidaire et estiment que les bénéfices du traitement par AD sont plus importants que les risques⁴⁴. Une étude qui couvre la période de 1978 à 1996 montre que la réduction des taux de suicide était cohérente avec l'hypothèse que si la

consommation des AD au sein d'une population augmentait d'un facteur 5, les taux de suicide se réduiraient de 25 %⁴⁵. Des données récentes, qui concernent les taux de suicide et l'augmentation de l'utilisation des SSRI aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et dans 24 pays européens entre 1980 et 2000, ont montré une réduction du 2,5 % des taux de suicide dans la population totale⁴⁶. Une étude multinationale qui compte des données recueillies pendant 15 ans (1980-2009) dans 29 pays a montré que l'utilisation des AD a augmenté de 19,83 % par an et que les taux de suicide ont connu une réduction majeure dans les pays européens où l'augmentation de l'utilisation des AD est la plus grande⁴⁷.

Virage maniaque

Dans certaines conditions cliniques, le traitement antidépresseur peut induire chez les patients déprimés un virage vers l'hypomanie ou la manie et plusieurs explications ont été proposées pour expliquer ce phénomène⁴⁸.

A titre d'exemple, une analyse de 51 cas cliniques de patients dépressifs traités avec AD, montre un virage maniaque pour 8,18 % de la population analysée⁴⁹. Parmi les AD, les tricycliques sont proportionnellement responsables de plus de virage que les SSRI⁵⁰. Il faut souligner que le virage maniaque est particulièrement préoccupant chez les patients atteints de dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire⁵⁰.

Traitement des troubles anxieux

La dépression et les troubles anxieux partagent un problème de réactivité au stress et se situent sur un continuum clinique. Or, les SSRI ont montré une efficacité dans les troubles anxieux et sont utilisés massivement dans tous les types de pathologie anxieuse comme médicaments de premier choix⁵¹. En effet, les SSRI représentent le premier choix de traitement pour le trouble anxieux généralisé⁵² et fournissent une option thérapeutique efficace et relativement bien tolérée dans le trouble panique et dans le stress post-traumatique selon des études contrôlées récentes⁵³. En outre, il a été démontré que les SSRI améliorent la qualité de vie des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif et que leur interruption cause une rechute des symptômes et une réduction conséquente de la qualité de vie⁵⁴.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les AD sont parmi les médicaments les plus utilisés en psychiatrie mais aussi en médecine générale pour le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux. Ils sont parmi nous depuis plus de 50 ans et il est très étonnant de constater qu'ils puissent encore susciter de telles polémiques quant à leur efficacité réelle et à leur dangerosité éventuelle. Les modèles animaux suggèrent un effet réel sur le cerveau : modifications d'équilibres de neuro-

transmission, propriétés trophiques favorisant la neurogenèse de certaines parties du cerveau, propriétés anti-inflammatoires, l'inflammation étant impliquée dans la pathogenèse des états dépressifs. De ce fait, il est surprenant que plusieurs méta-analyses portant sur l'efficacité des antidépresseurs aient mis en évidence peu de différences avec le placebo. Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans cette discordance : la qualité des méta-analyses, qui en globalisant les résultats ne permettent pas de mettre en évidence une efficacité importante dans une sous-population de patients dépressifs, la sélection et les biais d'évaluation des patients enrôlés dans les études cliniques, la puissance de l'effet placebo dans les pathologies mentales, caractérisées par une importante fluctuation naturelle de leur décours et par l'influence positive d'une prise en charge quelle qu'elle soit.

On peut espérer que les années à venir permettront de mieux élucider la pathophysiologie des états dépressifs, d'élucider le mode d'action des antidépresseurs, voire de trouver de nouvelles voies d'action contre les états dépressifs.

En attendant, il semble prudent de continuer à traiter les dépressions selon les modalités actuelles, parmi lesquelles les antidépresseurs occupent une place centrale.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kuhn R : The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958 ; 115 : 459-64
2. Stahl SM : *Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge, Cambridge University Press, 2013
3. Fountoulakis KN, Veroniki AA, Siamouli M, Möller H-J : No role for initial severity on the efficacy of antidepressants : results of a multi-meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry* 2013 ; 12 : 26
4. Kirsch I : *Emperor's New Drugs : Exploding the Antidepressant Myth*. New York, Basic Books 2010
5. National Institute for Health and Clinical Excellence : *The treatment and management of depression in adults*. London, Update NICE Clinical Guidelines 23, 2009
6. Tokarski K, Bobula B, Grzegorzewska-Hiczwa M, Kusek M, Hess G : Stress and antidepressant treatment induced modifications of 5-HT receptor functions in the rat brain. *Pharmacol Rep* 2012 ; 64 : 1305-15
7. Thase ME, Larsen KG, Kennedy SH : Assessing the " true " effect of active antidepressant therapy v. placebo in major depressive disorder : use of a mixture model. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2011 ; 199 : 501-7
8. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski Sr *et al.* ; STAR*D Study Team : Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 28-40
9. Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ : Efficacy and Effectiveness of Antidepressants : Current Status of Research. *Psychother Psychosom* 2010 ; 79 : 267-79

10. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M : Placebo response in studies of major depression : variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002 ; 287 : 1840-7
11. Kohls N, Sauer S, Offenbacher M, Giordano J : Spirituality : an overlooked predictor of placebo effects ? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011 ; 366 : 1838-48
12. Sonawalla SB, Rosenbaum JF : Placebo response in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2002 ; 4 : 105-13
13. Brown WA, Johnson MF, Chen MG : Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo. *Psychiatry Res* 1992 ; 41 : 203-14
14. Khan A, Dager SR, Cohen S, Avery DH, Scherzo B, Dunner DL : Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacol* 1991 ; 4 : 125-30
15. Khan A, Brown WA : The placebo enigma in antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 : 123-5
16. Carvalho Fernando S, Beblo T, Schlosser N *et al.* : Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2012 ; 37 : 1659-68
17. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A : Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults : a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* 2008 ; 178 : 296-305
18. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I : Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 4315-23
19. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R : Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 252-60
20. Fava GA, Tomba E, Grandi S : The road to recovery from depression : don't drive today with yesterday's map. *Psychother Psychosom* 2007 ; 76 : 260-5
21. Andrews PW, Thomson JA, Amstadter A, Neale MC : Primum non nocere : an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. *Front Psychol* 2012 ; 3 : 117
22. Kovacevič T, Skelin I, Diksic M : Chronic fluoxetine treatment has a larger effect on the density of a serotonin transporter in the Flinders Sensitive Line (FSL) rat model of depression than in normal rats. *Synapse* 2010 ; 64 : 231-40
23. Gershon MD : Review article : serotonin receptors and transporters : roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 7 : 3-14
24. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C : Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013 ; 4 : 146
25. Petkova E, Tarpey T, Huang L, Deng L : Interpreting meta-regression : application to recent controversies in antidepressants' efficacy. *Stat Med* 2013 ; 32 : 2875-92
26. Stutzmann GE, LeDoux JE : GABAergic antagonists block the inhibitory effects of serotonin in the lateral amygdala : a mechanism for modulation of sensory inputs related to fear conditioning. *J Neurosci* 1999 ; 19 : RC8
27. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 9104-10
28. Perera TD, Dwork AJ, Keegan KA *et al.* : Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17600
29. Wang Y, Xu C, Cao X *et al.* : Effects of an antidepressant on neural correlates of emotional processing in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2012 ; 527 : 55-9
30. Drevets WC : Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ; 985 : 420-44
31. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA *et al.* : A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 273-81
32. Rauch SL, Shin LM, Segal E *et al.* : Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport* 2003 ; 14 : 913-6
33. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 651-8
34. Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ *et al.* : Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ; 61 : 877-89
35. Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM : Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry* 2006 ; 59 : 816-20
36. Zeng LL, Liu L, Liu Y, Shen H, Li Y, Hu D : Antidepressant treatment normalizes white matter volume in patients with major depression. *PLoS One* 2012 ; 7 : e44248
37. Savitz JB, Drevets WC : Imaging phenotypes of major depressive disorder : genetic correlates. *Neuroscience* 2009 ; 164 : 300-30
38. Boldrini M, Hen R, Underwood MD *et al.* : Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol Psychiatry* 2012 ; 72 : 562-71
39. Krishnadas R, Cavanagh J : Depression : an inflammatory illness ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83 : 495-502
40. Miller AH, Maletic V, Raison CL : Inflammation and its discontents : the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 732-41
41. Müller N, Schwarz MJ : The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate : towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007 ; 12 : 988-1000
42. Steiner J, Walter M, Gos T *et al.* : Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus : evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission ? *J Neuroinflammation* 2011 ; 8 : 94
43. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA : Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006 ; 26 : 203-7
44. Möller HJ : Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients ? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 ; 256 : 476-96
45. Isacson G : Suicide prevention : a medical breakthrough ? *Acta Psychiatr Scand* 2000 ; 102 : 113-7
46. Ludwig J, Marcotte DE : Antidepressants, suicide, and drug regulation. *J Policy Anal Manag* 2005 ; 24 : 249-72

47. Gusmão R, Quintão S, McDaid D *et al.* : Antidepressant Utilization and Suicide in Europe : An Ecological Multi-National Study. *PLoS One* 2013 ; 8 : e66455
48. Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA Jr : The neurobiology of the switch process in bipolar disorder : a review. *J Clin Psychiatry* 2010 ; 71 : 1488-501
49. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E *et al.* : Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder : a review. *J Affect Disord* 2013 ; 148 : 129-35
50. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ : Mania associated with antidepressant treatment : comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010 ; 121 : 404-14
51. Stein M, Steckler T, Lightfoot JD, Hay E, Goddard AW : Pharmacologic treatment of panic disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2010 ; 2 : 469-85
52. Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K, Lohoff FW : Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ; 12 : 2457-67
53. Koen N, Stein DJ : Pharmacotherapy of anxiety disorders : a critical review. *Dialogues Clin Neurosci* 2011 ; 13 : 423-37
54. Fineberg NA, Reghunandanan S, Brown A, Pampaloni I : Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder : evidence-based treatment and beyond. *Aust N Z J Psychiatry* 2013 ; 47 : 121-41

Correspondance et tirés à part :

S. AMMENDOLA
C.H.U. Brugmann
Service de Psychiatrie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : sarah.ammendola@chu-brugmann.be

Travail reçu le 8 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 20 juin 2014.