



# **PLAN**

INTRODUCTION .....	2
Objectifs du travail .....	3
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LE TROUBLE PANIQUE</b>	
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE ANXIETE GENERALISE .....</b>	
	<b>19</b>
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES DANS LE TOC .....</b>	<b>43</b>
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LA DEPRESSION .....</b>	<b>62</b>
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE<sup>77</sup></b>	
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LA SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>92</b>
<b>RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LA SCHIZOPHRENIE RESISTANTE .....</b>	<b>104</b>
CONCLUSION .....	126

## **INTRODUCTION**

Les guidelines de pratique clinique sont des recommandations faites pour les cliniciens concernant la prise en charge de patients dans des conditions spécifiques. Ils sont basés sur la meilleure preuve disponible tant au niveau de la recherche que de l'expérience pratique.

Les guidelines sont élaborés sur la base d'une revue systématique de la littérature portant sur une question clinique et focalisés sur la force de l'évidence scientifique. Ils permettront de faire un choix de recommandations selon le niveau de preuve et les jugements de valeur pour une prise en charge d'un problème clinique particulier.

La force de l'évidence sera définie par des niveaux, du plus fort au plus faible. Ces niveaux seront définis pour chaque guideline en fonction de la littérature médicale publiée, en attribuant le plus fort niveau de preuve aux méta-analyses et aux essais randomisés en double aveugle et le plus faible à l'opinion d'experts.

Ce travail permettra d'avoir des conduites à tenir standardisées afin d'améliorer la qualité des soins et le pronostic des patients.

## **Objectifs du travail**

Le but de ce travail est d'établir les recommandations thérapeutiques dans les principales pathologies psychiatriques, en se basant sur les guidelines les plus reconnus notamment la **HAS** (haute autorité de santé), la **FDA** (Food and Drug Administration), **NICE** (National Institute for Health and Care Excellence), les recommandations canadiennes notamment celles du **CANMAT** (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), **WFSBP** (World Federation of Societies of Biological Psychiatry), l'**APA** : American Psychiatric Association et l'**EPA** (European Psychiatric Association).

# **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES**

## **DANS LE TROUBLE PANIQUE**

## **Introduction :**

- Le trouble panique (TP) est une maladie chronique et invalidante caractérisée par des attaques d'anxiété inattendues, récurrentes et graves
- Sa prévalence annuelle est estimée entre 1,8% et 2,8% (1)
- Sa prévalence au cours de la vie est estimée entre 4,7-5,1% (2)
- Il souvent associé à : Un TDM (35 à 40% ), un autre trouble anxieux ou apparenté, un trouble de l'humeur, un trouble du contrôle des impulsions ou troubles liés à l'usage de substance. (2)
- Il est plus répandu chez les patients présentant des pathologies organiques par rapport à la population générale (maladie thyroïdienne, cancer, pathologie cardiaque, syndrome du côlon irritable, migraine).
- Le TP est souvent sous-estimé : environ 40% des personnes atteintes d'attaques paniques (AP) ne demandant jamais de traitement.(1)

## **I- TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE (2-9)**

### **1- ISRS**

- ✓ Tous les ISRS ont fait la preuve de leur efficacité dans le trouble panique. En raison de leur bonne tolérance, ils sont habituellement proposés comme première ligne de traitement
- ✓ Les méta-analyses et les études contrôlées randomisées (ECR) appuient leur utilisation, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline (tous de niveau 1), ainsi que de l'escitalopram (niveau 2) dans le traitement du trouble panique.
- ✓ Dans les méta-analyses, les ISRS ont montré une amélioration significative des symptômes de panique, de l'évitement agoraphobe, de la symptomatologie dépressive et de l'anxiété généralisée.
- ✓ Les doses de départ doivent être faibles et augmentées progressivement jusqu'à la dose efficace recommandée.
- ✓ En raison d'une latence d'action des ISRS, parfois accompagnée d'une réactivation anxieuse, l'utilisation de benzodiazépines peut être indiquée pour une période limitée.

### **2- IRSNA**

- ✓ La venlafaxine s'est révélée utile pour réduire la gravité des symptômes du TP dans les ECR (niveau 1).  
Afin d'éviter une réactivation anxieuse, le traitement doit débuter par une dose de 37,5 mg

pendant les sept premiers jours avant de passer à la dose active de 75 mg/j. Chez les patients non-répondeurs, une augmentation par palier d'au moins une semaine jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/j peut être utile.

- ✓ La duloxétine et le milnacipran ont montré une certaine efficacité lors d'essais ouverts (niveau 3). Ces agents ne sont recommandés qu'en troisième ligne chez les patients présentant un trouble panique réfractaire.

### **3- Les antidépresseurs tricycliques :**

- ✓ Les ECR ont de bonnes preuves en faveur de l'utilisation des ATC clomipramine et imipramine dans le trouble panique (niveau 1).
- ✓ Dans les méta-analyses, les ATC ont démontré leur efficacité dans le traitement des symptômes de panique et de l'agoraphobie.
- ✓ L'efficacité est généralement équivalente à celle des ISRS, mais les tricycliques restent moins tolérés que les ISRS en raison de leurs effets indésirables multiples.
- ✓ Historiquement, l'imipramine (Tofranil®) a été le premier agent pharmacologique à démontrer son efficacité dans le trouble panique. L'imipramine nécessite habituellement des doses élevées de l'ordre de 150 à 300 mg/j. Il faut tenir compte des contre-indications des antidépresseurs tricycliques et de leurs effets secondaires nombreux et importants, surtout à ces hautes doses avec notamment une prise de poids significative à long terme. Les doses d'imipramine sont augmentées de façon très progressive, tant pour limiter les effets indésirables que pour éviter une réactivation anxieuse possible dans les premières semaines de traitement.
- ✓ La clomipramine (Anafranil®) a également fait la preuve de son efficacité. Elle présente l'avantage par rapport à l'imipramine d'être efficace à des doses nettement inférieures, parfois dès 50 mg/j. De nouveau, la dose de départ sera faible et augmentée de façon très progressive.
- ✓ L'imipramine tout comme la clomipramine nécessite habituellement un à deux mois de traitement avant d'atteindre un effet optimal. Un traitement de douze à dix-huit mois est généralement recommandé afin de stabiliser les résultats et de permettre une prise en charge psychothérapeutique. Le traitement sera alors diminué de façon progressive sur plusieurs mois avec une réévaluation régulière de l'évolution clinique.

#### 4- **Autres antidépresseurs:**

- ✓ La Mirtazapine a démontré son efficacité dans le traitement du trouble panique dans plusieurs essais cliniques ouverts et un petit ECR (niveau 2), et semble être aussi efficace que la fluoxétine et pourrait constituer un choix utile en deuxième ligne.
- ✓ Le bupropion a montré une certaine efficacité lors d'essais ouverts (niveau 3). Il n'est recommandé qu'en troisième ligne chez les patients présentant un trouble panique réfractaire.

#### 5- **IMAO :**

- ✓ Les résultats obtenus avec le moclobémide pour la gestion du trouble panique ont été contradictoires. Au cours des essais cliniques, le moclobémide a démontré une efficacité similaire à celle de la clomipramine et de la fluoxétine, mais n'était pas supérieure au placebo.
- ✓ Cependant, une efficacité significative chez les patients plus gravement malades suggère que cela pourrait être utile chez les patients résistant au traitement.
- ✓ Dans un ECR, la phénelzine était plus efficace que le placebo et aussi efficace que l'imipramine (niveau 2).
- ✓ Dans un petit essai randomisé et non contrôlé, la tranylcypromine a démontré son efficacité chez les patients présentant des troubles concomitants de panique et d'anxiété sociale (niveau 3).
- ✓ Les inhibiteurs des monoamines-oxydases (IMAO), présentent une efficacité au moins équivalente aux autres types d'antidépresseurs dans le trouble panique, mais ne seront utilisés qu'en cas d'échec d'autres traitements en raison de leur potentiel d'interactions et leurs effets secondaires multiples.

#### 6- **Benzodiazépines:**

- ✓ L'alprazolam, le clonazépam, le lorazépam et le diazépam ont démontré leur efficacité pour le traitement du trouble panique (niveau 1).
- ✓ Le clonazépam (Rivotril) et l'alprazolam (Xanax), sont les plus utilisées. Les cliniciens préfèrent le plus souvent le clonazépam en raison de sa demi-vie est plus longue.
- ✓ Il existe de bonnes preuves que le clonazépam en association (niveau 1) utilisé à court terme au début du traitement par ISRS, peut conduire à une réponse plus rapide

- ✓ L'alprazolam : Bien qu'il ait été suggéré qu'il soit plus efficace, une méta-analyse n'a trouvé aucune preuve indiquant qu'il était supérieur aux autres benzodiazépines pour le traitement du trouble panique.
- ✓ Des doses modérées, de 1 à 2 mg par jour, sont souvent suffisantes pour contrôler les attaques de panique, mais on doit parfois prescrire des doses plus élevées allant jusqu'à 6 mg par jour
- ✓ Les benzodiazépines peuvent être utiles à tout moment du traitement pour la gestion à court terme de l'agitation ou de l'anxiété aiguës ou graves. Ils peuvent également être utiles au début du traitement par ISRS pour accélérer la réponse (niveau 1).

#### **7- Antipsychotiques atypiques:**

- ✓ Il existe certaines preuves que les antipsychotiques atypiques pourraient avoir certains avantages dans le traitement de patients souffrant d'un trouble panique réfractaire.
- ✓ Il existe également des données ouvertes appuyant l'utilisation de certains antipsychotiques atypiques en tant que traitement adjuvant.
- ✓ Les données en ouvert indiquent l'utilisation des antipsychotiques atypiques aripiprazole, olanzapine et rispéridone (tous de niveau 3), en tant que stratégies complémentaires pour les patients traités pour un trouble panique résistant.

#### **8- Les antiépileptiques :**

- ✓ Les données en ouvert indiquent l'utilisation du divalproex et du lévétiracétam, en tant que stratégies complémentaires pour les patients traités pour un trouble panique résistant.
- ✓ La Carbamazépine (niveau 3, négatif) ne semble pas être efficace dans ce trouble.
- ✓ Dans un ECR, la gabapentine était supérieure au placebo chez les cas sévères de TP, mais pas dans l'ensemble du groupe (niveau 2, négatif).

## **9- Les bêta-bloquants :**

Étant donné que les bêta-bloquants peuvent influencer sur les symptômes physiques de l'anxiété tels que les palpitations, les tremblements, etc., ils ont été utilisés dans le traitement du trouble panique. Cependant, les études à double insu disponibles ne permettaient de démontrer l'efficacité des bêta-bloquants dans ce trouble.

De plus, les patients souffrant de troubles anxieux souffrent fréquemment d'hypotension artérielle ou d'hypotension orthostatique, et ces conditions peuvent être intensifiées par les bêta-bloquants.

## **10- Traitement Pharmacologique d'entretien**

- ✓ Dans les études de suivi à long terme, ouvertes, le citalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et le moclobémide, ainsi que la clomipramine et l'imipramine ont démontré le maintien de l'amélioration de six à trois ans de traitement.
- ✓ Dans un ECR, la sertraline et l'imipramine ont eu la même efficacité sur une période de six mois. Cependant, dans un autre ECR, l'imipramine n'était pas supérieure au placebo après huit mois de traitement.
- ✓ La venlafaxine LP et l'imipramine ont permis d'éviter des rechutes dans des études randomisées, contrôlées par placebo. Après trois mois de traitement aigu, les taux de rechute étaient significativement plus bas avec le traitement par la venlafaxine LP ou l'imipramine par rapport au passage au placebo pendant un suivi de six à 12 mois.
- ✓ Les benzodiazépines sont généralement recommandées pour une utilisation à court terme uniquement.
- ✓ La majorité des experts recommande, pour un traitement efficace, une durée de douze à dix-huit mois. L'interruption du traitement sera très progressive en choisissant une période où le patient est stable et confiant et où les sources de stress sont contrôlées.
- ✓ Le traitement doit se prolonger plus longtemps et parfois indéfiniment si des symptômes invalidants persistent, si le patient a des antécédents de rechutes sévères, s'il présente une affection comorbide ou s'il traverse une période instable dans sa vie.

**Tableau : les recommandations de la WFSBP dans le traitement du trouble panique (10)**

Diagnosis	Treatment	Examples	Category of evidence	Recommendation grade	Recommended daily dose for adults
Panic disorder and agoraphobia	SSRIs, e.g.,	Citalopram	A	1	20–60 mg
		Escitalopram	A	1	10–20 mg
		Fluoxetine	A	1	20–40 mg
		Fluvoxamine	A	1	100–300 mg
		Paroxetine	A	1	20–60 mg
		Sertraline	A	1	50–150 mg
	SNRI	Venlafaxine	A	1	75–225 mg
	TCA, e.g.,	Clomipramine	A	2	75–250 mg
		Imipramine	A	2	75–250 mg
	Benzodiazepines, e.g.,	Alprazolam	A	2	1.5–8 mg
		Clonazepam	A	2	1–4 mg
		Diazepam	A	2	5–20 mg
		Lorazepam	A	2	2–8 mg
	MAOI	Phenelzine	B	3	45–90 mg

Il paraît essentiel d'insister sur la nécessité de commencer le traitement avec des doses très faibles. En effet, de nombreux patients risquent de présenter en début de traitement une réactivation anxieuse avec une aggravation de leur trouble panique si le traitement est initié à doses trop élevées. La latence de l'effet thérapeutique prend généralement un à deux mois. Le traitement est habituellement poursuivi pendant douze à dix-huit mois, une période qui doit être mise à profit pour une approche psychothérapique, avant d'être progressivement réduit puis arrêté sur une durée de plusieurs mois en restant attentif à l'évolution clinique.

**Recommandations pratiques :**

- Les ISRS (paroxétine, citalopram, escitalpram, fluoxétine, sertraline, et fluvoxamine) et les IRSNA (venlafaxine) sont les traitements de première intention dans le trouble panique.
- Les antidépresseurs tricycliques (imipramine et clomipramine) sont aussi efficaces mais moins tolérés que les ISRS en raison de leurs effets indésirables multiples.
- Les benzodiazépines (alprazolam, clonazépam, lorazépam et diazépam) sont utilisées en début du traitement en association avec l'antidépresseur en raison de la latence de l'effet thérapeutique de l'antidépresseur, et de la possible accentuation de l'anxiété en début du traitement, ils peuvent être également utilisés de façon ponctuelle à tout moment du traitement en cas d'anxiété importante.
- En raison d'éventuels effets indésirables graves et d'interactions avec d'autres médicaments et composants alimentaires, les IMAO ne doivent être prescrit que lorsque les autres médicaments de première ligne ont échoué ou n'ont pas été tolérés.
- Les antipsychotiques et certains antiépileptiques à faible dose peuvent être utilisés en association avec les antidépresseurs dans les troubles paniques résistants ou chez les répondeurs partiels.

- ✓ Constitue un traitement non pharmacologique efficace du trouble panique (niveau 1).
- ✓ Dans une méta-analyse, la TCC était significativement préférée aux médicaments pour le traitement du trouble panique.
- ✓ Dans une méta-analyse de 42 études, l'exposition, la restructuration cognitive et d'autres techniques de TCC présentaient la preuve d'efficacité la plus cohérente pour le traitement du trouble panique.
- ✓ Une autre méta-analyse a également révélé que la TCC comprenant une exposition interoceptive était supérieure à la thérapie de relaxation pour les symptômes de panique.
- ✓ Les protocoles impliquent généralement 12 à 14 séances hebdomadaires, mais des stratégies plus courtes de six à sept séances se sont révélées aussi efficaces. (11)

**Effets à long terme :**

- ✓ Dans les études de suivi à long terme, les avantages de la TCC ont été maintenus jusqu'à trois ans. Au suivi de deux ans, les TCC individuelles, de groupe et brèves étaient associées à des taux de rechute plus faibles.
- ✓ Une étude de suivi à long terme menée auprès de patients qui étaient devenus exempts de panique avec la thérapie d'exposition a montré que 93% restaient en rémission après deux ans et 62% après 10 ans.

**Association TCC et traitement pharmacologique**

- ✓ Une méta-analyse a révélé qu'à la suite d'un suivi de six à 24 mois, les taux de rémission / réponse associés à la psychothérapie en association aux antidépresseurs demeuraient supérieurs aux antidépresseurs seuls ou à la psychothérapie seule tant que le traitement était poursuivi.
- ✓ Une autre méta-analyse incluant 21 essais a montré que l'association d'une psychothérapie et d'une pharmacothérapie avec antidépresseurs était supérieure à la TCC ou à la pharmacothérapie seule pendant la phase de traitement aigu et pendant la poursuite du traitement. Après la fin du traitement, la thérapie combinée était plus efficace que la pharmacothérapie seule et était aussi efficace que la psychothérapie.
- ✓ Des séances de TCC vers l'arrêt du traitement ont été associées à un taux de rechute plus faible au cours du suivi chez les patients traités par antidépresseurs.
- ✓ Une méta-analyse de l'association psychothérapie / benzodiazépines n'a inclus que trois essais et n'a révélé aucun bénéfice pour l'association, comparée à la psychothérapie ou aux médicaments seuls. Les données de suivi ont suggéré que la combinaison pourrait être inférieure à la thérapie comportementale seule.
- ✓ En outre, la TCC s'est avérée utile pour faciliter l'arrêt du traitement par benzodiazépine.
- ✓ Des ECR suggèrent un avantage de la Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (Mindfulness-based cognitive therapy) en tant que complément à la pharmacothérapie pour soulager les symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients présentant un trouble panique.
- ✓ Dans un essai contrôlé randomisé, la buspirone a augmenté les effets de la TCC à court terme, mais n'a eu aucun avantage significatif par rapport à la TCC seule lors du suivi à long terme.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement non pharmacologique efficace du trouble panique.</li><li>- A long terme les patients traités par TCC présentent des taux de rechute plus faibles</li><li>- TCC + antidépresseur &gt; antidépresseur ou psychothérapie seul</li></ul> |
|---|

## 2- La rTMS

- ✓ Malgré des avancées majeures dans le traitement, de nombreuses personnes souffrant de trouble panique ne répondent pas bien aux médicaments ni à la TCC. Une association a récemment été trouvée entre les symptômes de panique et la dysrégulation de l'activité de la région préfrontale du cerveau. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) à basse fréquence peut moduler l'activité dans cette région cérébrale et elle peut constituer une bonne alternative pour le traitement des personnes souffrant de trouble panique.

Certaines études ont étudié l'effet de la rTMS sur les patients atteints de trouble panique(12) :

- ✓ Une petite série de cas a suggéré que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive pourrait améliorer la panique et l'anxiété chez les patients présentant un trouble panique avec TDM comorbide (niveau 4).
- ✓ Cependant, un petit ECR n'a révélé aucun avantage supplémentaire de la rTMS en complément au traitement par ISRS par rapport à l'ISRS seul chez les patients présentant un trouble panique (niveau 2, négatif).
- ✓ Dans une étude randomisée à double insu et bicentrique sur les effets neurobiologiques et cliniques de la rTMS chez les patients présentant un trouble panique ou une agoraphobie au cours d'un traitement cognitivo-comportemental publiée en 2017, 44 patients atteints de TP ont reçu 15 séances sur le cortex préfrontal en plus de 9 semaines de TCC a trouvé que l'activité préfrontal chez les patients atteint de TP a été normalisée par l'ajout de la rTMS. Néanmoins, la rTMS n'a eu aucune incidence sur l'amélioration clinique des symptômes d'anxiété.
- ✓ Deux autres études portant sur un total de 40 personnes atteintes de trouble panique ont rapporté l'effet de la rTMS sur les symptômes de panique après deux ou quatre semaines de traitement. Les deux études ont utilisé la rTMS à basse fréquence pendant 30 minutes, en appliquant la stimulation au niveau de la région préfrontale droite. La plupart des participants prenaient également des antidépresseurs ou suivaient une TCC. Une étude a relevé une amélioration chez tous les patients au cours de la durée de l'étude, mais l'effet du traitement n'était pas différent entre le groupe ayant reçu la rTMS et le groupe qui a reçu des rTMS simulées. L'autre étude comportait un plus grand nombre de séances ; elle rapporte des niveaux plus élevés d'amélioration des symptômes de panique chez les personnes qui ont reçu des rTMS que chez celles qui ont reçu des stimulations simulées. Le peu d'informations disponibles à partir de ces deux études est insuffisant pour conclure que la rTMS est ou non efficace pour réduire la

gravité des symptômes du trouble panique. La principale limite de ces 2 études est la petite taille des échantillons.

**Les données disponibles sont insuffisantes pour que nous en tirions des conclusions quant à l'efficacité de la rTMS dans le trouble panique. D'autres essais, avec de grandes tailles d'échantillon et une méthodologie adéquate, sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la rTMS dans le trouble panique.**

### 3- **EMDR** :

- ✓ La thérapie de désensibilisation et de retraitement par mouvement oculaires (EMDR) pourrait également être utile dans le traitement du trouble panique car:
  - Les attaques de panique peuvent être vécues par le sujet comme mettant sa vie en danger;
  - Les souvenirs de panique spécifiques au trouble panique ressemblent aux souvenirs traumatiques tels qu'ils apparaissent dans le trouble de stress post-traumatique (ESPT);
  - Le trouble panique peut se développer après un événement stressant.
- ✓ Dans l'étude de Goldstein et al réalisé en 2000, l'EMDR a été utilisé dans le trouble panique mais les résultats étaient décevants. (17)
- ✓ Une étude pilote publiée par « Journal of EMDR Practice and Research » en 2014, a comparé l'EMDR et la TCC dans le traitement du TP. Après 12 séances, aucune différence significative n'a été observée entre les deux thérapies, à part une fréquence plus faible des attaques de panique rapportée par les participants du groupe EMDR. (11)
- ✓ Une autre étude contrôlée randomisée publiée en 2017 a comparé l'EMDR à la TCC, et a conclu que l'EMDR était aussi efficace que la TCC dans le traitement du trouble panique (Horst, F et al 2017) (14)

**L'EMDR pourrait constituer une bonne alternative dans le traitement du trouble panique**

### III- **Trouble panique résistant**

- ✓ Il n'existe pas de consensus sur la définition du TP résistant au traitement et il n'existe actuellement aucun critère opérationnel pour la classification de ces patients.
- ✓ Les auteurs estiment que les meilleurs critères pour la définition du TP résistant au traitement étaient ceux utilisés par Dannon et al. et Hollifield et al. : Trouble panique ne répondant pas à au moins deux essais de traitement appropriés d'une durée de 8 semaines chacun avec des médicaments reconnus comme efficaces dans le TP, à des doses adéquates ou au cours d'une TCC standard. (15, 16)
- ✓ Les patients qui répondent mal au premier essai de médication pourraient très bien réagir à un deuxième essai. De plus, les patients qui prennent de faibles doses de médicament et ont une réponse partielle après 6 semaines de traitement pourraient s'améliorer si les doses étaient augmentées et si l'essai était prolongé. Ces patients ne peuvent pas donc être considérés comme résistant au traitement.
- ✓ Les études sur le traitement du TP résistant au traitement sont rares. La plupart d'entre elles sont des études ouvertes avec de très petits échantillons de patients.
- ✓ Avant d'envisager un changement de traitement, il faut éliminer une fausse résistance en évaluant le niveau d'observance thérapeutique, la dose de la médication prescrite, la durée du traitement mais également l'existence d'une comorbidité, en effet la résistance au traitement du TP peut être la conséquence de troubles comorbides non traités et les patients pourraient bénéficier de traitements ciblant ces comorbidités.
- ✓ La seconde étape consiste à changer la molécule vers une nouvelle molécule d'une autre classe thérapeutique (switch interclasse).
- ✓ Si la monothérapie se révèle inefficace, une stratégie de potentialisation peut être envisagée. Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo, l'association fluoxétine-Pindolol était supérieure au maintien de la fluoxétine seule (Hirschmann et al. 2000).
- ✓ La potentialisation par le divalproex sodique, l'aripiprazole et l'olanzapine a montré une certaine efficacité. (15)
- ✓ Des rapports de cas ont suggéré une efficacité pour l'olanzapine (Hollifield et al. 2005) et la quéliapine (Pitchot et Anseau 2012). La quéliapine a montré des propriétés anxiolytiques dans plusieurs études et est utilisée dans les troubles de l'humeur avec de bons résultats. Pour cette raison, la quéliapine est également un agent prometteur pour le traitement du TP résistant au traitement. (16, 17)

- ✓ Des médicaments utilisés dans le traitement d'autres troubles anxieux comme la duloxétine, la buspirone ou la prégabaline peuvent être envisagées.
- ✓ Il existe des preuves préliminaires d'efficacité dans le traitement du TP résistant pour la monothérapie avec la réboxétine qui est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradrénaline.
- ✓ L'augmentation de la dose de l'antidépresseur après l'absence initiale de réponse a produit peu d'amélioration, voire aucune amélioration, par contre cette stratégie s'est révélée efficace dans le cas d'une réponse initiale partielle.
- ✓ D'autres stratégies de lutte contre les TP résistants au traitement, telles que l'association de deux antidépresseurs, sont utilisées en pratique clinique mais n'ont pas été systématiquement étudiées.
- ✓ La TCC adjuvante est aussi prometteuse dans le TP résistant.
- ✓ L'étude de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive et de la stimulation transcrânienne à courant continu, pourrait devenir, à l'avenir, un traitement efficace pour le TP, y compris le TP résistant au traitement. (18)

### **CONCLUSION :**

Le trouble panique est très fréquent dans la population générale. Il est souvent associé à une souffrance personnelle considérable et un impact économique important. La comorbidité avec un autre trouble mental et/ou une affection physique est fréquente. Le traitement comprend des interventions pharmacologiques et psychothérapeutiques bien validées sur le plan scientifique. Cependant, beaucoup de patients sont toujours sous-diagnostiqués et sous-traités. En outre, l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux et psychologiques sont parfois décevants. Les techniques de neurostimulation pourraient devenir, dans l'avenir, un traitement efficace pour le trouble panique.

## **Références**

- 1- Nardi AE1, Freire RC, Mochcovitch MD et al, A Randomized, Naturalistic, Parallel-Group Study for the Long-Term Treatment of Panic Disorder With Clonazepam or Paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):206.
- 2- Katzman et al.: Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014 14(Suppl 1):S1.
- 3- NICE 2018. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline. Published: 26 January 2011. [nice.org.uk/guidance/cg113](http://nice.org.uk/guidance/cg113).
- 4- AMY B. LOCKE, MD, FAAFP; NELL KIRST, MD; and CAMERON G. SHULTZ, PhD, MSW. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2015 May 1;91(9):617-624.
- 5- Haute Autorité de Santé – 2007. GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE. Troubles anxieux graves
- 6- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Octobre 2006. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr). Médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte
- 7- Broocks A1, Bandelow B, Pekrun G et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998 May;155(5):603-9.
- 8- A. Pelissolo. Efficacité et tolérance de l'escitalopram dans les troubles anxieux : revue de la littérature Laboratory of Panic and Respiration, Federal University of Rio de Janeiro. *L'Encéphale* (2008) 34, 400—408.
- 9- Guide de pratique : Trouble panique avec ou sans agoraphobie. Goulet, J., Chaloult, L., Ngô, T.L., 2013
- 10- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders 2012.
- 11- Faretta, E. [EMDR and cognitive behavioral therapy in the treatment of panic disorder: A comparison]. *Journal of EMDR Practice and Research*, Volume 8(2), 52E-66E. (2014).
- 12- *NeuroImage: Clinical* 16 (2017) 668–677. Neurobiological and clinical effects of fNIRS-controlled rTMS in patients with panic disorder/agoraphobia during cognitive-behavioural therapy. [www.elsevier.com/locate/ynicl](http://www.elsevier.com/locate/ynicl)

- 13- Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DL, Wilson KA. 2000. EMDR for panic disorder with agoraphobia: comparison with waiting list and credible attention placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 68:947-956.
- 14- Horst, F., den Ouden, B. L., Zijlstra, W. P., de Jongh, A., Lobbestael, J., & de Vries, J. (2017). Cognitive behavioral therapy versus eye movement desensitization and reprocessing for treating panic disorder: A randomized controlled trial. *Frontiers in Psychology*, 8, [1409]. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01409>
- 15- Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder : A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 20, 556-559 (2000).
- 16- Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, et al. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 21, 33-40 (2005).
- 17- Pitchot W, Ansseau M. efficacy of quetiapine in treatment-resistant panic disorder : a case report. *Asian J Psychiatry* 5, 204-205 (2012).
- 18- Rafael C. Freire, Morena M. Zugliani, Rafael F. Garcia & Antonio E. Nardi (2016) Treatment-resistant panic disorder: a systematic review, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17:2, 159-168,

**RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES**  
**DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE**  
**ANXIETE GENERALISE**

## **INTRODUCTION**

Le traitement du trouble anxieux généralisé reste difficile à codifier du fait des incertitudes pesant encore sur la nature, les critères diagnostiques et les symptômes-cibles de cette affection fréquente et potentiellement invalidante. Une stratégie thérapeutique à long terme s'impose souvent devant la chronicité habituelle de ses symptômes.

### **I- TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE :**

#### **A- Les antidépresseurs :**

##### **1- ISRS :**

L'utilisation des ISRS dans le traitement du TAG est approuvée par les guidelines de la majorité des sociétés savantes [1,2] notamment les Lignes directrices de pratique clinique canadiennes [3] la fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique [4] et l'Association britannique de psychopharmacologie [5]. Cette dernière note que les ISRS ont une efficacité dans les traitements à court et à long terme et sont généralement bien tolérés; et pour ces raisons, on les considère comme traitement pharmacologique de première intention chez les patients souffrant de troubles anxieux notamment le TAG.

##### **a- Fluoxétine :**

Peu d'études ont évalué l'efficacité de la fluoxétine chez les adultes atteints de TAG, elle a été par contre étudiée dans un grand essai contrôlé randomisé (ECR) incluant des enfants et adolescents présentant des troubles d'anxiété généralisés, de séparation et / ou d'anxiété sociale [6]. Dans cette étude, les jeunes âgés de 7 à 17 ans ont été randomisés pour recevoir la fluoxétine à dose fixe (20 mg / jour, n = 37) ou un placebo (n = 37) pendant 12 semaines; l'évaluation a été faite par la CGI (clinical global impression), 61% des patients traités par la fluoxétine (comparativement à 35% de ceux recevant un placebo) ont présenté une amélioration et la fluoxétine a été bien tolérée.

##### **b- Sertraline :**

Plusieurs ECR ont montré la supériorité de la sertraline par rapport au placebo dans le traitement du TAG.[1]

Dans un ECR réalisé chez des patients atteints de TAG modéré à sévère, la sertraline à la dose de 50 à 100 mg / jour a démontré une supériorité par rapport au placebo. L'amélioration des symptômes psychiques et somatiques était évidente à la 4<sup>ème</sup> semaine (52% groupe sertraline contre

34% groupe placebo). Les critères de réponse clinique ont été satisfaits chez 55% des patients pour le groupe sertraline contre 32% dans le groupe placebo à la 12<sup>ème</sup> semaine [7].

Les effets secondaires ont été largement explorés et la sertraline est relativement bien tolérée, ils sont généralement présent au début du traitement et diminuent avec le temps.[1]

**c- Paroxétine :**

En tant que traitement approuvé par la FDA [8] chez les adultes, la paroxétine a fait l'objet de nombreuses études et de nombreux essais cliniques confirmant son efficacité chez les adultes atteints de TAG.

Dans le premier ECR, les adultes présentant un diagnostic de TAG ont été randomisés pour recevoir la paroxétine (n = 161; 20–50 mg / jour) ou un placebo (n = 163) pendant 8 semaines, et une amélioration des symptômes anxieux et du fonctionnement quotidien ont été rapportés chez les patients traités par la paroxétine par rapport au placebo [9].

Dans un deuxième ECR, Rickels et Al ont examiné l'efficacité de la paroxétine (20 mg ou 40 mg) chez des adultes atteints de TAG (N = 566) au cours d'un essai en double aveugle sur 8 semaines, ils ont objectivé une amélioration des symptômes pour les deux doses par rapport au placebo [10].

Le profil des effets secondaires de la paroxétine est relativement unique parmi les ISRS. À cet égard, la paroxétine bloque à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, possède un antagonisme important des récepteurs cholinergiques muscariniques et provoque des effets antihistaminiques.

De plus, la paroxétine subit un métabolisme de premier passage significatif, elle est fortement liée aux protéines et elle est largement métabolisée par le système CYP2D6. De plus, la paroxétine a une demi-vie très courte et la variabilité dans les concentrations plasmatiques peut être davantage liée à de nombreux polymorphismes du CYP2D6. En raison de sa demi-vie courte, les symptômes de sevrage peuvent être plus fréquents chez les patients traités par la paroxétine par rapport à ceux traités avec d'autres ISRS, et ces symptômes peuvent être particulièrement prononcés chez les patients plus jeunes [1].

**d- Escitalopram et citalopram :**

Bien que l'escitalopram et le citalopram aient été évalués chez l'adulte atteint de TAG, seul l'escitalopram a été approuvé par la FDA [8] pour le traitement du TAG chez l'adulte.

À ce jour, trois essais cliniques de 8 semaines ont démontré que l'escitalopram était supérieur au placebo dans le traitement du TAG et qu'il était généralement bien toléré [11]. Dans ces trois

essais, les adultes atteints de TAG (âgés de 18 à 80 ans; N = 850) ont été randomisés pour recevoir l'escitalopram ou un placebo et dans chaque étude, l'escitalopram était significativement supérieur au placebo ( $p < 0,05$ ) en termes d'amélioration sur l'échelle Hamilton d'anxiété [11].

Dans une autre étude en double aveugle contrôlée par placebo, l'efficacité et la tolérabilité de l'escitalopram dans la prévention de la rechute dans le TAG ont été étudiées. Un total de 491 patients présentant un diagnostic TAG ont reçu 12 semaines de traitement avec une dose fixe d'escitalopram (20 mg / j). Parmi ceux-ci, 375 patients ont répondu et ont été randomisés pour un traitement en double aveugle avec 20 mg / j d'escitalopram ( $n = 187$ ) ou un placebo ( $n = 188$ ). Le traitement a été poursuivi pendant 24 à 76 semaines sauf en cas de récurrence ou d'abandon du traitement pour d'autres raisons. L'Escitalopram à 20 mg / j a significativement réduit le risque de rechute et a été bien toléré chez les patients atteints de TAG. L'incidence des symptômes d'interruption du traitement par l'escitalopram était faible; les symptômes sont principalement les vertiges, l'irritabilité et l'insomnie[12].

**e- Fluvoxamine :**

La fluvoxamine s'est révélée efficace chez un échantillon d'enfants et d'adolescents souffrant de phobie sociale, d'anxiété de séparation ou de trouble d'anxiété généralisé [13].

**f- Le choix de l'ISRS :**

Plusieurs études comparatives ont comparé l'efficacité et la tolérabilité de la paroxétine par rapport à d'autres ISRS.

La sertraline et la paroxétine ont été étudiées dans le cadre d'un essai comparatif chez des adultes atteints de TAG (N = 55); les deux ISRS ont amélioré les symptômes d'anxiété et aucune différence n'a été détectée dans les taux de réponse ou de rémission, ni dans les profils de tolérabilité des deux médicaments. [14].

Une deuxième étude plus longue (24 semaines) comportait un traitement administré en double aveugle avec de l'escitalopram ( $n = 60$ ; 10-20 mg / jour) ou de la paroxétine ( $n = 61$ ; 20-40 mg / jour), bien qu'aucune différence n'ait été observée en ce qui concerne l'amélioration des symptômes d'anxiété, les effets indésirables survenus pendant le traitement étaient plus fréquents chez les patients traités par la paroxétine que chez ceux randomisés sous escitalopram (88,7% contre 77,0%). En outre, beaucoup moins de patients traités par escitalopram par rapport à ceux traités par paroxétine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (6,6% pour l'escitalopram contre 22,6% pour la paroxétine) [15].

**Choix de l'ISRS selon Canadian clinical practice guidelines [3]**

<b>Agent</b>	<b>Level of evidence</b>
<b>Antidepressants</b>	
<b>SSRIs</b>	
Escitalopram [544-552]	1
Paroxetine [546,547,553-558]	1
Sertraline [556,559-561]	1
Citalopram [562]	3
Fluoxetine [563]	3
Paroxetine CR [564,565]	3

**Choix de l'ISRS selon les différents guidelines**

HAS [16]	ISRS, AMM pour paroxétine, escitalopram
FDA [8]	Paroxétine 10-50 mg Escitalopram 10-20 mg
NICE [17]	ISRS, sertraline en premier lieu
WFSBP [4]	ISRS

Les lignes directrices recommandent d'utiliser les ISRS comme traitement de première intention dans le TAG en raison de leur efficacité et tolérabilité. Les molécules à privilégier étant la paroxétine, l'escitalopram et la sertraline

## **2- Les IRSNA :**

### **a- Venlafaxine :**

Chez les adultes atteints de TAG, la venlafaxine (75–225 mg / jour) réduit efficacement les symptômes d'anxiété [18-20] et a été le premier antidépresseur approuvé par la FDA pour le traitement de ce trouble.

Dans la deuxième étude en double aveugle contrôlée par placebo, des doses fixes de venlafaxine à libération prolongée ont été évaluées (N = 377), la venlafaxine s'est révélée supérieure au placebo en terme d'amélioration [19].

La première étude sur la venlafaxine chez des adultes atteints de TAG a examiné l'efficacité de la venlafaxine XR (75 mg / jour, 150 mg / jour ou 225 mg / jour; N = 124) par rapport au placebo (N = 127) sur une période de 6 mois. Les taux de réponse chez les patients traités par venlafaxine XR étaient de 69%, contre 46% chez les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ) [20].

Parmi les essais menés chez des adultes atteints de TDM, les effets indésirables survenus pendant le traitement les plus courants étaient les suivants: nausée, somnolence et xérostomie; des augmentations de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque ont également été observées.

Enfin, deux autres études [21,22] suggèrent l'efficacité de la venlafaxine chez les patients atteints de TAG et une dernière étude suggère que cette efficacité doit être maintenue en continuant le traitement pendant de longues périodes [23]. Ces études à plus long terme suggèrent qu'un traitement d'au moins 12 mois (après rémission des symptômes) serait préférable à 6 mois pour réduire le risque de rechute; ils soulignent également que chez les patients qui ont eu une rechute après l'arrêt de la venlafaxine, la réponse peut être retrouvée en reprenant le traitement [23].

### **Venlafaxine versus ISRS**

En comparant la venlafaxine à la paroxétine pour l'amélioration des scores de l'échelle Hamilton d'anxiété (HAM-A), les deux médicaments se sont montrés efficaces, mais aucune différence entre les groupes n'a été observée en matière de taux de réponse et de rémission [24].

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, comparée à l'escitalopram, la venlafaxine XR s'est révélée meilleure en termes d'amélioration des scores HAM-A. Cependant, l'escitalopram était mieux toléré [25].

### **Venlafaxine versus prégabaline :**

Dans des études comparatives, la venlafaxine était plus efficace que le placebo et aussi efficace que la prégabaline dans un essai [26] mais moins efficace dans un autre [27]

**Venlafaxine versus duloxétine :**

Dans des études comparatives, la venlafaxine était plus efficace que le placebo et aussi efficace que la duloxétine [28, 29].

**Venlafaxine :**

- Premier antidépresseur approuvé par la FDA pour le traitement du TAG
- Dose 75 – 225 mg
- Les ECR ont montré sa supériorité par rapport au placebo dans le traitement du TAG
- Les ECR suggèrent qu'un traitement d'au moins 12 mois après rémission des symptômes serait préférable pour réduire le risque de rechute (durée totale du traitement 18 mois).
- Les études comparatives ont montré que la venlafaxine était aussi efficace que la paroxétine, et la duloxétine et meilleure que l'escitalopram. Concernant la prégabaline, la venlafaxine s'est montrée meilleure que cette molécule dans un essai, et moins efficace dans un autre.

**c- Duloxétine :**

La duloxétine est approuvée par la FDA dans le traitement du TAG chez les adultes, elle représente le seul antidépresseur approuvé par la FDA pour le traitement du TAG chez les enfants et les adolescents à des posologies variant entre 30 et 120 mg/jr [8].

Dans plusieurs ECR chez des adultes atteints de TAG, la duloxétine est associée à une amélioration significative des symptômes d'anxiété. Ces essais ont récemment fait l'objet d'une méta-analyse révélant des taux de rémission importants pour la duloxétine et une amélioration plus importante des scores sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton [30].

La duloxétine, a été évaluée en tant que traitement de prévention des rechutes chez les adultes atteints de TAG. Dans cet ECR, la duloxétine s'est montrée supérieure au placebo pour la prévention de la rechute et a été généralement bien tolérée [31].

La duloxétine a été évaluée chez des adultes âgés atteints de TAG et, dans cet ECR, des adultes âgés de 65 ans ou plus ont été randomisés pour recevoir de la duloxétine (N = 151) ou un placebo (N = 140) et au cours des 10 semaines de traitement, les réductions des scores sur l'échelle Hamilton étaient significativement supérieures à celles observées chez les patients recevant un placebo [31]. Dans cette population, des effets secondaires tels que la constipation, la sécheresse buccale et la somnolence étaient plus fréquents chez le groupe recevant la duloxétine [31].

**Duloxétine :**

- Approuvé par la FDA pour le traitement du TAG chez les adultes à la dose de 60-120 mg/jour
- Seul antidépresseur approuvé par la FDA pour le traitement du TAG chez l'enfant et l'adolescent à la dose de 30-120 mg/jour.
- Les ECR montrent que la duloxétine est efficace pour le traitement de la phase aiguë, le maintien, et la prévention de la rechute.
- La duloxétine est efficace également chez les sujets âgés de plus de 65ans, avec quelques effets secondaires tels que la constipation, la sécheresse buccale et la somnolence.

**3- Les tricycliques :**

Bien que l'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ATC) ait été largement supplantée par l'utilisation des ISRS pour le traitement du TAG, ils représentent toujours une alternative thérapeutique pour les patients qui ne répondent pas après plusieurs essais d'ISRS, d'IRSNA et d'autres interventions psychopharmacologiques adjuvantes.

Les ATC agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline augmentant ainsi leurs concentrations synaptiques, mais ils ont également une certaine affinité pour les récepteurs histaminergiques, cholinergiques et  $\alpha_1$  adrénergiques, d'où leurs effets secondaires courants à savoir la sécheresse de la bouche, la constipation, la prise de poids et l'hypotension orthostatique. De plus, l'allongement de l'intervalle QTc avec les TCA est plus prononcé qu'avec les ISRS et les TCA peuvent être fatals en cas de surdosage, du fait des arythmies ventriculaires et des convulsions. [1].

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des ATC dans le traitement des patients atteints de TAG. L'imipramine possède les données les plus convaincantes en termes d'efficacité par rapport aux autres molécules et a servi de comparateur dans de nombreux ECR. [1- 4]

**Les ATC :**

- Efficaces dans le traitement du TAG, mais remplacés par les nouvelles molécules en raison de leur efficacité, tolérabilité, et moindre toxicité en cas de surdosage.
- Peuvent constituer une alternative thérapeutique, en cas d'échec des traitements de première ligne.

#### **4- Autres antidépresseurs :**

##### **a- Mirtazapine**

En raison de ses propriétés antihistaminergiques et sérotoninergiques, ce composé a suscité un intérêt considérable en tant que traitement du TAG et d'autres troubles anxieux. Cependant, cet intérêt ne s'est pas concrétisé en clinique. Seules deux études connues à ce jour ont été publiées sur la Mirtazapine chez l'adulte atteint de TAG.

Dans la première étude, le traitement par la Mirtazapine chez des adultes atteints de TDM avec un TAG concomitant était associé à une amélioration de la sévérité des symptômes dépressifs et des symptômes anxieux (HAM-A) [33].

Dans une deuxième étude ouverte, la Mirtazapine à dose fixe (30 mg / jour) a été associée à une amélioration des scores sur l'échelle d'Hamilton d'anxiété chez les adultes atteints de TAG (N = 44) et, à la fin de la semaine 12, près de 80% de l'échantillon présentaient les critères de réponse, et un tiers de l'échantillon les critères de rémission [34].

En raison de la pauvreté de la littérature concernant la Mirtazapine, il n'est pas recommandé comme traitement de première intention du TAG.

##### **b- Agomélatine**

L'Agomélatine a démontré son efficacité dans la normalisation du sommeil sans sédation diurne, et dans le traitement du TDM chez l'adulte, a été évalué dans plusieurs études en double aveugle contrôlées par placebo chez l'adulte atteint de TAG.

Dans la première étude sur l'Agomélatine chez des adultes atteints de TAG, l'Agomélatine (25 à 50 mg / jour) était associée à une réduction plus importante des symptômes d'anxiété par rapport au placebo et des améliorations similaires ont été observées pour la réponse clinique, l'insomnie et l'invalidité associée [35].

Dans une étude internationale multi-sites, l'Agomélatine a été comparée à l'escitalopram et au placebo chez des adultes atteints de TAG. L'efficacité des 2 molécules était comparable, et l'Agomélatine était bien tolérée, tandis que l'escitalopram était associé à plus d'effets indésirables par rapport au placebo [36].

La dernière étude sur l'efficacité de l'Agomélatine a montré une amélioration des scores sur l'échelle d'Hamilton chez les adultes atteints de TAG traités par l'Agomélatine (10 mg / jour et 25 mg / jour) sur une période de 12 semaines et a observé une relation dose-réponse pour cet effet. De plus, la réponse (51% à 70%) et la rémission (25% à 40%) se sont avérées significativement supérieures chez les patients traités à l'Agomélatine par rapport à ceux traités par un placebo [37].

Enfin, une étude sur le rôle de l'Agomélatine dans la prévention des rechutes a révélé que, sur une période de suivi de 6 mois, les patients sous Agomélatine ont présenté moins de rechute que les patients sous placebo [38].

Les quelques études disponibles jusqu'à maintenant montrent l'efficacité et la tolérabilité de l'Agomélatine dans le traitement du TAG que ce soit pour la phase aiguë, de maintien ou de prévention de la rechute.

Certains guidelines le recommandent comme traitement de première ligne [3] alors que d'autres exigent la réalisation d'autres d'études pour approuver son efficacité dans le traitement du TAG [4].

## 5- **Les IMAO :**

À ce jour, la plupart des essais IMAO chez des adultes anxieux ont porté sur le trouble panique et l'anxiété sociale, cependant **les IMAO peuvent constituer une alternative thérapeutique pour les patients atteints de TAG réfractaire pour lesquels les ISRS, les IRSNA et les pharmacothérapies alternatives ont échoué.** [1].

### B- **Les interventions thérapeutiques liées au GABA :**

#### 1- **Prégabaline :**

Près d'une douzaine d'études ont examiné l'efficacité de la prégabaline chez l'adulte atteint de TAG, dans la plupart des études, la séparation du placebo est survenue relativement tôt et des améliorations statistiquement significatives ont été observées par rapport au placebo au cours du traitement [39].

Chez des adultes atteints de TAG randomisés pour recevoir soit la venlafaxine à dose fixe (75 mg / jour) ou la prégabaline, les effets du traitement sont apparus plus tôt pour la prégabaline (semaine 2) par rapport à la venlafaxine [39].

Les effets indésirables liés à la prégabaline les plus couramment rencontrés, étaient les suivants: vertiges, somnolence, céphalées, xérostomie, amblyopie et diarrhée. Ces effets indésirables étaient généralement plus fréquents avec des doses élevées (600 mg / jour) que des doses plus faibles (150 mg / jour).

Compte tenu des effets neurocognitifs et psychomoteurs potentiels de la prégabaline, son profil d'effets indésirables neuropsychiatriques a également été évalué par rapport à l'alprazolam, et la prégabaline était mieux tolérée que l'alprazolam [40].

L'effet indésirable le plus important semble être la prise de poids qui a été observé dans presque tous les essais et semble être dépendant de la dose [39].

La prégabaline est généralement bien tolérée chez les adultes atteints de TAG et présente un début d'action rapide par rapport à de nombreuses autres pharmacothérapies (environ une semaine) ainsi qu'une efficacité comparable à celle des benzodiazépines [41].

En outre, elle a été évaluée chez des personnes âgées atteintes de TAG et s'est révélée efficace et bien tolérée à la fois en monothérapie [42] et en tant qu'intervention complémentaire dans le traitement du TAG résistant aux antidépresseurs [43].

Les données de pharmacovigilance suggèrent que la prégabaline (et la gabapentine) sont susceptibles d'abus et sont associées à des décès par surdosage. Une étude systématique récente suggère que la prégabaline pourrait créer une dépendance plus forte que la gabapentine avec des passages de la prescription médicale à l'auto-administration. En outre, dans cette revue, les surdosages apparaissent sûrs mais peuvent devenir mortels (prégabaline > gabapentine) surtout si association avec d'autres médicaments (par exemple, des opioïdes et des sédatifs-hypnotiques) [44].

Dans un essai évaluant l'efficacité de la prégabaline dans la prévention des rechutes, les patients ont reçu de la prégabaline pendant 8 semaines, puis ont été randomisés pour recevoir soit de la prégabaline ou un placebo pendant 24 semaines. Bien que l'essai ait dû être terminé prématurément pour des raisons de sécurité qui ont été jugés injustifiés, il a été possible d'évaluer les résultats de l'étude. Les patients sous prégabaline présentaient des taux de rechute significativement plus faibles que ceux du groupe placebo [45].

- Efficacité rapide et bonne tolérabilité même chez les personnes âgées que ce soit en monothérapie (TAG) ou en association aux antidépresseurs (TAG résistant), pour le traitement de la phase aiguë, de maintien et de prévention de la rechute.
- Posologie : 300-600 mg/jour
- Effets secondaires :
  - o Surtout à des doses élevées (600 mg/jour)
  - o le plus fréquent : la prise de poids, dose dépendant
  - o moins d'effets secondaires neurocognitifs comparés aux benzodiazépines
- Risque de dépendance, de surdosage qui peut s'avérer mortel surtout si associations à d'autres médicaments

## 2- Tiagabine :

Des études en ouvert chez des adultes atteints de TAG [46] ainsi que des séries de cas de patients atteints de TAGréfractaire au traitement [47,48] ont montré que la tiagabine était généralement efficace et bien tolérée, bien que les résultats d'essais contrôlés par placebo en double aveugle aient montré des résultats mitigés.

Dans une étude ouverte de 8 semaines, les patients atteints de TAG ont été randomisé pour recevoir soit la paroxétine soit la tiagabine, les deux molécules ont permis de réduire de manière significative les symptômes d'anxiété et de dépression concomitante, d'améliorer la qualité du sommeil et le fonctionnement, et ont été bien tolérés chez les patients atteints de TAG. [46].

Dans une analyse de trois essais contrôlés par placebo, la tiagabine n'a démontré aucune supériorité par rapport au placebo sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton, quelle que soit la dose prise dans deux études à doses variables. Cependant, les patients traités par la tiagabine se sont améliorés, mais cette amélioration n'a été significative que chez les patients ayant terminé l'étude [49].

Les effets indésirables fréquents de la tiagabine chez les adultes atteints de TAG sont les suivants: vertiges, céphalées, nausées, fatigue et somnolence [49].

Les quelques études disponibles évaluant la tiagabine dans le traitement du TAG montrent des résultats mitigés, d'autres études devraient être réalisées pour évaluer son efficacité dans le traitement de ce trouble.

Avant l'utilisation des tricycliques pour le traitement des troubles anxieux, et avant l'introduction des ISRS et des IRSNA, les benzodiazépines représentaient l'un des piliers de la pharmacothérapie du TAG. Dans la fin des années 1970, on estimait que 55 à 94 % des patients souffrant de troubles anxieux aux états unis étaient traités par benzodiazépines. [1,2].

Bien que les benzodiazépines aient été étudiées chez des patients atteints de TAG, bon nombre de ces composés ont été introduits et évalués en tant que traitements pour les «troubles anxieux» plutôt que spécifiquement pour le TAG, qui est apparu comme un diagnostic chez les adultes avec la publication du DSM-III et chez les enfants et les adolescents depuis la publication du DSM-IV-TR.

L'alprazolam est la seule benzodiazépine approuvée par **la FDA** pour le traitement du TAG. Cependant, le clonazépan, le lorazépan et le diazépan sont souvent utilisés pour traiter le TAG chez l'adulte et ont été étudiés chez des enfants et adolescents présentant des troubles anxieux mixtes, notamment le TAG. Les benzodiazépines telles que le diazépan et le clonazépan (demi-vie longue) peuvent être efficaces dans le traitement du TAG, bien que de nombreux cliniciens choisissent de limiter leur utilisation en raison des préoccupations quant aux risques liés à une utilisation abusive et à la dépendance.

Les recommandations actuelles en matière de prescription suggèrent que le traitement par les benzodiazépines chez l'adulte devrait être à court terme (3 à 6 mois), bien qu'il ait été noté que ce délai ne prenait pas en compte le caractère chronique du TAG. Il est à noter que de nombreux spécialistes ont exprimé l'opinion que les benzodiazépines peuvent constituer une option raisonnable pour certains patients, tels que ceux à faible risque de dépendance, lorsque d'autres traitements sont contre-indiqués ou inefficaces, dans la mesure où ils sont administrés de manière cohérente avec une étroite surveillance [50,51].

Dans la pratique clinique récente au niveau mondial, les benzodiazépines sont le plus souvent utilisées pour la gestion à court terme de la phase aiguë de l'anxiété (les 2 à 4 premières semaines), ainsi que pour toute exacerbation ultérieure de l'anxiété au cours d'un traitement de fond par antidépresseur. Leur effet rapide et leur bonne tolérance les rendent aptes à soulager les symptômes anxieux lorsque des effets anxiolytiques immédiats sont nécessaires [2]. En plus du retard dans l'effet thérapeutique des antidépresseurs, l'initiation simultanée d'une benzodiazépine et d'un antidépresseur atténue immédiatement les symptômes anxieux et procure un soulagement symptomatique jusqu'à ce que l'effet de l'antidépresseur se réalise. En outre, l'augmentation initiale et transitoire de l'anxiété associée à l'utilisation de médicaments sérotoninergiques a été bien documentée, confirmant davantage le rôle des benzodiazépines au début du traitement.

Les directives internationales recommandent d'éviter l'administration à long terme des benzodiazépines pour le traitement des troubles anxieux. Les guidelines de la World Federation of Biological Psychiatry (WFBP), le National Institute for Health Care and Excellence (NICE), la British Association for Psychopharmacology (BAP), et le Special Interest Group of the Royal College of Psychiatrists recommandent l'initiation d'un ISRS ou d'un IRSN chez les patients atteints de TAG et sont contre l'utilisation d'une benzodiazépine au-delà des 4 premières semaines de traitement. Leur position collective suggère de réserver les benzodiazépines aux patients qui n'ont pas répondu aux médicaments de première ligne. La littérature publiée au cours des dernières décennies, combinée

aux guidelines, mentionne des préoccupations liées au risque de sédation, de troubles cognitifs, de tolérance, de dépendance et de risque d'abus comme preuve supplémentaire pour déconseiller l'utilisation à long terme des benzodiazépines [2].

Même si les benzodiazépines se sont montrées efficaces dans le traitement du TAG, les guidelines recommandent de les utiliser pour de courtes périodes, en raison des effets secondaires, du risque de dépendance et des problèmes de sevrage.

Il est recommandé d'associer une benzodiazépine au traitement antidépresseur afin d'agir sur l'augmentation transitoire de l'anxiété à l'initiation du traitement et pour soulager le patient le temps que l'antidépresseur agisse (vu que leur délais d'action est beaucoup plus rapide que celui de l'antidépresseur), ainsi qu'en cas d'exacerbation de l'anxiété au cours du traitement de fond par antidépresseur.

**Les guidelines de la WFSBP, NICE, BAP recommandent d'initier le traitement du TAG par une ISRS ou ISRNA, et sont contre l'utilisation d'une benzodiazépine au-delà des 4 premières semaines du traitement.**

**HAS : les benzodiazépines ne doivent être utilisées qu'avec des durées de traitement limitées inférieures à 12 semaines, sevrage progressif inclus**

### **C- Les antipsychotiques atypiques (APA) :**

Historiquement, les APA étaient réservés au traitement des psychoses, cependant les taux de réponse et de rémission modestes associés aux antidépresseurs ont poussé à expérimenter d'autres possibilités thérapeutiques notamment les APA, surtout que leur efficacité en tant que traitement adjuvant a été approuvé dans d'autres troubles comme le trouble dépressif majeur ou le TOC.

Parmi les 11 APA disponibles, il existe des études évaluant le bénéfice de cinq d'entre elles dans le TAG (aripiprazole, quétiapine, rispéridone, ziprasidone et olanzapine). Les APA ont principalement été étudiées dans le cadre d'essais à court terme en tant que traitements adjuvants du TAG résistant; Cependant, certaines études en monothérapie ont été menées. Les effets indésirables qui leur sont associés limitent leur utilisation à long terme en première intention. La quétiapine, la rispéridone, la ziprasidone et l'olanzapine ont été évaluées pour déterminer leur rôle éventuel dans le traitement du TAG; particulièrement quand il devient réfractaire à la thérapie standard. Les preuves sont rares et incohérentes, malheureusement, en ce qui concerne l'efficacité de ces médicaments dans le TAG. La quétiapine a été la plus largement étudiée en monothérapie et en traitement adjuvant chez les patients atteints de TAG. La majorité des études ne soutiennent pas l'efficacité de la quétiapine par rapport au placebo, bien que certaines suggèrent qu'il existe une certaine utilité [2].

### 1- **Olanzapine :**

L'olanzapine a été évaluée chez des adultes atteints de TAG, qui ont continué à présenter des symptômes significatifs au cours du traitement par la fluoxétine à dose fixe (20 mg / jour). Dans cette étude, les patients n'ayant pas répondu complètement à la fluoxétine ont été randomisés pour recevoir l'olanzapine ou un placebo pendant six semaines (dose moyenne de  $8 \pm 7$  mg / jour). Les taux de réponse étaient significativement plus élevés chez les patients traités par l'olanzapine, tandis que les taux de rémission étaient numériquement plus élevés chez les patients traités par l'olanzapine, mais ce résultat n'était pas significatif ( $p = 0,1$ ). Une prise de poids a été notée comme effet secondaire [52].

### 2- **Ziprazidone :**

Snyderman et ses collègues ont évalué la ziprasidone à faible dose chez des patients atteints de TAGrésistant : la ziprasidone (20 à 80 mg / jour) améliorait considérablement les symptômes d'anxiété [53].

### 3- **Rispéridone :**

Plusieurs études ont évalué la rispéridone chez des adultes présentant une anxiété réfractaire, y compris lors du TAG. Une étude en double aveugle contrôlée par placebo chez des adultes atteints de TAGrépondeurs partiels au traitement prescrit a évalué la rispéridone en tant que traitement adjuvant. Les patients ont été randomisés soit pour recevoir la rispéridone (0,5 à 1,5 mg / jour) ou le placebo et une réduction plus importante des scores sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton ont été observés chez les patients traités par la rispéridone [54].

### 4- **Aripiprazole :**

Deux études ouvertes utilisant l'aripiprazole à faible dose chez des adultes atteints de TAG résistant suggèrent que l'aripiprazole en adjuvant est associé à une amélioration significative et qu'il est généralement bien toléré, bien qu'une minorité de patients aient arrêté le traitement en raison d'effets indésirables [55, 56].

## 5- Quétiapine :

À ce jour, cinq études ouvertes ont évalué la quétiapine en tant que traitement adjuvant chez des adultes atteints de TAG [57], mais également chez des patients âgés [58]. Dans ces études, la quétiapine était généralement efficace et bien tolérée. Deux des essais en double aveugle portant sur la quétiapine chez des adultes atteints de TAG nécessitent un complément de discussion.

Une amélioration statistiquement significative a été observée sur une période de traitement de 8 semaines et la posologie était relativement inférieure à celle habituellement utilisée pour le trouble bipolaire ou la schizophrénie. Parmi les patients randomisés pour recevoir un traitement à dose fixe (quétiapine XR: 50 mg / jour, n = 234; 150 mg / j, n = 241; 300 mg / j, n = 241) ou un placebo (n =235), la quétiapine était statistiquement supérieure au placebo; bien qu'à la dose de 300 mg / jour, les effets indésirables soient significativement plus importants [59].

Une autre étude a évalué l'efficacité de la quétiapine XR dans le traitement d'entretien chez des adultes atteints de TAG. Dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, les patients ont été stabilisés avec la quétiapine XR (50–300 mg / jour) sur une période de 4 à 8 semaines, puis randomisés pour continuer la quétiapine XR (n = 216) ou passer au placebo (n = 216); et significativement moins de patients randomisés pour la quétiapine XR ont présenté une récurrence de leurs symptômes d'anxiété par rapport au placebo [60].

Un rapport publié par le NICE EN 2013 a montré que la monothérapie par la quétiapine atténue les symptômes du trouble d'anxiété généralisée (TAG) par rapport au placebo, et des preuves limitées suggèrent qu'elle n'est pas plus efficace que les antidépresseurs. D'autres preuves limitées suggèrent que l'ajout de quétiapine à un antidépresseur n'améliore pas les symptômes du TAG qui n'a pas répondu à l'antidépresseur seul. Les personnes prenant de la quétiapine ont plus de chances d'abandonner le traitement en raison d'effets indésirables [61].

Les APA peuvent être utilisées comme traitement adjuvant aux antidépresseurs, à de faibles doses, chez les réponders partiels ou dans le TAG résistant.
---

## **II- TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE :**

Des essais contrôlés randomisés ont évalué un certain nombre de techniques psychothérapeutiques pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée, notamment la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), les thérapies psychodynamiques (qui traitent des conflits sous-jacents que l'on pense être la source de l'anxiété), les thérapies basées sur la pleine conscience (y compris la thérapie d'acceptation et d'engagement ACT) et la thérapie de relaxation (qui enseigne des approches pour induire un état de relaxation)[62]. Parmi ces formes de thérapie, les preuves les plus probantes sont en faveur de l'utilisation de la TCC dans le traitement du TAG, pour lequel elle peut être considérée comme un traitement de première intention [63].

Les patients présentant un TAG surestiment le niveau de danger dans leur environnement, présentent une intolérance à l'incertitude et sous-estiment leur capacité à y faire face. La TCC pour le TAG implique une restructuration cognitive pour aider les patients à comprendre que leur inquiétude est contre-productive, une thérapie par exposition pour permettre aux patients d'apprendre que leurs comportements d'inquiétude et d'évitement sont malléables et une formation à la relaxation [62].

Les méthodes d'administration de la TCC comprennent des séances individuelles hebdomadaires (60 minutes chacune, de 12 à 16 séances), 8 à 12 séances hebdomadaires en groupe, une thérapie assistée par ordinateur avec l'aide minimale d'un thérapeute et une thérapie dispensée au moyen du téléphone dans les zones rurales. Ces méthodes ont été testées et se sont avérées efficaces, leur effet étant modéré à élevé par rapport au placebo [63].

Alors que la TCC, qui enseigne les techniques de gestion de l'anxiété, devrait avoir des effets plus durables que les médicaments (qui cessent de fonctionner lorsque le patient cesse de les prendre), on manque d'essais comparatifs comparant la TCC à la pharmacothérapie et incluant un suivi à long terme. La préférence du patient concernant la méthode d'administration du traitement cognitivo-comportemental doit être évaluée. Une TCC entièrement dispensée sur Internet peut constituer un point de départ idéal pour certains patients [64], en particulier pour ceux qui n'ont pas facilement accès à un thérapeute.

### **Combinaison entre psychothérapie et traitement pharmacologique :**

Les essais randomisés sur la stratégie la plus efficace pour les patients qui ne répondent pas ou qui ne répondent que partiellement à la psychothérapie ou aux médicaments ne sont pas probants, mais les lignes directrices de la pratique recommandent le traitement d'association.

Il semblerait que la thérapie cognitivo-comportementale associée à la pharmacothérapie donne les meilleurs résultats chez les enfants et les adolescents et chez les adultes âgés, bien que la plupart des experts recommandent toujours de commencer par la thérapie cognitivo-comportementale et d'ajouter séquentiellement une pharmacothérapie, si nécessaire. [62]

### **CONCLUSION :**

- Les traitements de première ligne sont représentés par les ISRS, les ISRNA, et la TCC
- Intérêt de la prégabaline dans le traitement du TAG.
- Les benzodiazépines doivent être utilisées pour de courtes périodes
- Les APA peuvent être utilisés comme traitement adjuvant aux antidépresseurs en cas de réponse partielle ou de TAG résistant
- En cas de TAG résistant ou de réponse partielle : intérêt de l'association TCC+ traitement pharmacologique.

## **REFERENCES :**

- 1- Jeffrey R. Strawn, Laura Geraciotti, Neil Rajdev, Kelly Clemenza & Amir Levine (2018) Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19:10, 1057-1070, DOI: 10.1080/14656566.2018.1491966
- 2- Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update, Jennifer A Reinhold & Karl Rickels *Expert Opin. Pharmacother.* (2015) 16(11):1669-1681
- 3- Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. **Canadian clinical practice guidelines** for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14:S1.
- 4- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (**WFSBP**) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders 2012.
- 5- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British association for psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2014;28:403–439.
- 6- Birmaher B, Axelson DA, Monk K, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2003;42:415–423.
- 7- Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, et al. Sertraline in generalized anxiety disorder: efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(6):429-35
- 8- **FDA** : food and drug administration
- 9- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2001;62:350–357.
- 10- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160:749–756.
- 11- Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo- controlled trials. *J. Affect. Disord.* 2005;87:161–167.
- 12- Allgulander C, Florea I, Akt H. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int. J Neuropsychopharmacol.* 2006;9:495–505.

- 13- RUPPASG. 2001. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *New Engl J Med* 344:1279\_1285.
- 14- Ball SG, Kuhn A, Wall D, Shekhar A, Goddard AW. 2005. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry* 66:94\_99.
- 15- Bielski RJ, Bose A, Chang -C-C. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann. Clin. Psychiatry*. 2005;17:65–69.
- 16- **HAS**2017, guidelines pour la prise en charge du TAG, actualisation décembre.
- 17- **NICE**2018, National Institute for Clinical Excellence .guidelines for management of generalised anxiety disorder and panic disorder in adults.
- 18- Sheehan DV. Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data. *J. Clin. Psychiatry*. 2001;62:26–31.
- 19- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, et al. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2000;157:968–974.
- 20- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *JAMA [Internet]*. 2000;283:3082.
- 21- Lenox-Smith AJ, Reynolds A. 2003. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 53:772\_777.
- 22- Nimatoudis I, Zisis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. 2004. Remission rates with venlafaxine extended-release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 19:331\_336.
- 23- Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, et al. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010;67:1274–1281.
- This study is the only trial that has evaluated the optimal treatment duration for pharmacotherapy in adults with GAD.
- 24- Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(3):347-51

- 25- Bose A, Korotzer A, Gommoll C, et al. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2008;25(10):854-61
- 26- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. 2006b. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 67:771\_782.
- 27- Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B: Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebocontrolled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009, 24:87-96.
- 28- Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. 2007. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and activecontrolled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 22:167\_174.
- 29- Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. 2008. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebocontrolled trial. *Psychol Med* 1\_10.
- 30- Zhang Y, Huang G, Yang S, et al. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: a meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Asia. Pac. Psychiatry*. 2016;8:215–225.
- 31- Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:673–681.
- 32- Alaka KJ, Noble W, Montejó A, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014;29:978–986.
- 33- Goodnick PJ, Puig A, DeVane CL, et al. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 1999;60:446–448.
- 34- Gambi F, De Berardis D, Campanella D, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J. Psychopharmacol*. 2005;19:483–487.

- 35- Stein DJ, Ahokas AA, De Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008;28:561–566.
- 36- Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75:362–368.
- 37- Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebocontrolled study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27:526–537.
- 38- Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, doubleblind, placebo-controlled discontinuation study. *J. Clin. Psychiatry.* 2012;73:1002–1008.
- 39- Strawn JR, Geracioti TD. The treatment of generalized anxiety disorder with pregabalin, an atypical anxiolytic. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007;3:237–243.
- 40- Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183:133–143.
- 41- Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can. J. Psychiatry.* 2011;56(9):558–566.
- 42- Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br. J. Psychiatry.* 2008;389–394.
- 43- Olivares JM, Álvarez E, Carrasco JL, et al. Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2015;30:265–271.
- 44- Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27 (12):1185–1215.
- 45- Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, PandecAC. 2008. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 23:18\_28
- 46- Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J. Clin. Psychiatry.* 2003;64:1245–1249.
- 47- Schaller JL, Thomas J, Rawlings D. Low-dose tiagabine effectiveness in anxiety disorders. *MedGenMed.* 2004;6:8.

- 48- Schwartz TL. The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: a case series. *Psychopharmacol. Bull.* 2002;36:53–57.
- 49- Pollack MH, Tiller J, Xie F, et al. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:308–316.
- 50- Stein MB, Sareen J. Clinical practice. generalized anxiety disorder. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:2059–2068.
- A recent review of the diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder
- 51- Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16:1669–1681.
- 52- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol. Psychiatry.* 2006;59:211–215.
- 53- Snydermae SH, Rynn MA, Rickels K. Open-label pilot study of ziprasidone for refractory generalized anxiety disorder [2]. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;497–499.
- 54- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1321–1325.
- 55- Menza MA, Dobkin RD, Marin H. An open-label trial of aripiprazole augmentation for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27(2):207–210.
- 56- Hoge EA, Worthington III JJ, Kaufman RE, et al. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder. *CNS Spectr.* 2008;13(6):522–527.
- 57- Kreys T-JM, Phan SV. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy.* 2015;35:175–188.
- 58- Mezhebovsky I, Mägi K, She F, et al. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013;28:615–625.
- 59- Merideth C, Cutler AJ, She F, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012;27:40–54.
- 60- Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo- controlled trial. *Depress. Anxiety.* 2010;27:964–976.

- 61- the NICE evidence summary on generalised anxiety disorder: quetiapine. 2013
- 62- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized Anxiety Disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059–2068.
- 63- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2014;34:130-40.
- 64- Andrews G, Newby JM, Williams AD. Internet-delivered cognitive behavior therapy for anxiety disorders is here to stay. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:533

# **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES** **ACTUELLES DANS LE TOC**

## **Introduction :**

- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est un trouble anxieux grave et invalidant.
- Auparavant classé dans la catégorie des troubles anxieux, la version 5 du DSM le place désormais dans la catégorie à part intitulée « TOC et apparentés ».
- Dans sa prise en charge thérapeutique, les antidépresseurs sérotoninergiques, les thérapies comportementales et cognitives ainsi que l'association des deux traitements (médicamenteux et psychothérapeutique) ont prouvé leur efficacité permettant d'améliorer voir guérir les patients.

## **I- Traitement pharmacologique de première intention des TOC :**

### **1- ISRS VERSUS CLOMIPRAMINE**

Selon une revue systématique, qui est une méta-analyse en réseau d'études contrôlées randomisées (ECR) publiée en 2016 incluant 54 études (1):

- **Les ISRS :**
  - ✓ sont significativement plus efficaces que le placebo dans le traitement du TOC.
  - ✓ sont associés à de nombreux effets indésirables mais reste généralement bien tolérés.
- **La clomipramine**
  - ✓ est le seul autre AD qui a démontré une efficacité constante dans le traitement des TOC.
  - ✓ s'est avérée significativement plus efficace que le placebo dans de nombreux ECR.
  - ✓ a montré une tendance à un effet plus important que celui des ISRS qui n'était pas statistiquement significative

Une 2ème revue publiée en 2013 a comparé l'efficacité et la tolérabilité des ISRS par rapport à la clomipramine (2) les résultats étaient les suivants :

- La plupart des essais comparatifs n'ont révélé aucune différence significative entre l'efficacité de la clomipramine et celle des ISRS.
- En outre, des méta-analyses et des ECR ont montré que la tolérabilité de la clomipramine est inférieure à celle des ISRS.
- En effet, la clomipramine a de nombreux effets secondaires anticholinergiques, notamment cardiaques et neurologiques +++. Les effets indésirables fréquents comprennent la sécheresse buccale, la constipation, la vision brouillée, la rétention urinaire, l'hypotension orthostatique,

la prise de poids et la sédation. Les principales préoccupations en matière d'innocuité concernent les arythmies cardiaques, les convulsions, les interactions médicamenteuses et la toxicité en cas de surdosage.

**Tableau 1 : études comparant l'efficacité et la tolérabilité des ISRS par rapport à la clomipramine**

Author	Drugs compared	Number Clomp vs SSRI(a)	Efficacy	Tolerability
Bisserbe et al. (1997)	sert vs clomp	82 vs 86	sert=clomp	sert > <sup>a</sup> clomp
Lopez-lbor et al. (1996)	flx vs clomp	30 vs 24	clomp > <sup>b</sup> flx	flx = clomp <sup>c</sup>
Rouillon (1998)	fluvox vs clomp	105 vs 112	clomp <sup>c</sup> = fluvox	fluvox > clomp
Mundo et al. (2001)	fluvox vs clomp	227	clomp = fluvox	fluvox > clomp
Zohar and Judge (1996)	parox vs clomp	99 vs 201	parox = clomp	parox > clomp
Pigott et al. (1990)	flx vs clomp	11	flx = clomp	flx > clomp
Smeraldi et al. (1992)	fluvox vs clomp	10	fluvox = clomp	fluvox = clomp
Freeman et al. (1994)	fluvox vs clomp	30 vs 34	fluvox = clomp	fluvox > clomp
Koran et al. (1996)	fluvox vs clomp	42 vs 37	fluvox = clomp	fluvox = clomp
Milanfranchi et al. (1997)	fluvox vs clomp	13 vs 13	fluvox = clomp	fluvox = clomp
Pidrman and Tuma (1998)	cit vs clomp	24	cit = clomp	cit = clomp

cit: citalopram; clomp: clomipramine; fluvox: fluvoxamine; flx: fluoxetine; parox: paroxetine; sert: sertraline.

<sup>a</sup>> better tolerability.

<sup>b</sup>> better efficacy.

<sup>c</sup>= tolerability/efficacy: equal.

- **La venlafaxine (3):**

Elle a été étudiée par rapport à la paroxétine dans une étude en double aveugle et à la clomipramine dans une étude en simple aveugle. Les études n'ont révélé aucune différence d'efficacité entre la venlafaxine et les agents de comparaison dans le contrôle aigu du TOC.

En l'absence de preuves dans les essais contrôlés par placebo, la venlafaxine n'est pas le traitement de première intention du TOC. Par conséquent, les lignes directrices considèrent la venlafaxine comme un agent de monothérapie de deuxième intention dans le traitement du TOC.

- **La mirtazapine :**

Elle a été étudiée en monothérapie dans deux petits essais en ouvert avec des résultats incohérents. Par conséquent, la mirtazapine ne peut pas être recommandée comme monothérapie de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du TOC.

**Tableau 2 : Traitement pharmacologique des troubles obsessionnels compulsifs selon les guidelines du CANMAT (4)**

Agent	Level of evidence	Agent	Level of evidence
<b>Antidépresseurs</b>			
<b>SSRIs</b>		<b>MAOIs</b>	
Escitalopram [705-709]	1	Phénelzine [737,738]	2*
Fluoxétine [660,710-716]	1	Tranylcypromine [739]	4
Fluoxamine [711,713,714,717-719]	1	<b>TCA's</b>	
Paroxétine [705,720-722]	1	Clomipramine [658,711,713,714,716-718,720,724,740,741]	1
Sertraline [659,710,711,713,714,723-725]	1	IV clomipramine [742-744]	2
Citalopram [680,726-728]	2	Desipramine [723,745]	2 (-ve)
IV citalopram [729]	3	Adjunctive clomipramine [746,747]	2 (-ve)
Adjunctive citalopram [730]	3	<b>Other antidépresseurs</b>	
<b>SNRIs</b>		Mirtazapine [748]	2
Venlafaxine XR [721,731-733]	2	Bupropion [749]	3 (-ve)
Duloxétine [734-736]	4	Adjunctive mirtazapine [727]	3

**Tableau 3 : Traitement pharmacologique des troubles obsessionnels compulsifs (niveaux A–C) selon les guidelines WFSBP (5)**

Diagnostic	Traitement	Niveau d'évidence	Dose recommandée chez l'adulte	
Troubles obsessionnels compulsifs	SSRI	Escitalopram (par ex. Cipralex®)	A	10–20 mg
		Fluoxétine (par ex. Fluclémine®), n.e.	A	40–60 mg
		Fluoxamine (par ex. Floxyfral®)	A	100–300 mg
		Sertraline (par ex. Zoloft®)	A	50–200 mg
		Paroxétine (par ex. Deroxat®)	A	40–60 mg
		Citalopram (par ex. Seropram®)	B1	20–60 mg
	ADT	Clomipramine (par ex. Anafranil®)	A	75–300 mg
SSNRI	Venlafaxine (par ex. Efexor®), n.e.	C	75–300 mg	
NaSSA	Mirtazapine (par ex. Remeron®), n.e.	B1	30–60 mg	
<i>Lorsque d'autres modalités de traitement n'ont pas été efficaces ou n'ont pas été tolérées</i>				
	Inhibiteurs de la MAO	Phénelzine, n.e.	C	45–90 mg
<i>Substances indiquées comme adjuvants en cas de réponse seulement partielle aux antidépresseurs</i>				
	Antipsychotiques	Quétiapine (par ex. Seroquel®), n.e.	B1	150–750 mg
		Olanzapine (par ex. Zyprexa®), n.e.	B1	5–20 mg
		Rispéridone (par ex. Risperdal®), n.e.	B1	0,5–4 mg
		Halopéridol (par ex. Haldol®), n.e.	B1	bis 3 mg
	Bêtabloquants	Pindolol (par ex. Viskén®), n.e.	B1	7,5–10 mg

n.e.: non enregistré en Suisse dans l'indication du syndrome de stress posttraumatique.  
 Posologie en partie différente des recommandations figurant dans le Compendium suisse des médicaments (www.compendium.ch).  
 En principe, un traitement combiné associant une pharmacothérapie et une thérapie cognitivo-comportementale est toujours utile, dans la mesure où il permet d'obtenir de meilleurs effets à long terme que la pharmacothérapie seule, après l'interruption du traitement.

### Recommandation pratique

En prenant en considération le critère de l'efficacité constante et de la meilleure tolérabilité, les lignes directrices recommandent d'utiliser les ISRS comme traitement de première intention dans le TOC.

## **2- Choix de l'ISRS :**

Il y a eu quelques études de comparaison des différents ISRS (1):

Dans une ECR en double aveugle comparant la fluoxétine (n = 73) et la sertraline (n = 77), les patients sous sertraline ont présenté une amélioration significativement plus importante lors d'évaluations antérieures (jusqu'à 12 semaines), qui a disparu à la fin de l'étude (24 semaines). La différence apparente dans la réponse précoce n'était pas significative dans l'analyse de Kaplan – Meier.

Dans une étude de Stein et al., l'escitalopram (20 mg / jour) était associé à une réponse plus précoce au traitement par rapport à la paroxétine (40 mg / jour), mais il n'y avait pas de différence au point final .

Les méta-analyses d'ECR n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité significative entre les ISRS. Dans l'ensemble, il existe peu de preuves pour soutenir l'utilisation d'un ISRS particulier par rapport à l'autre dans le traitement du TOC. Le choix des ISRS dépendra de la réponse antérieure, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. (6)

Récemment, des préoccupations ont été soulevées concernant les effets indésirables cardiaques liés à une dose élevée de citalopram, couramment utilisé dans le traitement des TOC. Par conséquent, le citalopram à forte dose doit être évité chez les patients présentant un risque d'arythmie.

### **Recommandation pratique :**

Il est recommandé au praticien de prendre en considération les facteurs comme : les comorbidités, la tolérabilité, l'acceptabilité, les réactions antérieures, les effets indésirables, le coût et les interactions médicamenteuses lors du choix de l'ISRS

Une méta-analyse incluant 9 études randomisées, à double aveugle et contrôlées par placebo portant sur 2 268 sujets a étudié la relation dose-réponse des ISRS dans les troubles obsessionnels compulsifs afin de déterminer les différences d'efficacité et de tolérance entre les différentes doses d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le traitement de toc (7).

**Tableau 4 : caractéristiques des études incluses**

Study	Year	Medication	Duration	N	Response Criteria	Dose classifications			Results
						Low (mg)	Medium (mg)	High (mg)	
Montgomery	1993	Fluoxetine	8 weeks	214	25% Y-BOCS and CGI < 3	20	40	60	HIGH = MEDIUM = LOW = PLACEBO
Tollefson	1994	Fluoxetine	13 weeks	355	CGI < 3	20	40	60	HIGH = MEDIUM = LOW > PLACEBO
Greist	1995	Sertaline	12 weeks	325	CGI < 3	50	100	200	HIGH = LOW > PLACEBO, MEDIUM not statistically different from other groups
Nakajima	1996	Fluvoxamine	8 weeks	131	CGI < 3	150		300	HIGH = LOW > PLACEBO
Ushijima	1997	Sertaline	8 weeks	104	CGI < 3		100	200	HIGH = MEDIUM > PLACEBO
Zitterl	1999	Fluoxetine	8 weeks	53	CGI < 3	20	40	60	HIGH = MEDIUM > LOW = PLACEBO
Montgomery	2001	Citalopram	12 weeks	401	25% YBOCS	20	40	60	HIGH = MEDIUM = LOW > PLACEBO
Hollander	2003	Paroxetine	12 weeks	348		20	40	60	HIGH > LOW = PLACEBO, MEDIUM > PLACEBO but MEDIUM = HIGH, LOW
Stein	2007	Escitalopram	12 weeks	337	25% YBOCS	10	20		MEDIUM > PLACEBO, LOW not statistically different from other groups

Cette meta-analyse a conclu à une efficacité plus importante avec des doses élevées d'ISRS (60 à 80 mg d'équivalent fluoxétine) par rapport à des doses moyennes (40 à 50 mg d'équivalent fluoxétine) et à de faibles doses (20-30 mg d'équivalent fluoxétine).

Cependant, les trois plages de doses étaient significativement plus efficaces que le placebo.

L'augmentation de l'efficacité se fait au détriment d'une faible tolérance, comme en témoigne l'augmentation des abandons en raison d'effets indésirables.

Une revue d'études comparatives à doses fixes a révélé que la relation dose-réponse est plus évidente pour l'escitalopram, la fluoxétine et la paroxétine, tandis qu'elle est moins nette pour le citalopram et la sertraline.

La clomipramine n'a pas été testée dans de telles études de comparaison à doses fixes. Cependant, la plupart des études ont utilisé une posologie flexible à 150-250 mg.

Il convient de rappeler qu'il peut exister des différences interindividuelles dans le profil pharmacocinétique des médicaments en raison de variations intrinsèques du métabolisme et des interactions médicamenteuses (2).

**Recommandation pratique**

*Les lignes directrices recommandent de traiter le toc avec des doses élevées d'ISRS. Toutefois, si un patient ne peut pas tolérer une dose supérieure, un traitement à une dose faible à moyenne peut être prescrit.*

**3- Durée de l'essai et ajustement de la dose**

Une méta-analyse récente parue en 2016 incluant 17 ECR a montré que les ISRS se séparaient du placebo dès la 2<sup>ème</sup> semaine et que la majorité des améliorations avaient lieu tôt dans le traitement.

Chez de nombreux patients, des améliorations cliniquement significatives ne peuvent être observées qu'après des semaines ou des mois de traitement.

Il est recommandé qu'un traitement adéquat par ISRS (ou de la clomipramine) dure au moins 12 semaines afin de prendre en compte le décalage du début de l'action. (8)

**Recommandation pratique**

Les directives de l'APA (9) recommandent un ajustement progressif de la posologie maximale approuvée par la FDA (10) au bout de 4 à 6 semaines et un maintien de cette dose pendant encore 6 à 8 semaines afin de déterminer l'efficacité.

Les estimations suggèrent qu'environ 40 à 70% des patients présentent une réponse satisfaisante à un traitement par ISRS avec un taux de rémission de 10 à 40%.

Cependant les cliniciens sont souvent confrontés au problème de la réponse partielle et de la non-réponse aux ISRS. (1)

**1- Passage à un autre médicament :**

Le passage à un autre médicament de première intention s'est révélé efficace. Les experts fournissent une estimation approximative du taux de réponse du deuxième ISRS de 40 à 50% et une diminution du taux de réponse lors d'essais ultérieurs.

Le passage à un deuxième ISRS est suggéré pour les non-répondants à un premier ISRS. Chez les répondeurs partiels, le changement de médicament peut entraîner une perte de réponse au médicament antérieur. Par conséquent, le changement n'est recommandé chez les répondeurs partiels que s'il existe des symptômes persistants graves ou en cas d'échec d'autres stratégies de renforcement.

**Recommandation Pratique :**

**CANMAT:** Les approches pharmacothérapeutiques doivent commencer par un ISRS de première intention tel que l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine ou la sertraline. Si la réponse aux doses optimales est inadéquate ou si le traitement n'est pas toléré, il doit être remplacé par un autre agent de première intention avant d'envisager un traitement de deuxième intention. Le deuxième choix est le citalopram, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine. (4)

**APA:** Lorsqu'un essai d'ISRS de 8 à 12 semaines ne donne pas de réponse positive, un autre essai de monothérapie avec un autre ISRS ou de la clomipramine doit être administré. (9)

## **2- stratégie de potentialisation**

- Les stratégies de potentialisation sont recommandées chez les personnes présentant une réponse partielle au traitement par un ISRS ou une réponse médiocre à plusieurs ISRS.
- La stratégie de potentialisation avec association médicamenteuse doit être envisagée et devra bien sûr tenir compte des interactions possibles entre les différents médicaments.
- Les agents proposés en association:
  - ✓ Les antipsychotiques
  - ✓ Agents glutamatergiques
  - ✓ Agents sérotoninergiques

a- **Les antipsychotiques :**

Les antipsychotiques sont les agents de potentialisation les plus étudiés dans la littérature.

Dans une méta-analyse publiée en 2013 les auteurs passent en revue les preuves relatives aux stratégies de potentialisation. (11) Les preuves disponibles reposent principalement sur des essais contrôlés randomisés à petite échelle, des essais ouverts et des séries de cas.

**Tableau 5 : tableau citant les ECR incluant les différents antipsychotiques utilisés pour potentialiser l'effet de l'antidépresseur chez les non répondeurs**

McDougle <i>et al.</i> (1994)	Haloperidol; 6.2 (3.0)	A = 17; P = 17	4	Fluvoxamine 8 weeks	26	A: 64.7% vs P: 0% <sup>†</sup>	Haloperidol > placebo	[27]
McDougle <i>et al.</i> (2000)	Risperidone; 2.2 ± 0.7	A = 20; P = 16	6	Any SSRI 12 weeks	31.8	A: 50% vs P: 0% <sup>†,§</sup>	Risperidone > placebo	[29]
Hollander <i>et al.</i> (2003)	Risperidone; 2.25 (0.86)	A = 10; P = 6	8	Any SSRI 12 weeks	19.04	A: 40% vs P: 0% <sup>†</sup>	Risperidone > placebo	[38]
Erzegovosi <i>et al.</i> (2005)	Risperidone; 0.5	A = 20; P = 19	6	Fluvoxamine 12 weeks <sup>†</sup>	19.8	A: 50% vs P: 20% <sup>‡</sup>	Risperidone significantly effective only in fluvoxamine refractory patients	[39]
Bystrisky <i>et al.</i> (2004)	Olanzapine; 11.2 (6.5)	A = 13; P = 13	6	Any SSRI 12 weeks	16	A: 46% vs P: 0% <sup>§</sup>	Olanzapine > placebo <sup>¶</sup>	[50]
Shapira <i>et al.</i> (2004)	Olanzapine; 6.1 (2.1)	A = 22; P = 22	6	Fluoxetine (20–40 mg) 8 weeks	12.75	A: 23% vs P: 18% <sup>†</sup>	Olanzapine = placebo	[30]
Atmaca <i>et al.</i> (2002) <sup>††</sup>	Quetiapine; 91.1 (41.1)	A = 14; P = 13	8	Any SSRI 12 weeks	26.75	A: 64.4% vs P: 0% <sup>†</sup>	Quetiapine > placebo	[46]
Denys <i>et al.</i> (2004)	Quetiapine; 300	A = 20; P = 20	8	Any SSRI 8 weeks	31	A: 40% vs P: 20% <sup>‡</sup>	Quetiapine > placebo	[43]
Carey <i>et al.</i> (2005)	Quetiapine; 168.75 (120.82)	A = 20; P = 21	6	Any SSRI 12 weeks	17.75	A: 40% vs P: 47.6% <sup>§</sup>	Quetiapine = placebo	[31]
Fineberg <i>et al.</i> (2005)	Quetiapine; 215 (124)	A = 11; P = 10	16	Any SSRI 12 weeks	14	A: 27% vs P: 10% <sup>§</sup>	Quetiapine = placebo	[44]
Kordon <i>et al.</i> (2008)	Quetiapine; 400–600	A = 20; P = 20	12	Any SSRI 12 weeks	22	A: 65% vs P: 44% <sup>†</sup>	Quetiapine = placebo	[45]
Muscattello <i>et al.</i> (2011)	Aripiprazole; 15	A = 16; P = 14 <sup>†</sup>	16	Any SSRI 8 weeks	28.5	A: 25% <sup>†</sup>	Aripiprazole > placebo	[54]
Sayyah <i>et al.</i> (2012)	Aripiprazole; 10	A = 18; P = 21	12	Any SSRI 12 weeks	29.5	A: 53% vs P: 17.6% <sup>§</sup>	Aripiprazole > placebo	[21]

<sup>†</sup> Responders to SSRIs included.  
<sup>‡</sup> Response criteria ≥35% decrease in Y-BOCS.  
<sup>§</sup> Completer analysis showed no difference, high dropout.  
<sup>¶</sup> Response criteria ≥25% decrease in Y-BOCS.  
<sup>††</sup> Only in SSRI nonresponders.  
<sup>‡‡</sup> Single blind study.  
SD: Standard deviation; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; Y-BOCS: Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale.

Parmi les antipsychotiques, la rispéridone a la meilleure preuve, suivie de l'aripiprazole et de l'halopéridol.

La quétiapine et l'olanzapine ne se sont pas toujours révélées efficaces, tandis que les autres antipsychotiques n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes.

Les preuves relatives à l'halopéridol doivent être interprétées avec prudence, car elles reposaient sur une seule étude. (12)

Une 2<sup>ème</sup> méta-analyse parue en 2014 a conclu également à la supériorité de rispéridone et l'aripiprazole.(13)

Les antipsychotiques doivent être utilisés à leurs doses minimales antipsychotique (par exemple, 1 à 3 mg de rispéridone, 5 à 10 mg d'aripiprazole) pendant une période d'au moins 8 semaines pour un essai adéquat.

L'utilisation à long terme d'antipsychotiques doit être envisagée après avoir pesé les avantages et les risques d'une utilisation à long terme.

**Tableau 6** : traitement pharmacologique du TOC selon les guidelines WFSBP

Diagnostic	Traitement		Niveau d'évidence	Dose recommandée chez l'adulte
Troubles obsessionnels compulsifs	SSRI	Escitalopram (par ex. Cipralex®)	A	10–20 mg
		Fluoxétine (par ex. Fluoxetine®), n.e.	A	40–60 mg
		Fluvoxamine (par ex. Floxyfral®)	A	100–300 mg
		Sertraline (par ex. Zoloft®)	A	50–200 mg
		Paroxétine (par ex. Deroxat®)	A	40–60 mg
		Citalopram (par ex. Seropram®)	B1	20–60 mg
	ADT	Clomipramine (par ex. Anafranil®)	A	75–300 mg
SSNRI	Venlafaxine (par ex. Efexor®), n.e.	C	75–300 mg	
NaSSA	Mirtazapine (par ex. Remeron®), n.e.	B1	30–60 mg	
<i>Lorsque d'autres modalités de traitement n'ont pas été efficaces ou n'ont pas été tolérées</i>				
	Inhibiteurs de la MAO	Phénelzine, n.e.	C	45–90 mg
<i>Substances indiquées comme adjuvants en cas de réponse seulement partielle aux antidépresseurs</i>				
	Antipsychotiques	Quétiapine (par ex. Seroquel®), n.e.	B1	150–750 mg
		Olanzapine (par ex. Zyprexa®), n.e.	B1	5–20 mg
		Rispéridone (par ex. Risperdal®), n.e.	B1	0,5–4 mg
		Halopéridol (par ex. Haldol®), n.e.	B1	bis 3 mg
	Bêtabloquants	Pindolol (par ex. Visken®), n.e.	B1	7,5–10 mg
n.e.: non enregistré en Suisse dans l'indication du syndrome de stress posttraumatique. Posologie en partie différente des recommandations figurant dans le Compendium suisse des médicaments ( <a href="http://www.compendium.ch">www.compendium.ch</a> ). En principe, un traitement combiné associant une pharmacothérapie et une thérapie cognitivo-comportementale est toujours utile, dans la mesure où il permet d'obtenir de meilleurs effets à long terme que la pharmacothérapie seule, après l'interruption du traitement.				

Selon la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique les antipsychotiques qui sont recommandés pour potentialiser l'effet de l'antidépresseur dans le traitement du TOC sont :

La quétiapine à la dose de 150-750 mg, l'olanzapine à la dose de 5-20 mg, la rispéridone à la dose de 0.5-4mg, et l'halopéridol à la dose de 3mg avec un niveau de preuve B1 pour toutes ces molécules.

**Recommandation Pratique**

Globalement, la potentialisation d'un traitement antidépresseur ISRS insuffisamment efficace par un antipsychotique, à dose faible ou moyenne en général, semble donc être efficace, mais il faut remarquer que les effectifs étudiés sont en général assez faibles (entre 16 et 48 patients) et que les durées de traitement sont très variables, variant entre 2 et 16 semaines.

D'après les preuves disponibles, la rispéridone et l'aripiprazole peuvent être considérés comme les molécules du premier choix de la potentialisation pharmacologique.

**b- Les agents glutamatergiques :**

Il existe une forte justification théorique à l'utilisation des médicaments glutamatergiques dans le traitement du TOC.

Les agents glutamatergiques suivants ont été étudiés dans le traitement des TOC : (11)

- Mémantine: efficace dans 2 ECR en double aveugle.
- Lamotrigine: efficace dans 2 ECR en double aveugle
- Topiramate: efficace dans 2 petits ECR, mais mal toléré
- Riluzole: résultats incohérents dans deux ECR
- N-acétylcystéine: résultats contradictoires de trois ECR
- La kétamine par voie intraveineuse s'est avérée avoir des effets anti-obsessionnels aigus dans une étude

**DONC les agents glutamatergiques de premier choix sont : Mémantine >> Lamotrigine >> Topiramate**

**c- Les agents serotonergiques :**

Clomipramine : La combinaison de clomipramine et d'ISRS doit être utilisée avec prudence, en particulier avec la fluoxétine et la fluvoxamine, car ils peuvent augmenter les effets indésirables liés à la clomipramine (y compris les événements graves tels que convulsions, effets cardiaques, syndrome sérotonergique) en raison d'interactions pharmacocinétiques. La clomipramine administrée par voie intraveineuse semble présenter certains avantages à court terme chez les patients résistants au traitement, les avantages à long terme sont incertains. (11)

Mirtazapine: On a constaté que l'association de la Mirtazapine accélérât la réponse sans bénéfice significatif à long terme; elle peut donc être considérée comme un agent adjuvant chez les répondeurs partiels et les non-répondeurs. (11)

#### **4- Traitement d'entretien**

Les lignes directrices recommandent le maintien des ISRS / clomipramine pendant au moins 1 à 2 ans après la rémission. L'expérience clinique montre que l'arrêt du traitement au-delà de cette période peut être associé à un risque accru de rechute. Par conséquent, l'arrêt des médicaments doit être soigneusement étudié en fonction des facteurs propres à chaque patient, notamment la gravité et la durée de la maladie, les antécédents de rechute à l'arrêt du traitement, les symptômes résiduels, les comorbidités, etc.

La plupart des patients peuvent nécessiter une pharmacothérapie continue pour prévenir les rechutes. Il est généralement recommandé de poursuivre les médicaments à la même dose qui a entraîné une amélioration, à moins que la posologie ne soit tolérée. (1)

#### **5- La psychothérapie**

Les thérapies comportementales et cognitives sont les techniques les plus utilisées pour les TOC.

L'intervention comportementale est basée sur l'exposition avec prévention de la réponse (EPR). Les principes sont les suivants :

- exposer le patient aux conditions qui déclenchent les obsessions anxieuses (exposition in vivo et en imagination) ;
- empêcher toute compulsion (observable ou mentale) ;
- apprendre au patient à faire face à l'anxiété, à apprivoiser les émotions suscitées par les obsessions et à développer son sentiment d'efficacité personnelle face à celles-ci.

Cette technique consiste donc à confronter progressivement le patient aux stimuli anxiogènes (idée ou représentation obsédante) sans recourir à ses rituels qui sont conçus comme des stratégies d'évitement de l'angoisse.

La thérapie cognitive permet d'élargir le modèle comportemental et faciliter le travail d'exposition en accélérant le processus de réduction d'anxiété. Elle peut donc être utilisée conjointement à la technique comportementale. Elle permet de travailler les croyances surévaluées de certains sujets ruminants et de diminuer le besoin de réassurance apporté par les rituels.

🚦 Autres thérapies psychologiques

1. Thérapie d'acceptation et d'engagement
2. Gestion du stress et entraînement à la relaxation
3. Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience
4. Les thérapies familiales
5. L'intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires : EMDR

🚦 Dans une revue systématique incluant 86 ECR : (14)

Il n'y avait pas de différence entre l'efficacité des ISRS et de la clomipramine. Cependant, la supériorité de certains médicaments (fluoxétine, sertraline) était légèrement statistiquement significative.

Il a été démontré que la TCC / EPR était efficace dans le traitement des TOC. Toutes les lignes directrices ont suggéré l'utilisation de la TCC comme option de traitement de première intention.

Une monothérapie TCC/ EPR peut être recommandée chez les patients atteints TOC léger à modéré. Chez les patients gravement malades, une combinaison de TCC et d'ISRS est recommandée.

Une étude récente de Simpson et al, a montré que la TCC était supérieure à la rispéridone et au placebo dans la potentialisation des ISRS dans le traitement du TOC. (15)

La TCC est recommandée en tant que stratégie de potentialisation de première intention chez les patients en traitement partiel ou non répondeurs au traitement par ISRS.

**Tableau 7 : les psychothérapies dans le toc**

Psychotherapy in OCD	
Psychotherapy	Strength of recommendation
Cognitive behaviour therapy (including exposure and response prevention)	A
Behaviour therapy (exposure and response prevention)	A
Mindfulness based cognitive behaviour therapy	C
Acceptance and commitment therapy	C
Stress management and relaxation training	C
Thought stopping	C
Dynamic psychotherapy	C

\*Based on modified Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)[15]

## **6- TECHNIQUES DE STIMULATION NON INVASIVES**

### **1- Traitement par ECT**

L'ECT n'a pas été systématiquement évalué pour le traitement des TOC. Les preuves disponibles, sous la forme de rapports de cas et de séries de cas, ne fournissent pas de preuve de son efficacité. Par conséquent, l'ECT n'est pas recommandé en tant que traitement du TOC et peut être envisagé pour le traitement de troubles comorbides tels que les troubles de l'humeur graves et les troubles psychotiques. (16)

### **2- Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)**

La rTMS implique la possibilité d'une stimulation non invasive et focale des régions corticales superficielles, augmentant ou diminuant ainsi leur excitabilité en fonction de la fréquence de stimulation. Les régions impliquées dans le TOC ne sont généralement pas accessibles avec la technologie disponible de rTMS. Par conséquent, elle a été essayée dans des régions corticales superficielles qui ont des connexions avec d'autres structures plus profondes impliquées dans le TOC.

Des essais contrôlés de rTMS à basse fréquence ou à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral ont donné des résultats contradictoires, mais la rTMS à basse fréquence sur la surface motrice supplémentaire et le cortex orbito-frontal semble prometteuse. Cependant, la preuve n'a pas été très cohérente.

Globalement, les résultats doivent être reproduits dans des échantillons plus grands avec un suivi à long terme. Il n'existe aucune preuve convaincante que les effets bénéfiques persistent plus longtemps que la période d'essai. Les lignes directrices recommandent la rTMS comme intervention pour des recherches ultérieures et non pour une utilisation clinique courante. (17)

### **3- La stimulation transcrânienne à courant continu**

La TDCS est une autre intervention modulante corticale focale et superficielle, qui augmente ou diminue l'excitabilité du cortex sous-jacent en fonction de la polarité de l'électrode de stimulation.

Il n'y a que quelques rapports de cas et un essai en ouvert sur la TDCS dans le TOC.

Il doit être évalué plus systématiquement avant de pouvoir être recommandé pour une utilisation clinique dans le TOC.

## **7- La neurochirurgie**

### **Indications de la neurochirurgie**

1. âge : plus de 20 ans ;
2. évolution du TOC depuis au moins 5 ans ;
3. souffrance significative ainsi qu'une altération objective du fonctionnement psychosocial, attestées par l'évaluation clinique et la psychométrie ;
4. traitement depuis au moins 5 ans par médicaments et psychothérapie comportementale et cognitive. Ce traitement n'a pas apporté d'amélioration significative ou bien a dû être interrompu pour effets indésirables intolérables. Une amélioration de moins de 25 % sur l'échelle Y-BOCS définit la résistance aux traitements. Le patient doit avoir résisté à :
  - Au moins 3 AD dont la clomipramine pendant des durées d'au moins 3 mois, les doses d'ISRS étant montées à tolérance jusqu'à 80 mg de fluoxétine, 300 mg de fluvoxamine, 250 mg de clomipramine, 200 mg de sertraline, 60 mg de paroxétine,
  - deux essais de prescription d'agents adjuvants aux ISRS tels que ceux décrits plus haut,
  - au minimum 40 heures de thérapie comportementale avec compliance du patient, avec deux thérapeutes différents ; le changement de thérapeute est optimisé par un changement de modalité, par exemple passer d'une thérapie individuelle à une thérapie de groupe ou réciproquement ;
5. traitement approprié d'une comorbidité éventuelle ;
6. pronostic considéré comme mauvais en l'absence d'intervention ;
7. acceptation du patient, par consentement éclairé, de participer au programme d'évaluation préopératoire ainsi qu'au programme postopératoire de réhabilitation ;
8. évaluation et indication effectuées par des experts indépendants du centre de neurochirurgie ;
9. acceptation par le psychiatre référent du suivi postopératoire à long terme du patient.

## **8- Stimulation cérébrale profonde**

La stimulation cérébrale profonde est une procédure impliquant une stimulation à haute fréquence d'électrodes implantées dans le cerveau. Bien que le mécanisme d'action soit mal compris, il est supposé modifier les circuits dysfonctionnels.

Une méta-analyse récente a révélé un taux de réponse de 60% avec une réduction moyenne du YBOCS d'environ 45%. (18)

La SCP est une procédure invasive qui est associée à des effets indésirables à court et à long terme. De plus, la batterie doit être remplacée périodiquement, ce qui peut coûter très cher.

Cette technique peut être recommandée chez des patients réfractaires soigneusement sélectionnés après une discussion sur les avantages et les inconvénients de la procédure.

**Tableau 8 : niveaux de non réponse au traitement dans le TOC**

---

Niveau de non-réponse	Description
I	IRSS ou TCC
II	IRSS plus TCC
III	Essai de 2 IRSS plus TCC
IV	Essai d'au moins 3 IRSS plus TCC
V	Au moins 3 IRS dont clomipramine plus TCC
VI	Au moins 3 IRS avec augmentation de clomipramine plus TCC
VII	Au moins 3 IRS dont clomipramine + TCC + psycho-éducation et autres classes de médicaments (neuroleptiques, benzodiazépine, stabilisateurs de l'humeur, psycho-stimulants)
VIII	Au moins 3 IRS dont clomipramine intraveineuse + TCC + psycho-éducation
IX	Au moins 3 IRS dont clomipramine + TCC + psycho-éducation et autres antidépresseurs (IMAO, IRSN)
X	Tous les traitements précédents, neurochirurgie

---

## **CONCLUSION**

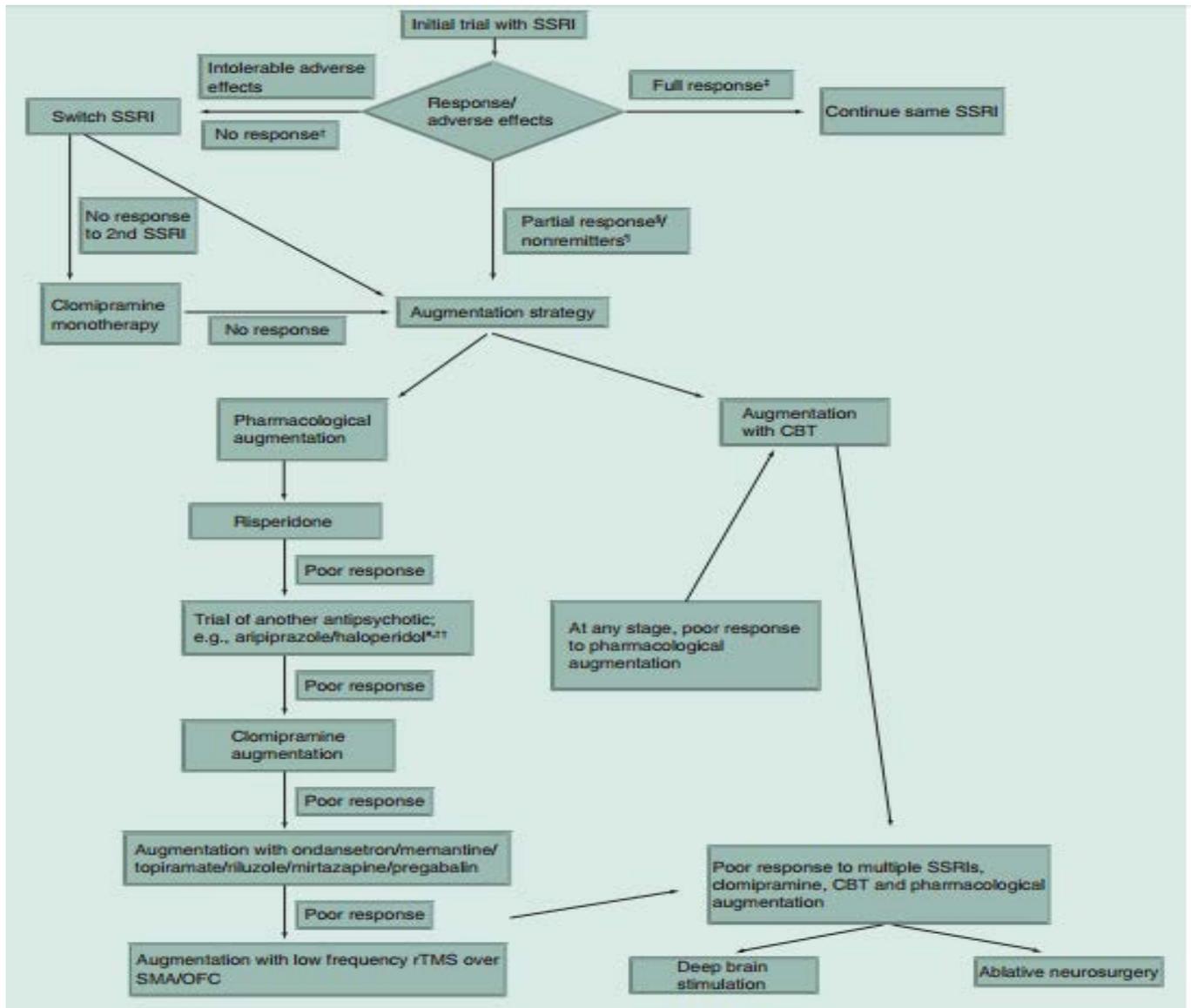
LES ISRS et la TCC constituent les options de traitement de première intention pour le TOC. La TCC seule peut être essayée chez les patients légers à modérément malades si elle est disponible.

En cas de TOC sévère, une combinaison d'ISRS et de TCC est recommandée. Les ISRS sont efficaces, bien tolérés et sans danger.

Pour les répondeurs partiels et les non-répondeurs au ISRS, la TCC est un agent de potentialisation efficace suivi des antipsychotiques atypiques.

Bien que l'on puisse tenter de réduire et d'arrêter les ISRS après une ou deux années de rémission prolongée, la plupart des patients peuvent nécessiter un traitement prolongé indéfini avec un ISRS.

La SCP et la chirurgie ablative peuvent être envisagés dans le traitement du TOC chronique et grave si les autres options de traitement établies n'ont produit aucune amélioration cliniquement significative.



## **Références**

- 1- Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3:730–739.
- 2- Fineberg NA, Reghunandanan S, Brown A, Pampaloni I. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatment and beyond. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013;47:121–141.
- 3- Albert U, Aguglia E, Maina G, et al. (2002) Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: A preliminary, single-blind 12-week controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 63: 1004–1009.
- 4- **CANMAT**: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2012.
- 5- **WFSBP** : World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2008.
- 6- Arumugham SS, Reddy YC. Commonly asked questions in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14:151–163.
- 7- Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2010;15:850–855.
- 8- Issaria Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016;77:e605–611
- 9- **APA** : American Psychiatric Association 2013.
- 10- **FDA** : Food and Drug Administration 2015.
- 11- Arumugham SS, Reddy JY. Augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13:187–202. quiz 203.
- 12- Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2015:18.

- 13- Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodsoll J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Nov 29;14:317.
- 14- Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg N, Salkovskis P, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;20(43)
- 15- Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, Huppert JD, Cahill S, Maher MJ, et al. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1190–1199.
- 16- Fontenelle LF, Coutinho ESF, Lins-Martins NM, Fitzgerald PB, Fujiwara H, Yücel M. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76:949–957.
- 17- Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimaraes FB, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of ECT*. Volume 32, Number 4, December 2016.
- 18- Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PloS One*. 2015;10:e0133591.

# **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES** **DANS LA DEPRESSION RESISTANTE**

## **Introduction :**

La dépression unipolaire est une maladie fréquente et particulièrement sévère en termes de morbi-mortalité (prévisions OMS pour 2030).

Cette sévérité est en partie liée au profil évolutif de la maladie et en particulier au caractère de résistance aux traitements antidépresseurs qu'elle peut comporter.

Une prise en charge optimale des dépressions résistantes est donc indispensable mais nécessite au préalable une définition claire, consensuelle et utilisable en clinique.

## **I- Epidémiologie**

La prévalence de la dépression au cours de la vie varie entre 11,2 et 16%. (1 ; 2)

La plus grande étude réalisée Maroc sur la prévalence de la dépression a été fait en 2007 sur plus de 6000 patients objectivant un taux atteignant 26,5%. (3)

L'OMS positionne la dépression en 2020:

- la plus fréquente des pathologies mentales
- au deuxième rang mondial des maladies les plus « lourdes » en santé publique
- Cependant, jusqu'à 60% des patients atteints d'un EDM ne répondent pas de manière satisfaisante à un traitement initial par antidépresseur. (4 ; 5)
- Plusieurs moyens thérapeutiques (psychothérapies, pharmacothérapie, neurostimulation)

On estime que la résistance peut atteindre jusqu'à 30 % des cas de dépression unipolaire (Thase, J Clin Psychiatry, 2011).

 Critères DSM 5

- A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
- N.B. :** Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.
1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure). (**N.B. :** Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
  3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (**N.B. :** Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.
- N.B. :** Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.
- N.B. :** Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte<sup>1</sup>.
- D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

## **II- Critères diagnostiques d'une dépression résistante**

Il n'y a pas de consensus sur la définition d'une dépression résistante.

La définition consensuelle la plus retenue dans la littérature est : L'absence de rémission symptomatique après le **recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente**, bien conduits en termes de **posologie** et de **durée** tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée)

### **a- Eliminer une pseudo-résistance**

Cela concerne premièrement la question des diagnostics différentiels d'un épisode dépressif. Nous citons ici à titre d'exemple deux diagnostics différentiels fréquents mais délicats à appréhender dans la pratique clinique. Premièrement, nous pouvons citer le trouble bipolaire pour lequel le diagnostic est souvent difficile dans ses présentations initiales dites « pseudo-unipolaire » ou lorsqu'il répond au type 2. L'attention clinique sur d'éventuels symptômes de la lignée maniaque au cours des épisodes dépressifs, une réponse atypique (aggravation des symptômes dépressifs ou réponse trop rapide) ou une absence de réponse sous antidépresseur peuvent être des points d'appel plaidant en faveur de ce diagnostic. La schizophrénie déficitaire au début insidieux peut parfois être difficile à diagnostiquer de par la proximité clinique entre les symptômes négatifs et les manifestations dépressives.

S'assurer de l'observance thérapeutique, à travers l'entretien et des Dosages plasmatiques surtout les tricyclique et la venlafaxine pour lesquels les études ont pu objectiver des fourchettes thérapeutiques.

Les antidépresseurs doivent être prescrits à dose optimale, et pour une durée suffisante (minimum 4 semaines)

## b- Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression

Principaux facteurs de risque de la résistance dans la dépression	
Facteurs sociodémographiques	Sexe féminin Âge du premier épisode < 30 ou > 60 ans Statut marital : veuf, divorcé, séparé Précarité sociale Bas niveau de scolarisation, d'éducation
Caractéristiques du trouble dépressif	Antécédents familiaux de dépression Sévérité importante Symptômes psychotiques Délai élevé d'instauration du traitement Nombre de traitements tentés pour l'épisode
Comorbidités psychiatriques	Troubles anxieux TOC Syndrome de stress post-traumatique Troubles des conduites alimentaires Troubles de personnalité (cluster A et C) Addictions
Comorbidités somatiques	Endocriniennes : dysthyroïdies, hyperparathyroïdie, diabète, affections surrénaliennes Cardio-respiratoires : maladies coronariennes, syndrome d'apnée du sommeil, HTA, BPCO Métaboliques : carences en vitamine D, B12, acide folique Neurologiques : maladie de Parkinson, SEP, maladies neurodégénératives Néoplasiques : pancréas, poumon... Douleurs chroniques
Facteurs psychologiques	Évènements de vie négatifs Dysfonctionnement sphère professionnelle Dysfonctionnement sphère familiale
Facteurs pharmacologiques	Interactions médicamenteuses : antiépileptiques, œstroprogestatifs, antidépresseurs, antihypertenseurs... Traitements dépressogènes : β-bloquants, interférons, corticoïdes...

## III- Comparaison des ATD

Anderson avait réalisé les plus grandes études statistiques comparatives des différents antidépresseurs

- 1ère Méta-analyse (1998), 25 ERCP
- 2ème Méta-analyse (2000), 102 ERCP
- 3ème étude méta-analytique (2001), 18 Méta-analyses ++
- Résultats avec un degré de fiabilité élevé

Peu de différence d'efficacité entre la plupart des antidépresseurs

- ISRNA > ISRS (efficacité)

Action thérapeutique plus lente de la fluoxétine (vs autres ISRS)

- ISRS > TCA (tolérance)
- Fluvoxamine < Autres ISRS (tolérance)
- Résultats avec faible degré de fiabilité
- TCA > ISRS (efficacité chez les patients hospitalisés)
- Amitryptiline > ISRS

- ISRS = TCA (tolérance chez les sujets)
- Clomipramine et Amitryptiline > imipramine et maprotiline et ISRS

La généralisation des études à court terme à la pratique clinique nécessite de la prudence.

- Clomipramine par voie parentérale

Plusieurs ERCP ont comparé la voie orale et intraveineuse

Les études ont objectivé une **Biodisponibilité supérieure** de la voie IV

Il n'y avait pas de différence significative (efficacité, rapidité d'action et effets II)

**Effet psychique** de la perfusion > effet pharmacologique

## IV- Stratégies Thérapeutiques Devant Une Dépression Résistante

Trois stratégies pour le traitement de la dépression résistante sont envisageables :

- Association des ATD

L'étude star D qui est la plus grande étude ouverte pour le traitement du trouble dépressif, est une étude étalée sur 6 ans, qui a inclus presque 3000 patients.

L'étude montre l'intérêt de l'association des antidépresseurs avec un taux de rémission avoisinant 30%. Notamment les associations des ISRS avec la Velafaxine, le bupropion, la Mirtazapine et la Miansérine.

- Association TCA-ISRS

Une série d'études anciennes comprenant généralement un nombre limité de patients qui n'ont pas répondu à TCA ou ISRS, a montré que la combinaison d'un TCA et un ISRS permet la réduction de la symptomatologie dépressive dans 27% -87% des cas [Antonio Tundo et coll. 2015]. (6)

C'est une association qui n'est pas recommandée par le NICE puisqu'elle agit sur la récepteurs sérotoninergiques, ce qui est très déconseillée vu le risque d'effets secondaires notamment le syndrome sérotoninergique qui peut engager le pronostic vital du patient.

- ✚ Recommandations internationales (WFSBP guidelines)

Les associations les plus documentées sont :

- ISRS + bupropion et ISRS + buspirone
- Les associations ISRS/IRSNa + mirtazapine ou Miansérine

Les associations non recommandées ou de faible niveau de preuve

- Les associations tricycliques + IMAO
- Les associations tricycliques + ISRS

➤ **Stratégies de potentialisation**

- **Potentialisation par le lithium**

Plusieurs études et méta-analyses ont confirmé l'intérêt d'une potentialisation par le lithium

Crossley et al. ont effectué une méta-analyse en 2007 incluant 15 études sur un effectif total de 500 patients. L'étude a objectivé une réponse statistiquement significative dans le groupe lithium (41, 2%), versus le groupe placebo (14,4%)

Une étude randomisée contrôlée avec placebo effectuée sur 4 mois ayant utilisé l'échelle de Hamilton a objectivé un taux de rechute de 0% dans le groupe ATD-Lithium versus un taux 47% dans le groupe ATD- Placebo.

Le lithium reste le thymorégulateur de référence dans les stratégies de potentialisation dans la dépression résistante.

✚ **Recommandations internationales**

Lithiémie 0,6-0,8 mmol/l (WFSBP)

Durée de traitement : minimum 12 mois (WFSBP)

- **Potentialisation par la lamotrigine**

Concernant la potentialisation par la lamotrigine, les études ouvertes sont positives et elles montrent l'efficacité de la lamotrigine (Baloescu et al. 2006, Gabriel 2006)

Les études randomisées ne reproduisent pas les mêmes résultats, elles ont objectivé une amélioration significative uniquement dans le CGI (Barbosa et al., Dimellis et al , barbee et al , Rocha et al. )

Les études concernant la potentialisation par la lamotrigine dans le trouble unipolaire restent insuffisantes.

Table I. Clinical studies reporting lamotrigine augmentation for treatment-resistant depression.

Reference	Method	Study size and follow up	Setting	Key outcome measures	Key findings
Barbosa et al. (2003)	<b>RCT</b>	23 patients 6 weeks	South Africa	HAM-D, MADRS, CGI, GAF	Superior to placebo on the CGI scale
Barbee et al. (2002)	<b>Retrospective chart review</b>	37 patients 6 weeks	USA	CGI scale	40.5% response rate
Rocha et al. (2003)	<b>Retrospective chart review</b>	25 patients 6 weeks	Brazil	CGI scale	76% improved
Gutierrez et al. (2005)	<b>Retrospective chart review</b>	34 patients 12 months	USA	'Medication Vist by MD'scale	Significant improvement on target symptoms
Schindler et al. (2004)	<b>Open-label, comparative (vs lithium)</b>	40 patients 8 weeks	Germany	HAM-D	Equally effective to lithium on HAM-D
Schindler et al. (2007)	<b>Randomized open-label</b>	34 patients 8 weeks	Germany	HAM-D	Comparable to lithium on outcome measures
Rybakowski & Tuszewska (2006)	<b>Open-label comparative (vs lithium)</b>	42 patients 4 weeks	Poland	HAM-D	Equally effective to lithium on HAM-D
Dimellis & Kouniakos (2004)	<b>Randomized open label</b>	21 patients	Greece	CGI	Superior to Sertraline only on the CGI scale
Baloescu et al. (2006)	<b>Open-label study</b>	19 patients		HAM-D, CGI	25% decrease in HAM-D scores in 4weeks
Gabriel (2006)	<b>Open-label study</b>	14 patients 6 months	Canada	CGI-S, MADRS GAF	Significant, resolution in symptoms in all outcome measures at 8 weeks

**Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD)**

- **Potentialisation par la Carbamazépine**

Il existe un faible niveau de preuve de la carbamazépine dans le traitement de la dépression unipolaire. L'intérêt est plutôt prophylactique pour prévenir les rechutes.

A noter que la carbamazépine est un inducteur enzymatique et risque d'interagir avec les ATD prescrits

- **Potentialisation par l'acide valproïque**

Plusieurs essais ouverts suggèrent l'efficacité de l'acide valproïque comme stratégie de potentialisation.

Intérêt possible dans la dépression avec agitation PM (se rapprochant de la dépression mixte), mais pas de preuves solides.

Les études s'imposent pour l'acide valproïque dans la dépression unipolaire

Potentialisation par les thymorégulateurs anti-épileptiques

Les thymorégulateurs anti-épileptiques ont prouvé leur efficacité dans la dépression bipolaire, cependant les études solides manquent dans le trouble unipolaire

Les thymorégulateurs anti-épileptiques ont prouvé leur efficacité dans la dépression bipolaire, cependant les études solides manquent dans le trouble unipolaire.

- **Potentialisation par les hormones thyroïdiennes**

Plusieurs études ouvertes (les majorités sont positives)

4 ERCP : 2 positives, 2 négatives

L'étude star\*D : les Hormones thyroïdiennes sont aussi efficaces que le Lithium avec moins d'effets secondaires

1 méta-analyse réalisée dans la littérature: Amélioration dans les scores de la dépression, mais pas dans le taux de rémission [Aronson et al 1996]

L'association avec les tricycliques est la plus étudiée

Bonne tolérance (TC ou ISRS)

Aucun consensus sur la durée de prescription dans la littérature

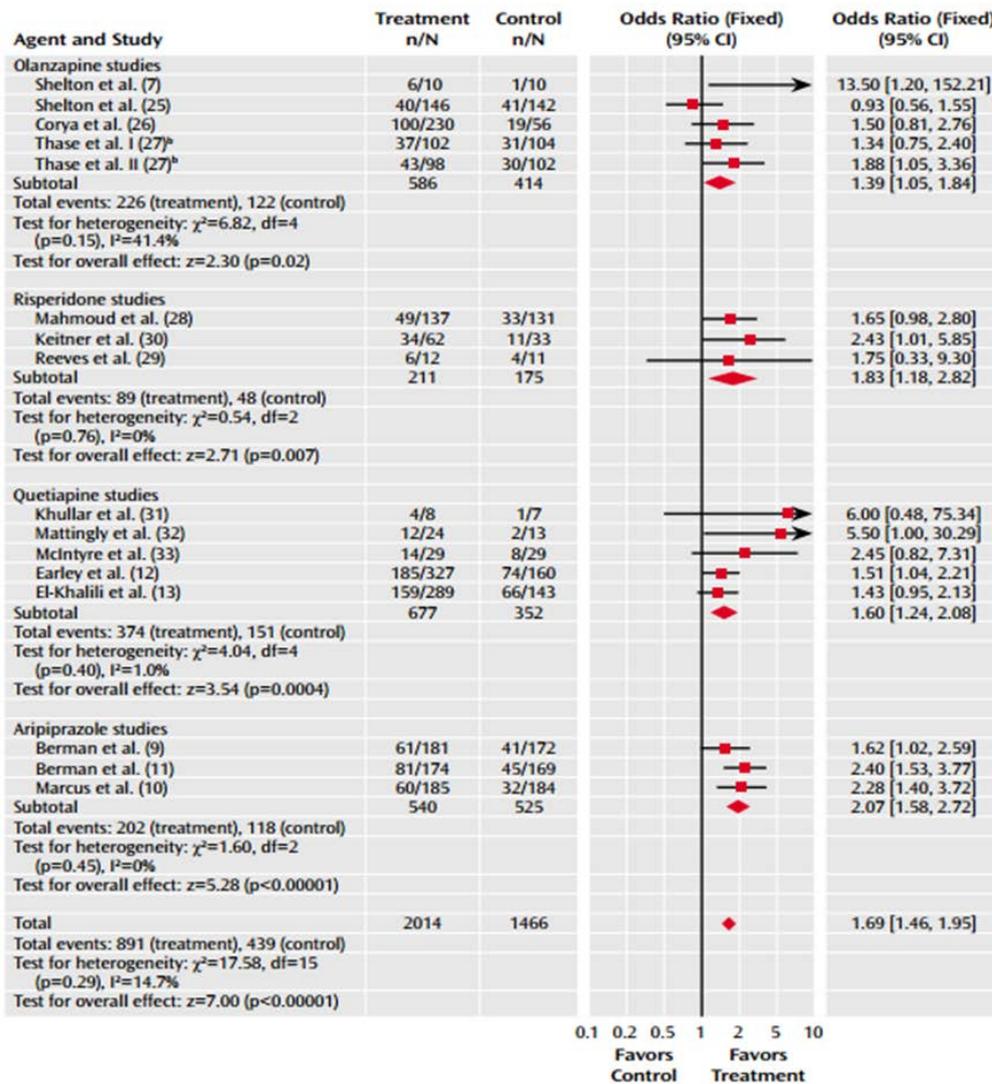
 **Recommandations WFSBP**

La potentialisation par les hormones thyroïdiennes est légitime en cas d'échec d'un traitement antidépresseur en monothérapie. Ils doivent être prescrits avec précaution en raison des effets secondaires probables. Ils peuvent être prescrits même chez les patients en euthyroïdie pour potentialiser les ATD. La dose en générale dans cette indication est 25mg/jour de triiodothyronine, peut être augmentée à 50 mg/jour en fonction de la réponse thérapeutique après au moins une semaine.

- **Potentialisation par les APA**

Les APA ont prouvé leur efficacité dans la dépression résistante à travers plusieurs études et méta-analyses. Nelson et Papakostas ont publié en 2009 une a méta-analyse qui reprend 16 études randomisées avec 3480 patients inclus et confirment que l'association d'un antipsychotique à un antidépresseur en situation de non-réponse apporte significativement un résultat supérieur en termes de réponse à l'antidépresseur associé à un placebo. Cependant, les odds ratios ne diffèrent pas d'un antipsychotique à un autre, ce qui signifierait l'existence d'un effet similaire quel que soit le choix de la molécule (7)

FIGURE 2. Meta-Analysis of Response Rates of Atypical Antipsychotic Agents in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Odds ratios for response on drug and placebo are grouped by atypical agent.

<sup>b</sup> This report included two separate trials of identical design.

Une autre méta-analyse [spielmans] a inclus 14 études, ils ont comparé le taux de rémission et ont objectivé également des résultats statistiquement positifs, mais avec des effets secondaires surajoutés (8)

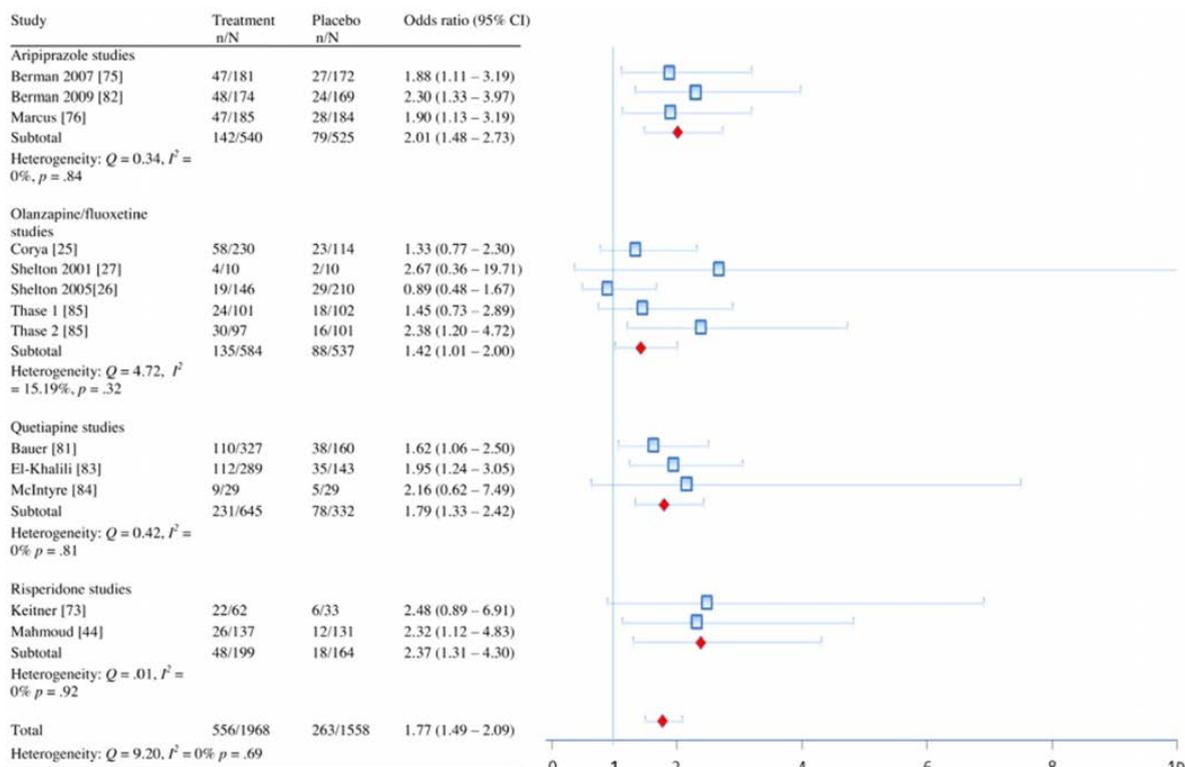


Fig. 1. Remission rates with atypical antipsychotics in major depressive disorder (adapted from Spielmans et al., 2013).

➤ **ECT**

L'efficacité de l'ECT dans la dépression résistante est prouvée dans la littérature (9)

Une revue métanalytique publiée en 2004 incluant 25 ERCP a objectivé que :

- **ECT > ECT simulé**
  - Placebo
  - Les antidépresseurs en général
  - ISRS
  - IMAO

➤ **RTMS**

Il existe peu d'études dans la littérature. Gaynes BN a effectué une revue de la littérature entre 1980 et 2013 avec étude méta-analytique (18 études) (10). Il a objectivé que la rTMS est supérieure à la rTMS simulée avec 5 fois plus de rémission, et 3 fois plus de réponse. Cependant il y'a des limitations méthodologiques, on considère que même avec l'utilisation de véritables sondes placebo, les hautes fréquences de la bobine active génèrent des vibrations, de la chaleur et peuvent provoquer des contractions des muscles du visage et de la mâchoire. Cette différence de sensations perçues empêche d'affirmer un strict maintien des conditions de l'aveugle dans les études en cross-over qu'il est donc préférable d'éviter.

**Niveaux de preuve (WFSBP)**

**Table 5.** Pharmacological augmentation strategies in major depressive disorder – selection of commonly used agents<sup>a</sup>.

Class	Individual agent	Dose range	Level of evidence <sup>b</sup>	
Lithium salts	Lithium carbonate	450–1200 mg/d <sup>c</sup>	A	
Antipsychotics <sup>d</sup>	Aripiprazole	5–10 d	A	
	Quetiapine	150–300 mg/d	A	
	Olanzapine	5–20 mg/d	B	
	Risperidone	1–3 mg/d	B	
	Brexpiprazole	1–3 mg/d	A	
	Cariprazine	1–4 mg/d	B	
	Thyroid hormones	Triiodothyronine (T3)	25–50 µg/d	B
Anticonvulsants	Levothyroxine (L-T4)	200–400 µg/d	C	
	Lamotrigine	50–300 mg/d	B	
	Carbamazepine	200–1200 mg/d, 20–40 µmol/l	C	
Dopamine agonists	Valproic acid	600 mg/d	C	
	Bromocriptine	7.5–52.5 mg/d	C	
	Pergolide	0.25–2.0 mg/d	C	
	Pramipexole	0.375–1.0 mg/d	C	
Psychostimulants	Methylphenidate	18–80 mg/d	C	
	Modafinil	100–400 mg/d	B	
Buspirone		10–60 mg/d	C	
Nutrition supplements				
	Omega-3-polyunsaturated fatty acids	Eicosapentaenoic acid	0.6–4 g/d	C
		Docosahexaenoic acid	2.4 g/d	C
S-adenosyl-methionine (SAMe)		1600 g/d	C	

<sup>a</sup>Displays only compounds not classified as antidepressants (see Table 1).

<sup>b</sup>Levels A–D, classification modified from WFSBP guidelines (Bauer et al. 2013) (A: good evidence from RCTs; B: moderate evidence from RCTs; C: low evidence from RCTs).

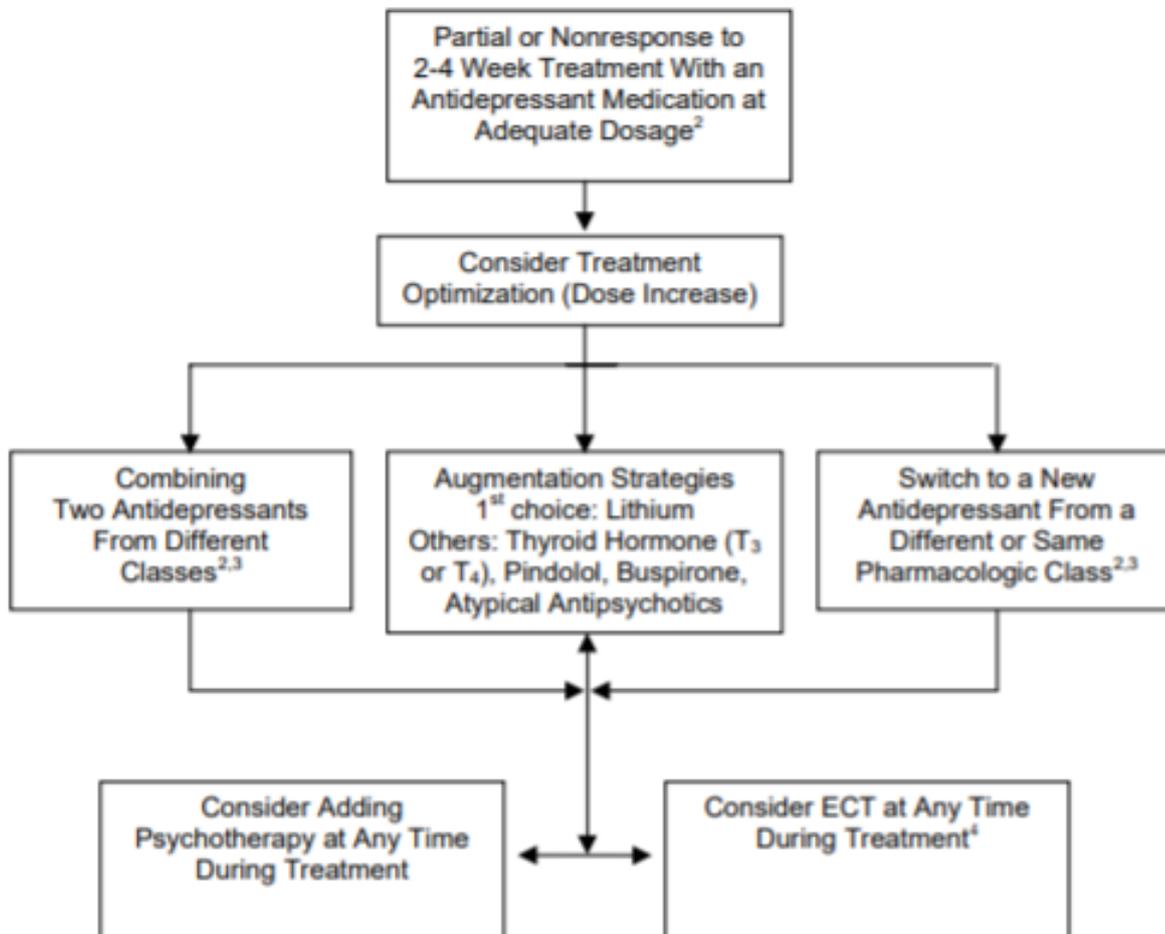
<sup>c</sup>Corresponds to a serum level of 0.6–0.8 mmol/l.

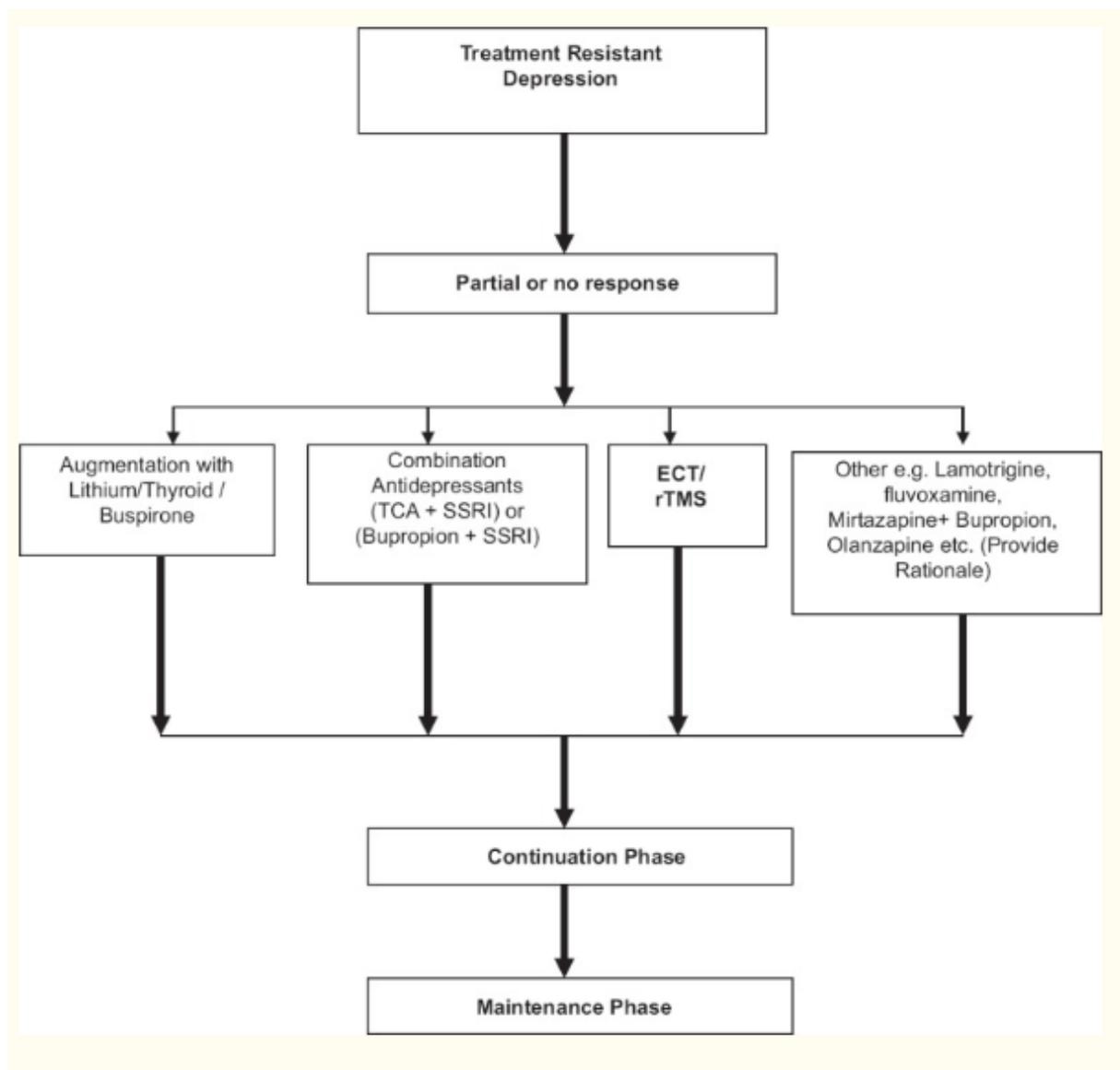
<sup>d</sup>Other atypical antipsychotics (e.g., ziprasidone, sertindole, amisupride and asenapine) have also been studied in this indication but to a lesser extent.

➤ **Mesures non Pharmacologiques +++**

- Prise en charge psycho-sociale
- Réhabilitation psycho-sociale
- Le soutien psychologique
- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)
- La TIP
- Les thérapies familiales

❖ ALGORITHMES





## **CONCLUSION**

La définition de la dépression résistante est toujours non consensuelle.

Il faut tout d'abord éliminer les facteurs de résistance.

Les stratégies thérapeutiques consistent essentiellement à l'association des antidépresseurs ou leur potentialisation par le Lithium et les APA et toujours associer des mesures non pharmacologiques.

La potentialisation par les thymorégulateurs anti-épileptiques manque encore de preuves et plus d'études sont à réaliser.

## **REFERENCES**

- (1) Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. RONALD C. KESSLER et al. Published online 2012 Aug 1. doi: [10.1002/mpr.1359](https://doi.org/10.1002/mpr.1359)
- (2) Bromet, E., et al. (2011) Cross-National Epidemiology of DSM-IV Major Depressive Episode. BMC Medicine, 9, 90. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- (3) La santé mentale au Maroc : enquête nationale sur la prévalence des troubles mentaux et des toxicomanies. D. Moussaoui. *Centre Psychiatrique Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc*. L'Encéphale (2007) Supplément 4, S125-S126
- (4) Treatment-resistant depression. Souery D et al. [J Clin Psychiatry](https://doi.org/10.1093/ajph/96/11/1961). 2006;67 Suppl 6:16-22.
- (5) Treatment-resistant depression By S. Kasper, S.A. Montgomery(eds). Published by Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2013 200 pp. Paperback £29.99. ISBN: 978-1-119-95290-9
- (6) Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. Antonio Tundo et al, [World J Psychiatry](https://doi.org/10.1007/s12265-015-9529-9). 2015 Sep 22; 5(3): 330–341.
- (7) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. Papakostas GI , Shelton RC , Smith J , Fava M . The Journal of Clinical Psychiatry [01 Jun 2007, 68(6):826-831]
- (8) Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. Spielmans GI1, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403. doi: 10.1371/journal.pmed.1001403. Epub 2013 Mar 12.
- (9) Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. Pagnin D1, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. *J ECT*. 2004 Mar;20(1):13-20.
- (10) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : a systematic review and meta-analysis. Gaynes BN, Loyd SW, Lux L et al. *J clin psychiatry*. 204 may ;75(5) : 477-89 ;quiz 489. Doi10.4088/JCP.13r08815.

# **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES** **DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE**

## I- INTRODUCTION :

- ✓ Les troubles bipolaires sont des troubles psychiatriques récidivants sévères qui, non traités, peuvent entraîner de graves préjudices sociaux, une invalidité et des changements neurotrophiques au niveau du cerveau.
- ✓ Les objectifs du traitement sont la rémission des symptômes durant les phases aiguës de la maladie, la prévention des récurrences, la réduction des taux de suicide et plus globalement l'amélioration du pronostic (la neuroprotection), ainsi que la qualité de vie.
- ✓ Depuis la mise en évidence de ses propriétés anti-maniaques et préventives des récurrences, **le lithium** a révolutionné la prise en charge du trouble bipolaire et conserve toujours sa place de chef de file parmi les thymorégulateurs. Les propriétés thymorégulatrices de **traitements antiépileptiques** comme le valproate sont également bien démontrées. Plus récemment, la lamotrigine et certains **antipsychotiques atypiques** ont montré leur efficacité dans les troubles bipolaires, en monothérapie ou plus souvent en polythérapie associée au lithium ou au valproate.

## II- Monothérapie ou bithérapie

- ✓ Bien que les monothérapies soient énumérées au-dessus des combinaisons thérapeutiques dans la hiérarchie, les thérapies combinées peuvent être indiquées comme traitement de choix :
  - Chez les patients ayant des **antécédents** de réponse partielle à la monothérapie
  - Chez ceux qui ont une manie à **caractéristiques psychotiques**
  - Quand une **réponse rapide** est souhaitable.

## III- Traitement du trouble bipolaire type I :

### A- Traitement aigu des épisodes maniaques

- ✓ Les recommandations actuelles de la Haute Autorité de santé (**HAS**) insistent sur la primauté d'une monothérapie, soit par le lithium (Li), soit par le valproate de sodium (VAL), soit par un antipsychotique atypique (APA) pour l'épisode maniaque.

- ✓ Selon les recommandations de la HAS, la place de l'association médicamenteuse est restreinte aux cas d'**épisodes maniaques sévères** ou **résistants** tandis que dans **les recommandations internationales**, certaines sociétés savantes considèrent l'association médicamenteuse d'emblée mais sans consensus quant aux indications et aux molécules à associer.
- ✓ La question de la place de l'association de molécules anti-maniaques fait donc encore débat. Les études disponibles insistent sur l'intérêt de l'association d'un APA avec du Li ou du VAL, sans en préciser la durée optimale et prendre ainsi en compte les effets secondaires dépressogènes possibles liés aux APA utilisés à long terme.

### **Recommandations de la HAS pour le traitement de l'épisode maniaque**

	HAS (2009)
Lithium	Première intention : monothérapie Seconde intention : en switch ou en association
Carbamazépine	Première intention : non recommandé Seconde intention : en switch ou en association
Valproate	Première intention : monothérapie Seconde intention : en switch ou en association
Valpromide	Première intention : non recommandé Seconde intention : en switch ou en association
Aripiprazole, olanzapine, rispéridone	Première intention : monothérapie Seconde intention : en switch ou en association
Asénapine, quétiapine	Données absentes
Oxcarbazépine, amisulpride, clozapine, fluphénazine, halopéridol, zucopenthixol	Première intention : non recommandé Seconde intention : en switch ou en association
Lamotrigine	Non recommandé

**Recommandations internationales issues des sociétés savantes pour le traitement curatif de l'épisode maniaque.**

Organisme (année)	Première intention	Seconde intention
BAP (2009) (British Association for Psychopharmacology)	Peu sévère : Lithium ou Carbamazépine Sévère ou mixte: Valproate ou antipsychotique (Aripiprazole, Halopéridol, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone)	<b>Association : APA + Liou</b> <b>APA + VAL</b> Clozapine ECT si résistance ou grossesse
CPR (2009) (Clinical Practice Recommendations)	Monothérapie : Li ou VAL ou APA (ARI, OLA, QUE, RIS) <b>Combinaison : Li ou VAL + APA de courte durée</b> Aussi recommandées : <b>Li + VAL, Li + CAR, Li ou VAL + OLA</b>	Adjonction RIS CLZ
WFSBP (2009) (World Federation of Societies of Biological Psychiatry).	Légère à modérée : monothérapie Euphorie : Li ou VAL Mixte : CAR ou VAL ou AP (ARI, ASE, HAL, OLA, QUE, RIS) <b>Sévère : association</b>	Switch puis <b>association Li et/ou VAL + APA</b> <b>Ou CLZ + ECT</b>
NICE (2014) (National Institute for Health and Care Excellence)	Monothérapie : HAL, OLA, QUE, RIS	<b>APA + Li ou APA + VAL</b> si inefficace

✓ Selon le CANMAT 2018:

- La monothérapie **et** la thérapie combinée sont énumérées séparément comme traitements de première ligne pour la manie aiguë. Néanmoins, Ceci ne signifie pas que tous médicaments devraient être essayés en monothérapie avant de passer à la thérapie combinée pour la manie aiguë. Cette décision est généralement basée sur la **rapidité de réponse nécessaire**(action plus rapide avec l'association), **l'histoire antérieure de réponse partielle ou non à la monothérapie, la gravité** de la manie, les préoccupations de **tolérabilité** avec la thérapie combinée, et la **volonté** du patient de prendre une thérapie combinée.
- Une fois qu'une décision est prise de traiter le patient avec la monothérapie ou la thérapie combinée, alors la hiérarchie liée à la monothérapie ou à la thérapie combinée pourrait être suivie. Avec une évaluation de l'efficacité et de la tolérabilité à la fin des deux premières semaines avec une éventuelle modification des options de traitement en conséquence.
- **Thérapie combinée de 1ère intention :**
  - La thérapie combinée avec les **antipsychotiques atypiques**; Quetiapine (niveau 1), Aripiprazole (niveau 2), Risperidone (niveau 1) **et lithium ou Divalproex** est recommandée comme options de traitement de première ligne avec une plus grande efficacité que la monothérapie avec du lithium ou divalproex seul, surtout chez ceux qui ont une plus grande sévérité des symptômes.
  - Bien qu'il y ait aussi des preuves de niveau 1 pour la monothérapie et la thérapie combinée de l'olanzapine sur les recommandations CANMAT 2013, elle est dégradée en deuxième ligne en raison des effets secondaires.
  - En général, la thérapie combinée est associée à plus d'effets indésirables que la monothérapie. Dans la mesure du possible, les options doivent être discutées avec les patients et leurs préférences doivent être prises en considération pour le choix du traitement.
  - Si les symptômes ne sont pas contrôlés par la monothérapie ou la thérapie combinée avec des agents de première ligne, le dosage doit être optimisé, les problèmes de non-adhérence doivent être identifiés et traités, et la recherche d'éventuelle utilisation de substances; avant d'ajouter ou switcher vers un autre agent.
  - Étant donné qu'il existe plusieurs agents de première ligne ayant des données d'efficacité

substantielles et une sécurité relative et une tolérabilité, l'utilisation d'agents de deuxième et de troisième ligne n'est recommandée qu'après des essais infructueux des stratégies de première ligne.

• **Thérapie combinée de 2<sup>ème</sup> intention :**

- Olanzapine plus le lithium ou divalproex (niveau 1).
- Bien qu'il soit largement utilisé dans la pratique clinique, la combinaison de lithium et de Divalproex est également recommandée comme choix de deuxième ligne, car la preuve étayant son efficacité est limitée aux essais non contrôlés (niveau 3).

**Recommandations concernant la monothérapie et la thérapie combinée de première et de deuxième ligne dans le traitement de l'épisode maniaque(1)**

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Maintenance					Acute		Maintenance		
	Acute mania	Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression	Acute depression	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	Risk of depressive switch
First-line treatments: Monotherapies										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>c</sup>	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
First-line treatments: Combination therapies										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	● <sup>c</sup>	+	++	+++ <sup>d</sup>	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d. <sup>b</sup>	●	+	+	+++ <sup>d</sup>	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++ <sup>d</sup>	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	+++ <sup>d</sup>	+	-
Second-line treatments: Combination therapies										
Olanzapine	●	●	●	●	● <sup>e</sup>	+	++	+++	++	-
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	+	+++ <sup>c</sup>	++	-
Olanzapine + Li/DVP	●	●	●	●	n.d.	+	++	+++ <sup>d</sup>	++	-
Lithium + DVP	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	++	++	-
Ziprasidone	●	●	●	n.d.	■	++	++	++	+	-
Haloperidol	●	n.d.	●	■	n.d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -Limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>a</sup>Although monotherapies are listed above combination therapies in the hierarchy, combination therapies may be indicated as the preferred choice in patients with previous history of partial response to monotherapy and in those with psychotic mania or in situations where rapid response is desirable.

<sup>b</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>c</sup>No controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.

<sup>d</sup>Did not separate from placebo on core symptoms of depression.

<sup>e</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of childbearing age.

- **3ème intention :**

- Les associations recommandées comme options de troisième ligne pour le traitement de la manie aiguë incluent la carbamazépine (niveau 3), l'halopéridol (niveau 2) plus le lithium ou le Divalproex.
- Les agents de troisième ligne ne doivent être utilisés que si un patient n'a pas répondu à des essais adéquats avec tous les agents de première et de deuxième ligne seuls et en combinaison.

## **B- Traitement aigu de la dépression bipolaire I**

- **En première intention:**

- La quéliapine (niveau 1), le lithium (niveau 2), la lamotrigine (niveau 2) sont recommandés comme traitement de première ligne dans la dépression bipolaire type 1.
- Il est recommandé que les agents énumérés en premier dans la hiérarchie soient utilisés en premier, dans l'ordre indiqué, à moins qu'il n'y ait des raisons spécifiques au patient de choisir un agent plus bas dans l'ordre. Par exemple, si le patient qui présente un épisode dépressif bipolaire aigu, ne suit aucun traitement, il devra commencer le traitement par la quéliapine en monothérapie s'il n'y a pas d'antécédent de non-réponse ou de tolérabilité à la quéliapine. Cependant, si le patient prenait du lithium, la lamotrigine ou la quéliapine en adjuvant ou un switch à la monothérapie par la quéliapine pourraient être plus appropriés dans cette situation, étant donné que les thérapies d'appoint à la lamotrigine ont démontré leur efficacité chez les non-répondeurs au lithium.
- Il est conseillé aux cliniciens d'administrer correctement ces médicaments pendant une période suffisante avant de conclure à un manque d'efficacité.
- Les essais cliniques ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les doses quotidiennes de quéliapine de 300 mg et 600 mg. Des doses plus faibles de quéliapine n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques pour la dépression bipolaire. Par conséquent, il est conseillé aux cliniciens d'envisager une dose cible de 300 mg / jour pour la quéliapine. Pour le lithium, il est recommandé de maintenir les taux sériques entre 0,8 et 1,2 meq / L, tandis que pour la lamotrigine, la cible devrait être au minimum de 200 mg / jour.
- L'amélioration précoce (après 2 semaines) s'est révélée être un prédicteur raisonnable de la

réponse globale, alors que l'absence d'amélioration précoce est un prédicteur de la non-réponse. La lamotrigine est une exception à cette règle, dans la mesure où une titration lente est nécessaire. En cas de non-réponse, la posologie doit être optimisée et les problèmes de non-observance identifiés et traités avant d'ajuster les stratégies de traitement.

- **En 2ème intention :**

- Chez les patients insuffisamment réactifs aux agents de première ligne, l'utilisation adjuvante d'un traitement antidépresseur (ISRS ou bupropion) **avec** du lithium / divalproex **ou** un antipsychotique atypique peut également être envisagée en tant que traitement complémentaire de deuxième intention.
- Les antidépresseurs devraient idéalement être évités, ou utilisés avec prudence si nécessaire, chez les patients ayant des antécédents de manie ou d'hypomanie induite par les antidépresseurs, de caractéristiques mixtes actuelles ou prédominantes ou de cycles rapides récents.
- Les patients devraient recevoir une information sur les symptômes avant-coureurs d'un changement d'humeur ou d'une accélération du cycle, et les antidépresseurs devraient être interrompus, le cas échéant.
- Les antidépresseurs en monothérapie ne doivent PAS être utilisés pour le traitement de la dépression bipolaire I.
- L'association olanzapine-fluoxétine (niveau 2) et le divalproex (niveau 2) sont efficaces et sont également recommandés en deuxième intention.
- Comme c'est le cas pour le traitement d'un épisode maniaque, plusieurs agents et combinaisons de première et de deuxième intention doivent être testés avant d'envisager l'instauration d'agents de troisième intention

**Recommandations de première et de deuxième ligne dans le traitement de la dépression bipolaire type I (1)**

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute depression	Maintenance			Acute mania	Acute Safety concerns	Tolerability concerns	Maintenance		Risk of manic/hypomanic switch
		Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania				Safety concerns	Tolerability concerns	
<b>First-line treatments</b>										
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Lurasidone + Li/DVP	●	● <sup>a</sup>	● <sup>b</sup>	● <sup>c</sup>	n.d.	+	++	++ <sup>d</sup>	++/+	-
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-	-
Lurasidone	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Lamotrigine (adj)	●	●	●	●	■	++	+	++	++	-
<b>Second-line treatments</b>										
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>d</sup>	+	-
SSRIs/bupropion (adj)	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+	+
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
Olanzapine-fluoxetine	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	++	+++	+	+

adj, adjunctive; DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium, SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.  
 ●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; ●, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.  
<sup>a</sup>Trend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.  
<sup>b</sup>Effective in those with an index episode of depression.  
<sup>c</sup>Negative data from the trial are probably due to methodological issues; rating based on expert opinion.  
<sup>d</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

● **Caractéristiques cliniques orientant les choix de traitement:**

Il existe peu de données sur les facteurs prédictifs de la réponse au traitement dans la dépression bipolaire. Cependant, les caractéristiques cliniques d'un épisode dépressif, notamment les spécificateurs du DSM-5, peuvent aider les cliniciens à choisir parmi les options de traitement recommandées.

○ **Besoin de réponse rapide :**

L'ECT est une option de deuxième ligne, mais elle peut être utilisée plus tôt lorsqu'une réponse rapide est impérative.

Des options de deuxième intention telles que l'association olanzapine-fluoxétine se sont également séparées du placebo dès la première semaine et peuvent également être envisagées lorsqu'une réponse rapide est souhaitable, mais ceci doit être mis en balance avec les effets secondaires potentiels.

L'administration de lamotrigine nécessite un titrage plus lent en raison du risque d'éruptions cutanées, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Elle n'est donc pas idéale pour les patients nécessitant une réponse rapide.

◦ **Réponse antérieure au traitement :**

L'utilisation d'un antidépresseur en adjuvant peut être appropriée chez les patients qui avaient une réponse antidépressive antérieure.

◦ **Détresse anxieuse**

Les symptômes d'anxiété sont souvent ressentis au cours d'un épisode dépressif et peuvent être responsables de la persistance des symptômes dépressifs et d'une augmentation des idées suicidaires. Les ECR ont montré que la quétiapine est plus efficace que le placebo pour le soulagement des symptômes d'anxiété se produisant parallèlement à la dépression bipolaire. L'association olanzapine-fluoxétine s'est également révélée efficace.

◦ **Caractéristiques mixtes :**

Les épisodes avec caractéristiques mixtes, sont particulièrement difficiles à traiter, ils sont associés à un risque suicidaire accru et un taux élevé d'usage de substance.

Le traitement des épisodes mixtes n'a jusqu'à présent pas été suffisamment examiné dans les études.

Certains antipsychotiques atypiques se sont montrés efficaces dans le traitement des épisodes avec caractéristiques mixtes notamment l'olanzapine, l'aripiprazole, l'asénapine et la lurasidone mais également l'association olanzapine-fluoxétine dans le cas de la dépression bipolaire avec caractéristiques mixtes.

Le lithium s'est montré moins efficace que le valproate, la carbamazépine, l'olanzapine et la rispéridone.

Les antidépresseurs devraient être évités chez les patients présentant des épisodes à caractéristiques mixtes.

◦ **Cycle rapide :**

Le lithium, le divalproex, l'olanzapine et la quétiapine semblent tous avoir une efficacité de maintenance comparable chez ces patients.

En revanche, la lamotrigine ne s'est pas séparée du placebo dans le traitement d'entretien chez les patients présentant un trouble bipolaire type I à cycle rapide.

Les antidépresseurs ne sont pas recommandés car ils ont démontré leur capacité à déstabiliser les patients, même en cas d'utilisation simultanée de thymorégulateurs.

### **C- Traitement d'entretien du trouble bipolaire I:**

- **En première intention :**
  - En monothérapie : lithium, divalproex, lamotrigine, quétiapine (tous niveau 1), aripiprazole (niveau 2)
  - Les thérapies combinées incluses en première ligne comprennent l'association quétiapine avec du lithium / divalproex (niveau 1), qui a démontré son efficacité dans la prévention de tout épisode maniaque ou dépressif de l'humeur. L'aripiprazole plus le lithium / divalproex (niveau 2) devrait également être considéré comme une option de première intention.
  
- **En deuxième intention:**
  - Olanzapine en monothérapie (niveau 1) comme traitement préventif des épisodes maniaques ou dépressifs, en 2<sup>ème</sup> intention vu ses effets secondaires surtout métaboliques.
  - Risperidone en monothérapie (niveau 1) ou en adjuvant (niveau 2) comme traitement préventif des épisodes maniaques mais pas dépressifs en monothérapie.
  
  - Carbamazépine (niveau 2) pour la prévention des épisodes maniaques et dépressifs.

## Recommandations du traitement de maintien de première et de deuxième ligne du trouble bipolaire type I (1)

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection			
	Maintenance			Acute		Acute		Maintenance	
	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Depression	Mania	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns
<b>First-line treatments</b>									
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>c</sup>	+
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-
Asenapine	●	●	●	n.d.	●	-	+	-	+
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ <sup>c</sup>	++
Aripiprazole + Li/DVP	●	n.d. <sup>2</sup>	●	●	●	+	+	++ <sup>c</sup>	++
Aripiprazole	●	n.d. <sup>2</sup>	●	■	●	-	+	-	+
Aripiprazole OM	●	n.d. <sup>2</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+
<b>Second-line treatments</b>									
Olanzapine	●	●	●	● <sup>b</sup>	●	+	++	+++	++
Risperidone LAI	●	n.d. <sup>2</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++
Risperidone LAI (adj)	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	+++	++
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	++	+ <sup>c</sup>	++
Paliperidone (>6 mg)	●	n.d. <sup>2</sup>	●	n.d.	●	-	+	+	++
Lurasidone + Li/DVP	● <sup>d</sup>	● <sup>e</sup>	●	●	n.d.	+	++	++ <sup>c</sup>	++/-
Ziprasidone + Li/DVP	●	n.d. <sup>2</sup>	●	■	■	++	++	++ <sup>c</sup>	+

DVP, divalproex; LAI, long-acting injectable; Li, lithium, OM, once monthly.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; - limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>2</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>b</sup>Did not separate on core symptoms of depression.

<sup>c</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

<sup>d</sup>Trend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

<sup>e</sup>Effective in those with an index episode of depression.

### ● Agents de troisième ligne:

- Il existe une tendance à la supériorité de l'aripiprazole en association avec la lamotrigine (niveau 2) par rapport à la lamotrigine en monothérapie dans la prévention de la manie; ainsi, cette association peut fournir une prophylaxie supplémentaire aux patients sous monothérapie par lamotrigine pour prévenir les rechutes maniaques.
- La clozapine (niveau 4) et la gabapentine (niveau 4) peuvent également être des traitements adjuvants utiles pour ceux qui ne répondent pas complètement aux traitements de première ou de deuxième intention.
- L'association olanzapine / fluoxétine semble maintenir la stabilité de l'humeur sur une période de 6 mois chez les patients atteints de dépression bipolaire qui répondent intensément à cette association (niveau 2).

#### **IV- Traitement du trouble bipolaire II**

##### **A- Prise en charge de l'hypomanie :**

- Nous constatons que, de nombreux médicaments standard contre la manie, notamment le lithium et les antipsychotiques atypiques, n'ont pas été étudiés dans l'hypomanie.
- Des ECR ont été réalisés sur le divalproex (niveau 4), et la quétiapine (niveau 4); et une étude ouverte sur la rispéridone (niveau 4) dans l'hypomanie aiguë.
- Le petit nombre de patients et les échantillons mélangés signifient que même les essais contrôlés par placebo ne remplissaient que les critères de preuves de niveau 4.
- Ces limitations méthodologiques, associées au manque de preuves des essais cliniques pour de nombreux médicaments, rendent difficile la formulation de suggestions spécifiques pour le traitement de l'hypomanie.
- L'expérience clinique suggère que tous les médicaments anti-maniaques sont également efficaces dans l'hypomanie. Ainsi, lorsque l'hypomanie est fréquente, grave ou si elle engendre un handicap suffisant pour nécessiter un traitement, les cliniciens doivent envisager des stabilisateurs de l'humeur tels que le lithium ou le divalproex et / ou les antipsychotiques atypiques.

##### **B- Prise en charge de la dépression bipolaire II :**

- **En première intention :**
  - La quétiapine est le seul traitement de première intention recommandé pour la dépression bipolaire type II que ça soit en monothérapie (niveau 1) ou en association (niveau 4).
- **En deuxième intention :**
  - Les traitements de deuxième ligne comprennent le lithium, de préférence à un niveau sanguin de 0,8-1,2 mEq / L (niveau 2).
  - La lamotrigine (niveau 2) est également recommandée en tant qu'agent de deuxième intention en dépit de preuves contradictoires.
  - L'ECT (niveau 3) peut également être considérée en deuxième intention et constitue une bonne option, en particulier pour les traitements de patients réfractaires et ceux qui ont besoin d'une réponse rapide.

- **En troisième intention :**

- Les options de troisième ligne incluent la monothérapie au divalproex (niveau 4), la fluoxétine (niveau 3), l'agomélatine (niveau 4), et le bupropion (niveau 4) tous en adjuvant.
- La kétamine par voie intraveineuse (niveau 3) a une efficacité rapide et peut être envisagée chez les patients réfractaires aux traitements de première et de deuxième intention, ainsi que chez ceux ayant besoin d'une réponse rapide.

**C- Traitement d'entretien du trouble bipolaire II:**

- en première intention : la quétiapine (niveau 1), lithium et lamotrigine (niveau 2)
- en deuxième intention : la carbamazépine et le divalproex (niveau 3)

## **CONCLUSION**

- Le traitement du trouble bipolaire est primordial tant l'importance de ce trouble est grande en termes de morbi-mortalité.
- Depuis la mise en évidence de ses propriétés antimaniaques et préventives des récurrences, **le lithium** a révolutionné la prise en charge du trouble bipolaire et conserve toujours sa place de chef de file parmi les thymorégulateurs.
- Les propriétés thymorégulatrices de **traitements antiépileptiques** comme le valproate sont également bien démontrées.
- Plus récemment, la lamotrigine et certains **antipsychotiques atypiques** ont montré leur efficacité dans les troubles bipolaires, en monothérapie ou plus souvent en polythérapie associée au lithium ou au valproate.

## **REFERENCES**

1. Lakshmi N Yatham<sup>1</sup> | Sidney H Kennedy. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder
2. Parker, G. B., Graham, R. K., & Tavella, G. (2017). Is there consensus across international evidence-based guidelines for the management of bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(6), 515–526
3. NICE : recommandation du NICE 2014 dans le traitement du trouble bipolaire
4. HAS : recommandations de la HAS 2009 dans le traitement du trouble bipolaire
5. BAP : recommandations de la british association of psychopharmacology dans le traitement du trouble bipolaire 2009 et 2016
6. WFSBP : recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry dans le traitement du trouble bipolaire 2009, 2010, 2013, 2017
7. CPR (Clinical Practice Recommendations) : recommandations cliniques pratiques dans le traitement du trouble bipolaire, (2009)
8. Aubry JM, Ferrero F, Schaad N (eds). *Psychopharmacologie des troubles bipolaires*. Chêne-Bourg : Médecine et Hygiène, 2013.
9. Pr JEAN-MICHEL AUBRYa , Caractéristiques et traitements de la dépression bipolaire, *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 242

# **RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES** **DANS LA SCHIZOPHRENIE**

## **I. INTRODUCTION :**

Le traitement de la schizophrénie a donc une triple dimension. Il ne peut se concevoir sans l'utilisation des neuroleptiques. À ces médicaments, la prise en charge associe généralement une psychothérapie (spécifique ou non) et un ensemble de mesures destinées à favoriser une réadaptation sociale et professionnelle. Il faut y ajouter la prise en compte d'éventuelles comorbidités somatiques et psychiatriques (traitement des addictions, par exemple). Dans une majorité de cas, le début de la maladie est insidieux, ce qui rend le diagnostic complexe et interroge la pertinence d'un traitement précoce.

## **II. GUIDELINES UTILISES :**

Nous abordons les recommandations thérapeutiques canadiennes dans la schizophrénie de 2005 et 2017 en plus des guidelines figurant dans le tableau suivant :

Guideline Developer	Guideline Title	Year Published
National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	NICE National Clinical Guideline Number 178. Psychosis and Schizophrenia in Adults. Treatment and Management <sup>3</sup>	2014
National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	NICE National Clinical Guideline Number 155. Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People. Recognition and Management <sup>4</sup>	2013
National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence	NICE National Clinical Guideline Number 120. Psychosis with Coexisting Substance Misuse. Assessment and Management in Adults and Young People <sup>5</sup>	2011
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN 131. Management of Schizophrenia <sup>6</sup>	2013
European Psychiatric Association	European Psychiatric Association Guidance on the Early Intervention in Clinical High Risk States of Psychoses <sup>7</sup>	2015
American Psychiatric Association	American Psychiatric Association Practice Guidelines for Psychiatric Assessment of Adults <sup>8</sup>	2016

### **A- Premier épisode de la schizophrénie :**

#### **Recommandation 1:**Utilisation d'antipsychotiques.

Un traitement antipsychotique devrait être recommandé chez les patients présentant un premier épisode psychotique [3-5].

Les termes «premier épisode psychotique» et «premier épisode de la schizophrénie» sont souvent utilisés de manière interchangeable car, au début du traitement, un diagnostic spécifique peut rester flou. Un diagnostic de schizophrénie nécessite des signes continus sur une période d'au moins 6 mois [9].

Les raisons éthiques découragent la réalisation d'essais contrôlés par placebo dans cette population, mais l'efficacité antipsychotique a été établie par des études évaluant les taux de rechute en cas d'arrêt du traitement antipsychotique lors d'un premier épisode [10, 11].

**Recommandation 2:** Choix de l'antipsychotique.

Le patient et le médecin doivent choisir ensemble le traitement antipsychotique, en tenant compte des opinions du soignant, qui doit fournir des informations et discuter les avantages et les effets secondaires de chaque médicament [3-5].

L'incohérence des résultats disponibles plaide contre la supériorité d'un antipsychotique par rapport à un autre ou d'une classe d'antipsychotique (antipsychotiques atypiques [APA] versus antipsychotiques de première génération [APG]) dans le traitement du premier épisode.

Dans les méta-analyses spécifiques au premier épisode psychotique, une première méta-analyse n'a signalé aucune différence entre les classes d'antipsychotiques en termes d'efficacité ou de taux d'arrêt du traitement, mais des différences manifestes concernant les effets secondaires. [12]

Une méta-analyse plus récente comparant l'efficacité et la tolérabilité des APA versus APG dans le traitement du PEP, a révélé que l'olanzapine, l'amisulpride et, dans une moindre mesure, la rispéridone et la quétiapine ont montré une meilleure observance thérapeutique et moins d'effets extrapyramidaux que les APG. Cependant, l'augmentation de poids avec l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine et le syndrome métabolique avec l'olanzapine étaient plus importants. L'efficacité était similaire entre les APA et les APG. [13]

La prise de décision est donc systématiquement guidée par le profil des effets indésirables, qui diffère d'une classe de médicament à l'autre. Les effets secondaires, notamment moteurs et métaboliques, peuvent être plus prononcés chez les patients présentant un premier épisode psychotique [2], et les ECR montrent que les taux de réponse sont plus élevés chez ces patients [14].

Outre les effets secondaires, la prise de décision doit prendre en compte d'autres paramètres comme la posologie, la durée, et les options envisageables face à une réponse sous-optimale.

**Recommandation 3:** Traitement antipsychotique aigu.

Après l'initiation d'un traitement antipsychotique aux patients lors du premier épisode psychotique, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 2 semaines, sauf en cas de problème important de tolérance. L'évaluation de la dose et de la réponse doit être surveillée au début de la prescription.

Lorsque la réponse aux médicaments est faible, il faut évaluer l'observance thérapeutique et la consommation de substances avant de pouvoir définitivement déterminer l'absence de réponse. S'il n'y a pas de réponse au médicament après 4 semaines, malgré l'optimisation de la dose, un changement d'antipsychotique doit être envisagé. En cas de réponse partielle, celle-ci doit être réévaluée après 8 semaines, sauf en cas d'événement indésirable significatif [6].

L'objectif du traitement aigu est un essai clinique adéquat en termes de dose et de durée. Les preuves suggèrent qu'un essai adéquat devrait durer entre 4 et 6 semaines [15]. Cela dit, le traitement doit être individualisé pour tenir compte de la tolérance et de la trajectoire de réponse, les deux pouvant varier d'un individu à l'autre. De plus, il est important de prendre en compte les facteurs non pharmacologiques qui peuvent compromettre la réponse, en particulier la non-observance des antipsychotiques et / ou la toxicomanie. Les preuves montrent que la capacité des cliniciens à identifier avec précision les non-adhérents au traitement est limitée et devrait être complétée par d'autres stratégies telles que la psychoéducation du patient et de sa famille, privilégier la mono ou la double prise, l'utilisation des piluliers, et le dosage plasmatique des médicaments. Concernant les neuroleptiques à action prolongée (NAP), leur utilisation au cours du premier épisode psychotique a été préconisée chez les patients non adhérents au traitement [16].

**Recommandation 4:** Dose antipsychotique et durée de l'essai.

Cibler la dose minimale efficace de l'antipsychotique en commençant par la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique de la molécule et augmenter progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité jusqu'à atteindre la dose minimale efficace [6].

La manière dont les antipsychotiques sont administrés dans les cas de psychose aiguë a évolué. Historiquement, la pratique impliquait systématiquement des doses élevées dès le début du traitement, avec une réduction possible pendant la phase d'entretien du traitement. L'approche actuelle privilégie de cibler la dose minimale efficace.

Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, une grande partie de l'effet antipsychotique est évidente au cours des premières semaines de traitement.

Les individus peuvent ne pas s'améliorer en raison de différents facteurs, notamment une dose ou une durée d'essai inadéquates, la non-observance thérapeutique, un trouble addictif associé, des facteurs qu'il faut éliminer avant de parler de résistance ou de penser à la clozapine [2].

**Recommandation 5:** Continuation de l'antipsychotique ou durée de la phase d'entretien

Après la résolution des symptômes positifs du premier épisode psychotique, la durée du traitement d'entretien est d'au moins 18 mois [6].

La question de combien de temps un patient doit continuer le traitement une fois que les symptômes ont disparu suite à un premier épisode de psychose apparaît régulièrement dans la pratique clinique. Ce n'est pas surprenant, car c'est généralement une population jeune, et l'idée de devoir poursuivre le traitement en l'absence de symptômes, et en présence d'éventuels effets secondaires, est difficile à accepter.

Des études longitudinales plus anciennes suggèrent qu'entre 1% et 20% des patients ne vont faire qu'un seul épisode psychotique au cours de leur vie; cependant, il n'y a pas de marqueurs cliniques ou biologiques permettant de guider cette prise de décision. Les preuves actuelles indiquent que les taux de rechute sont élevés en cas d'arrêt du traitement antipsychotique; de plus, atteindre la rémission et / ou la stabilisation pendant une période de temps du traitement d'entretien ne permet pas non plus d'éliminer le risque de rechute [10, 11, 17]. Lors d'un suivi de cinq ans de patients ayant présenté un premier épisode psychotique et ayant répondu au traitement, le risque cumulé d'une première rechute était de 82% et le risque d'une première ou d'une deuxième rechute était 5 fois plus élevé chez ceux qui ne prennent pas de médicaments lors de la phase d'entretien par rapport à ceux qui l'ont été [11].

## **B- Traitement de rechute:**

**Recommandation :** Après une augmentation ou une modification du traitement antipsychotique en réponse à une exacerbation aiguë de la schizophrénie, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 semaines, sauf en cas de problème important de tolérance. Si une réponse partielle est observée après ces 4 semaines, le médicament doit être réévalué après 8 semaines, sauf en cas d'effet indésirable significatif [6].

L'évolution de la schizophrénie est souvent caractérisée par des symptômes qui croissent et décroissent; l'utilisation continue d'antipsychotiques semble diminuer, mais pas éliminer, ce risque [18, 19]. Bien que les exacerbations puissent être autonomes, il existe des cas où une intervention est nécessaire, de manière systématique sous la forme d'ajustements de la posologie de l'antipsychotique ou du passage à un autre antipsychotique. Une aggravation des symptômes peut être liée à des problèmes tels que la non-observance thérapeutique et / ou l'usage de substance ; dans le cadre d'une prise en charge à long terme, il est important de les résoudre. Les exacerbations dans ce genre de circonstances ne constituent pas un échec du traitement antipsychotique, et les décisions relatives à la substitution d'antipsychotiques ou à l'utilisation de doses plus élevées à long terme doivent tenir compte de ces informations. Le recours à un NAP peut représenter la meilleure stratégie chez un patient chez qui la non-adhérence au traitement joue un rôle évident dans les exacerbations aiguës.

Cependant, il est également reconnu qu'une rechute peut survenir en l'absence de tels facteurs, dans ce cas il faut soit augmenter la dose de l'antipsychotique ou changer l'antipsychotique. Après échec de 2 traitements antipsychotiques bien conduit (posologie et durée) le diagnostic de schizophrénie résistante au traitement est établi et la clozapine est alors le traitement de choix [2].

## **C- Prévention de la rechute et traitement de maintien :**

**Recommandation 1 :** la dose de l'antipsychotique

Après un épisode aigu de schizophrénie, les patients doivent suivre un traitement d'entretien à une dose régulière faible à modérée, par exemple 300 à 400 mg de chlorpromazine ou équivalent, 4 à 6 mg de rispéridone ou d'autres équivalents [6].

À la fin des années 80 et au début des années 90, les investigations ont commencé à remettre en question les fortes doses d'antipsychotiques utilisées dans le traitement de la phase aiguë et le traitement d'entretien.

Les habitudes de pratique ont évolué, les cliniciens utilisent actuellement des doses plus faibles avec une augmentation progressive des doses; par conséquent, la dose antipsychotique optimale identifiée pour un individu pourrait constituer la dose d'entretien. Cela dit, les travaux se poursuivent dans le but de mieux définir le dosage d'entretien optimal. À ce jour, la seule stratégie empirique permettant d'établir des équivalents de dose est l'occupation des récepteurs de la dopamine D2, mesurée par neuro-imagerie in vivo. Toutefois, ces données ne sont pas disponibles pour tous les antipsychotiques. La posologie peut également être affectée par des facteurs tels que le stade de la maladie (premier épisode, rechute...) ainsi que de l'âge (âge avancé) [2].

### **Recommandations de la WFBPS concernant la dose de l'antipsychotique [1]**

Antipsychotic	Starting dose (mg/day)	DI <sup>1</sup>	Target dose first-episode (mg/day)	Target dose multi-episode (mg/day)	Maximal dosage (mg/day) <sup>2</sup>
<b>SGA</b>					
Amisulpride	200	(1)-2	100-300	400-800	1200
Asenapine <sup>3</sup>	5	1	5-10	5-20	20
Aripiprazole	5-15	1	15-(30)	15-30	30
Clozapine <sup>4</sup>	25	2-(4)	100-250	300-800	900
Iloperidone <sup>3</sup>	1-2	2	4-16	4-24	32
Lurasidone <sup>3</sup>	20-40	1	40-80	40-120	120
Olanzapine	5-10	1	5-15	5-20	20
Paliperidone <sup>3</sup>	3-6	1	3-9	3-12	12
Quetiapine IR/XR	50	2/1	300-600	400-750	750
Sertindole	4	1	12-20	12-24	24
Risperidone	1-2	1-2	1-4	3-10	16
Ziprasidone	40	2	40-80	80-160	160
Zotepine	25-50	2-(4)	50-150	100-250	450
<b>FGA</b>					
Chlorpromazine	50-150	2-4	300-500	300-1000	1000
Fluphenazine	0.4-10	2-3	2.4-10	10-20	20-(40)
Flupenthixol	2-10	1-3	2-10	10-20	60
Haloperidol	1-10	(1)-2	1-4	3-15	100
Perazine	50-150	1-2	100-300	200-600	1000
Perphenazine	4-24	1-3	6-36	12-42	56
Pimozide	1-4	2	1-4	2-12	16
Zuclopenthixol	2-50	1-3	2-10	25-50	75

### **Recommandation 2:** Durée du traitement.

Une fois les symptômes positifs d'un épisode aigu de schizophrénie sont résolus, les patients doivent se voir proposer un traitement d'entretien pendant 2 ans, voire jusqu'à 5 ans ou plus. [6]

Trois méta-analyses récentes ont confirmé les avantages du traitement antipsychotique dans la prévention des rechutes [18, 19, 20]. Ceci était également associé à des taux d'hospitalisation plus faibles, concernant l'amélioration de la qualité de vie, les preuves étaient limitées [18, 19]. Cependant, le bénéfice des APA par rapport aux APG était soit non identifié, soit, au mieux, modeste [19, 20]. Comme on pouvait s'y attendre, les patients sous traitement actif ont signalé une incidence plus élevée d'effets indésirables liés aux antipsychotiques (gain de poids, mouvements involontaires...). Ces méta-analyses ont montré également que plusieurs années de stabilisation ne conféraient pas l'immunité contre les rechutes.

**Recommandation 3:** Administration de l'antipsychotique.

Les patients devraient être impliqués dans le choix de la voie d'administration de l'antipsychotique (voie orale ou NAP) [6].

Historiquement, les NAP étaient réservés aux patients mal ou non observant au traitement oral, c'est pour cela d'ailleurs qu'ils ont été développés. Actuellement, on pense qu'ils devraient être proposés comme option thérapeutique à tout patient recevant un traitement antipsychotique [16].

Il existe des preuves que les NAP sont maintenant utilisés plus tôt au cours du traitement, et une revue récente incluant 3 ECR, a soutenu leur supériorité par rapport au traitement par voie orale dans la réduction du taux de rechute au cours de la schizophrénie débutante [21]. Un ECR plus récent dans le premier épisode de la schizophrénie a montré un meilleur contrôle des symptômes et une réduction de 6 fois le nombre de rechutes à un an avec les NAP [22]. Une vaste étude portant sur plus de 2 500 patients hospitalisés pour la première fois atteints de schizophrénie qui s'est étalée sur une période de 7 ans a montré que le risque de ré hospitalisation chez les patients sous NAP était environ un tiers de celui des patients sous traitement oral et seule une minorité de patients ont adhéré à leur antipsychotique oral au cours des 60 premiers jours de traitement [23]. En revanche, il y a eu d'autres méta-analyses [24-26] ainsi que des essais randomisés [27,28] qui ont contesté le bénéfice des NAP.

Enfin, bien que la préférence du patient soit considérée comme importante, il se peut que certaines circonstances l'interdisent ou ne le permettent pas.

**D- Agressivité et hostilité au cours de la schizophrénie et de la SRT**

Le choix des médicaments pour le traitement de l'irritabilité, de l'hostilité et de l'agressivité doit être fondé sur les préférences du patient, son expérience antérieure avec les antipsychotiques, le profil des effets indésirables et les antécédents médicaux concomitants.

Pour les SRT qui s'accompagnent d'agressivité et d'hostilité, un essai avec la clozapine est indiqué [6].

Pour les schizophrénies qui s'accompagnent d'agressivité, de nombreux traitements ont été étudiés, notamment l'halopéridol, la rispéridone et les benzodiazépines, mais la clozapine reste le traitement de choix.

Une revue systématique récemment publiée, comprenant 4 ECR qui comparent la clozapine à d'autres antipsychotiques montre que la clozapine est cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité par rapport aux autres antipsychotiques, plus particulièrement dans la SRT [29].

**CONCLUSION :**

De nombreuses recommandations fondées sur des preuves peuvent aider à orienter la prise de décision relative au traitement pharmacologique de la schizophrénie chez l'adulte. Cependant, il existe des aspects du traitement pour lesquels les preuves manquent toujours.

**REFERENCES :**

1. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1:Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance
2. Addington, D., Anderson, E., Kelly, M., Lesage, A., & Summerville, C. (2017). Canadian Practice Guidelines for Comprehensive Community Treatment for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 662–672.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London (UK): NICE; 2014.
4. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in children and young people. Recognition and management. National Clinical Guideline Number 155. 2013.
5. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis with coexisting substance misuse. Assessment and management in adults and young people. NICE Clinical Guideline 120. 2011. Available from: <http://www.guidance.nice.org.uk/org.uk/cg120>
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh (UK): SIGN; 2013.
7. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30(3):388-404.
8. APA Work Group on Psychiatric Evaluation. The American Psychiatric Association practice guidelines for the psychiatric evaluation of adults. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2016.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V). Washington (DC): American Psychiatric Publishing; 2013.
10. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11): 1835-1842.
11. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(3):241-247.
12. Crossley NA, Constante M, McGuire P, et al. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6): 434-439.

13. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6): 1205-1218.
14. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):129-139.
15. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25(5):567-620.
16. Malla A, Tibbo P, Chue P, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry*. 2013;58(5 Suppl 1):30S-35S.
17. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W, et al. Predictors for symptom re-exacerbation after targeted stepwise drug discontinuation in first-episode schizophrenia: results of the first-episode study within the German research network on schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;170(1):168-176.
18. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD008016.
19. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831): 2063-2071.
20. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):53-66
21. Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(7):624-630.
22. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8): 822-829.
23. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):603-609.
24. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(2):57-66.

25. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):568-575.
26. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):192-213.
27. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, et al. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: thePROACTIVE study. *Schizophr Bull Mar*. 2015;41(2):449-459.
28. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*. 2011;364(9):842-851.
29. Frogley C, Taylor D, Dickens G, et al. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(9):1351-1371.

# **RECOMMANDATIONSTHÉRAPEUTIQUES** **DANS LASCHIZOPHRÉNIE RÉSISTANTE**

## I- Définitions :

- Kane et al. ont été les premiers à proposer une définition précise de la résistance aux traitements:
  - **Echec d'au moins trois neuroleptiques classiques** (NL) (appartenant à au moins deux classes chimiques différentes), instaurés pendant au moins **six semaines** chacun durant les cinq dernières années, et administrés à des **doses** journalières au moins **équivalentes à 1000mg de chlorpromazine**. (1)
- A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition uniforme ou consensuelle de la schizophrénie résistante.
- Une méta-analyse menée en 2011 par Suzuki et ses collaborateurs, ont procédé à une évaluation des critères de résistance appliqués à différentes études réalisées entre les années 1988 et 2011.

Les critères utilisés ont permis de définir la schizophrénie résistante de la manière suivante :

- L'utilisation de 3 antipsychotiques à des posologies quotidiennes équivalentes à 400- 800 mg de chlorpromazine.
- La durée d'instauration des traitements varie entre 4 et 6 semaines.
- La diminution d'au moins 20 % de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
- Un score inférieur ou égal à 35 à l'échelle BPRS ou un score inférieur ou égal à 3 à l'échelle CGI. (2)

Récemment, les recommandations internationales intègrent obligatoirement, dans leurs définitions:

- **L'échec** d'au moins **deux essais d'antipsychotiques différents**, à dose suffisante avant de parler de résistance.
- **La durée** minimum de ces essais thérapeutiques varie **entre 2 et 8 semaines**.

Ces directives précisent, en l'occurrence, que parmi les antipsychotiques testés, au moins un doit être de seconde génération.

Ce tableau récapitule les différentes recommandations qui définissent la schizophrénie résistante.

Les recommandations par année	Nombre d'antipsychotique à essayer	Durée du traitement	Antipsychotiques atypiques ?
APA (2004)	2	6 semaines	Non préconisé
TMAP (2007)	2	Non définie	Oui, en première ligne
HAS (2007)	2	Non définie	Oui
PORT (2010)	2	8 semaines	Non préconisé
WFSBP (2012)	2	2 à 8 semaines	Oui

## **II- Prévalence :**

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que de 20 à 30% des patients souffrant de schizophrénie sont résistants au traitement (Conley et al, 2001). Cependant dans la littérature, on retrouve d'importants écarts pour la prévalence de la schizophrénie résistante.

Cela s'explique par la grande variation des critères d'inclusions et des critères de résistance au traitement utilisés dans les études.

L'utilisation de critères plus larges pour définir un manque de réponse, incluant le niveau de fonctionnement, conduit à des prévalences de 55 à 65%. Des chiffres qui seraient probablement encore plus élevés si les déficits cognitifs et la qualité de vie entraient en considération. (3)

## **III- Les facteurs de la pseudo-résistance**

Avant de confirmer la résistance à un traitement antipsychotique, la pseudo-résistance à ce traitement doit être exclue.

### ➤ **Diagnostic**

- Le diagnostic de schizophrénie doit être réévalué.

- Les troubles de la personnalité sévères ainsi que les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, dans leurs phases aiguës, sont parfois difficile à distinguer de la schizophrénie.

➤ **Comorbidités**

- Les troubles de l'humeur,
- Les troubles anxieux,
- Les pathologies addictives.

➤ **Observance**

- La mauvaise observance.
- Il a été considéré que plus de la moitié des patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo-affectif ne prennent pas correctement le traitement prescrit.

➤ **Effets secondaires indésirables**

Les effets secondaires des antipsychotiques peuvent masquer la réponse au traitement. Par exemple un syndrome extrapyramidal peut se confondre avec des symptômes négatifs ou encore une akathisie peut être interprétée comme une agitation

➤ **Posologie**

Dans l'étude qui a permis la réintroduction de la clozapine, les auteurs utilisaient pour les critères de schizophrénie résistante une posologie minimum **de 1000 mg/jour** d'équivalent de chlorpromazine. (1)

**Actuellement** la plupart des auteurs estiment que des doses comprises **entre 400 et 600 mg/jour** d'équivalent de chlorpromazine sont suffisantes.

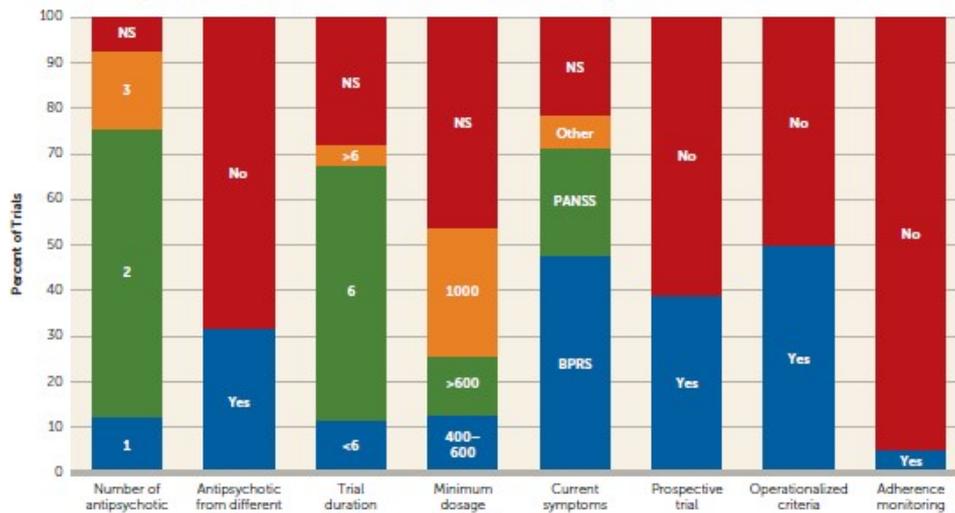
➤ **Concentration plasmatique**

Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant une relation claire entre la concentration de médicament dans le sang et la réponse clinique au traitement antipsychotique.

Des anomalies de métabolisation.

Les interactions médicamenteuses.

FIGURE 1. Summary of Criteria Used in Clinical Trials of Treatment-Resistant Schizophrenia<sup>a</sup>



<sup>a</sup> CPZ=chlorpromazine equivalents; BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale; NS=not specified; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale. See Table S1 in the online data supplement for further details of the studies.

➤ **Durée de traitement**

Les recommandations internationales établissent un minimum de 2 à 8 semaines.

Certains auteurs ont réalisé des études montrant que la réduction de la plupart des symptômes peut être observée dès la première semaine de traitement.

En cas d'absence d'amélioration des symptômes dans les 2 premières semaines de traitement à dose adéquate, il peut être prévu une absence de réponse à long terme(4).

**Tableau 2: Dose équivalente (mg/jour) des ASG selon l'avis des experts, utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur (22).**

Antipsychotique	Dose équivalente (mg/jour) des ASG utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur
Amisulpride	700
Aripiprazole	30
Clozapine	400
Olanzapine	20
Palipéridone	9
Quétiapine	750
Rispéridone	6
Sertindole	20
Sulpiride	800
Ziprasidone	160

Voici un tableau récapitulatif des principales interactions à surveiller selon Rouleau et ses collaborateurs en 2008 (46),(19).

Médicaments ou substances	Mécanisme	commentaires
Tabac	Induction CYP1A2, UGT ↓Cp clozapine de 33 à 75% ↑Cp clozapine de 57 à 72% à la cessation	Diminuer la dose de 25% à 40% dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de cannabis.
Caféine	Inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine(CYP1A2) ↑Cp clozapine	Un changement de la consommation de plus d'une tasse de café/jour chez les non-fumeurs ou un changement de la consommation de plus de 3 tasses de café/jour chez les fumeurs peut avoir un impact clinique important.
Oméprazole	Induction CYP1A2 ↓ Cp clozapine de 50 %	Éviter chez les non-fumeurs. Suggérer un autre inhibiteur de la pompe à protons, tels que l'esoméprazole ou le pantoprazole.
Valproate	↑ ou ↓ Cp clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet du valproate sur la pharmacocinétique de la clozapine (probablement non significatif cliniquement).
Paroxétine	Inhibition CYP2D6 ↑Cp clozapine de 20 à 40%	Données contradictoires quant à l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique (probablement non significatif cliniquement).
Fluoxétine	Inhibition CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 ↑ Cp clozapine de 40 à 70 %	Un ajustement à la baisse de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire.

## **IV- Résistance: identification des facteurs empêchant l'efficacité du traitement antipsychotique**

### ➤ Facteurs cliniques

Facteurs	Influence négative	Influence variable	Influence positive
Liés à la maladie	Ancienneté de la rémission ; troubles cognitifs ; délire ; manie ou hypomanie, syndrome d'influence, syndrome de persécution, hostilité, ralentissement, apragmatisme, mélancolie ; négativisme.		
Liés au patient et à son entourage	Patient âgé ; célibat, conflits familiaux ; contrôle interne (personnalité pensant avoir toujours un certain contrôle sur les événements) ; souffrance psychique ; stigmatisation familiale et/ou sociale ; conduites addictives associées ; troubles de la personnalité.		Patient jeune ; patient marié ou vivant dans un entourage étayant ; bon niveau d' <i>insight</i> et bon niveau éducatif.
Liés au médicament /traitement	Antécédent de non observance ; effets indésirables ; rechutes en dépit du traitement ; représentations sociales et personnelles négatives du traitement.	Nombre de médicaments prescrits ; nombre de prises quotidiennes ; durée totale du traitement ; caractère organoleptique du traitement, conditionnement.	Bien être ressenti dès le début du traitement.
Liés au prescripteur et aux soignants	Attente prolongée avant consultation ; durée de consultation brève, médecin formaliste, rejetant, non transmission d'information.	Accueil et lieu de consultation	Conviction personnelle de l'efficacité du traitement qu'il prescrit ; empathie des soignants ; psychoéducation adaptée et poursuivie.

### ➤ Facteurs biologiques et anatomiques

La surexpression du récepteur D2 pourrait contribuer à l'apparition de l'hypersensibilité dopaminergique et ainsi participer à la résistance au traitement antipsychotique.

Différentes études ont tenté de corrélérer des anomalies cérébrales structurales, identifiées à la tomodensitométrie ou à l'IRMf, à la réponse au traitement.

D'abord, une corrélation significative entre un élargissement ventriculaire, une dilatation du troisième ventricule ou une atrophie cérébelleuse et un défaut de réponse aux NL a été rapportée par plusieurs auteurs. (5)

## **V- Stratégies après l'échec confirmé d'un premier traitement antipsychotique**

### ➤ **Augmentation de la posologie**

Les recommandations internationales précisent que l'augmentation de la posologie d'un traitement antipsychotique jusqu'à l'obtention de doses très élevées ne peut être une option générale pour le traitement de la schizophrénie résistante.

En ce qui concerne les antipsychotiques de deuxième génération, une posologie quotidienne de plus de 800-1000 mg d'équivalent chlorpromazine n'améliore pas l'efficacité mais est associée à une fréquence accrue des effets secondaires indésirables.

A l'échelle individuelle, une posologie élevée d'antipsychotique peut s'avérer bénéfique, notamment chez les patients « métaboliseurs ultrarapides ».

### ➤ **Changement d'antipsychotique**

Dans une étude en double aveugle (6), 378 patients non répondeurs à un traitement de 2 semaines par Risperidone (2 à 6 mg/jour) sont randomisés dans deux bras.

\*Dans un premier bras, 186 patients sont traités par Olanzapine (10 à 20 mg/jour)

\*Dans le deuxième 192 patients poursuivent le traitement par Risperidone à la même posologie.

\*Après 10 semaines, une différence significative a été constatée en faveur du groupe Olanzapine (3,5 points sur la PANSS).

**D'après la littérature il y a donc tout de même un léger avantage pour la stratégie de changement d'antipsychotique par rapport à celle de l'augmentation de la posologie.**

## **VI- Traitement de la schizophrénie résistante**

### ➤ **Supériorité de la clozapine**

Chez les schizophrènes réfractaires, les ASG se sont montrés supérieurs par rapport aux NL un nombre important d'études et des méta-analyses a démontré plusieurs fois que la clozapine est supérieure aux NL et aux autres ASG dans le traitement des schizophrénies résistantes. (7)

Dans une méta-analyse (4) regroupant 212 études pour un total de 43049 patients souffrant de schizophrénie et comparant l'efficacité de 15 antipsychotiques les uns par rapport aux autres, la clozapine atteignait la taille d'effet la plus élevée en terme d'efficacité suivi par l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone.

L'étude « Clinical Trials for Interventions Effectiveness » (CATIE), qui visait à explorer de manière comparative l'efficacité des antipsychotiques, a montré la supériorité de la clozapine par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération. (8)

➤ **Autres antipsychotiques**

L'efficacité de la Clozapine dans le traitement pharmacologique de la schizophrénie résistante est bien documentée.

Cependant lorsque le traitement par Clozapine n'est pas toléré en raison de la survenue d'effets secondaires indésirables, les recommandations indiquent explicitement l'utilisation d'un traitement antipsychotique de 2eme génération, soit la Risperidone, soit l'Olanzapine;

Les données concernant les autres antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération sont quant à elles très limitées pour conclure sur leurs efficacités dans les troubles schizophréniques résistants.

## **VII- Stratégies thérapeutiques en cas de résistance avérée à la clozapine**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus ni assez de données pour la prise en charge des personnes ne répondant pas ou peu à la Clozapine.

### **A- Potentialisation pharmacologique**

#### **1- Association clozapine avec un autre antipsychotique**

Lorsqu'un traitement adéquat par Clozapine n'aboutit pas à une amélioration clinique, l'association de Clozapine avec un deuxième antipsychotique est relativement fréquente en pratique clinique, avec une prévalence allant de 18% à 44% selon les auteurs (9).

Récemment, des auteurs (10) ont réalisé une méta-analyse qui étudie l'effet de l'ajout d'un deuxième antipsychotique à un traitement par Clozapine par rapport à une monothérapie par Clozapine:

Les auteurs ont montré que l'association de la Clozapine avec un deuxième antipsychotique apporte un bénéfice modeste par rapport au placebo avec une taille d'effet de -0,239, IC 95% [-0,452 ; -0,026], p=0,028).

**a- Association Clozapine avec Risperidone**

Dans trois méta-analyses récentes (11, 12, 13), la risperidone en association avec la clozapine, n'était pas significativement supérieure au placebo.

**b- Association Clozapine avec Aripiprazole**

Deux études randomisées, contrôlées versus placebo (14, 15), n'ont pas montré de différence significative entre le groupe Aripiprazole et le groupe placebo, en ce qui concerne les scores globaux des échelles d'évaluations (respectivement BPRS et PANSS).

Dans la même étude (14), les auteurs ont montré une efficacité de l'Aripiprazole en association à la Clozapine par rapport au placebo uniquement sur les symptômes négatifs.

Une autre étude montre aussi la supériorité de cette association sur la symptomatologie positive et la psychopathologie générale. (16)

**c- Association Clozapine et Amisulpride**

Des études suggèrent que cette association est bénéfique.

Ainsi Munro et al (2004) souligne que chez des patients répondant insuffisamment à la Clozapine, une association avec l'Amisulpride avec une posologie moyenne de 600mg/jour apporte une amélioration significative sur la PANSS, aussi bien sur la psychopathologie générale que sur les symptômes positifs et négatifs. (17)

**d- Association Clozapine avec Sulpiride**

Dans une méta-analyse(18), incluant quatre études randomisées, les auteurs ont suggéré la supériorité de cette association par rapport au placebo, mais la présence de nombreux biais, pondère ce résultat.

**e- Association Clozapine avec Haloperidol**

Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo(19), les auteurs n'ont pas montré de différence significative, aussi bien sur la symptomatologie globale que sur la symptomatologie positive et négative.

**f- Association Clozapine avec Olanzapine**

Quelques rapports de cas (20, 21) ont suggéré l'efficacité de l'association clozapine-olanzapine. Ces études ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions et des études contrôlées sont donc nécessaires pour mieux évaluer cette stratégie.

De plus, cette association semble être risquée en termes de tolérance métabolique.

Tableau 5: Etudes cliniques contrôlées, études en ouvert, et synthèses, évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné avec la clozapine chez des patients réfractaires (163, 166, 172-175, 177-200).

Etude	CLZ	Traitement antipsychotique combiné	Résultats de la stratégie de combinaison
Capriani et al. (2013) étude naturalistique de 12 mois (n = 106)	413 ± 157 (CLZ+95A) versus 418 ± 141mg/jour (CLZ+ARIP)	ARIP 8,7 ± 3,9mg/ jour	Baisse significative du score total de la BPRS Réduction significative des effets secondaires de la CLZ dans le groupe ARIP+CLZ
Mancinello et al. (2011) étude en double aveugle de 24 semaines (n = 40)	341,2 ± 77,5 (CLZ+placebo) versus 310,7 ± 73,1mg/jour (CLZ+ARIP)	ARIP 10mg/jour (semaines 0-12) ARIP 15mg/jour (semaines 12-24)	Amélioration significative du score total du SAPS dans le groupe ARIP+CLZ (semaine 12) Amélioration significative du score total du SAPS et baisse significative du score total de la BPRS dans le groupe ARIP+CLZ (semaine 14)
Barbui et al. (2011) étude contrôlée et randomisée de 3 mois (n = 106)	483 ± 158 (CLZ+95A) versus 452 ± 118mg/jour (CLZ+ARIP)	ARIP 11,8mg/jour ± 5,1mg/jour (3 mois)	Absence d'amélioration significative du score total de la BPRS Réduction significative des effets secondaires de la CLZ dans le groupe ARIP+CLZ
Fleischacker et al. (2010) étude en double aveugle de 16 semaines (n = 207)	362,6 ± 158,7 (CLZ+placebo) versus 383,8 ± 158,2mg/jour (CLZ+ARIP)	ARIP 12mg/jour (placebo) versus ARIP 11,1mg/jour (CLZ)	Absence d'amélioration significative du score total de la PANSS: baisse du score total d'au moins 30 % sur la PANSS: amélioration chez 9% des patients du groupe CLZ+ARIP contre 7% des patients du groupe CLZ+placebo (semaine 16) Réduction significative de poids, du BMI, et du cholestérol sérique total et LDL
Weiner et al. (2010) étude en double aveugle de 16 semaines (n = 60)	491,2 ± 264,0 (RIS+ placebo) versus 680,1 ± 446,6 ng/ml (CLZ+ RIS) 564,9 ± 364,7 (RIS+ placebo) versus 641,1 ± 373,6 ng/ ml (CLZ+RIS) (semaine 16)	RIS 3,96 ± 0,20mg/ jour	Diminution modérée du score total de la BPRS. Élévation du taux de prolactine dans le groupe RIS+CLZ (p < 0,001)
Chang et al. (2008) étude en double aveugle de 8 semaines (n = 62)	290,6 ± 101,9mg/ jour (CLZ+ placebo) versus 304,3 ± 104,8mg/ jour (CLZ+ARIP)	ARIP 17 ± 7,4mg/ jour versus ARIP 115,5 ± 7,1mg/ jour	Amélioration significative dans la sévérité des symptômes négatifs dans le groupe ARIP+CLZ Diminution significative du taux sérique des triglycérides et du taux de prolactine dans le groupe ARIP+CLZ
Freudenreich et al. (2007) étude en double aveugle de 6 semaines (n = 24)	456mg/jour (CLZ+RIS)	RIS 4mg/jour	Baisse non significative du score de la PANSS totale (p = 0,154)
Milosin et al. (2007) (n = 27)	100-900mg/jour (CLZ+ARIP)	ARIP 15mg/jour	Baisse significative du score de la PANSS totale (p < 0,05), de la PANSS négative (p < 0,001), de la MADRS (p < 0,05), de la MMSE (p < 0,01), et de la Q1S (p < 0,05), sans augmentation des effets secondaires
Karanakaran et al. (2007) (n = 24)	306,3 ± 93,9 mg/ jour (CLZ+ARIP)	ARIP 19,8 ± 6,5 mg/jour	Réduction de poids (5,05 kg)
Ziegenbein et al. (2006) étude de 3 mois (n = 11)	(CLZ +ARIP)	ARIP	Baisse significative du score de la BPRS chez 7 patients sans augmentation des effets secondaires
Honer et al. (2006) étude en double aveugle de 8 semaines (n = 68)	492mg/jour (CLZ+placebo) versus 492mg/jour (CLZ+RIS)	RIS 2,94mg/jour	Absence d'amélioration significative

## 2- Autres associations avec la Clozapine

### a- Association clozapine et thymorégulateur

La stratégie la plus couramment rapportée est la potentialisation par la Lamotrigine ; néanmoins les résultats sont contradictoires. Une méta-analyse, concernant trois études comparant la Lamotrigine versus placebo, ne montre pas de supériorité de cette dernière (Z=0,40 ; P=0,69). (13)

Des études concernant la potentialisation par le Topiramate montrent des résultats controversés, cette stratégie semble être à haut risque d'effets secondaires, principalement l'asthénie et la sédation. (22)

L'association lithium et Clozapine, soumise à un petit nombre d'études, semble augmenter le risque d'effets secondaires, en particulier neurologique, pour une efficacité peu claire.

Le valproate de sodium semble efficace et bien toléré, plus particulièrement dans la réduction des symptômes anxieux et dépressifs, ainsi que de l'agressivité. (23)

**b- Association Clozapine et antidépresseurs**

Les inhibiteurs de recapture de sérotonine sont souvent utilisés en association avec les antipsychotiques dans le but d'améliorer l'efficacité de ces derniers. (9)

Dans deux études en ouvert (24,25), les auteurs ont montré que la fluvoxamine en association à la clozapine était efficace sur la symptomatologie globale.

Même si la fluoxétine augmente aussi le taux plasmatique de clozapine, l'association clozapine-fluoxétine ne semble pas efficace.

Les auteurs ont montré une supériorité significative de l'association clozapine-citalopram par rapport au placebo pour le score global de la PANSS, avec aucune différence significative en ce qui concerne les symptômes positifs et une supériorité par rapport au placebo pour les symptômes négatifs.

La Mirtazapine, qui est un antidépresseur tricyclique, semble être efficace lorsque les symptômes cognitifs et négatifs sont importants, alors qu'elle ne semble pas être efficace sur les symptômes positifs. Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés hormis une légère prise de poids. (26)

**c- Association des benzodiazépines à la clozapine**

Les benzodiazépines ont montré leur intérêt comme adjuvant dans le contrôle du délire psychotique avec anxiété, irritabilité, voire agressivité, et dans la prévention de certains effets indésirables des antipsychotiques. (27)

Les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines peuvent avoir été mises pour limiter le risque de crise d'épilepsie induite par la clozapine.

**d- Clozapine et antagonistes des récepteurs NMDA**

Dans des essais cliniques, il paraît que la Mémantine peut avoir des effets avantageux chez les patients schizophrènes résistants qui sont sous Clozapine en

particulier ; les études ne rapportent pas cet effet chez les patients qui prennent des antipsychotiques atypiques en dehors de la Clozapine. (28)

Les autres médicaments glutamatergiques étudiés en association avec la clozapine ne semblaient pas efficaces par rapport au placebo et certains comme la D-cycloserine aggravaient même la sévérité des symptômes négatifs.

Les données sur l'association clozapine avec acide éthyleicosapentaénoïque sont contradictoires.

## **B- Potentialisation non pharmacologique**

### **1- Association clozapine avec l'électroconvulsivothérapie (ECT)**

Dans deux études (29,30) les auteurs ont suggéré l'efficacité de l'association CLOZAPINE-ECT. Dans ces études, les données sur les posologies et les taux plasmatiques de clozapine ainsi que sur les modalités des ECT n'étaient pas signalées.

Un possible effet synergique de cette association sur les différents systèmes de neurotransmetteurs pourrait contribuer à son effet thérapeutique.

Les ECT entraînent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ce mécanisme pourrait favoriser un effet plus important de la clozapine sur le système nerveux central sans engendrer d'effets secondaires systémiques.

#### **O Recommandations françaises :**

- L'association ECT aux neuroleptiques peut être envisagée lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

#### **O Selon l'Association Américaine de Psychiatrie:**

- L'association d'antipsychotiques aux cures d'ECT en améliore leur efficacité et permet d'utiliser des doses moindres de médicaments, en plus d'accélérer leur délai d'action.
- Les associations ECT et Olanzapine ou ECT et Risperidone n'ont pas prouvé leur efficacité, tandis que l'association ECT et Chlorpromazine est déconseillée du fait des risques hypotenseurs.
- L'association ECT et Clozapine serait justifiée par un effet potentialisateur. (31)

## 2- La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) a été proposée comme un traitement potentialisateur des traitements pharmacologiques classiques.

Après l'étude d'Hoffman et al. en 1999 objectivant une efficacité significative de la rTMS appliquée sur le cortex temporopariétal gauche à une fréquence de 1 Hz, plusieurs études ont été publiées sur ce sujet. Dix études randomisées en double insu, publiées depuis 2005, ont été recensées ; la plupart confirment le résultat d'Hoffman. (32)

La stimulation basse fréquence semble pouvoir également être bénéfique dans le traitement des hallucinations résistantes. (33)

**WFSBP : du fait d'un profil favorable concernant ses effets secondaires, un traitement par TMS basse fréquence dans le cas d'hallucination acoustico-verbales persistantes peut être recommandé sur la base d'un niveau de preuve limité.**

## 3- La psychothérapie

C'est essentiellement pour les TCC que les données de la littérature sur la schizophrénie résistante sont les plus étayées.

**-NICE dans ces recommandations de 2010:** Proposent une importante revue de l'efficacité, des différentes psychothérapies et interventions psychosociales dans cette indication. Seules trois techniques sont largement recommandés sont:

- Arthérapie.
- Approche de thérapie cognitivo comportementale ou les interventions familiales.
- Remédiations cognitives donnent quelques résultats positifs.

### RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

#### **NICE 2002**

##### **Étape 1**

- Evaluation globale de la situation clinique.
- Le premier pas dans le traitement des schizophrénies réfractaires est de s'assurer que les antipsychotiques ont été correctement administrés en termes de dose et de durée.
- La durée minimale de chaque traitement antérieur à la Clozapine est de 6 à 8 semaines.

- Autres causes de non-réponse comme l'utilisation concomitante d'autres médicaments prescrits et maladies physiques, l'abus de substance.

**Étape 2:**

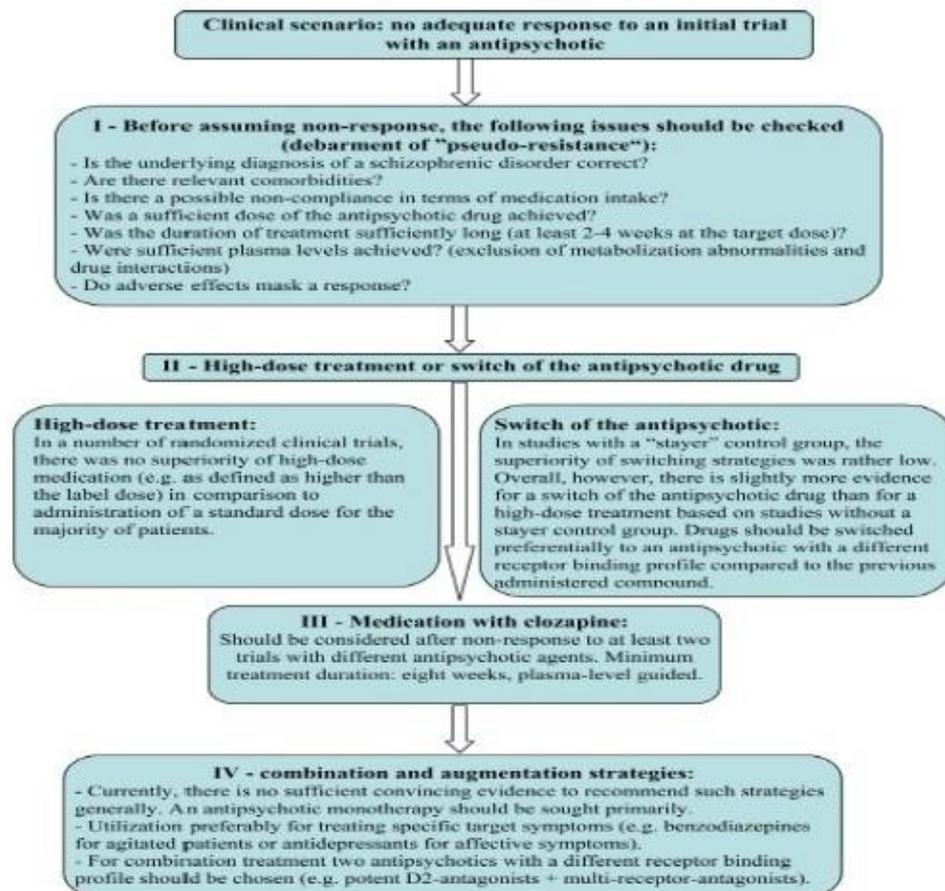
- la NICE recommande la Clozapine dans le traitement de la schizophrénie après l'essai de plusieurs antipsychotiques, dont au moins un de seconde génération.
- En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à la Clozapine, l'étape suivante doit être l'augmentation du dosage en surveillant de près les effets indésirables.

**Étape 3:**

- S'il n'y a toujours pas de réponse adéquate, une stratégie de potentialisation ou une combinaison devrait être envisagée.

**\*Potentialisation pharmacologique**

- Antipsychotiques: Olanzapine, Sulpiride, Amisulpiride, Loxepine, Ziprazidone.
- Antidépresseurs: mirtazépine ou fluoxétine.
- Les antipsychotiques à action prolongée doivent également être envisagés



### APA-2004

- Evaluation globale de la situation clinique.
- La durée d'un traitement antipsychotique, est-elle suffisante?
- L'APA, en 2004, réduit la durée minimum de traitement par antipsychotique de 2 à 4 semaines.
- La Clozapine comme premier choix dans la prise en charge de la schizophrénie résistante.
- La Clozapine doit être un traitement à prendre en considération chez les patients qui n'ont qu'une réponse partielle ou une absence de réponse aux autres traitements.
- La Clozapine doit également être envisagée pour des patients ayant des antécédents d'idéations ou de comportements suicidaires chroniques et persistants.

- L'APA envisage la Clozapine pour les patients schizophrènes ayant une hostilité et un comportement agressif persistant, considérant que la supériorité de la Clozapine a été démontrée dans cette population de patients.
- La monothérapie doit donc être un principe plutôt qu'une exception.
- Diverses stratégies d'augmentation avec peu ou pas de preuves sont essayées

### **STRATEGIES D'AUGMENTATION**

Selon le type de symptôme résiduel (par exemple, symptômes positifs, négatifs, cognitifs ou de l'humeur, comportement agressif):

**\*Pharmacologiques** :Antipsychotiques, anticonvulsivants, benzodiazépines, agonistes allostériques des récepteurs NMDA

#### **\*Non pharmacologiques**

- TCC : Plusieurs études ont montré les bénéfices de l'utilisation des techniques cognitivo-comportementales en association au traitement médicamenteux.
- ECT : Selon l'Association Américaine de Psychiatrie, l'association d'antipsychotiques aux cures d'ECT en améliore leur efficacité et permet d'utiliser des doses moindres de médicaments, en plus d'accélérer leur délai d'action

Remédiation cognitive - pour réduire la gravité des déficits cognitifs.

### **L'Association Canadienne de psychiatrie (CPA) – 2005**

- confirmer le diagnostic:
- exclure le trouble schizo-affectif, Trouble bipolaire: manie, Dépression
- La Clozapine apparaît comme étant le traitement de choix en cas de réponse partielle ou de non-réponse au traitement.
- La durée adéquate d'un essai de traitement par Clozapine est de 4 à 6 mois
- En cas d'agressivité persistante chez un patient schizophrène, on peut envisager un traitement par Clozapine.
- La persistance d'idées ou de comportements suicidaires est également, pour la CPA, une indication à la réflexion autour d'un traitement par Clozapine.□

Si un essai de la Clozapine n'est pas efficace, les prochaines étapes sont : L'augmentation, suivie par des stratégies de combinaison.

**Augmentation:** les données disponibles sont des séries de cas uniquement, sauf pour le lamotrigène.

**Stratégies de combinaison :** Preuves limitées, risque accru d'effets secondaires

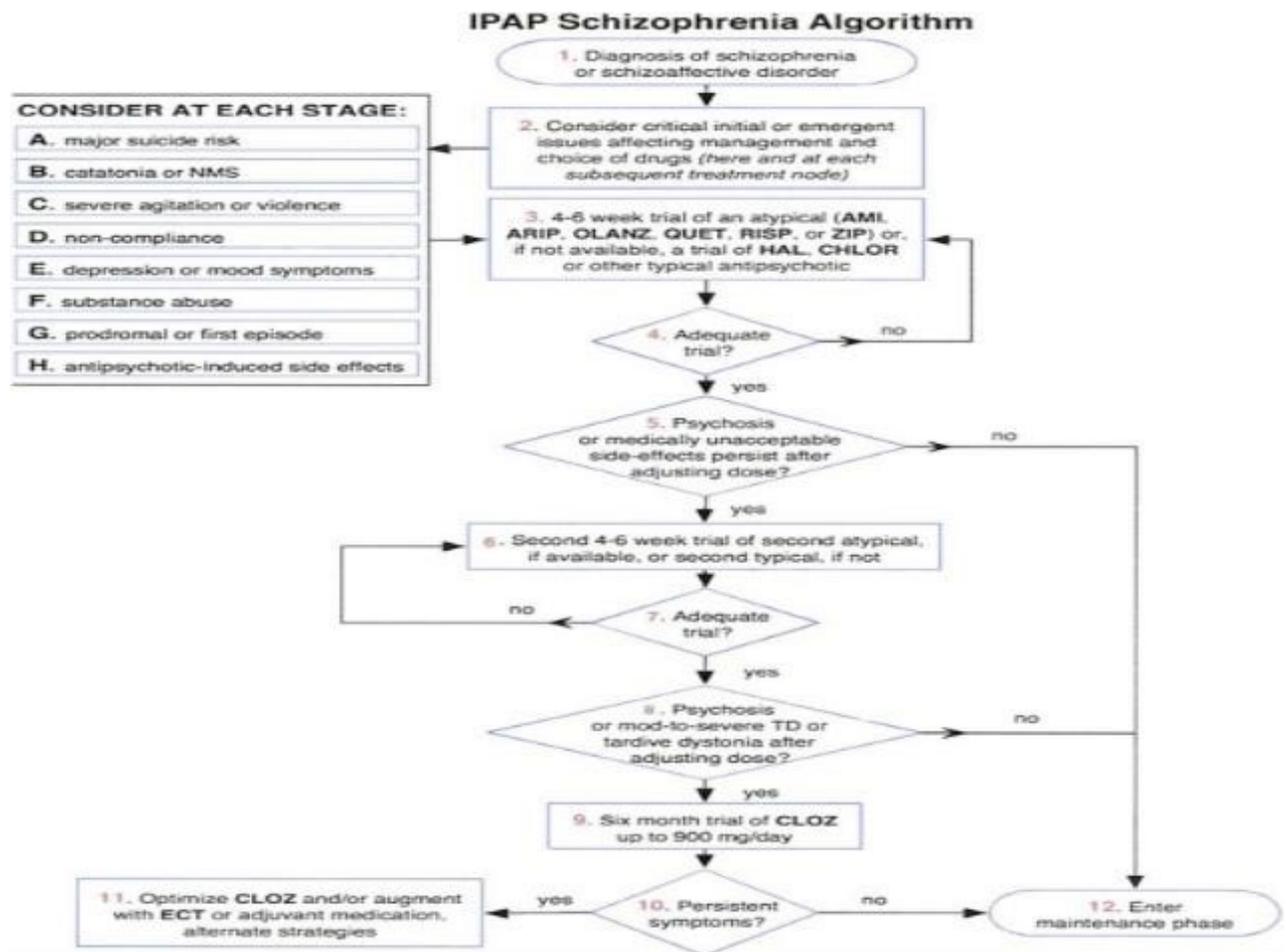
**ECT:** Il y avait peu de preuves pour soutenir son utilisation comme traitement d'appoint avec des antipsychotiques chez ceux qui montraient une réponse limitée aux médicaments seuls.

### **WFSBP-2012**

Chez les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement clairement définie, la Clozapine devrait être introduite comme traitement de choix en raison de son efficacité supérieure à cet égard.

D'autres alternatives de traitement en cas de non-réponse, telles que des stratégies d'augmentation (antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur) en relation avec les symptômes ciblés, des stratégies de combinaison par des antipsychotiques ainsi que ECT, peuvent être mises en œuvre dans certains cas. Cependant, il existe peu de preuves de l'efficacité de ces stratégies.

Pour les patients présentant des caractéristiques catatoniques, l'option de l'ECT doit être envisagée plus tôt si une réponse insuffisante aux benzodiazépines est observée.



## **CONCLUSION**

Toutes les directives internationales recommandent en cas de résistance au traitement de passer à la clozapine en monothérapie.

Pour toutes les autres stratégies, en particulier les stratégies d'association et d'augmentation, il n'existe pas suffisamment d'études cohérentes et par conséquent, pas de recommandations dans les directives internationales.

Concernant le recours à des procédés psychothérapeutiques, un effet positif de la thérapie cognitivo-comportementale a avant tout été observé sur les symptômes positifs résistants au traitement, mais la disponibilité de ces approches est pour l'instant limitée.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) a jusqu'à présent été préconisée dans certaines directives internationales, mais pas dans toutes, en tant qu'option en cas d'échec de toutes les autres stratégies thérapeutiques.

Les recommandations sont encore divergentes concernant le recours à la stimulation magnétique transcrânienne.

## **REFERENCES**

- (1) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
- (2) Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res.* 2011;133:54-62.
- (3) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. 2012;13(5):318-78.
- (4) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet.* 2013;382(9896):951-62.
- (5) Lewine RR, Risch SC, Risby E, Stipetic M, Jewart RD, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148(9):1189-94.
- (6) Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. B.J. Kinon et al. / *Schizophrenia Research* 102 (2008) 230–240
- (7) Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3): 1-23.
- (8) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. McEvoy JP et al. *Am J Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):600-10.
- (9) Buckley P; Miller A ; Olsen J; Garver D. When symptoms persist: Clozapine Augmentation Strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2): P 615-628, 2001.
- (10) Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. Taylor DM1, Smith L, Gee SH, Nielsen J. *Acta Psychiatr Scand.* 2012 Jan;125(1):15-24.
- (11) Sobow T, Magierski R, Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trial. *Post Psychiatr Neurol* 2009;18:333–337.

- (12) Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: a Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull* 2011.
- (13) Porcelli S, Balzarro B, Serreti A, clozapine resistance : augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology*. 2012 Mar ; 22 (3) : 165-82.
- (14) Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720–731.
- (15) Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115–1125.
- (16) Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93–99.
- (17) Munro J, Matthiasson P, Osborne S, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 292–8
- (18) Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010
- (19) Mossaheb N, Sacher J, Wiesegger G et al. Haloperidol in combination with clozapine in treatment-refractory patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl 4):416.
- (20) Flynn SW, Altman S, MacEwan GW, Black LL, Greenidge LL, Honer WG. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17 (1997), pp. 494–495.
- (21) Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann. Clin. Psychiatry*, 10 (1998), pp. 113–115.
- (22) Muscatello, M., Bruno, A., Pandolfo, G., Mico, U., Bellinghieri, P., Scileca, G., Cacciola, M., Campolo, D., Settineri, S., Zoccali, R. topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011

- (23) Kelly, D.L., Conley, R.R., Feldman, S., Yu, Y., McMahon, R.P., Richardson, C.M., Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2006 ; 77 : P 81-95.
- (24) Silver H, Kushnir M, Kaplan A. Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol. Psychiatry*, 40 (1996), pp. 671–674.
- (25) Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients *J. Clin. Psychiatry*, 61 (2000), pp. 594–599.
- (26) delle Chiaie, R., Salviati, M., Fiorentini, S., Biondi, M. add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp. Clin Psychopharmacol.* 2007 ; 15 : P 563-568.
- (27) Remington G, Amitabha S, Chong S, et al. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 2005;19:846—72
- (28) Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A randomized, placebo-controlled study of mémantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(5): P 1322–1329.
- (29) Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia — an open label study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 254 (2004), pp. 372–379.
- (30) Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak. J. Biol. Sci.*, 10 (2007), pp. 4287–4290.
- (31) SALZMAN c. Medication Compliance in the Elderly. *J Clin Psychiatr.* 1995 ; 56 (supp1) : P 18-23 :
- (32) Bouaziz N, Benadhira R, Sidhoumi D, Januel D. transcranial magnetic stimulation (rTMS) concerning the treatment of schizophrenia : Interests and perspectives. *Annales Medico-Psychologiques.* 2001. P. 192-5.
- (33) Montagne-Larmurier A, Etard O, Maïza O, Dollfus S. Respective transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Current Opinion in Psychiatry.* 2011 ; 24 (6) : 533-40.

## **CONCLUSION**

La diversité des instruments thérapeutiques disponibles en psychiatrie motive un abord clair, précis et actualisé, suivant les progrès qu'a connu ce domaine en matière de prise en charge.

Néanmoins, il est difficile de vouloir traiter l'ensemble des questions auxquelles s'affronte la psychiatrie, depuis pratiquement son origine, en matière de traitements.

Les chapitres de ce portail thérapeutique sont des synthèses à visée pratique et qui ont donné sur les grands chapitres une vue d'ensemble des nouveautés des recommandations thérapeutiques en psychiatrie. Ces recommandations reposent sur les connaissances scientifiques actuelles approuvées par les guidelines les plus reconnus à l'intention du personnel de psychiatrie.

Ce guide des recommandations actualisées permettra d'homogénéiser les attitudes thérapeutiques dans notre service, et d'orienter les soins de nos patients vers une pratique basée sur le niveau de preuves.

Nous envisagerons d'élargir notre travail par l'élaboration des recommandations thérapeutiques préconisées dans les autres pathologies qui n'étaient pas abordées dans notre étude.