



# Psychiatrie

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 158-65

**N. Gervasoni**  
**R. Barbe**  
**C. Bryois**  
**J.-M. Aubry**  
**G. Bertschy**

## Psychiatry

New data confirm that antidepressants have a global protective effect on the risk of suicide even if they very moderately and transiently increase suicide attempts, particularly in young people. We also present recent data about the following topics. 1) The main results of the STAR\*D study, an outpatient study about depression treatment following a very complex algorithm. Nearly all the head to head comparisons between treatments showed a lack of significant difference, and the rates of clinical remission for patients non responders to their first two treatments were low. 2) The reintroduction of sertindole, an atypical antipsychotic: cardiac monitoring is necessary, but should not prevent its use as a second line drug. 3) The potential efficacy of dawn simulation and high density negative air ionization in seasonal depression.

**De nouvelles données confirment que les antidépresseurs ont un effet protecteur global même s'ils peuvent très modérément et transitoirement augmenter le risque de tentatives de suicide, particulièrement chez les jeunes. D'autres sujets sont abordés : 1) l'étude STAR\*D, une étude ambulatoire sur le traitement de la dépression suivant un algorithme complexe : presque toutes les comparaisons traitement à traitement montrent une absence de différence significative et les taux de rémission pour les patients non répondeurs après deux traitements étaient bas ; 2) la réintroduction du sertindole, un antipsychotique atypique : le monitoring cardiaque nécessaire ne doit pas empêcher son utilisation en seconde intention ; 3) l'efficacité potentielle de la simulation d'aube et de l'ionisation négative de l'air dans la dépression saisonnière.**

## ANTIDÉPRESSEURS ET RISQUE SUICIDAIRE : DE NOUVELLES DONNÉES

### Rappel

Dans notre article de revue annuelle équivalent à celui-ci pour l'année 2005,<sup>1</sup> nous avons abordé de façon assez approfondie le débat, particulièrement nourri cette année-là, du risque suicidaire au cours des traitements antidépresseurs. Ces données permettaient d'établir qu'il existe une augmentation de la fréquence des pensées et des comportements suicidaires au cours d'un traitement antidépresseur. Toutefois cette augmentation est modérée et elle ne concerne pas, point essentiel, les suicides aboutis. On peut continuer à penser que les traitements antidépresseurs par leur effet clinique sur la dépression, contribuent à réduire le nombre de suicides. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne paraissent pas plus à risque que les autres antidépresseurs et sont moins associés à un risque de décès par suicide que les antidépresseurs tricycliques, probablement à cause de la toxicité cardiaque de ceux-ci en cas de surdose. Chez les enfants et les adolescents, les données sont sensiblement les mêmes avec un risque d'augmentation des idées ou comportements suicidaires un peu plus marqué que chez les adultes mais à nouveau sans risque pour les suicides aboutis et des produits semblent être plus à risque (paroxétine, venlafaxine) et d'autres plus recommandables (fluoxétine). Nous proposons ici une évocation de nouvelles données publiées entre-temps. Une revue d'ensemble de cette question vient d'ailleurs d'être publiée en Suisse.<sup>2</sup>

### Nouvelles données chez l'adulte

On relèvera une étude confirmant l'existence du risque<sup>3</sup> et la publication d'articles de revue<sup>4,5</sup> reprenant la mise en perspective risque-bénéfice dans l'utilisation des traitements antidépresseurs confirmant la conclusion générale que nous avons défendu sur le bilan globalement positif des traitements antidépresseurs.<sup>1</sup> Par ailleurs d'autres articles méritent une attention particulière.

Un travail finlandais<sup>6</sup> portant sur tous les patients hospitalisés en Finlande pour une tentative de suicide entre 1997 et 2003 (à l'exception de ceux souffrant



de psychose) confirme l'augmentation du risque de comportement suicidaire ultérieur avec la prescription d'antidépresseur (par comparaison avec l'absence de prescription) et, en même temps, met en évidence la réduction du risque de suicide abouti ultérieur avec la prescription d'antidépresseur (par comparaison avec l'absence de prescription). En passant, les auteurs montrent aussi que les antidépresseurs, et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, réduisent globalement la mortalité, majoritairement cardiovasculaire. Concernant le risque de suicide abouti, il n'y a pas de différence entre les classes d'antidépresseurs envisagés globalement mais si l'on considère chaque antidépresseur individuellement, deux produits se démarquent avec un risque significatif : la fluoxétine avec un risque légèrement plus faible que la moyenne et la venlafaxine avec un risque légèrement plus élevé. Ces données appellent le lien avec un second article.

En effet, dans celui-ci,<sup>7</sup> une étude portant sur près de 220 000 prescriptions d'antidépresseurs faites au Royaume-Uni entre 1995 et 2005, confirme que la venlafaxine est associée à un risque plus élevé de décès par suicide par comparaison avec le citalopram, la fluoxétine et la dothiépine (un tricyclique). Seulement, les patients qui reçoivent cet antidépresseur ne sont pas les mêmes que ceux qui reçoivent les autres antidépresseurs : différents indices suggèrent un risque plus élevé de suicide (comme les antécédents personnels de comportements suicidaires) ou de dépression plus sévère ou plus difficile à traiter. Quand on contrôle ces différentes variables par l'analyse statistique, le différentiel de risque se trouve considérablement amoindri. Comme la méthodologie ne permettait pas d'évaluer de façon très pertinente ces variables liées au patient qui pouvaient influencer le risque, les auteurs concluent qu'il n'est pas exclu que le différentiel pourrait disparaître avec des mesures plus spécifiques de ces variables.

Une autre large étude comparant, chez des patients adultes avec un diagnostic de dépression, les tentatives de suicide avant et après traitement, en prenant en compte les tranches d'âge et la prescription ou non d'un antidépresseur (et en cas de prescription la classe de l'antidépresseur) confirme l'effet protecteur des antidépresseurs dans tous les groupes d'âge.<sup>8</sup>

Enfin l'étude STAR\*D, dont il est question plus loin, a permis d'observer plusieurs cas d'effets secondaires graves à type d'apparition d'idées suicidaires en début de psychothérapie cognitive,<sup>9</sup> ce qui permet de souligner que ce problème n'est pas l'apanage des antidépresseurs. Et pour corroborer cela, une autre étude,<sup>10</sup> avec de très larges effectifs, a comparé aussi les taux de tentatives de suicide avant et après traitement dans différents *settings* et a montré que le pattern d'évolution de ces taux entre l'avant et l'après (globalement à la baisse même si la baisse est surtout nette dans le second mois après le début du traitement) ne dépend pas spécifiquement de la prescription d'un antidépresseur par opposition à la prescription d'une psychothérapie mais est liée au lieu de soins (psychiatre versus psychothérapeute versus médecin de premier recours) dont le choix est influencé très probablement par la gravité du cas.

## Nouvelles données chez l'enfant et l'adolescent

Une méta-analyse a été publiée récemment, reprenant l'ensemble des 27 études, publiées ou non, portant sur l'efficacité des antidépresseurs de la nouvelle génération chez les enfants et les adolescents pour toutes les indications.<sup>11</sup> Cette question de l'efficacité est fondamentale quand on veut réfléchir à celle du risque suicidaire dans une perspective risque/bénéfice. Cette méta-analyse montre que, bien qu'il y ait eu une différence médicament-placebo significative en termes d'efficacité pour toutes les indications, cette différence était plus faible pour la dépression que pour les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles anxieux. De manière plus détaillée, pour la dépression, c'est la fluoxétine qui présentait l'effet le plus marqué. Elle était d'ailleurs la seule à montrer son efficacité au niveau des critères d'évaluation principaux et ce dans deux études. Seulement deux autres antidépresseurs de la nouvelle génération montraient leur efficacité au niveau des critères d'évaluation principaux : la sertraline et le citalopram. Cependant, l'étude positive pour la sertraline ne l'était qu'en combinant les résultats de deux études négatives individuellement. Pour le citalopram, il y avait une étude négative et une étude positive, de ce fait les résultats étaient moins clairs que pour la fluoxétine. Pour les autres antidépresseurs de la nouvelle génération, les résultats étaient plus limités encore. Ainsi, la paroxétine ne montrait son efficacité qu'au niveau des critères d'évaluation secondaires, et encore dans une étude sur trois. Elle était associée par ailleurs à une agitation augmentée. La venlafaxine et l'escitalopram ne montraient leur effet que chez l'adolescent, dans une étude, et de nouveau seulement au niveau des critères d'évaluation secondaires.

Concernant les comportements suicidaires, cette même méta-analyse<sup>11</sup> a montré que le risque est accru, mais pas de façon statistiquement significative chez les patients qui prennent un antidépresseur de la nouvelle génération. Il n'y a pas eu de suicide au cours des études.

Il est intéressant de noter qu'une étude de la FDA récente a montré que l'augmentation du risque de comportement suicidaire se retrouvait jusqu'à l'âge de 24 ans, ensuite le risque devenait neutre et possiblement protecteur jusqu'à 65 ans, âge à partir duquel le risque était diminué.<sup>12</sup>

Cependant, ces méta-analyses sont limitées par le fait que dans la plupart des études les participants avec une suicidalité préexistante sont exclus. Par ailleurs d'autres types d'études ne soutiennent pas l'augmentation du risque suicidaire. Par exemple, les études d'autopsies des jeunes qui se sont suicidés ne retrouvent pas un risque augmenté avec les antidépresseurs de la nouvelle génération,<sup>13</sup> le risque pour une tentative de suicide paraît le plus élevé dans le mois qui précède le traitement par antidépresseur<sup>14</sup> et les traitements à long terme ont été associés avec une diminution des tentatives de suicide chez les adolescents.<sup>15</sup> De plus, des données récentes des Etats-Unis et des Pays-Bas ont montré une chute dans la prescription des antidépresseurs accompagnée d'une augmentation du taux de suicide chez les jeunes dans les deux pays (14% en 2003-2004 aux Etats-Unis, et 49% en 2003-2005 aux Pays-Bas).<sup>16</sup>

Par conséquent, les études pour le traitement de la dépression par antidépresseurs de la nouvelle génération,



chez les jeunes, en particulier les enfants, n'ont pas montré un effet marqué sur la dépression sauf pour la fluoxétine. Les éléments pour un risque accru de suicidalité en cas d'utilisation d'un antidépresseur de la nouvelle génération chez les jeunes ne sont pas clairement définis, mais cette augmentation possible du risque doit être contrebalancée par l'augmentation bien établie du risque de suicide chez les patients déprimés en particulier si le traitement n'est pas adéquat.

En pratique, nous pouvons reprendre notre conclusion de 2006<sup>1</sup> et proposer les points de repères suivants. Même si en Suisse la plupart des ISRS sont a priori contre-indiqués avant l'âge de quinze ou dix-huit ans (selon les cas) et seules la sertraline et la fluvoxamine ont des indications pédiatriques, il reste que chez l'enfant et l'adolescent déprimé les ISRS, en particulier la fluoxétine, peuvent/doivent être considérés en deuxième intention lors de la non-réponse au traitement psychologique ou chez ceux qui présentent des symptômes graves de dépression qui empêchent le déroulement de la psychothérapie. Les antidépresseurs sont un complément utile et nécessaire dans la prise en charge des jeunes patients. Dans ce cas, ils nécessitent une surveillance très rapprochée afin de prévenir la survenue d'effets indésirables.

## DÉPRESSION : ÉTUDE STAR\*D

### Introduction

La précédente édition des Nouveautés en psychiatrie<sup>17</sup> avait permis d'introduire le contexte de l'étude STAR\*D et d'exposer les données concernant le niveau 1 de l'algorithme pharmacologique (citalopram).

Dans cette édition, nous nous proposons de résumer les principaux résultats concernant le reste de l'algorithme

et d'exposer les implications de cette étude pour le traitement de la dépression par le généraliste/interniste.

### Différentes étapes de l'algorithme pharmacologique

L'étude STAR\*D est un algorithme pharmacologique comprenant quatre niveaux et qui a pour but d'obtenir la rémission complète d'un état dépressif non psychotique traité en ambulatoire. Les patients changent de niveau thérapeutique s'ils n'atteignent pas la rémission complète malgré une maximalisation du traitement en termes de dose ou s'ils présentent une intolérance au traitement. Pour chaque changement de niveau, il y a une randomisation stratifiée de type equipoise qui permet aux patients de choisir le type de traitement. Le terme equipoise fait référence à la situation où plusieurs options thérapeutiques sont considérées comme raisonnablement équivalentes. Les patients avaient donc la possibilité de choisir le type de prise en charge : changement de traitement ou potentialisation du traitement actuel mais étaient ensuite randomisés concernant le type de traitement reçu. Seule une petite minorité de patients a choisi d'être randomisée de façon classique à l'un des bras de l'étude.<sup>18</sup> L'évaluation symptomatique se faisait avec l'échelle de Hamilton à 17 items<sup>19</sup> et avec une échelle d'auto-évaluation le QIDS-SR16.<sup>20</sup> La figure 1 offre un tableau récapitulatif des différents niveaux thérapeutiques.

Mille quatre cent trente-neuf patients ont été randomisés au niveau 2. Ceux qui ont reçu une augmentation pouvaient associer à leur traitement de citalopram (Seropram) soit le bupropion SR (Wellbutrin) jusqu'à 400 mg/j (commercialisé en Suisse depuis peu pour le traitement de la dépression) soit la buspirone (Buspar) jusqu'à 60 mg/j. Bien que non significative statistiquement, l'association

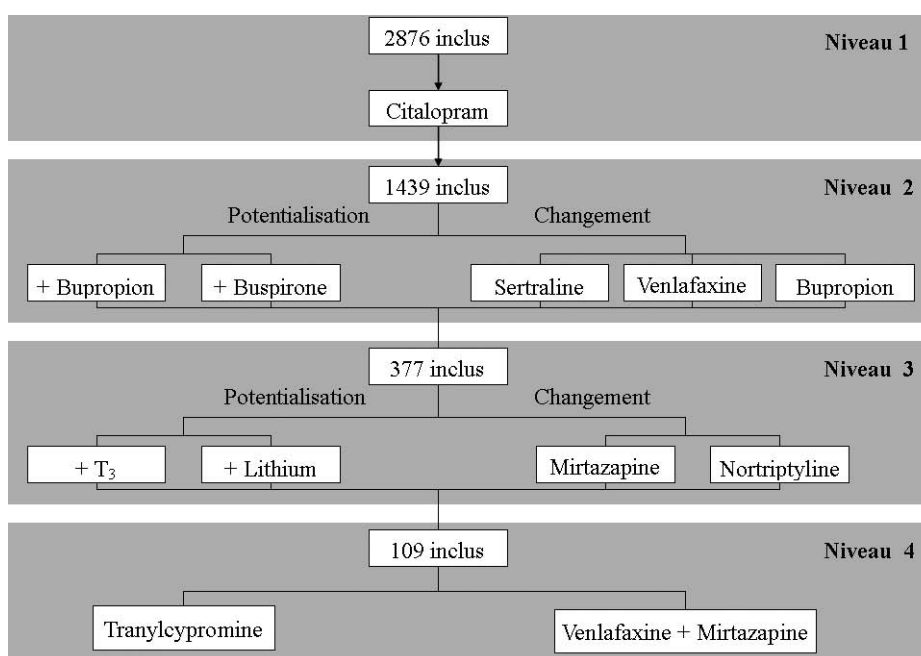


Figure 1. Différents niveaux thérapeutiques de l'étude STAR\*D



citalopram-bupropion semblait plus favorable en termes d'obtention de la rémission complète.<sup>21</sup> Ceux qui ont reçu un changement de traitement recevaient soit de la sertraline (Zoloft ou générique) jusqu'à 200 mg/j, soit de la venlafaxine (Efexor ER) jusqu'à 375 mg/j, soit du bupropion (Wellbutrin) jusqu'à 400 mg/j.<sup>22</sup> Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois options thérapeutiques. Toutes stratégies confondues, le taux de rémission complète de ce niveau thérapeutique était de 30,6%.

Trois cent septante-sept patients ont été randomisés au *niveau 3*. Ceux qui ont reçu une potentialisation recevaient soit le lithium jusqu'à 900 mg/j, soit la triiodothyronine (T3, non commercialisée en Suisse) jusqu'à 50 µg/j. Ils avaient comme traitement de base du citalopram associé au bupropion (23,9%) ou à de la buspirone (19%), du bupropion seul (21,1%), de la sertraline (14,8%) ou de la venlafaxine (21,1%). Même si statistiquement non significatif, on note une meilleure tolérance ainsi qu'un taux plus important de réponses et de rémissions dans le groupe recevant de la T3.<sup>23</sup> Ceux qui ont reçu un changement de traitement recevaient soit la mirtazapine (Remeron) jusqu'à 60 mg/j, soit la nortriptyline (Nortrilen) jusqu'à 200 mg/j. Entre ces deux traitements, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le taux de rémission. En termes de tolérance ou d'effets secondaires, les deux traitements ne montraient pas de différence.<sup>24</sup> Toutes stratégies confondues, le taux de rémission complète de ce niveau thérapeutique était de 13,6%.

Cent neuf patients ont été randomisés au *niveau 4*. Les patients avaient le choix entre la tranylcypromine jusqu'à 60 mg/j (un IMAO, inhibiteur de la monoamine oxydase classique, non commercialisé en Suisse) et une combinaison de venlafaxine (Efexor ER) jusqu'à 375 mg/j et de mirtazapine (Remeron) jusqu'à 60 mg/j. Ici le taux de rémission complète était de 14,7%.<sup>25</sup>

Pour chaque niveau de l'étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différentes stratégies thérapeutiques proposées: changement de traitement ou potentialisation.

Tous les patients qui ont atteint la rémission complète ont eu une année de suivi dans le cadre de l'étude. A la fin de chaque niveau thérapeutique, les patients sans rémission complète qui ne voulaient pas passer au niveau suivant pouvaient bénéficier d'un suivi d'une année dans le cadre de l'étude. Pour tous les niveaux thérapeutiques, le taux de rechutes était plus élevé pour ceux qui présentaient une réponse au traitement que pour ceux qui présentaient une rémission complète. Le taux cumulé de rechutes est de 40,1%, 55,3%, 64,6% et 71,1% respectivement pour les niveaux 1, 2, 3, 4.

Pour l'ensemble de l'étude, le taux cumulatif de rémission complète est de 67% et le taux cumulatif de rémission soutenue (absence de rechute dans le suivi) est de 43%.

### Implications cliniques

L'issue primaire de l'étude est la rémission complète. Elle est définie comme la disparition complète des symptômes dépressifs qui peut être objectivée par exemple par un score  $\leq 7$  à l'échelle de Hamilton 17-items.<sup>19</sup> Elle s'oppose à la réponse qui correspond à une diminution

$\geq 50\%$  des symptômes dépressifs. Le risque de rechute reste plus important si le patient n'atteint pas la rémission complète avant d'entrer dans le suivi, ce qui confirme des études antérieures.<sup>26,27</sup> C'est certainement l'enseignement le plus important de cette étude. La rémission complète est prioritaire et doit conditionner toutes les décisions concernant la prise en charge. Quel que soit le niveau de la résistance de la dépression, cet objectif ne doit pas être perdu de vue. Pour ce faire, il est essentiel d'assurer un monitoring des symptômes pas seulement au début de la prise en charge mais tout au long de celle-ci. Il est important également de proposer au patient des doses adéquates d'antidépresseur pour des durées suffisamment longues. En effet, on a pu observer au niveau thérapeutique 1 que le temps nécessaire à l'obtention de la rémission complète est plus important que ce qu'on pouvait transposer des études pharmacologiques classiques de type essais randomisés contrôlés. Il est de six semaines et plus dans 50% des cas et le temps de réponse est de six semaines et plus pour les deux tiers des patients.<sup>28</sup>

Ce taux de rémission complète est substantiel dans les deux premières étapes de l'algorithme, respectivement de 36,8% et de 30,6%. Les niveaux 3 et 4 ont des taux de rémission complète nettement plus bas respectivement de 13,7% et 13%. Ceci semble donner du poids à une définition de la dépression résistante comme une dépression qui ne répond pas à deux traitements antidépresseurs bien conduits.<sup>29,30</sup> Cette donnée pourrait suggérer que la prise en charge pharmacologique des dépressions non résistantes pourrait être assurée aussi bien par des psychiatres que par des non-spécialistes et que les dépressions résistantes (pas de rémission à deux traitements bien conduits) devraient être plutôt conduites par des psychiatres entre autres, car elles impliquent l'introduction de traitements plus complexes (tricycliques, IMAO, combinaisons médicamenteuses).

Concernant le type de traitement que l'on doit proposer aux patients, le consensus existe pour dire que le traitement de première intention reste un ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine).<sup>31</sup> Comme nous l'avons vu, le taux de rémission complète reste modeste (36,8%) et l'introduction d'un deuxième traitement est alors souvent la règle. Il y a peu de données scientifiques robustes pour nous guider dans le choix de ce deuxième traitement. Faut-il augmenter simplement la dose de l'ISRS, changer pour un autre ISRS, changer de classe d'antidépresseur, appliquer une stratégie de potentialisation? Malheureusement, le design de l'étude STAR\*D ne permet pas de donner des réponses claires à cette question car il n'y a pas de randomisation classique aux différents niveaux thérapeutiques. Le choix était donné aux patients d'opter pour une stratégie de potentialisation ou de changement de médicament. Pour le niveau 2, on observe que les patients qui ont choisi de changer de médication avaient une dépression plus sévère et qui ne répondait pas au traitement.<sup>22</sup> De façon inattendue, l'étude STAR\*D nous montre, concernant le taux de rémission complète, qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différentes médications proposées, en dépit de mécanismes d'action très différents.<sup>22</sup> La question reste ouverte de



savoir si la rémission complète est obtenue en raison du changement de traitement ou si la durée du traitement est l'élément déterminant. Des études randomisées contrôlées dans ce domaine sont nécessaires et permettraient entre autres d'éliminer les éléments confondants.

Une deuxième surprise pharmacologique vient du niveau 3 où deux techniques d'augmentation sont proposées, le lithium et la triiodothyronine. Là aussi pas de différences statistiquement significatives. Ces données sont en opposition avec toute une littérature qui semblait favoriser la potentialisation au lithium.<sup>32</sup> Le lithium est associé avec plus d'effets secondaires que la T3<sup>23</sup> ce qui n'est pas par contre une donnée attendue. L'absence de différence en termes de rémission complète entre un traitement tricyclique (nortriptyline) et la mirtazapine est également un résultat inattendu (mais la nortriptyline est un antidépresseur à action seulement noradrénergique, donc peut-être pas le plus puissant).

Le suivi des patients sur un an fournit de son côté des informations précieuses. La rémission reste la meilleure protection contre la rechute quelle que soit la complexité du traitement pharmacologique proposé. Quel que soit le niveau thérapeutique atteint, la réponse au traitement sans rémission complète est toujours corrélée à un taux de rechutes plus important. Plus le niveau thérapeutique qui mène les patients à une rémission, est complexe, plus le risque de rechute est précoce. Ainsi, les patients qui présentent une dépression résistante devraient être suivis et bénéficier d'un monitoring des symptômes dépressifs intensif. Il est clair que les patients qui présentent une dépression chronique et ceux qui ont plus de comorbidités psychiatriques et somatiques semblent avoir plus de difficultés à atteindre la rémission complète.<sup>33</sup>

### Implications pour le non-spécialiste

L'intérêt de cette étude résidait également dans le fait qu'un peu moins de la moitié des centres de recrutement était des centres de médecine générale (*primary care center*) et que les résultats obtenus s'adressent également à la pratique courante des non-spécialistes confrontés au traitement de la dépression. Les patients en soins primaires ne différaient pas de ceux suivis en soins spécialisés en termes de sévérité de dépression ou de présentation symptomatique (à l'exception d'un plus faible taux d'idées suicidaires). Par contre, ils étaient plus âgés, moins éduqués, plus souvent des femmes et avaient plus de problèmes somatiques.<sup>34</sup>

Dans cette perspective, on peut affirmer que la prise en charge pharmacologique des patients déprimés ne doit pas différer que cela soit dans un soin spécialisé ou non spécialisé. Un certain nombre de points essentiels concernant la prise en charge des états dépressifs pour le non-spécialiste sont rappelés dans cette perspective :

- la rémission complète est le but à poursuivre dans toutes les situations cliniques. Elle nécessite souvent de prescrire un antidépresseur au dosage maximum toléré et pour une durée de temps suffisamment longue.
- La rémission complète est la protection la plus robuste contre la rechute.
- Le monitoring des symptômes de dépression est un élé-

ment central du suivi des patients souffrant de dépression.

- En cas d'échec à un premier traitement par ISRS, l'arsenal thérapeutique comprend des stratégies de potentialisation, de modification de traitement mais également l'utilisation d'un autre ISRS.

Cette perspective psychopharmacologique ne doit pas faire perdre de vue toute l'importance de la prise en charge psychothérapeutique des états dépressifs en ambulatoire. L'intégration de ces deux approches reste la thérapeutique de choix<sup>31</sup> et la collaboration entre des soins spécialisés et non spécialisés peut jouer un rôle crucial dans ce contexte. Le volet psychothérapie cognitivo-comportementale dans l'étude STAR\*D sera présenté lors d'une prochaine mise au point dans la *Revue médicale suisse*. Site Internet : [www.star-d.org](http://www.star-d.org)

### SERTINDOLE ET ASPECTS CARDIOLOGIQUES

Depuis bientôt 50 ans, nous savons que les neuroleptiques prescrits aux patients souffrant de schizophrénie peuvent être impliqués dans l'apparition d'anomalies à l'ECG ainsi que dans des cas de mort subite. L'étiologie de ces morts subites a été attribuée, par certains auteurs, à l'apparition d'une tachycardie ventriculaire entraînant une torsade de pointe induite par un allongement de l'espace QT. En 1998, la distribution de sertindole (Serdolect), neuroleptique de deuxième génération, a été suspendue en raison de la suspicion d'un risque plus élevé d'effets secondaires cardiaques.

En 2006, SwissMedic a levé cette suspension en fixant des limitations à son utilisation clinique : le sertindole ne peut être administré qu'en deuxième intention chez les patients souffrant de schizophrénie et n'ayant pas répondu à un autre neuroleptique et/ou l'ayant mal toléré.

Les études nécessaires pour l'enregistrement du sertindole (12 à 24 mg/j) ont montré une bonne efficacité, en administration orale 1x/j, chez les patients souffrant de schizophrénie. Comparé dans des études en double aveugle randomisées, le sertindole s'est montré aussi efficace que l'halopéridol 4 à 16 mg/j, la rispéridone 4 à 12 mg/j et a présenté un profil de tolérance intéressant. En effet, le sertindole est associé à un taux d'effets secondaires extrapyramidaux similaire au placebo, à une légère augmentation de la prolactinémie qui reste en dessous des normes de référence, à une prise pondérale de trois kilos en moyenne et finalement le sertindole n'induit pas de sédation. Les effets secondaires principaux sont les céphalées, l'insomnie, la rhinite et des anomalies de l'éjaculation.<sup>35</sup>

En ce qui concerne les risques cardiovasculaires, sept études épidémiologiques subséquentes impliquant plus de 10 000 patients n'ont pas démontré un taux de mortalité différent entre les patients traités par le sertindole et ceux traités par d'autres neuroleptiques.

Il est à noter, par ailleurs, que le sertindole (12 à 24 mg/j) prolonge l'espace QT et l'espace QTc de manière significative par rapport au placebo, à l'halopéridol et à la rispéridone et que 1,4 à 6,2% des patients ont arrêté leur traitement à cause de ces modifications. Toutefois, aucune manifestation clinique (syncope) liée aux modifications à l'ECG, arythmie ou torsade de pointe n'a été rapportée.<sup>36</sup>



Au vu de ce qui précède, un certain nombre de contre-indications et de précautions doivent être connues avant la prescription de sertindole.

Le sertindole est contre-indiqué chez les patients souffrant de schizophrénie et présentant une maladie coronarienne ou une affection cardiovasculaire cliniquement significative (insuffisance cardiaque décompensée, hypertrophie cardiaque, arythmie, bradycardie inférieure à 50 par minute). Le sertindole est aussi contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie connue et non traitée. La prise concomitante de médicaments connus pour entraîner un allongement du QT (neuroleptiques, antidépresseurs, antibiotiques, antimycosiques, antiviraux, lithium, antiarythmiques, voire liste actualisée sur le site Internet [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)) ou avec des médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A (antibiotiques macrolides, inhibiteurs de la protéase du VIH, antagonistes calciques, antifongiques azolés), doit être évitée.<sup>37</sup>

Parmi les précautions à prendre lors de l'instauration d'un traitement au sertindole, il est nécessaire de faire un électrocardiogramme préalable. Cet ECG sera répété trois semaines après l'introduction du sertindole (*steady state*) ou lorsque le dosage de 16 mg/j est atteint. Des ECG de contrôle se feront tous les trois mois ainsi qu'avant et après chaque augmentation de doses ou lors de l'introduction d'une médication concomitante pouvant conduire à une augmentation des taux plasmatiques de sertindole. Par ailleurs, si le patient présente des palpitations, des syncopes ou des douleurs, un ECG doit impérativement être effectué.

En tout état de cause et finalement, si l'intervalle QT-C est de plus de 500 millisecondes, le traitement de sertindole doit être interrompu.<sup>38</sup>

C'est à ces conditions et après avoir bien évalué la balance risque/bénéfice que nous pourrions offrir à nos patients souffrant de schizophrénie un produit présentant plusieurs caractéristiques intéressantes et ceci dans les meilleures conditions de sécurité.

## SIMULATEUR D'AUBE

La dépression saisonnière (*seasonal affective disorder* ou SAD des Anglo-Saxons) se caractérise chez l'adulte par des épisodes dépressifs récurrents d'intensité généralement légère à moyenne. Les symptômes comportent une humeur dépressive, une anhédonie avec baisse de l'énergie et fatigue, une diminution de la concentration et une anxiété qui peut être marquée. Une hypersomnie est très souvent présente ainsi qu'une hyperphagie de type compulsif avec une appétence pour les hydrates de carbone. Les épisodes dépressifs commencent entre septembre et décembre et se prolongent jusqu'en mars ou avril de l'année suivante.

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont montré que la luminothérapie (LT) est un traitement efficace chez des personnes qui souffrent de ce type de dépression, particulièrement si elle est administrée tôt le matin.<sup>39</sup> Toutefois, le mode d'action de la LT reste encore peu connu à ce jour. Une hypothèse généralement admise propose que la physiopathologie du trouble affectif saisonnier pourrait être la conséquence du dérèglement du rythme circa-

dien lié au raccourcissement de la photopériode (heures de lumière par rapport à la durée de l'obscurité) durant la période automnale. L'augmentation de sécrétion de mélatonine qui en résulte par la glande pinéale aurait comme conséquence un décalage de phases et/ou une variation de l'amplitude du rythme circadien.

Etant donné la supériorité thérapeutique de la LT administrée tôt le matin, des chercheurs ont voulu explorer l'effet antidépresseur de l'utilisation d'un simulateur d'aube (SA), pendant la période qui correspond au lever du jour et à la fin du sommeil. Ainsi, Terman et Terman<sup>40</sup> ont comparé l'effet d'un simulateur d'aube avec d'autres approches comme la luminothérapie classique ou l'ionisation à haute et basse densité (augmentation de la concentration d'ions négatifs dans l'air à l'aide d'un appareil électrique) chez des patients avec un trouble affectif saisonnier et un score au moins égal à 10 sur l'échelle de dépression de Hamilton. Le simulateur d'aube émettait une lumière comparable au lever du soleil début mai par 45° de latitude nord, avec une augmentation de luminosité allant de 0,0003 à 250 lux en plus de 90 minutes. Un des groupes de patients de l'étude était soumis à un simulateur d'aube avec une durée d'exposition beaucoup plus courte (une quinzaine de minutes avec 250 lux).

Contrairement à l'hypothèse de départ des auteurs, et aux résultats d'une autre étude,<sup>41</sup> la réponse au SA n'était pas supérieure à la réponse à la luminothérapie ni à l'ionisation à haute densité. Le seul traitement ayant donné une réponse significativement plus faible que les quatre autres était l'ionisation à basse densité. Les auteurs concluent que le choix de la technique dépendra des contraintes et possibilités d'utilisation (SA pendant le sommeil versus luminothérapie après le réveil). Ils recommandent également d'utiliser la luminothérapie en premier choix, étant donné le nombre d'études positives avec cette approche. En cas de non-réponse, de manque de temps le matin ou d'effets secondaires, le SA, l'ionisation à haute densité ou un traitement antidépresseur représentent des approches alternatives. ■

## Adresses

**Dr Nicola Gervasoni**  
Service de psychiatrie adulte  
HUG, rue des Bains 35, 1205 Genève  
[nicola.gervasoni@hcuge.ch](mailto:nicola.gervasoni@hcuge.ch)

**Dr Remy Barbe**  
Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent  
HUG, avenue Louis-Aubert 3, 1206 Genève  
[remy.barbe@hcuge.ch](mailto:remy.barbe@hcuge.ch)

**Dr Christian Bryois**  
Hôpital de Prangins, Secteur de psychiatrie ouest du canton de Vaud, 1197 Prangins  
[christian.bryois@inst.hospvd.ch](mailto:christian.bryois@inst.hospvd.ch)

**Dr Jean-Michel Aubry**  
Service de psychiatrie adulte  
HUG, rue du 31-Décembre 6-8, 1207 Genève  
[jean-michel.aubry@hcuge.ch](mailto:jean-michel.aubry@hcuge.ch)

**Pr Gilles Bertschy**  
Service de psychiatrie adulte  
HUG, chemin du Petit Bel-Air 2, 1225 Chêne-Bourg  
[gilles.bertschy@hcuge.ch](mailto:gilles.bertschy@hcuge.ch)



## Implications pratiques

- Prudence et attention, en particulier chez l'enfant et l'adolescent, par rapport au risque d'émergence d'idées suicidaires mais pas d'alarmisme
- Pour les patients déprimés non répondeurs à leurs deux premiers traitements le taux de rémission lors des traitements ultérieurs est bas
- Le sertindole, un antipsychotique atypique, nécessite un monitoring cardiaque mais cela ne doit pas empêcher son utilisation en seconde intention
- La simulation d'aube a une efficacité potentielle dans le traitement de la dépression saisonnière

## Bibliographie

- 1 Bertschy G, Barbe R, Gervasoni N, et al. Nouveautés en médecine 2005 : psychiatrie. Rev Med Suisse 2006;2:61-6.
- 2 \* Hättenschwiler J, Baumann P, Hatzinger M, et al. Les antidépresseurs favorisent-ils la suicidalité et le suicide chez les individus dépressifs ? Forum Med Suisse 2007;7:757-64.
- 3 Aursnes I, Tveit IF, Gaasemyr J, et al. Even more suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo. BMC Psychiatry 2006;6:55.
- 4 Licinio J, Wong ML. Depression, antidepressants and suicidality: A critical appraisal. Nat Rev Drug Discov 2005;4:165-71.
- 5 Möller HJ. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256:329-43.
- 6 Tiitonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1358-67.
- 7 Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: Retrospective cohort study. BMJ 2007;334:242.
- 8 Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Relationship between antidepressants and suicide attempts: An analysis of the Veterans Health Administration data sets. Am J Psychiatry 2007;164:1044-9.
- 9 Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: A STAR\*D report. Am J Psychiatry 2007;164:739-52.
- 10 Simon GE, Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. Am J Psychiatry 2007;164:1029-34.
- 11 \* Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2007; 297:1683-96.
- 12 Laughren T. Memorandum. Department of health and human services, Public health service, Food and drug administration, Centre for drug evaluation and research. 2006;27. Disponible au: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf) (accédé le 1<sup>er</sup> novembre 2007).
- 13 Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, et al. Antidepressants and youth suicide in New York City, 1999-2002. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45: 1054-8.
- 14 Simon GE, Savarino J, Operskalski B, et al. Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry 2006;163:41-7.
- 15 Valucki RJ, Libby AM, Sills MR, et al. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: A propensity-adjusted retrospective cohort study. CNS Drugs 2004;18:119-32.
- 16 Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry 2007;164:1356-63.
- 17 Aubry JM, Delini-Stula A, Gervasoni N, et al. Nouveautés en médecine 2006 : psychiatrie. Rev Med Suisse 2007;3:161-7.
- 18 Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): Rationale and design. Control Clin Trials 2004;25:119-42.
- 19 Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- 20 Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: A sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. Biol Psychiatry 2006;59:493-501.
- 21 Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006;354:1243-52.
- 22 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006;354:1231-42.
- 23 Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: A STAR\*D report. Am J Psychiatry 2006;163:1519-30, quiz 665.
- 24 Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: A STAR\*D report. Am J Psychiatry 2006;163: 1161-72.
- 25 McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: A STAR\*D report. Am J Psychiatry 2006;163: 1531-41; quiz 666.
- 26 Boulenger JP. Residual symptoms of depression: Clinical and theoretical implications. Eur Psychiatry 2004;19:209-13.
- 27 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. J Affect Disord 1998;50:97-108.
- 28 \* Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006;163:28-40.
- 29 Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2003;53:649-59.
- 30 Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl.):39-47; discussion 8-50.
- 31 American psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000;157:1-45.
- 32 Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 427-34.
- 33 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. Am J Psychiatry 2006;163:1905-17.
- 34 Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi M, et al. A direct comparison of presenting characteristics of depressed outpatients from primary vs specialty care settings: Preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:87-96.
- 35 Murdoch D, Keating GM. Sertindole: A review of its use in schizophrenia. CNS Drugs 2006;20:233-55.
- 36 Lindstrom E, Farde L, Eberhard J, et al. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: Focus on sertindole. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8:615-29.
- 37 Abriel H, Schlapfer J, Keller DI, et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. Swiss Med Wkly 2004; 134:685-94.
- 38 Compendium suisse des médicaments. Document SA. 2007; [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)
- 39 Rachid F, Aubry JM, Bondolfi G. Luminothérapie et troubles affectifs saisonniers dans la pratique clinique. Med Hyg 2003;61:1756-9.
- 40 Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 2006;163:2126-33.
- 41 Avery DH, Eder DN, Bolte MA, et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: A controlled study. Biol Psychiatry 2001;50:205-16.

\* à lire

\*\* à lire absolument