

**LES ASSOCIATIONS
D'ANTIDEPRESSEURS
DANS LES DEPRESSIONS RESISTANTES**

**M. Taleb, M. Nedjari, S. Tayebi
Deuxième Congrès Franco-Algérien
Alger, 12-13 mai 2005**

LES ASSOCIATIONS D'ANTIDEPRESSEURS

- **Couramment prescrites**
- **Pratiques et habitudes personnelles**
- **Indications mal précisées : Dépression résistante, formes sévères, action rapide, ...**
- **D'emblée ou séquences différentes**
- **Etudes contrôlées rares**

HYPOTHESES D'ACTION

- 1. Potentialisation pharmacocinétique**
- 2. Synergie pharmacodynamique**
- 3. Actions complexes sur les systèmes NA et 5HT2**
- 4. Interférences pharmacocinétiques
potentialisatrices**
- 5. Compétitions enzymatiques**

A TRAVERS LA LITTERATURE

- **Premières publications anciennes**
- **Observations personnelles et rétrospectives**
- **Indications différentes**
- **Résultats contradictoires**
- **Résultats non comparables**

LES DIFFERENTES ASSOCIATIONS

- 1. IMAO/ATC**
- 2. IMAO/Autres AD**
- 3. IMAO A/ Autres AD**
- 4. ISRS/ATC**
- 5. MIANSERINE/ Autres AD**

LES ASSOCIATIONS IMAO ET ATC

- **Les plus anciennes**
- **Les mieux documentées**
- **4 à 5 % des prescriptions d'AD (Ananth, 1977)**
- **Cinq études contrôlées dont trois en double aveugle**



Aucune n'a démontré d'efficacité / Monothérapie

Auteurs	Nbre de patients	Trouble traité	Produits et doses	Efficacité	Tolérance
O'brien et al. (1993)	80	EDM en 1^{ère} intention	TCP(20)+AMI(120) vs TCP ou AMI seul 6S	Pas de sup	Hypotension Poids Allgt P-R
Razani et al. (1983)	60	EDM en 1ere intention	TCP(20)+AMI(120) vs AMI(300) vs TCP(40) 4S	Pas de sup	Bonne
Young et al. (1979)	135	EDM en 1^{ère} intention	PHE(40)+TRI(100) vs ICX(100)+TRI(40) vs PHE(45) vs ICX(30) vs TRI(110) 6S	Pas de sup	insomnie

AMI : amitriptyline; ICX : isocarboxazide; PHE : phénelzine; TCP : tranlycypromine; TRI : trimipramine

Association IMAO-TCA :Etudes en double aveugle

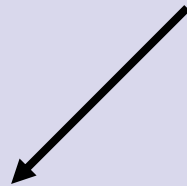
EDUDE DE O 'BRIEN (1993)

80 patients

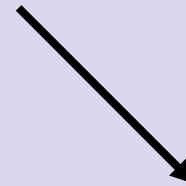


6 semaines de traitement
en première intention

3 groupes



Tranalcypramine



Amitriptyline

Les deux associés
réponse plus rapide dès la première semaine

INTERET DE CES ETUDES

- **L'association est possible**
- **Quelques accidents : HTA, syndrome sérotoninergique**
- **Nécessité d'ajustement des doses**
- **Efficacité reste à démontrer**

DEVANT UNE DEPRESSION RESISTANTE (Shaw, 1973)

- 1/ Quatre semaines au moins de traitement par ATC**
- 2/ Electrochocs si échec**
- 3/ Association Tranylcypromine et L-Tryptophane
durant 2 semaines**
- 4/ Association Phénelzine et Amitriptyline**

ASSOCIATIONS IMAO/ Non ATC

1. IMAO / Miansérine : quelques études isolées

Etude de Riise et al. (1984) : 60 patients en 2 groupes.

ICX+MIA > MIA

1. IMAO / ISRS : rapidement reconnues comme toxiques



**A PROSCRIRE
INTERDITES EN FRANCE**

Passage d'un IMAO à un ISRS



Respect d'un délai de deux semaines

Passage d'un ISRS à un IMAO



Respect d'un délai d'une à cinq semaines

ASSOCIATIONS IMAO A / AUTRES ANTIDEPRESSEURS

- **Meilleure tolérance en théorie**
- **Peu d'études**
 - Etude d'Amrein (1992)
 - MOC+AMI chez 21 patients: bonne tolérance
- **Pas d'interactions pharmacocinétiques démontrées**



PRUDENCE

LES ASSOCIATIONS ISRS ET ATC

Interactions signalées dès 1988

Confirmées par les études pharmacocinétiques



Les ISRS inhibent le métabolisme des ATC

ETUDE DE FAVA (1994)

**40 patients résistants à
6 S de Fluoxétine (20 mg)**



3 Stratégies

**Fluoxétine
40-60 mg**

**Fluoxétine (20 mg)
Désipramine (25 mg)**

**Fluoxétine (20 mg)
Li 300-600 mg**

CONDITIONS

Surveillance clinique

Ajustement des doses

Surveillance des concentrations plasmatiques

ASSOCIATIONS MIANSERINE ET ATC

- **Quatre études contrôlées**
- **Dans trois d'entre elles : traitement en première intention**
- **Associations > Miansérine seule**

Auteurs	Nbre de patients	Trouble traité	Produits et doses	Efficacité	Tolérance
Lafon-Lapez 1986	16	EDM en 1^{ere} intention	CLO() + MIA(30) vs CLO + pla 3 S	Asso > + rapide	ND
Lauritzen 1992	60	EDM résistants	IMI (100))+MIA(30) vs IMI(100) +pla 6S	Asso >	Bonne
Lauritzen 1994	20	EDM post AVC	MIA(25)+IMI(75) vs MIA(30)+DES(70) 6S	MIA+IMI> MIA+DES	Bonne
Medhus 1994	37	EDM résistant à ATC	ATC+MIA(30) vs MIA (30) + pla 3 S	ATC>	Bonne

Association IMAO-TCA :Etudes en double aveugle

ASSOCIATIONS MIANSERINE ET ISRS

- **Une seule étude contrôlée, 1998 (34 patients)**
- **Traitement en première intention**
- **Fluoxétine (20 mg) + Miansérine (30 mg)**
- **Association supérieure à la fluoxétine (20 mg) seule**

Association Mirtazapine - Amitriptyline

- **Tolérance chez le volontaire sain**
- **3 groupes parallèles en simple aveugle**
 - 1. Amitriptyline : 75mg/j**
 - 2. Mirtazapine : 30 mg/j**
 - 3. Association des deux**
- **Modifications pharmacocinétiques sans effets sur la tolérance**

Association Mirtazapine - Paroxétine

- **3 groupes parallèles de 24 volontaires sains**
- **Mirtazapine (30 mg) + Paroxétine (40 mg)**
- **La Paroxetine inhibe le métabolisme de la Mirtazapine.
La Mirtazapine n'a pas changé la pharmacocinetique de la Paroxetine**
- **Association : Pas d'augmentation des effets indésirables**

Ruwe FJ. Hum Psychopharmacol. 2001 Aug;16(6):449-459

CONCLUSIONS

- **IMAO+TCA, IMAO+SSRI, TCA+TCA, SSRI+SSRI, SSRI+TCA) : peu d'avantages et des risques importants.**
- **SSRI avec un autre antidépresseur (Mianserine ou Mirtazapine) : résultats positifs et des risques moindres.**

CONCLUSIONS

- **Etudes contrôlées insuffisantes**
- **Résultats non comparables**
- **Efficacité non prouvée**
- **Certaines associations sont toxiques**
- **Nécessité de connaître les interactions**

CONCLUSIONS

Inutiles en première intention

Après échec de 2 traitements

Cohérence dans les prescriptions