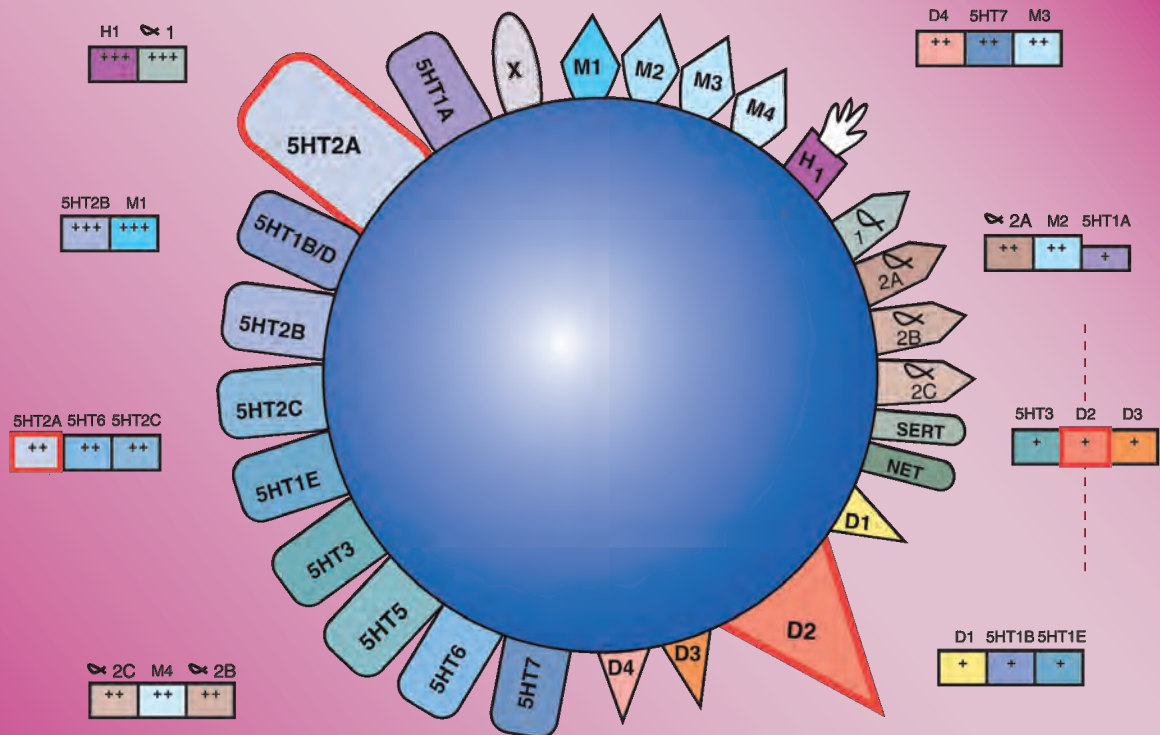


Stephen M. Stahl

4<sup>e</sup> édition

# Psychopharmacologie essentielle

Bases neuroscientifiques et applications pratiques



**Principes généraux d'action des antidépresseurs** 285**Classes d'antidépresseurs** 289

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) 290

Agonistes partiels/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (APIRS) 300

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) 302

Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND) : bupropion 309

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (IRN) 312

Agomélatine 313

Effets antagonistes  $\alpha_2$  et mirtazapine 317

Antagonistes/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (AIRS) 322

Antidépresseurs classiques : inhibiteurs de la MAO 326

Mythes et désinformation : manuel de l'expert en IMAO 331

Antidépresseurs classiques : antidépresseurs tricycliques 342

**Optimisation des antidépresseurs** 346

L-5-Méthyltétrahydrofolate (L-méthylfolate) : modulateur de monoamine 346

S-Adénosyl-méthionine (SAM) 350

Thyroïde 350

Stimulation cérébrale : déclenchement d'une tempête dans les circuits cérébraux de patients dépressifs 350

**Comment choisir un antidépresseur ?** 353

Sélection fondée sur les preuves 353

Sélection orientée par les symptômes 354

Choisir un antidépresseur chez les femmes en fonction de leur cycle de vie 357

Choisir un antidépresseur sur la base des tests génétiques 361

La combinaison d'antidépresseurs doit-elle être la norme pour traiter un trouble dépressif majeur unipolaire ? 362

**Traitements futurs des troubles de l'humeur** 365**Résumé** 369

Ce chapitre sera l'occasion de passer en revue les concepts pharmacologiques sous-tendant l'utilisation des antidépresseurs. Il existe de nombreuses classes d'antidépresseurs et, pour chacune d'entre elles, on recense un grand nombre de produits. Ce chapitre a pour but d'informer le lecteur à propos des données actuelles concernant le mécanisme d'action des différents antidépresseurs, mécanismes d'action que nous expliciterons à partir des concepts pharmacologiques introduits dans les chapitres précédents. Nous aborderons également les principes d'utilisation clinique de ces médicaments, notamment les stratégies à disposition en cas d'échec du traitement initial ou les bases rationnelles sous-tendant le choix de combinaison de deux antidépresseurs ou d'un antidépresseur avec un agent modulateur. Enfin, nous présenterons les nombreux antidépresseurs en cours de développement.

Notre discussion autour des antidépresseurs se situera à un niveau conceptuel, non pragmatique. Le lecteur désireux d'approfondir ses connaissances sur les doses, effets secondaires, interactions médicamenteuses et problèmes spécifiques liés à la prescription de ces médicaments en pratique clinique pourra consulter un classique guide d'utilisation (tel que *Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur* de S.M. Stahl). Nous dresserons le « portfolio » des stratégies thérapeutiques possibles, fondées sur une combinaison d'actions pharmacologiques, requérant souvent plus d'un médicament, chez des patients n'ayant pas répondu à un mécanisme d'action unique. Ce principe de traitement diffère singulièrement de celui de la schizophrénie, pour lequel l'utilisation d'un seul antipsychotique est la règle et à l'issue duquel on ne peut espérer que 20 à

30 p. 100 d'amélioration symptomatique, avec une proportion très faible de schizophrènes accédant à la rémission totale et durable. Cette rémission constitue au contraire le challenge thérapeutique de la dépression majeure, reposant sur l'obtention d'un état véritablement asymptomatique ; c'est la raison pour laquelle il est essentiel que ceux qui la prennent en charge soient au fait des mécanismes d'action de tant de molécules différentes, du rationnel biologique complexe régissant les combinaisons médicamenteuses, ainsi que des principes d'utilisation, l'art étant d'adapter à chaque patient une stratégie personnalisée se fondant sur ses besoins spécifiques.

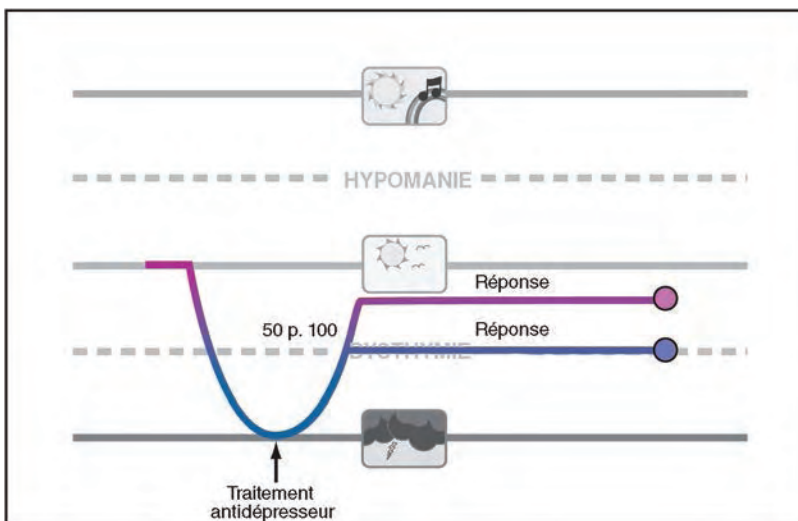
## Principes généraux d'action des antidépresseurs

Les patients souffrant d'un épisode dépressif majeur et recevant un traitement antidépresseur bénéficient souvent d'une amélioration symptomatique, celle-ci étant qualifiée de « réponse au traitement » quand elle dépasse les 50 p. 100 de réduction des symptômes (Figure 7-1). C'était l'objectif de base de tout traitement de la dépression : en réduire significativement les symptômes, au moins de moitié. Cependant, le paradigme du traitement de la dépression a récemment été bouleversé au point que le nouveau but à atteindre est purement et simplement la rémission symptomatique complète (Figure 7-2), au cours de laquelle il s'agira de maintenir un niveau d'amélioration suffisant pour éviter la survenue d'une rechute peu de temps après son obtention, mais aussi pour ne pas entraîner plus tard une récurrence et inscrire ainsi le patient dans une dépression récurrente (Figure 7-3). Étant donné les limites d'efficacité des antidépresseurs actuellement disponibles, spécialement quand les multiples stratégies thérapeutiques sont

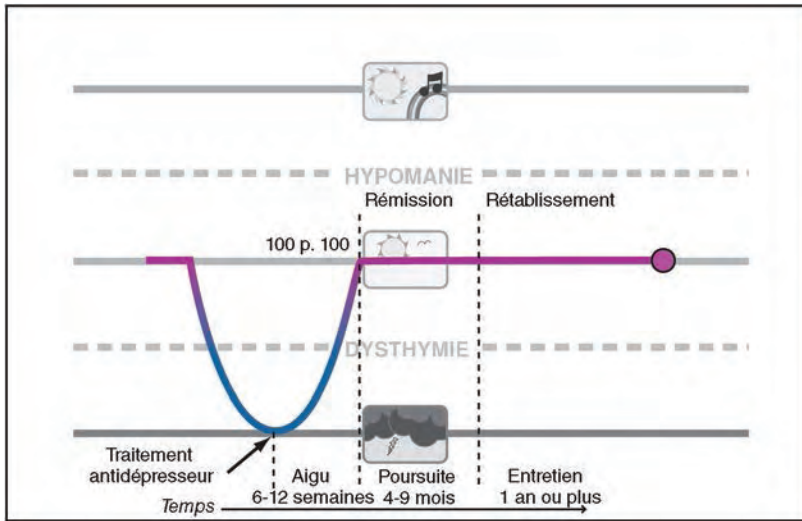
déployées de façon trop timide ou trop tardive dans l'histoire de la maladie, l'objectif d'une rémission durable peut être difficile à atteindre. En réalité, il est fréquent que l'on ne parvienne pas à la rémission à l'issue du premier choix thérapeutique.

### Est-il encore possible de démontrer l'efficacité des antidépresseurs dans les essais cliniques ?

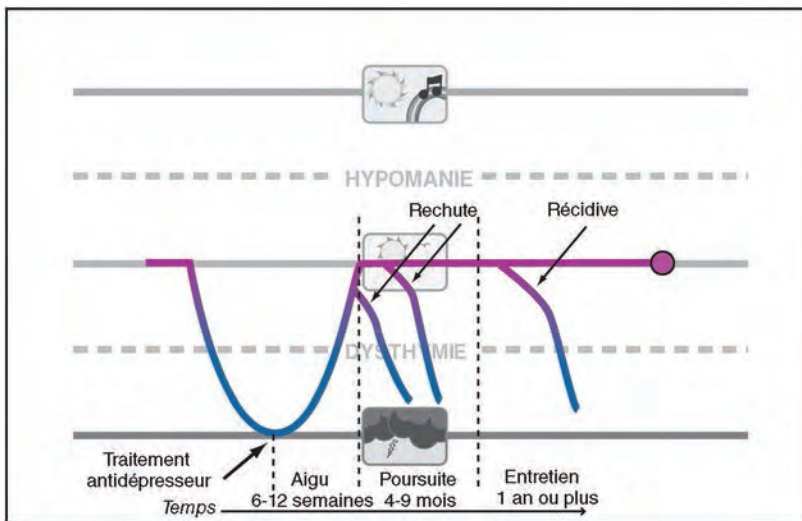
Bien que la rémission (Figure 7-2) sans rechute (Figure 7-3) constitue le but clairement établi de tout traitement antidépresseur, il devient de plus en plus difficile de prouver que les antidépresseurs, même les plus connus, sont plus efficaces que le placebo dans les essais cliniques. Il semble que ceci soit lié au fait que, dans les essais cliniques modernes, l'effet placebo se soit tellement accru au cours des dernières décennies qu'à présent le placebo a une efficacité comparable à l'antidépresseur dans certains essais, ou presque comparable dans d'autres. Les raisons de cette évolution font l'objet d'un important débat. Certains experts pensent que ceci tient à l'évolution de la façon dont sont menés les essais cliniques, les patients étant vus de façon de plus en plus fréquente, souvent pendant des heures, qu'ils reçoivent ou non un antidépresseur ; d'autres suggèrent que les « volontaires » inclus dans les études seraient moins malades, avec une symptomatologie moins complexe, que les patients « réels », leur volonté et leur capacité à participer aux essais pouvant être assimilées à des facteurs de bon pronostic. Se basant sur ces constatations, les pourfendeurs de la psychiatrie et spécialement de la pharmacopsychiatrie proclament l'absence d'efficacité de ces médicaments dont les effets indésirables et le coût justifieraient qu'on cesse de les prescrire. Ce phénomène d'irrégularité voire d'affaiblissement d'efficacité, qui touche autant les antidépresseurs à l'usage établi que les molécules plus récentes, a conduit l'industrie pharmaceutique à abandonner progressivement le développement de



**Figure 7-1. Réponse.** Quand un traitement permet d'aboutir à une amélioration d'au moins 50 p. 100 de la symptomatologie de la dépression, cela définit la réponse. Les patients vont alors mieux, sans pour autant aller bien. La réponse était auparavant considérée comme l'objectif de tout traitement antidépresseur.



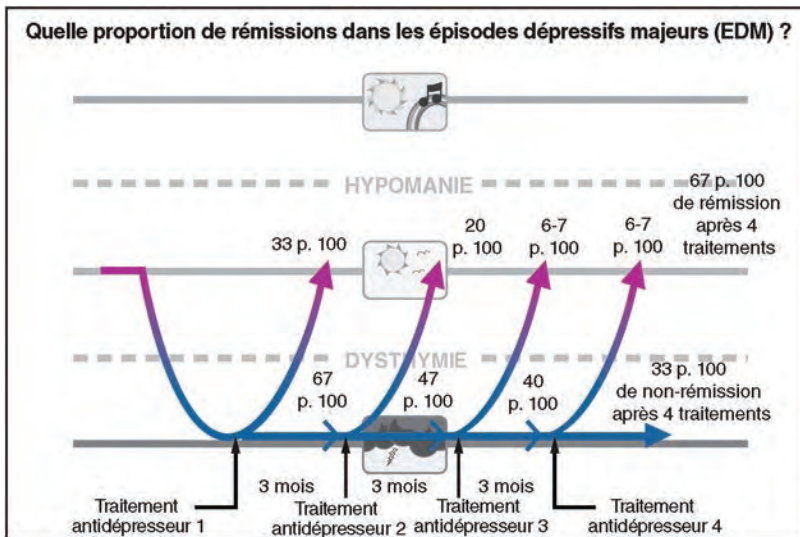
**Figure 7-2. Rémission.** Quand un traitement permet d'aboutir à la suppression d'une très grande majorité des symptômes de la dépression, cela correspond pendant les premiers mois à la rémission puis au rétablissement si celle-ci se maintient au-delà de 6 mois. Les patients ne vont pas uniquement mieux : ils vont bien. On ne peut cependant pas les considérer comme guéris puisque le risque de récurrence existe. Rémission et rétablissement sont actuellement les objectifs du traitement de la dépression.



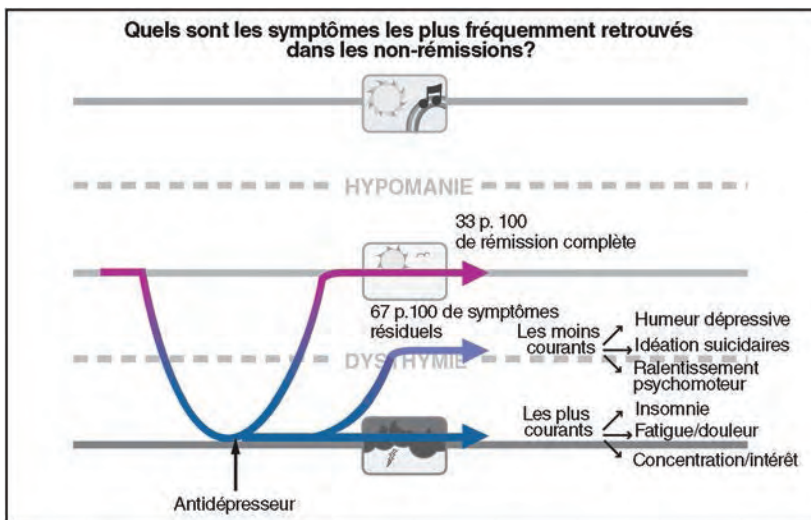
**Figure 7-3. Rechute et récurrence.** Quand la dépression réapparaît avant la rémission complète ou pendant les premiers mois suivant la rémission symptomatique, on parle de rechute. Quand elle revient après le rétablissement du patient, on parle de récurrence.

nouveaux antidépresseurs. Il semble même que les patients soient affectés par ce débat, peut-être perdent-ils confiance dans l'efficacité des antidépresseurs, puisque jusqu'à un tiers des patients inclus dans un essai clinique n'observent pas leur prescription initiale d'antidépresseur et, pour ceux qui le font, peut-être moins de la moitié poursuivent un second mois de traitement et peut-être moins du quart restent-ils inclus jusqu'à la fin d'un essai d'une durée minimale de 3 mois. Il n'en demeure pas moins une certitude : les antidépresseurs sont inefficaces si l'on n'est pas observant. Ainsi, l'efficacité clinique des antidépresseurs utilisés lors des essais est réduite par la difficulté à obtenir une compliance sur une durée suffisamment longue pour laisser une chance au médicament de fonctionner.

Quelle que soit la cause de cette controverse autour de l'efficacité des antidépresseurs lors des essais cliniques, il suffit de peu de temps passé à observer un essai thérapeutique pour être convaincu de la puissance de l'effet des antidépresseurs chez de nombreux patients. Néanmoins, ce débat a eu des conséquences positives telles que le regain d'intérêt pour les combinaisons psychothérapie-antidépresseur, la recherche de nouvelles thérapeutiques non médicamenteuses telles que la neurostimulation et les études concernant l'association de plusieurs antidépresseurs parmi ceux actuellement disponibles, ceci dans le but d'obtenir de meilleurs résultats. C'est tout cela que nous aborderons dans ce chapitre.



**Figure 7-4. Taux de rémission pour un EDM.** Environ un tiers des patients dépressifs se remettent grâce à un traitement antidépresseur initial. Malheureusement, ceux qui ne parviennent pas à la rémission voient leur probabilité de l'atteindre diminuer à chaque nouveau changement d'antidépresseur. Ainsi, après une année de traitement séquentiel avec quatre antidépresseurs différents pris 12 semaines chacun, seulement deux tiers des patients bénéficieront d'une rémission complète.



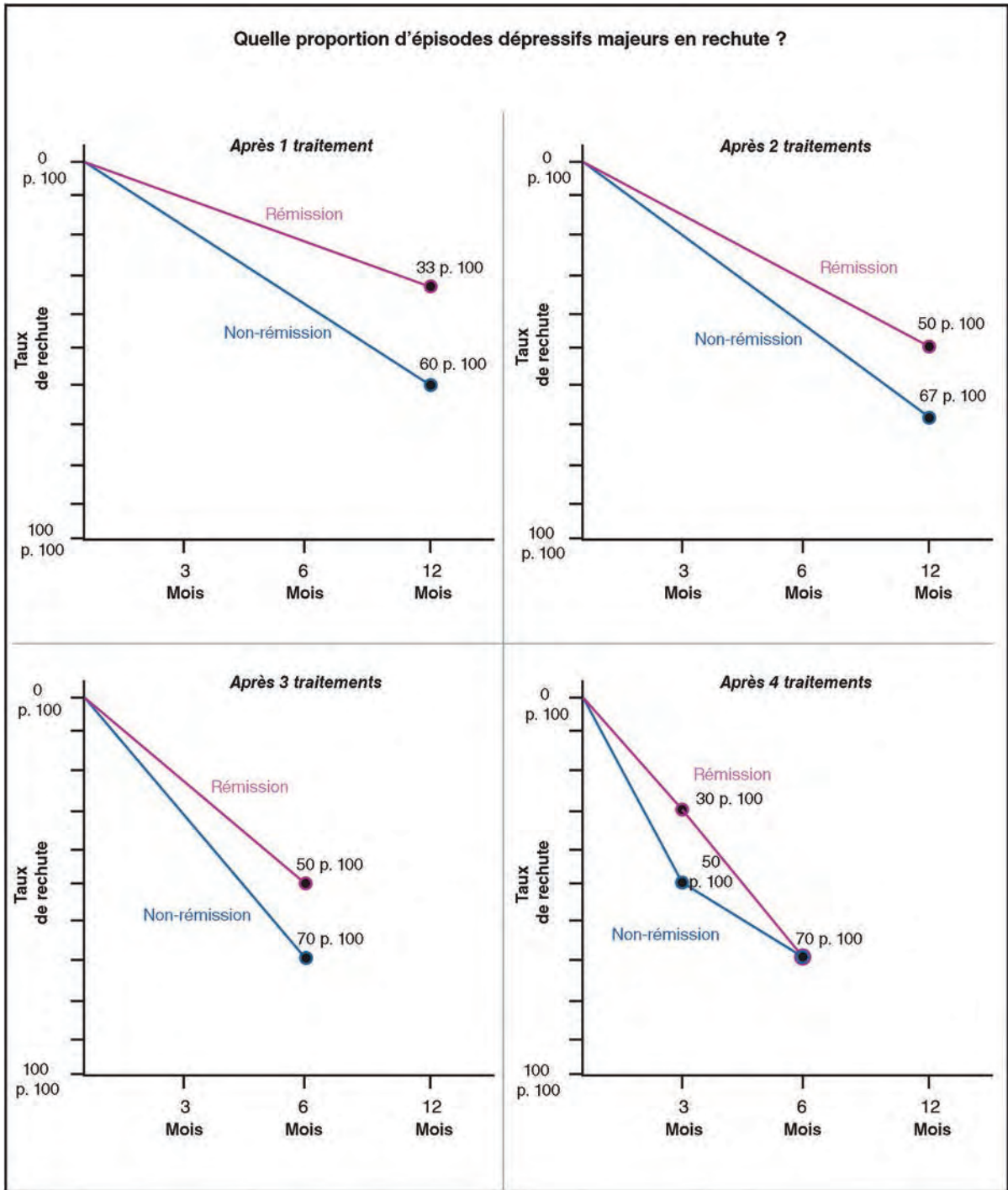
**Figure 7-5. Symptômes résiduels fréquents.** Chez les patients qui ne parviennent pas à la rémission, les symptômes résiduels les plus courants sont l'insomnie, la fatigue, les plaintes physiques à type de douleurs, les difficultés de concentration et la perte des intérêts. Les moins fréquents sont l'humeur dépressive, les idéations suicidaires et le ralentissement psychomoteur.

### Jusqu'à quel point les antidépresseurs marchent-ils dans les conditions réelles ?

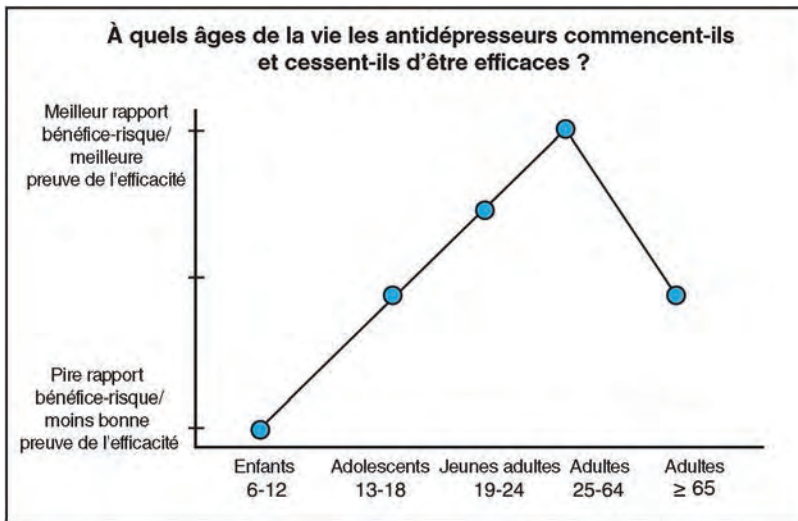
Des essais « dans les conditions réelles », concernant des antidépresseurs testés dans un contexte de pratique courante et permettant d'inclure des patients normalement exclus des essais pharmaceutiques, comme par exemple l'essai STAR\*D (*sequenced treatment alternatives to relieve depression*), ont fourni des résultats qui donnent à réfléchir. Chez ce type de patients, une proportion d'un tiers entre en rémission après un premier traitement antidépresseur, celle-ci grimpe à seulement deux tiers après une séquence

de quatre traitements antidépresseurs, chacun étant prescrit 12 semaines, soit presque un an (Figure 7-4).

Quels sont les symptômes résiduels les plus fréquents, empêchant donc une rémission totale, après un traitement antidépresseur ? La réponse est montrée dans la figure 7-5, sur laquelle nous retrouvons l'insomnie, la fatigue, des plaintes somatiques multiples (bien que celles-ci ne soient pas formellement retrouvées dans la critériologie diagnostique de la dépression), aussi bien qu'un manque de concentration, une perte des intérêts ou de la motivation. Les antidépresseurs permettent d'agir tout à fait correctement



**Figure 7-6. Taux de rechute.** Le taux de rechute de la dépression majeure est significativement plus faible chez les patients en rémission complète. Cependant, il persiste un risque de rechute, et la probabilité augmente avec le nombre de traitements qu'a nécessité la rémission. Ainsi le taux de rechute chez ceux qui ne sont pas en rémission passe de 60 p. 100 à 12 mois après un traitement à 70 p. 100 à 6 mois après quatre traitements ; mais chez ceux en rémission, on passe de seulement 33 p. 100 à 12 mois après un traitement en continu à 70 p. 100 à 6 mois après quatre traitements. En d'autres termes, la nature protectrice de la rémission disparaît une fois que quatre traitements ont été nécessaires pour parvenir à celle-ci.



**Figure 7-7. Antidépresseurs aux différents âges de la vie.** L'efficacité, la tolérance et l'innocuité des antidépresseurs ont été étudiées principalement chez les individus âgés de 25 à 64 ans. Les données existantes pour les groupes de tous âges suggèrent que le ratio bénéfice/risque est plus favorable entre 25 et 64 ans qu'entre 19 et 24 ans, probablement en raison d'un risque de suicidalité plus élevé chez les jeunes adultes. Les données, limitées, chez les enfants et les adolescents suggèrent également un taux accru de suicidalité : ceci, couplé au manque de données démontrant une efficacité claire des antidépresseurs à cet âge, donne le plus faible ratio bénéfice/risque chez l'enfant entre 6 et 12 ans, le ratio étant intermédiaire chez l'adolescent. Les patients âgés de 65 ans et plus ne répondraient pas aussi bien ni aussi vite au traitement que les autres adultes, ils souffriraient également plus des effets secondaires que les adultes plus jeunes.

sur la tristesse de l'humeur, les idéations suicidaires ainsi que sur le ralentissement psychomoteur (Figure 7-5).

Pourquoi la rémission d'une dépression majeure doit-elle plus nous importer que la persistance de seulement quelques symptômes ? La figure 7-6 apporte des éléments de réponse, certains positifs, d'autres négatifs, quant à la conduite d'un traitement antidépresseur au long cours. L'aspect positif est que, quand un antidépresseur permet au patient d'être en rémission, le taux de rechute est significativement moins élevé. L'aspect négatif est que, chez les sujets en rémission, les rechutes restent fréquentes, leur taux augmentant au fur et à mesure que le nombre de traitements nécessaires à la rémission augmente (Figure 7-6).

De telles données ont poussé les chercheurs comme les cliniciens à traiter les patients autant que possible jusqu'à la rémission de tout symptôme et à intervenir le plus précocement possible dans l'histoire de la maladie dépressive, non seulement pour lutter sans relâche pour soulager la souffrance engendrée par le moindre symptôme dépressif, mais aussi parce qu'un traitement agressif d'emblée pourrait prévenir une évolution péjorative de la maladie. Le concept de progression de la maladie dans la dépression majeure est controversé, non prouvé et à certains égards provocateur, mais donne du sens aux intuitions de nombreux cliniciens et investigateurs scientifiques habitués à la prendre en charge (Figure 6-23). L'idée est que la chronicisation de la dépression, le développement d'une pharmacorésistance ainsi que la probabilité d'une rechute pourraient tous être réduits, cet objectif ambitieux nécessitant l'instauration d'un traitement agressif ayant pour but la rémission de tous les symptômes et ainsi la modification du cours de la maladie. Cela n'est pas

sans poser de problèmes spécifiques à la prise en charge des jeunes patients, chez qui la question de la balance bénéfices/risques est d'une importance toute particulière (Figure 7-7).

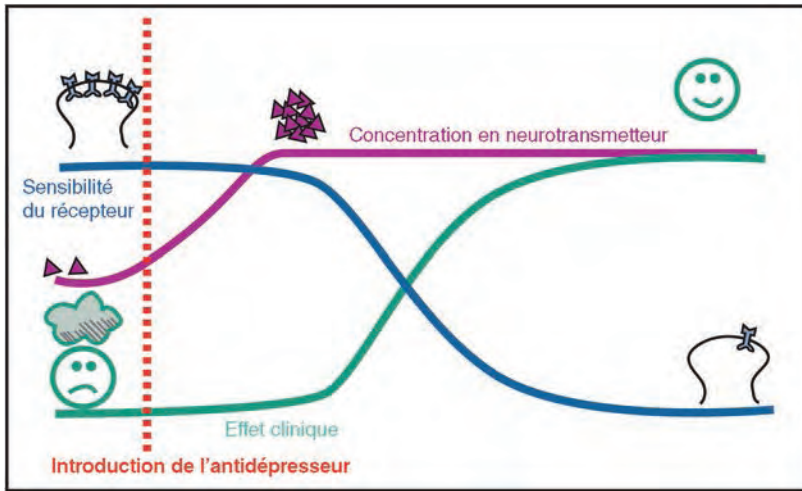
### Les antidépresseurs aux différents âges de la vie

Les adultes âgés entre 25 et 64 ans sont ceux pour qui les antidépresseurs sont les plus indiqués puisque leur chance de bien répondre au traitement et leur tolérance à ce dernier sont les meilleures (Figure 7-7). Au-delà de 65 ans, la réponse aux antidépresseurs risque d'être moins rapide et moins robuste, particulièrement s'il s'agit de leur premier épisode dépressif et si les symptômes présentés sont une perte des intérêts et des altérations cognitives plus qu'une humeur dépressive, mais il est important de rappeler que, chez cette population, la prise de traitement n'entraîne pas une suicidalité plus importante à l'inverse des moins de 25 ans, chez qui l'efficacité de l'antidépresseur est plus souvent meilleure mais avec un risque légèrement mais statistiquement plus élevé de suicidalité (sans impact sur le taux de suicide) (Figure 7-7). Il est donc important de prendre en considération l'âge pour savoir si, quand et comment traiter un patient par antidépresseurs, avec quels risques et pour quels bénéfices.

## Classes d'antidépresseurs

### Blocage des transporteurs monoaminergiques

Les antidépresseurs agissent classiquement en bloquant un ou plusieurs transporteurs de la sérotonine, de la noradrénaline et/ou de la dopamine. Cette action pharmacologique



**Figure 7-8. Chronologie des effets d'un antidépresseur.** Nous avons représenté la chronologie de trois effets des antidépresseurs : les changements cliniques, les modifications au niveau des neurotransmetteurs (NT) et les changements au niveau de la sensibilité des récepteurs. La concentration en NT augmente relativement rapidement après l'introduction de l'antidépresseur. Cependant, les changements cliniques sont retardés, tout comme l'est la désensibilisation – ou *downregulation* – des récepteurs aux NT. Cette corrélation temporelle entre l'apparition des effets cliniques et ces modifications de sensibilité des récepteurs a donné du corps à l'hypothèse selon laquelle ces modifications guideraient les effets cliniques des antidépresseurs. Ces effets cliniques incluent non seulement les actions antidépresseives et anxiolytiques, mais aussi le développement d'une tolérance aux effets secondaires de début de prise.

coïncide avec l'hypothèse monoaminergique de la dépression, qui postule que les monoamines sont en quelque sorte décimées (Figure 6-34B) et que, en les stimulant de façon efficace, les antidépresseurs permettent d'enrayer l'état dépressif (Figure 7-8). Cette hypothèse pose cependant un problème, dans la mesure où l'action des antidépresseurs sur les transporteurs monoaminergiques permet d'augmenter rapidement la concentration de monoamines dans certaines zones cérébrales, alors que l'effet clinique de ces antidépresseurs apparaît souvent de façon plus retardée, après quelques semaines (Figure 7-8). Comment relier des modifications immédiates de concentration en neurotransmetteurs à des changements cliniques bien plus tardifs ? Un élément de réponse est que l'augmentation rapide des niveaux de neurotransmetteurs entraînerait une diminution de la *sensibilité des récepteurs* aux neurotransmetteurs, à visée adaptative, avec une évolution synchrone à l'apparition différée des effets cliniques des antidépresseurs (Figure 7-8). Spécifiquement, une forte augmentation de la concentration synaptique en neurotransmetteurs (Figure 7-9A) pourrait conduire à une *down-regulation* adaptative avec désensibilisation progressive des récepteurs post-synaptiques aux neurotransmetteurs monoaminergiques (Figure 7-9B). À chaque action correspond préférentiellement un récepteur, mais le début des effets thérapeutiques et celui de la tolérance aux effets secondaires surviendrait dans les mêmes délais.

Les changements adaptatifs correspondant au nombre ou à la sensibilité des récepteurs seraient liés à des altérations dans l'expression de certains gènes (Figure 7-10). Ils

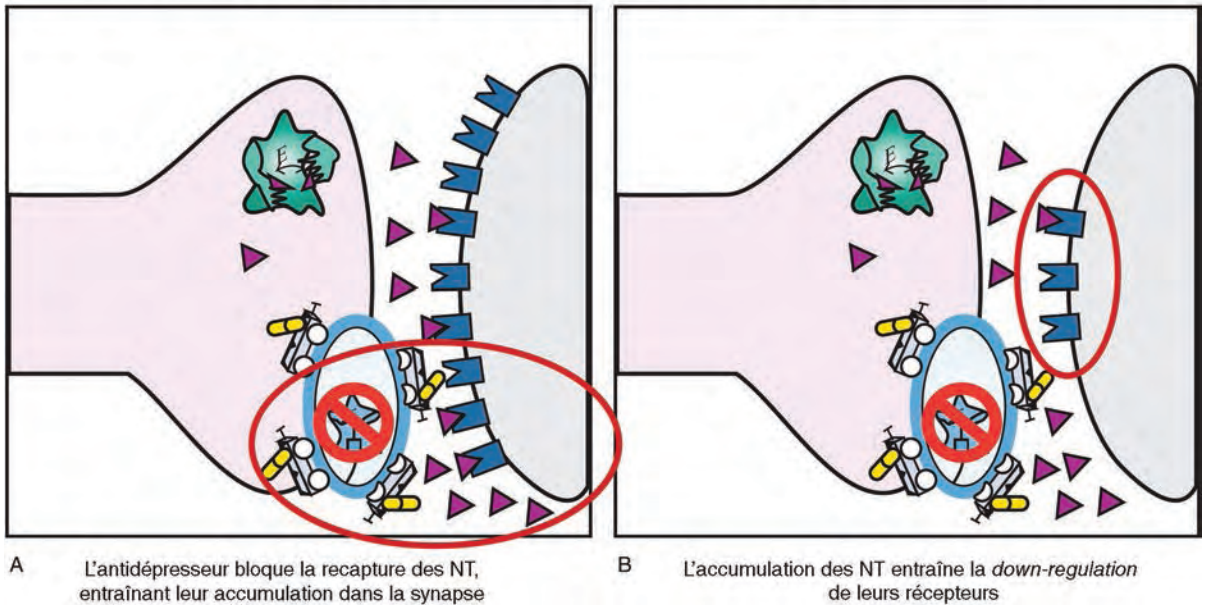
incluraient non seulement l'extinction de la synthèse des récepteurs aux neurotransmetteurs, mais aussi la stimulation de la synthèse de divers facteurs de croissance neuroaux tels que le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (Figure 7-10), comme nous l'avons évoqué au chapitre 6 et illustré dans les figures 6-36 à 6-38. De façon générale, l'ensemble des antidépresseurs provoque de tels mécanismes, ceci étant en faveur d'une voie finale commune au niveau de leur action.

## Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Rarement une classe médicamenteuse a autant bouleversé un champ d'investigation que les ISRS dans le domaine la pharmacopsychiatrie clinique. Certains estiment qu'il s'en prescrit six par seconde, rien qu'aux États-Unis, 365 jours par an. Déjà largement utilisés en Europe, ils sont à présent bien introduits au Japon ainsi que dans l'ensemble des pays d'Asie et leur usage est croissant sur toute la surface du globe. Les indications cliniques de leur utilisation dépassent largement l'épisode dépressif majeur et s'étendent, entre autres, à un grand nombre de troubles anxieux, au trouble dysphorique prémenstruel, aux troubles du comportement alimentaire. Cette classe médicamenteuse est composée de six principaux agents qui ont pour propriété commune l'inhibition de la recapture de la sérotonine, d'où son nom (ISRS). Cependant, chacun de ces six médicaments possède un profil pharmacologique unique qui le distingue des autres. Nous allons



## Hypothèse du récepteur du neurotransmetteur dans l'action des antidépresseurs



**Figure 7-9.** Hypothèse du récepteur du neurotransmetteur dans l'action des antidépresseurs. Même si les antidépresseurs provoquent une augmentation très rapide de la concentration en monoamines, leurs effets thérapeutiques ne sont pas pour autant immédiats. Cela peut être expliqué par l'hypothèse dite du récepteur monoaminergique de la dépression, qui postule que la dépression est causée par une *up-regulation* des récepteurs monoaminergiques ; l'efficacité des antidépresseurs serait donc liée à une *down-regulation* de ces mêmes récepteurs, comme nous le montrons ici. (A) Quand un antidépresseur bloque une pompe à recapture de la monoamine, un nombre plus élevé de neurotransmetteurs (NT) (ici la noradrénaline) s'accumule dans la synapse. (B) La disponibilité accrue de NT entraîne une *down-regulation* de leurs récepteurs. La chronologie d'adaptation de ces récepteurs est parallèle à celle, retardée, des effets cliniques des antidépresseurs et du développement d'une tolérance à leurs effets secondaires.

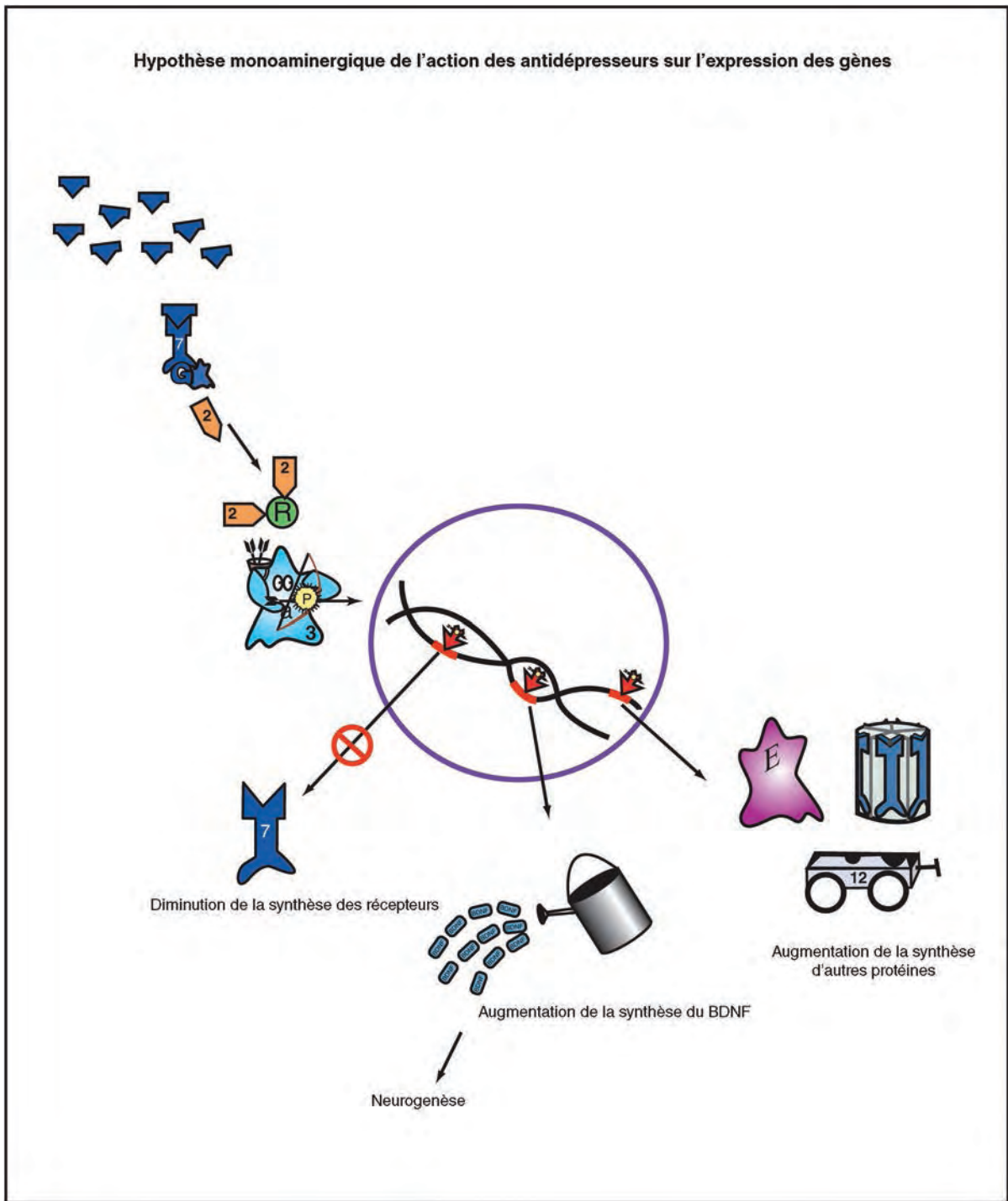
tout d'abord étudier leurs points communs, avant d'aborder les propriétés spécifiques de chacun, qui permettent au prescripteur aguerri d'apparier leur profil pharmacologique au profil clinique de chaque patient.

### Propriétés communes des ISRS

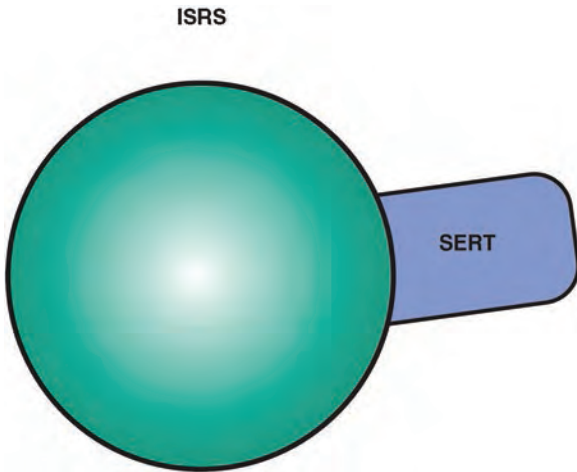
L'ensemble des six ISRS partage une caractéristique pharmacologique commune, à savoir une inhibition sélective et puissante de la recapture de la sérotonine, c'est-à-dire une inhibition du transporteur de la sérotonine (SERT) (Figure 7-11). Ce concept élémentaire a été introduit dans le chapitre 5 et illustré par la figure 5-14, nous le montrons ici figure 7-12. Bien que l'action des ISRS au niveau *axonal présynaptique* ait classiquement été mise en avant (Figure 7-12), il apparaît que ce qui se produit au niveau *somatodendritique* de l'extrémité du neurone sérotoninergique (près du noyau) pourrait être plus important pour comprendre les actions thérapeutiques des ISRS (Figures 7-13 à 7-17). Cela correspond à l'hypothèse monoaminergique de l'état dépressif, qui postule que la sérotonine serait déficiente à la fois dans les aires présynaptiques somatodendritiques proches du

noyau (à gauche dans la figure 7-13) et dans la synapse elle-même, au niveau de la terminaison axonale (à droite dans la figure 7-13). L'hypothèse du récepteur du neurotransmetteur suggère que les récepteurs monoaminergiques pourraient être régulés, comme le montre la figure 7-13 qui représente l'état dépressif avant traitement. Les taux d'activation neuronale seraient bouleversés par une dysrégulation lors de la dépression, contribuant, dans certaines zones cérébrales, à des anomalies dans le traitement de l'information, et aboutissant à des symptômes spécifiques selon la région affectée, comme nous l'avons montré au chapitre 6 et sur les figures 6-33 et 6-45.

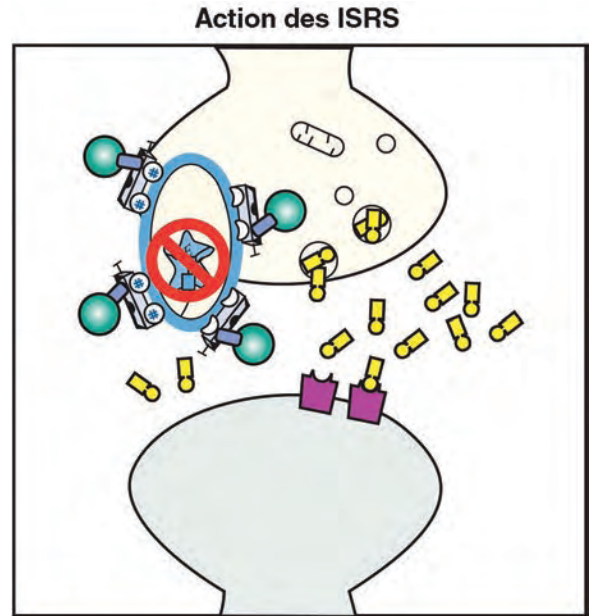
Quand un ISRS est délivré en aigu, tout le monde sait que l'augmentation de la 5-HT est due au blocage du SERT. Le point surprenant, d'une certaine façon, est que ce blocage au niveau présynaptique *n'entraîne pas* immédiatement un grand échange de sérotonine dans de nombreuses synapses. En fait, lors de l'initiation d'un traitement par ISRS, la 5-HT augmente à des niveaux plus élevés au niveau de l'aire somatodendritique située au niveau du raphé dans le mésencéphale (à gauche dans la figure 7-14) en raison – d'un



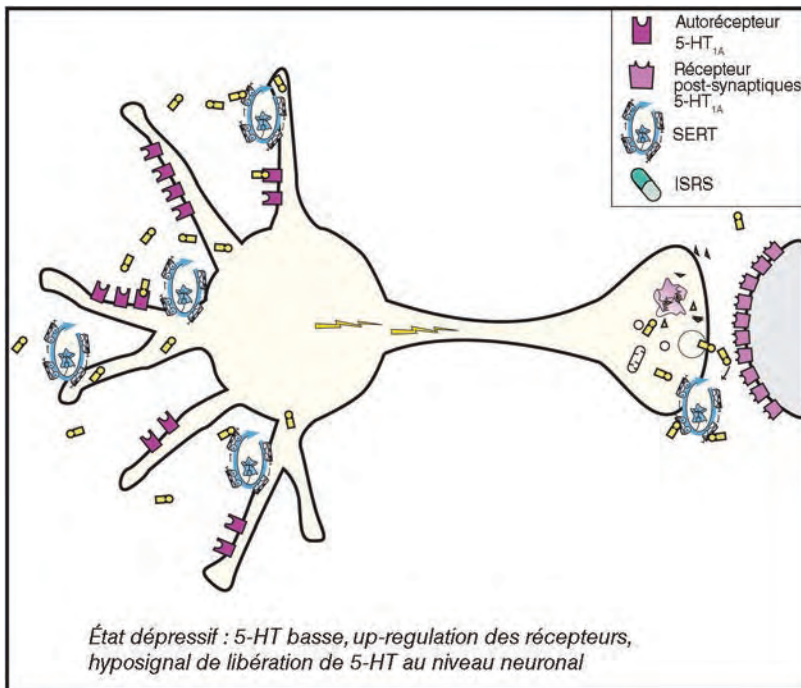
**Figure 7-10. Hypothèse monoaminergique de l'action des antidépresseurs sur l'expression des gènes.** Les adaptations concernant le nombre ou la sensibilité des récepteurs sont probablement liées à des altérations d'expression de certains gènes, comme nous le montrons ici. Le neurotransmetteur figurant au sommet est probablement lié à des altérations d'expression de certains gènes, comme nous le montrons ici. La conséquence ultime de la cascade d'événements qui en résulte est le changement dans l'expression de gènes importants dans le but de produire un effet antidépresseur. Cela implique une *down-regulation* de certains gènes qui entraîne une diminution de la synthèse des récepteurs, aussi bien qu'une *up-regulation* d'autres gènes, de telle sorte que soient synthétisées en plus grand nombre certaines protéines majeures comme le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).



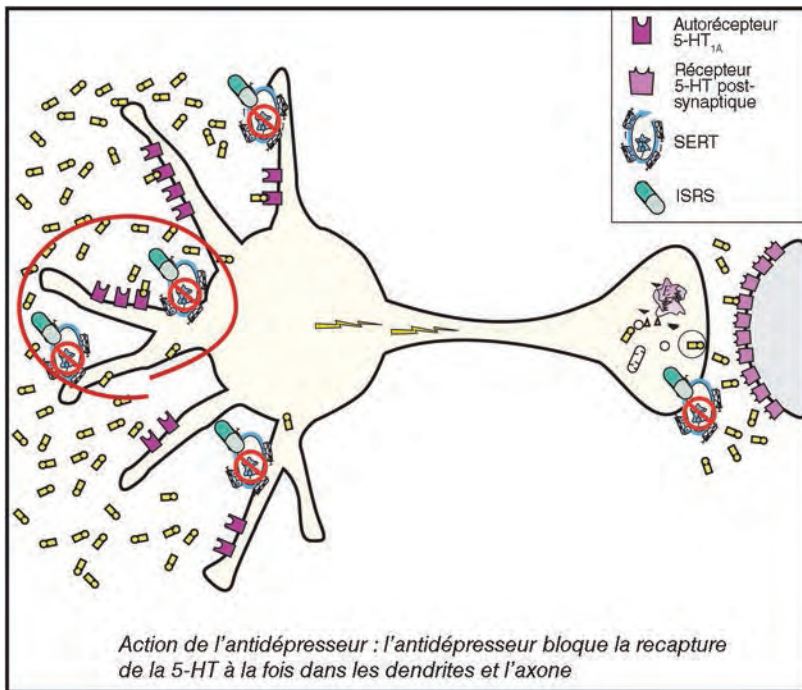
**Figure 7-11. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.** Schéma symbolisant la fonction centrale des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). En effet, bien qu'ils aient un profil pharmacologique distinct, les agents de cette classe pharmaceutique ont en commun la propriété d'inhiber le transporteur de la sérotonine (SERT).



**Figure 7-12. Action des ISRS.** Dans cette figure, la partie inhibant la recapture de la sérotonine de la molécule d'ISRS vient s'insérer dans la pompe de recapture de la sérotonine (le transporteur de la sérotonine, ou SERT), le bloquer et ainsi être à l'origine de l'effet antidépresseur.



**Figure 7-13. Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), 1<sup>re</sup> partie.** Neurone sérotoninergique (5-HT) chez un patient déprimé. On suppose que la dépression vient d'un déficit en neurotransmetteur 5-HT au niveau de ce neurone. Le nombre de récepteurs 5-HT, aussi bien les autorécepteurs présynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> que les récepteurs post-synaptiques 5-HT, est alors augmenté grâce à une *up-regulation*.



**Figure 7-14. Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), 2<sup>e</sup> partie.** Quand un ISRI est administré, il bloque immédiatement la pompe de recapture (voir le schéma d'un ISRI bloquant la pompe de recapture ou le transporteur 5-HT [SERT]). Cependant, ce phénomène entraîne une augmentation initiale de la sérotonine uniquement dans l'aire somatodendritique du neurone sérotoninergique (à gauche), et peu dans les terminaisons axonales (à droite).

important blocage du SERT à cet endroit – qu'au niveau des aires cérébrales riches en terminaisons axonales (à droite dans la figure 7-14).

La zone somatodendritique d'un neurone sérotoninergique est donc l'endroit où la 5-HT augmente en premier (à gauche sur la figure 7-14). Dans cette zone cérébrale, les récepteurs sérotoninergiques ont une pharmacologie de type 5-HT<sub>1A</sub> comme discuté dans le chapitre 5 et illustré à la figure 5-25. Lorsque les niveaux de sérotonine augmentent dans la zone somatodendritique, ils stimulent les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> situés à proximité (également à gauche sur la figure 7-14). Ces actions pharmacologiques immédiates ne peuvent évidemment pas expliquer les actions thérapeutiques retardées des IRS. Néanmoins, ces actions immédiates peuvent expliquer les effets secondaires des IRS lorsque le traitement est initié.

Au fil du temps, l'augmentation de la 5-HT qui agit sur les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> résulte en une *down-regulation* au point de les désensibiliser (à gauche sur la figure 7-15). Cette désensibilisation intervient parce que l'augmentation de la sérotonine est perçue par ces récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques et que cette information est envoyée au noyau cellulaire du neurone sérotoninergique. La réaction génomique à ces informations consiste à émettre des instructions qui conduisent ces mêmes récepteurs à devenir insensibles au fil du temps. L'évolution dans le temps de cette désensibilisation est corrélée avec l'apparition des actions thérapeutiques des IRS.

Une fois les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> désensibilisés, la 5-HT ne peut plus inhiber efficacement sa propre libération. La 5-HT ne pouvant plus inhiber sa propre libération, le neurone sérotoninergique est donc désinhibé (Figure 7-16). Il en résulte une vague de libération de 5-HT au niveau axonal et une augmentation du débit d'impulsions neuronales (représenté par l'éclair dans la figure 7-16 et la libération de sérotonine à partir de l'axone terminal à droite). Cela est juste une autre façon de dire que la libération de sérotonine est activée dans les terminaisons axonales. La sérotonine qui se déverse alors à travers les différentes projections sérotoninergiques cérébrales est théoriquement responsable des différentes actions thérapeutiques des IRS.

Au fur et à mesure que les autorécepteurs présynaptiques somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> sont désensibilisés (Figure 7-15), la sérotonine augmente au niveau des synapses (Figure 7-16), entraînant la désensibilisation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques (à droite sur la figure 7-17). Ces différents récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques vont à leur tour envoyer des informations au noyau de la cellule du neurone post-synaptique qui est la cible de la sérotonine (à l'extrême droite de la figure 7-17). La réaction génomique dans le neurone post-synaptique est alors de donner des instructions pour réguler à la baisse ou désensibiliser ces récepteurs. L'évolution dans le temps de cette désensibilisation est en corrélation avec le développement de la tolérance aux effets secondaires des IRS (Figure 7-17).



*Psychopharmacologie essentielle* est l'**ouvrage de référence en psychopharmacologie**, présentant les avancées de la recherche en neurobiologie et leurs applications thérapeutiques médicamenteuses pour expliquer, de façon claire, les concepts qui sous-tendent le traitement des troubles psychiatriques.

Cette quatrième édition comporte notamment :

- une meilleure intégration des bases neuroscientifiques dans les chapitres cliniques ;
- une révision majeure des chapitres sur les **psychoses** et les **antipsychotiques** ;
- l'exposé du rôle de la **dopamine** et de la **noradrénaline** et des nouveaux traitements du TDAH ;
- les nouveaux critères diagnostiques de la **maladie d'Alzheimer** et la place des **biomarqueurs** dans les démarches diagnostiques ;
- un profond remaniement du chapitre sur l'**impulsion-compulsivité** et les **addictions** ;
- la notion d'**endophénotypes**, c'est-à-dire les dimensions de la psychopathologie retrouvées dans de nombreux syndromes, que l'on nomme aussi *research domain criteria* (RDoC).

La rédaction, toujours claire, est illustrée de nombreux schémas, réussissant ainsi, ce qui constitue un véritable défi pédagogique, à rendre attrayantes et accessibles des notions de physiologie, physiopathologie et pharmacologie complexes.

**Stephen M. Stahl** est Professeur adjoint de Psychiatrie à l'université de Californie à San Diego. Auteur de très nombreux articles, il est internationalement reconnu comme clinicien, chercheur et enseignant en Psychiatrie, notamment pour son expertise en psychopharmacologie.

La traduction est coordonnée par le **Docteur Patrick Lemoine**, Psychiatre et Docteur ès Sciences.

*L'ouvrage s'adresse aux psychiatres, aux neurologues, aux étudiants et internes dans ces spécialités, aux neurobiologistes et aux médecins de l'industrie pharmaceutique.*