

Associations aux ISRS	Bénéfice	Risques
Agoniste 5HT⁽¹⁾ non-spécifique Lithium	potentialisation de l'effet antidépresseur de l'ISRS	syndrome sérotoninergique
Antagoniste 5HT non-spécifique Cyproheptadine (Périactine [®])	traitement des troubles sexuels induits par l'ISRS	moindre efficacité de l'ISRS ; exacerbation d'une boulimie
Antagonistes des récepteurs 5HT_{1A} • Propranolol (Alvocordyl [®]) • Pindolol (Visken [®])	• traitement d'une akathisie induite par l'ISRS • moindre délai de l'efficacité antidépressive	cardiotoxicité (due aux effets inhibiteurs des ISRS sur le métabolisme du propranolol) irritabilité ; induction d'un trouble cyclique de l'humeur avec cycles rapides
Agonistes des récepteurs 5HT_{1A} Buspirone (Buspar [®])	• potentialisation de l'efficacité des ISRS • traitement d'une akathisie, d'un bruxisme ou de troubles sexuels induits par les ISRS	syndrome sérotoninergique ; hyponatrémie
Antagoniste 5HT₂ • Trazodone (Pragmarel [®]) • Clozapine (Léponex [®])	• amélioration de la qualité du sommeil sous ISRS • traitement d'une dépression psychotique	syndrome sérotoninergique augmentation importante des concentrations plasmatiques en clozapine
Antagonistes des récepteurs 5HT₃ Cisaprid (Prépulsid [®]) Odancitron (Zophren [®])	traitement des nausées induites par les ISRS	diminution des effets de l'antagoniste 5HT ₃

(1) 5HT : sérotonine

Tableau.

1. De Battista C. et coll. Biol Psychiatry 1998 ; 44 : 336-340.

Schizophrénie et lobe temporal (H. Ollat)

1. Chez nombre de patients schizophrènes et de leurs parents au premier degré, on observe des anomalies des mouvements de poursuite oculaire : lorsque la cible visuelle commence à bouger l'accélération initiale des yeux est trop faible, puis le mouvement des yeux prend du retard sur celui de la cible d'où des mouvements rapides (saccades) "de rattrapage".

Les résultats de *Chen et coll.* (1) suggèrent que ces troubles oculo-moteurs sont la conséquence d'une mauvaise perception du mouvement, fonction assurée par les aires visuelles temporales situées à la jonction des lobes temporal, pariétal et occipital

1. Chen Y. et coll. Arch Gen Psychiatry 1999 ; 56 : 149-154 ; 155-161.

L'effet placebo (H. Ollat)

Un article de *Science* (1) nous invite à une réflexion sur "l'effet placebo" à propos de l'histoire du MK-869, un produit doué de propriétés antagonistes envers les récepteurs pour la substance P. Une première étude menée contre placebo avait conclu à son efficacité antidépressive (comparable à celle de la paroxétine), doublée d'une bonne acceptabilité (2) (voir également le n°4 de cette publication, pages 59-60). Moins de quatre mois après la publication de ces résultats, très prometteurs et d'un grand intérêt pour la neurobiologie des états dépressifs, le développement du produit en tant qu'antidépresseur a été interrompu. En effet l'analyse des résultats d'une seconde étude a montré que l'amélioration des patients sous placebo était presque aussi importante que celle de ceux traités par le MK-869.

L'importance de l'effet placebo au cours des traitements antidépresseurs n'est pas une découverte et toutes les industries pharmaceutiques concernées savent son prix puisqu'il contraint à recruter des effectifs très importants pour pouvoir mettre en évidence l'activité du verum et qu'il peut venir ruiner les espoirs (et les investissements) mis dans un produit.

Les raisons de l'amélioration de l'état affectif sous placebo sont multiples : les difficultés d'évaluation de l'état dépressif et de son évolution ; le fait de participer à un essai clinique qui apporte au patient la reconnaissance de sa souffrance et lui confère un statut privilégié ; l'évolution cyclique naturelle de certains états dépressifs ; la sélection des patients. Cette dernière est sans doute le facteur le plus important ; d'une part les essais cliniques sont très nombreux et exigent des populations importantes, de telle sorte que les investigateurs peuvent être un peu moins vigilants quant aux critères d'inclusion pour "recruter coûte que coûte" ; d'autre part le clinicien peut, inconsciemment ou non, se refuser à "traiter" les dépressions très sévères par un placebo ; tout cela conduit au recrutement de patients plus susceptibles d'être des placebo-répondeurs.

Il ne faut cependant pas oublier que le placebo peut aussi avoir un effet nocebo. Le double aveugle est en effet souvent une illusion. Nombre d'antidépresseurs ont des effets indésirables (sédation, troubles sexuels...) qui permettent au patient de deviner qu'il reçoit le produit actif, et donc d'espérer une guérison. Inversement un patient ayant déjà l'expérience des traitements antidépresseurs pourra s'étonner de ne pas ressentir d'effets indésirables et penser qu'il reçoit le placebo, et donc n'attendre aucune amélioration de son état.

Comment trouver une solution pour les essais cliniques ? La façon de faire habituelle - notamment recommandée par la FDA - est de mener les premiers essais avec un troisième "bras" où les patients sont traités par un produit dont on a déjà démontré l'efficacité. Le coût est bien sûr encore plus élevé, mais si les deux antidépresseurs ne font pas mieux que le placebo on peut dire que l'essai a échoué sans pour autant conclure que l'antidépresseur testé est inefficace.

Irving Kirsch (du *Connecticut*) a proposé une autre alternative : dire à la moitié des patients qu'ils reçoivent le produit étudié et à l'autre moitié qu'ils reçoivent un placebo ; en fait chaque moitié de la population est subdivisée en un groupe placebo et un groupe produit. Le problème est que les patients ne pourraient alors pas donner un consentement éclairé pour participer à l'étude...

Une autre question importante, sans perspectives de réponse dans l'immédiat, est celle de l'évaluation exacte du rôle du placebo et du mécanisme de ses effets.

1. Enserink M. Science 1999 ; 284 : 238-240.

2. Kramer M.S. et coll. Science 1998 ; 281 : 1640-1644.