

# La potentialisation

## *par les psychostimulants*



**Marie-Josée Filteau, MD, FRCPC, MSc et Mme Claire Billet, infirmière, BSc**

Présenté dans le cadre de la conférence : *La psychiatrie*, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, octobre 2006

### Le cas de Mme Héту

Depuis trois mois, vous traitez Mme Héту, âgée de 37 ans, pour une dépression majeure unipolaire avec du citalopram à 40 mg. Les symptômes dépressifs ont alors disparu, à l'exception de la fatigue et de difficultés attentionnelles. Mme Héту se sent prête à effectuer un retour au travail mais s'inquiète de ces symptômes résiduels invalidants.

Concernant ses antécédents :

- La patiente a eu un développement physique normal et des performances scolaires au-dessus de la moyenne.
- Elle a présenté un premier épisode dépressif à l'âge de 25 ans avec rémission complète.
- Elle n'avait pas éprouvé de difficultés attentionnelles avant sa première dépression.
- Elle n'a pas d'antécédent d'hypomanie.

De plus, son examen physique est normal.

**Que proposez-vous à Mme Héту pour atténuer les symptômes résiduels de son traitement?**

La **Dre Filteau** est psychiatre, professeure associée de clinique à l'Université Laval, chercheuse clinicienne et directrice de la Clinique Marie-Fitzbach à Québec.

**Mme Billet** est infirmière diplômée de deuxième cycle en sciences infirmières, certifiée CCRP (*Certified Clinical Research Professional*) et a suivi un microprogramme de deuxième cycle en développement de produits pharmaceutiques. Elle travaille en recherche clinique depuis sept ans dans le domaine de la santé mentale.

En psychiatrie clinique adulte, l'intérêt pour les molécules, dont l'effet est principalement stimulant, est présent depuis fort longtemps. Ainsi, les psychostimulants sont utilisés couramment avec une assez bonne efficacité et tolérance chez des patients aux prises avec diverses maladies physiques concomitantes nuisant à leurs fonctions exécutives.

### Les psychostimulants

L'administration de psychostimulants améliore la vigilance et les fonctions exécutives (tableau 1), notamment l'attention soutenue, l'organisation, la priorisation ainsi que la fatigue. Ils exercent un effet stimulant sur le système nerveux central par une stimulation adrénergique, alors que l'effet agoniste dopaminergique augmente la motivation (tableau 2).

- De ce fait, les psychostimulants ont été étudiés pour améliorer la fatigue et les troubles attentionnels dans diverses pathologies, dont le TDAH (trouble de déficit de l'attention/hyperactivité), la narcolepsie, la sédation diurne excessive et la dépression seule ou associée à des maladies cardiaques, neurologiques, infectieuses (dont le VIH) et néoplasiques.
- Également, malgré l'absence d'indications formelles et des données probantes limitées, on utilise les psychostimulants pour potentialiser l'effet des antidépresseurs dans la dépression réfractaire ou pour les symptômes résiduels de la dépression majeure.

Tableau 1

**Les fonctions exécutives**

Dimensions	
Mise en activité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organiser</li> <li>• Prioriser</li> <li>• Mettre en marche</li> </ul>
Focaliser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Focaliser</li> <li>• Maintien de la focalisation</li> <li>• Changer de focus</li> </ul>
Effort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulation de l'activité</li> <li>• Effort soutenu</li> <li>• Modulation de la vitesse</li> </ul>
Mémoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation de la mémoire de travail évaluation</li> <li>• Rappel</li> </ul>
Attention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention soutenue</li> <li>• Attention sélective</li> </ul>

- Ils ont ainsi été utilisés pour potentialiser les tricycliques, les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et la venlafaxine.

## Les amphétamines

Les amphétamines ont été développées au début du 20<sup>e</sup> siècle et, dès lors, utilisées dans le traitement de la narcolepsie, de la fatigue et des troubles dépressifs. Par ailleurs, elles étaient et sont encore utilisées par les forces armées de plusieurs pays pour contrer les effets de la déprivation de sommeil lors d'opérations militaires, et ce, depuis la deuxième guerre mondiale.

L'utilisation du méthylphénidate a été étudiée avec des résultats encourageants pour la fatigue associée au cancer, à la dépression chez les cancéreux et les sidéens ainsi que pour les troubles cognitifs secondaires à un traumatisme

crânien. Les cliniciens utilisent typiquement le méthylphénidate à libération immédiate à la dose de 10 à 40 mg par jour ou la dexedrine 5 à 20 mg par jour, en doses divisées. L'usage clinique de molécules à libération prolongée devrait augmenter dans les prochaines années en raison de leur plus grande efficacité et d'une prise unique le matin, surtout si des données probantes appuient ces utilisations.

## Quels sont les effets secondaires?

Ils peuvent exacerber l'anxiété davantage somatique que psychologique, donc les paniques plus que les inquiétudes, et causer ou aggraver l'insomnie. Ils sont donc généralement prescrits le matin et le midi.

Une évaluation des antécédents personnels et familiaux de cardiopathie ou de mort subite, une TSH, un examen physique avec prise de la tension artérielle (TA) sont nécessaires avant le début du traitement.

Leur effet étant quasi immédiat, un essai de psychostimulants peut se faire pour une brève période de temps avant d'évaluer les avantages et les effets secondaires de cette stratégie.

Les psychostimulants peuvent aussi augmenter la TA par leur effet noradrénergique, et celle-ci doit être vérifiée régulièrement. Ils produisent parfois des palpitations et de l'anxiété sous forme de fébrilité intérieure et peuvent, dans certains cas, exacerber les paniques anxieuses. Aussi, on voit souvent des céphalées et de la sécheresse buccale. De plus, les psychostimulants peuvent exacerber des psychoses, des tics et des manies et abaissent quelquefois le seuil convulsif. Pour cette raison, ils sont contre-indiqués dans le trouble bipolaire ou pour la schizophrénie en décompensation (tableau 3).

Tableau 2

**Action sur les neurotransmetteurs**

	Libération		Recapture	
	NE	DA	NE	DA
<b>Atomoxétine</b>			X	
<b>Bupropion</b>	X Généralisé	X Nucleus accumbens		
<b>Amphétamines</b>	X	X	X	X
<b>Méthylphénidate</b>	X Action faible	X	X	X

Tableau 3

**Les contre-indications potentielles des psychostimulants**

- Hypertension non traitée
- Cardiopathie ou anomalie cardiaque structurelle, athérosclérose avancée
- Hyperthyroïdie
- Abus récent de substance
- Psychose ou manie récente
- Épilepsie non traitée
- Glaucome à angle étroit (atomoxétine)
- Tics (sauf atomoxétine)

*Les psychostimulants peuvent aussi augmenter la TA par leur effet noradrénergique, et celle-ci doit être vérifiée régulièrement.*

**Qu'en est-il des problèmes d'abus?**

Des problèmes de tolérance et d'abus des molécules à courte action ont limité leur utilisation jusqu'à l'arrivée de molécules à libération prolongée. En effet, celles-ci ont un mode de libération particulier qui prévient des phénomènes de tolérance, d'abus ou de dépendance.

Toutefois, si la personne traitée ne présente aucun antécédent ni risque d'abus, le coût du traitement sera moins élevé si on utilise les anciens psychostimulants à libération immédiate, le risque éventuel étant l'oubli de la dose du midi, puisque la durée d'action, d'environ quatre heures, implique deux à trois prises par jour.

**L'atomoxétine et le modafinil**

À l'heure actuelle, les cliniciens utilisent de plus en plus des médicaments qui améliorent les fonctions exécutives sans appartenir à la classe des psychostimulants, tels l'atomoxétine et le modafinil, pour potentialiser divers antidépresseurs (tableau 4).

Tableau 4

Effet sur les fonctions exécutives via les neurotransmetteurs

NE	DA	HA	Ach
Atomoxétine	Psychostimulants	Modafinil	Nicotine
Bupropion			Antagoniste cholinestérase
Venlafaxine		Éviter les antihistaminiques	Éviter les anticholinergiques
Duloxétine	Atypiques (Antag 5HT2a )		

NE = noradrénaline; DA = dopamine; HA = histamine; Ach = acétylcholine

*À l'heure actuelle, les cliniciens utilisent également de plus en plus des médicaments qui améliorent les fonctions exécutives sans appartenir à la classe des psychostimulants.*

On dispose de peu de données sur la potentialisation par l'atomoxétine, mais son effet noradrénergique en fait un complément logique à l'action des ISRS.

Quelques études récentes confirment aussi l'efficacité du modafinil pour améliorer la fatigue. De plus, il exerce un effet via l'histamine qui est le neurotransmetteur impliqué dans la vigilance.

Tout comme les psychostimulants, l'atomoxétine peut augmenter la TA, causer des palpita-

tions, des céphalées, de la sécheresse buccale et entraîner une diminution de la libido. Elle peut aussi provoquer des virages maniaques, mais elle est généralement mieux tolérée chez les anxieux. Elle n'aggrave pas les tics.

## Les antidépresseurs

Des combinaisons d'antidépresseurs sont souvent utilisées pour améliorer l'énergie et la concentration. Dans la dépression, on peut ajouter à un ISRS du bupropion, de la venlafaxine ou de la duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline nouvellement approuvé au Canada). Une autre avenue est l'utilisation d'antidépresseurs en monothérapie à dose élevée (bupropion 300 mg ou venlafaxine 225 à 300 mg).

## Bref...

L'utilisation de combinaisons de molécules avec des cibles pharmacologiques différentes et complémentaires permet de traiter l'éventail

### Retour sur le cas de Mme Hétu

Du méthylphénidate 10 mg est débuté. Mme Hétu rapporte une amélioration de la fatigue, mais elle souffre de céphalées et de palpitations. De l'atomoxétine est alors substituée et augmentée à 25 mg en deux semaines.

#### Quelques semaines plus tard...


Madame Hétu est maintenant en rémission complète de sa dépression majeure et, hormis quelques effets secondaires dont la sécheresse de la bouche et une légère diminution de sa libido, elle est asymptomatique.

Elle poursuivra la combinaison actuelle (citalopram 40 mg et atomoxétine 25 mg) pendant toute la durée du traitement.

### À retenir...

- L'utilisation des psychostimulants dans des conditions cliniques autres que le TDAH est généralement indiquée lorsqu'on est en présence de symptômes résiduels touchant principalement les fonctions exécutives et la fatigue.
- Les psychostimulants sont utilisés dans les maladies psychiatriques, comme la dépression majeure et la démence, et également dans les maladies physiques, tels le cancer et le sida.
- Les psychostimulants à longue action, l'atomoxétine et le modafinil présentent beaucoup moins de risques d'abus ou de dépendance.
- Une évaluation des antécédents personnels et familiaux de cardiopathie ou de mort subite, une TSH, un examen physique avec prise de la TA sont nécessaires avant le début du traitement.

des symptômes présents dans les troubles dépressifs et d'améliorer certains symptômes cibles, comme la fatigue et les troubles attentionnels, dans d'autres pathologies.

En définitive, l'objectif ultime du traitement de la dépression est la rémission fonctionnelle, sans aucun symptôme résiduel, qui permet d'éviter d'éventuelles rechutes dépressives et de restaurer une vie socioprofessionnelle normale. 

#### Bibliographie

1. Orr K, Taylor D: Psychostimulants in the Treatment of Depression: A Review of the Evidence. *CNS Drugs* 2007; 21(3):239-57.
2. Wesensten NJ, Ballcin TJ, Belen KY: The Role of Sleep in Sustaining Individual and Organisational Effectiveness in US Army War College Guide to Executive Health Fitness. *Carlisle PA army Physical Fitness Research Institute* 2000; 97-118.
3. Moran DS, et coll: Psychostimulants and Military Operations. *Military Medicine* 2007; (4):383-87.
4. Menza MA, Kaufman KR, Castellano A: Modafinil Augmentation of Antidepressant Treatment in Depression. *J Clin Psychiatry* 2000; (61):378-81.
5. Fava M: Augmentation and Combination Strategies in Treatment – Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl. 18):4-11.
6. Sood A, Moynihan TJ: Cancer-Related Fatigue: An Update. *Curr Oncol Rep.* 2005; 23(3):229-39.
7. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, et coll: A Phase II Study of Methylphenidate for the Treatment of Fatigue. *Sup. Care Cancer* 2006; 14:210-15.
8. Blockmans D, et coll: Does Methylphenidate Reduce the Symptoms of Chronic Fatigue Syndrome? *Am J Med* 2006; 119:167.e23-167.e30.
9. Parascrampuria DA, et coll: Do Formulation Differences Alter Abuse Liability of Methylphenidate? *J Clin Psychopharmacol* 2007(5):459-67.
10. Pickett P, Masand P, Murray GB: Psychostimulant Treatment of Geriatric Depressive Disorders Secondary to Medical Illness. *J Geriatric Psychiatry Neur* 1990; (3):146-151.