

Psychostimulants : une alternative thérapeutique possible dans les troubles de l'humeur et obsessionnels compulsifs (seconde partie)

Psychostimulants : a therapeutic alternative in thymic and obsessive compulsive disorders (second part)

V. Samain

Psychiatre, C.H.U. Tivoli, La Louvière

La première partie de cet article publiée dans la *Revue Médicale de Bruxelles* (Rev Med Brux 2003 ; 24 : 464-9) porte sur la méthodologie, l'histoire et les pratiques socioculturelles, la définition et la classification, la biochimie et la pharmacologie des psychostimulants.

INDICATIONS

La première description de l'usage thérapeutique des psychostimulants remonte en 1935 pour la narcolepsie (en même temps que les essais dans la dépression) et en 1937 pour l'hyperactivité chez l'enfant³.

Depuis lors, les deux indications restent le plus communément admises pour l'usage des amphétamines bien que régulièrement mises en cause, notamment par rapport au risque putatif de dépendance et d'abus.

Pour plus d'informations sur ces indications, nous référons le lecteur à la littérature, ayant axé cette revue sur les utilisations psychiatriques dans les troubles de l'humeur et les TOC.

Des tableaux récapitulatifs des études principales citées et ce, pour chaque thème développé, existent et sont disponibles sur simple demande. Ils permettent une vue d'ensemble et de cibler plus rapidement les données de sécurité et d'efficacité.

Dépression primaire

Historique

Considérée comme la plus vieille drogue en pharmacopsychiatrie connue pour élever l'humeur, les amphétamines et leurs dérivés ont été utilisés longtemps par les psychiatres et les médecins généralistes pour traiter différents états dépressifs jusqu'à ce que cet usage décline drastiquement avec l'apparition des TCA et des IMAO et avec l'augmentation de prudence par rapport à leur utilisation au vu du potentiel d'abus

qu'elles représentent³.

Etudes

L'utilisation des psychostimulants amphétaminiques dans la dépression remonte aux années 30. Il est cependant surprenant de constater le peu d'études contrôlées réalisées^{3,15}.

Ainsi Satel et Nelson en 1989¹⁵ relèvent depuis 1956 en tout et pour tout 16 études contrôlées et approximativement 30 non contrôlées.

De ces 16 études contrôlées évaluant l'efficacité de la DA et du MPH chez les patients avec une dépression primaire, 10 études étaient des études placebo contrôlé dont une seule était en double aveugle (*versus* tranlycypromine¹⁷).

De ces 10 travaux, seulement deux, de Rickels *et al*^{18,19} semblent démontrer un effet positif (Tableau 2). Dans la première étude¹⁸, ils comparent le MPH et la pémoline dans une étude en double aveugle *versus* sur 120 patients avec deux évaluations, une par le patient et l'autre par un thérapeute. Notons que les patients étaient sélectionnés sur base de la présence d'une dépression légère à modérée avec à l'avant-plan des symptômes de type fatigue et apathie et qu'ils étaient répartis en trois groupes pour le traitement et le suivi (médecins généralistes, psychiatres hospitaliers, psychiatres de consultation). Dans les résultats, après 4 semaines, on note un effet positif par les deux méthodes d'évaluation dans les deux premiers groupes mais pas dans le groupe de consultation psychiatrique. Les auteurs suggèrent que le groupe privé pourrait contenir des patients chez qui des médications antérieures ont échoué et donc, ces derniers pourraient représenter une population plus résistante au traitement.

Dans la seconde étude, Rickels *et al*¹⁹ tentent de reproduire leurs résultats en augmentant la dose moyenne de psychostimulants, par ailleurs, ils ont travaillé uni-

quement avec un groupe de patients en médecine générale selon les mêmes modalités. Ici, le groupe expérimental est supérieur au placebo uniquement sur l'échelle d'auto-évaluation du patient¹⁹.

Discussion

Cependant, à l'analyse de ces études, force est de constater qu'il n'existe que très **peu d'études contrôlées** et d'autre part, qu'elles souffrent toutes de **faiblesses méthodologiques** importantes comme la non-standardisation des mesures, la non-description des procédures de sélection, l'absence de période de "wash-out", l'absence de précision de l'état de sévérité du syndrome dépressif, l'absence de définition de la population (pas de distinction entre dépression majeure avec ou sans symptômes psychotiques, trouble de l'adaptation, trouble dysthymique, maladie bipolaire, etc.).

Au vu de la **diversité considérable des résultats** cités plus haut, on ne peut exclure que certains groupes soient capables de répondre.

Il semble par contre certain que l'effet de ces substances stimulantes **ne peut être comparé** pour la dépression primaire à des **antidépresseurs classiques**. Klerman et Cole en 1965²⁰, dans une revue de l'efficacité de l'imipramine *versus* placebo, relèvent 18 études positives contre 5 dans une population de patients déprimés sévèrement (et hospitalisés) à moyennement (et suivis en consultation). Ces résultats contrastent avec les données sur les stimulants rapportant seulement deux études positives sur 10^{18,19} concernant la supériorité des amphétamines au placebo. De plus, dans les groupes montrant une réponse, les stimulants apparaissent effectifs chez des patients présentant plutôt une dépression modérée avec des symptômes de type fatigue et apathie à l'avant-plan.

Un autre élément interpellant dans ces études contrôlées est la fréquence importante de la non-référence à la **réponse très rapide** souvent décrite dans les très nombreux **travaux non contrôlés**.

On peut se demander si cette réponse rapide (survenant dans les 24 à 72 heures) ne s'est pas produite ou si elle n'a pas été observée (par un intervalle de 1 à 2 semaines entre les évaluations des états, à l'état initial et après 1 à 2 semaines de traitement, ce qui expliquerait que les chercheurs n'aient rien observé) ou encore si elle n'a pas été mentionnée.

Le développement de **tolérance** aurait pu être mis clairement en évidence si des différences aiguës stimulants *versus* placebo étaient apparues dans les 24 à 72 heures et ensuite auraient été absentes dans les 1 à 2 semaines. Néanmoins, une chute du taux de réponse au traitement après une à deux semaines de pharmacothérapie, sans comparaison avec un groupe placebo contrôlé, pourrait simplement refléter l'observation qu'un nombre appréciable de patients déprimés qui répondent au placebo rechutent par après. Il n'y a pas d'études contrôlées ayant examiné l'appari-

tion de tolérance pendant l'intervalle de 24 à 72 heures.

Conclusions

On retient qu'un certain nombre de rapports de la littérature attestent l'**efficacité à court terme** des stimulants dans la symptomatologie dépressive mais les données de la littérature sont nettement insuffisantes pour permettre une justification de leur utilisation comme antidépresseur seul dans la dépression primaire.

Il faudrait plus d'études contrôlées et en double aveugle pour prouver, hors de tout doute, la valeur de ce traitement tant dans son efficacité à court et long terme, l'évaluation des délais d'action, l'existence de développement de tolérance, le type d'effets secondaires survenus que dans l'indication de pouvoir l'utiliser comme antidépresseur seul.

Néanmoins, en se basant sur leur principe d'action rapide, ils peuvent être utilisés comme "**médication de relais d'attente**".

Rappelons que les traitements standards de la dépression requièrent parfois des essais extensifs de la médication qui a une latence d'efficacité de minimum 2 à 4 semaines. La pharmacothérapie des patients déprimés peut donc s'avérer lourde et frustrante avec des patients continuant à souffrir malgré l'instauration d'un traitement adéquat. D'un autre côté, au vu des réponses positives des psychostimulants sur l'humeur (et fréquemment dans les quelques heures), ils peuvent accélérer la réponse à l'antidépresseur. D'un point de vue purement clinique, l'utilisation des psychostimulants dans un contexte de dépression majeure sur une courte période de temps exploite son action antidépressive immédiate et évite le développement du potentiel de tolérance ; à cet effet, la médication sera arrêtée pour laisser place à l'action antidépressive des antidépresseurs standards (Tableau 3).

Il est à noter que cette accélération de la réponse antidépressive peut être attribuée²¹ :

- soit au stimulant seul de par son efficacité à court terme sur la symptomatologie dépressive
- soit à la combinaison du stimulant et de l'antidépresseur : le stimulant augmentant les taux plasmatiques de l'antidépresseur et ce, par interaction hépatique.

Dépression et pathologies organiques

Prévalence

La prévalence de la dépression chez les individus atteints d'une pathologie organique varie de 12 à 36 % selon les critères utilisés¹⁰.

La dépression chez ce type de malade est donc assez répandue mais souvent non détectée de par l'interférence de signes et de symptômes des maladies concomitantes aiguës ou chroniques qui en rendent le diagnostic difficile^{22,23}.

Néanmoins, l'identification de ce syndrome clinique spécifique est importante

- au vu des répercussions négatives qu'il peut avoir sur l'individu²³⁻²⁵ :
 - augmentation de la morbidité par prolongation de la récupération de la maladie physique, par la diminution de la motivation à la guérison, par la non-observance à la prise en charge médicale, par l'augmentation de l'incapacité associée aux troubles médicaux et cognitifs, etc.
 - augmentation de la mortalité liée au suicide et à la pathologie organique
- et au vu des implications thérapeutiques potentielles²⁶.

La distinction est donc importante en vue de limiter ces différents aspects énoncés et d'éviter de produire une souffrance significative plus importante pour le patient²².

Bilan diagnostique

Pour parer à ces difficultés, il faut donc^{10,27} :

- Faire une évaluation psychiatrique complète pour confirmer le trouble dépressif, évaluer le risque suicidaire et exclure d'autres conditions physiques spécifiques. Ne pas omettre également de relever l'histoire psychiatrique de l'individu (antécédents personnels et familiaux).
- Identifier les facteurs psychosociaux qui ont pu contribuer à la dépression comme la présence ou l'absence de support social, le réajustement dans les rôles au travail et dans la famille, la fonction sexuelle, l'impact sur le corps et les significations particulières et symboliques de la maladie pour l'individu.
- Identifier la maladie organique sous-jacente qui a pu contribuer à la dépression et la traiter. Cela doit inclure les perturbations endocriniennes et métaboliques, les infections, les lésions du système nerveux central, un cancer, la toxicité des thérapeutiques et une variété d'autres conditions.
- Considérer les risques et les bénéfices de toutes les modalités thérapeutiques chez les individus atteints d'une pathologie organique.

Lorsque, en effet, les symptômes dépressifs sont sévères, persistants, non répondants au traitement de la condition médicale sous-jacente, il faut débiter un traitement psychopharmacologique spécifique^{10,27}.

Stratégies thérapeutiques

La raison pour laquelle les amphétamines aident au traitement de la dépression chez les individus atteints de pathologies organiques et non chez les individus sains physiquement demeure inconnue. Dans la population non organiquement malade, en effet, même si un effet initial est obtenu, il n'est pas maintenu et ce, à l'inverse de la population souffrant de pathologie organique^{10,28}.

Cette stratégie thérapeutique par psychostimulants doit d'autant plus être envisagée que cette population est souvent âgée, moins tolérante aux effets

secondaires des traitements antidépresseurs habituels ou chez qui une réponse thérapeutique rapide est nécessaire afin d'éviter l'aggravation de l'état psychologique et ses répercussions physiques (délai d'action de 2 à 3 semaines pour les antidépresseurs traditionnels)^{10,29}.

Rappelons que les **TCA** peuvent provoquer de l'hypotension orthostatique tout comme des effets secondaires cardiovasculaires et anticholinergiques. De plus, ils nécessitent 2 semaines voire plus avant que leur effet thérapeutique ne soit évident²⁵.

Les **antidépresseurs sérotoninergiques** (SSRI) ont moins d'effets cardiovasculaires et anticholinergiques que les TCA mais ils inhibent des enzymes microsomiales hépatiques ce qui peut causer des interactions cliniques significatives avec d'autres médicaments que les patients organiquement malades prennent ou peuvent être amenés à prendre. Les T ½ des SSRI peuvent être tellement prolongés chez les personnes âgées que cela peut compliquer également l'identification et le traitement des effets secondaires. Comme les TCA, ces médicaments requièrent plusieurs semaines de thérapie continue avant que les effets thérapeutiques ne se perçoivent^{23,25}.

D'autres antidépresseurs tels la venlafaxine, trazodone, bupropion, etc. peuvent être considérés pour la thérapie. Néanmoins, tous ces agents rencontrent le problème de la lenteur du début des effets thérapeutiques, des T ½ prolongés chez les personnes âgées et le potentiel d'induire des effets secondaires²⁵.

Ajouter ainsi un de ces antidépresseurs peut significativement compliquer le traitement et l'état du patient. A cause de ces difficultés, beaucoup de cliniciens se sont orientés vers les **psychostimulants** comme un traitement pour la dépression chez les patients atteints de maladies organiques.

Conditions physiques

Les conditions physiques explorées ont été assez diverses : pneumopathies²⁹, accidents vasculaires cérébraux (AVC)³¹, convalescence après une chirurgie majeure³⁶, pathologies cardiaques^{29,36}, hypertension artérielle³⁶, diabète, cancer^{36,37}, problèmes neurologiques³⁶, sidéens^{26,33,35}, transplantations d'organes³², etc. (Tableau 4).

N.B. : L'évidence suggérant que le MPH soit efficace pour les dépressions post AVC vient essentiellement de rapport de cas et d'études non contrôlées. La seule étude contrôlée, placebo *versus* MPH, réalisée en double aveugle, n'examinait pas la dépression post AVC ; alors que les patients rapportaient une amélioration significative via l'obtention de scores moindres sur la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) et la *Zung Self-Rating Depression Scale* (ZDRS) quand ils étaient traités par MPH en comparaison au placebo, les patients n'étaient pas sélectionnés pour l'existence d'une dépression majeure ou mineure et leur réponse au trai-

tement antidépresseur n'était pas mesurée³¹.

Discussion

De toutes les études relevées et analysées, il apparaît clairement différents avantages liés à l'utilisation des psychostimulants chez des patients atteints de pathologies organiques de par :

- leur **efficacité thérapeutique**
- la **rareté des effets secondaires** (même chez les personnes cardiaques et/ou hypertendues) aux dosages recommandés et s'ils sont présents, ils disparaissent avec l'arrêt ou la diminution de la médication. Les plus fréquemment rapportés, lorsqu'ils sont présents, sont de l'agitation^{30,32,33,36,37,39}, une augmentation de la tension artérielle^{30,32,37,39}, un état anxieux^{24,30,39}, de la tachycardie ou des palpitations^{30,35-37,39,41}, des nausées^{30,37,41}, des céphalées^{33,35}, des insomnies^{30,33}, de l'irritabilité voire de la confusion^{30,39}, etc. (Tableau 4).

La littérature spécifie également que les antidépresseurs peuvent précipiter des éléments hypomaniaques ou maniaques chez des patients avec une histoire de trouble de l'humeur et plus particulièrement bipolaire.

Une étude⁴⁰ rapporte que 3 patients sur 154 (1,94 %) ont présenté un trouble hypomaniaque (dont un avait une histoire de trouble bipolaire) sous DA ; ces incidents se sont montrés transitoires et se sont résolus également complètement soit en diminuant la médication, soit en l'arrêtant. Par contre, il y avait un taux d'hypomanie beaucoup plus important chez des patients traités par TCA et IMAO (9 %, 7 %) (Tableau 4).

- leur **délai d'action rapide** en comparaison avec les traitements antidépresseurs standards (dans la semaine et habituellement dans les 48 heures). Le temps devient, en effet, un facteur crucial dans un contexte de pathologie lourde de par l'espérance de vie incertaine.

De même que dans la dépression primaire, ils peuvent être utilisés en médication accélératrice de la réponse antidépressive en association avec d'autres antidépresseurs comme le montre l'étude de Lavretsky *et al*⁴² (Tableau 5).

Néanmoins, on peut se poser la question de l'intérêt de combiner ces deux médicaments vu le risque lié à la polypharmacologie (par ses complications) et vu l'efficacité démontrée des psychostimulants utilisés seuls dans le traitement de la dépression associée à des pathologies organiques contrairement à la dépression primaire.

D'autre part, l'étude rapporte une amélioration de 80 % à la 8^{ème} semaine qui est plus que le délai "reconnu" d'efficacité des SSRI ; on peut dès lors également se demander si l'efficacité n'est pas liée à ce stade aux SSRI (notons que l'étude n'est pas placebo contrôlée !).

- la non-objectivation de **tolérance, d'abus ou de dépendance**
- leur **effet activant** par levée de l'état de fatigue souvent débilitante et par l'amélioration des fonctions cognitives. Ils peuvent augmenter ainsi la motiva-

tion, l'habilité et la mobilité (élément important dans le cadre notamment de l'observance à suivre des programmes de réhabilitation physique)³¹⁻³³.

Une **sélection fine** des patients est néanmoins importante lorsque les psychostimulants sont pressentis pour le traitement de la dépression. Les individus atteints de pathologies organiques et présentant des signes neurovégétatifs tels que retard psychomoteur, apathie, manque de motivation, hypersomnie sont considérés comme de bons candidats²⁴.

Les **contre-indications** citées précédemment dans l'introduction restent de mise (patients anxieux ou avec nervosité préexistante tout comme chez les patients délirants ou psychotiques, histoire d'épilepsie, tachycardie préexistante, histoire de dépendance ou d'abus, etc.)²³.

Guide pour l'utilisation de cette thérapie

La **dose** optimale à administrer n'est pas établie. Le principe général est : "commencer bas et augmenter lentement". La dose typique de démarrage semble être 2,5 à 5 mg/j. Pour la DA, la prise du traitement se fera en une fois le matin à cause des effets stimulants et de la longue demi-vie. Des études ont rapporté jusqu'à 60 mg/j de DA mais la plupart du temps, cela ne semble pas dépasser 30 mg/j. Quant au MPH, la dose sera donnée en deux fois (à cause de sa T_{1/2} de 2 à 7 heures) en se gardant de ne pas administrer la deuxième prise plus tard que 15 h afin d'améliorer la stimulation durant la partie la plus active de la journée pour faciliter la participation au repas, activités diverses, thérapie physique et psychothérapie, etc. et afin d'éviter les problèmes d'insomnies. Des doses allant jusqu'à 90 mg/j ont été également rapportées mais, en général, elles ne dépassaient pas 40 à 50 mg/j. La dose de départ peut être augmentée de 2,5 à 5 mg/j tous les deux ou trois jours en fonction de la tolérance de l'individu et jusqu'à ce que la réponse thérapeutique désirée soit obtenue^{23-25,28,41}.

Il n'existe pas non plus de ligne de conduite quant à la **durée** à maintenir le traitement^{23,25} ; des périodes allant de 6 semaines à un an sans effets secondaires significatifs ont été rapportées.

La base pour **choisir** la DA plutôt que le MPH ou inversement est peu claire^{22,39}.

Quelques auteurs ont suggéré que la DA serait préférable pour le traitement des dépressions majeures alors que le MPH produirait des résultats supérieurs dans les troubles de l'adaptation avec humeur dépressive^{22,24,39}. D'autre part, les rechutes pendant le traitement et la récurrence des symptômes dépressifs à l'arrêt de ce dernier semblent plus fréquentes avec le MPH ; si ces cas surviennent, un changement à la DA peut être envisagé et pourrait lever les symptômes. A cause d'une T_{1/2} plus longue, la DA peut également avoir l'avantage de devoir être administrée moins souvent que le MPH ; néanmoins, la T_{1/2} plus courte du MPH en fait un produit beaucoup plus intéressant à utiliser chez les per-

sonnes âgées²³.

Conclusions

Il faudra encore du temps pour que les médecins se sentent à l'aise dans la prescription de telles substances qui sont plus sûres que les TCA. Alors que les psychostimulants ne constituent pas un traitement antidépresseur de première ligne chez la plupart des patients dépressifs, pour les patients déprimés avec ressenti de fatigue et atteints de pathologies organiques diverses, le potentiel du traitement pour améliorer le fonctionnement général et la qualité de vie en fait une option thérapeutique viable d'autant plus que la pharmacothérapie traditionnelle peut se montrer trop risquée ou trop lente dans certaines conditions cliniques. Il faudra néanmoins toujours considérer la variété d'antidépresseurs disponibles en fonction de la présentation clinique du patient, de ses antécédents de réponse aux différents antidépresseurs, des médications concomitantes liées à la pathologie organique, du risque relatif et du ratio bénéfique pour chaque option thérapeutique afin d'éviter la polypharmacologie et ses complications.

Dépression résistante

Définition

Un problème majeur auquel sont confrontés les cliniciens est la dépression réfractaire ou résistante.

On définit comme dépression résistante, la persistance de symptômes dépressifs significatifs suite à une absence de réponse ou à une réponse thérapeutique partielle après deux essais de traitement avec des antidépresseurs différents, à des doses considérées comme thérapeutiques pour une période minimale de 6 mois ou encore après un essai aux antidépresseurs et un traitement par sismothérapie¹⁰.

Prévalence

La résistance au traitement concerne un nombre non négligeable de patients⁴³.

Plus ou moins 2/3 de patients dépressifs répondent à une thérapie adéquate, cela signifie qu'approximativement 1/3 de patients ne répondent pas ou insuffisamment aux traitements antidépresseurs standards⁹.

A savoir également que le taux moyen de rémission chez les personnes âgées est, quant à lui, de 50 %, il reste donc un pool de 50 % de non-répondeurs chez les individus âgés. Les conséquences peuvent donc être très lourdes puisque comme toute dépression non traitée, la dépression résistante représente une mortalité et une morbidité considérables.

Stratégies thérapeutiques

Ceci a amené de nombreux auteurs à proposer des schémas graduels de prise en charge théra-

peutique.

Ces schémas sont bien sûr empiriques et sont représentés par des formes modifiées de traitement qui soit avaient précédemment donné des résultats modestes soit avaient évolué vers des thérapeutiques moins bien tolérées, plus compliquées pour les patients, "moins à la mode" ou encore vers des nouveaux traitements alternatifs médicalement et/ou psychothérapeutiquement viables (c'est-à-dire en accord avec les règles éthiques et déontologiques)⁴⁷.

Il est d'autre part bien évident qu'avant d'adopter de tels schémas, il faut réaliser différents bilans tels de comorbidité, d'iatrogénéité, d'adéquation du traitement, des effets secondaires et de l'observance. Ces éléments faisant partie du diagnostic différentiel de la dépression résistante qui n'est pas le sujet traité ici, je vous réfère à la théorie s'y rapportant⁴⁸.

La logique des auteurs défendant ces stratégies est que la dépression chronique est un facteur de souffrance, de désinsertion et de mort par suicide suffisamment important pour autoriser certaines prises de risques (exemple : combinaison de TCA et ou IMAO et/ou psychostimulants). Le danger compris dans un traitement par de nouvelles combinaisons de médications sous surveillance adéquate, rapprochée, n'est pas plus grand que le risque suicidaire chez ces patients dépressifs chroniques. Dans ces cas, pour le médecin, il est justifié de prendre de tels risques ; de plus, les patients chez lesquels les modalités standards de traitement ont échoué, ont un droit légitime et moral à tenter d'autres thérapies⁴⁷.

Beaucoup de stratégies d'augmentation ont des bénéfices bien documentés dans la littérature tels que l'utilisation du lithium, des hormones thyroïdiennes, de différentes combinaisons d'antidépresseurs (TCA, IMAO, SSRI). Chacune de ces stratégies peut être efficace mais toutes peuvent être lourdes de désavantages liés par exemple au risque de toxicité de la drogue de par ses interactions pharmacocinétiques avec les autres médications, la nécessité d'un suivi biologique et, à terme, l'intolérance des effets secondaires.

En contraste, les psychostimulants, dans ces stratégies alternatives de traitement combiné offrent quelques propriétés uniques tels un début d'action rapide, une facilité et sécurité d'utilisation, une absence générale d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses dangereuses.

Les psychostimulants sont utilisés dans le traitement de la dépression résistante pour augmenter et accélérer la réponse antidépressive aux TCA, aux IMAO, aux associations TCA-IMAO. Des études ont montré jusqu'à 80 % d'amélioration des symptômes dépressifs chez ces patients.

• TCA - psychostimulant (Tableau 6)

Ainsi, déjà en 1975, Wharton *et al*⁴⁹ rapportent avoir ajouté des psychostimulants à des doses standards de TCA chez 7 patients réfractaires : 5 ont répondu rapidement et de façon marquée. Mais il est vrai également, que l'administration du psychostimulant a été associée à une élévation du taux plasmatique de TCA^{3,21}. On peut dès lors s'interroger sur l'origine de l'effet thérapeutique lié au taux plus élevé de TCA dû à l'inhibition de son métabolisme hépatique par le stimulant ou à une action synergique du stimulant (puisque cette élévation plasmatique des taux de TCA n'a pas toujours été démontrée comme dans l'étude de Drimmer *et al*⁵⁰).

• IMAO

Dans les rapports de Blackwell en 1963⁵¹ évoquant " la réaction au fromage " qui apparaît chez les individus prenant des IMAO, des précautions d'usage ont été envisagées lors de la prescription de ce type de produit. Malgré que le " *Physicians' Desk Reference* " mette en garde contre la combinaison de n'importe quel type de drogue à effet sympathicomimétique, d'autres investigateurs ont rapporté des avantages potentiels à la combinaison d'IMAO avec TCA et ou avec des psychostimulants.

• IMAO - TCA (Tableau 6)

Les combinaisons de traitement IMAO et TCA ont souvent été évitées à cause du risque potentiel d'interaction de ces deux substances.

Une revue de la littérature et d'une série d'essais cliniques a été réalisée par Schuckit *et al* en 1971⁵² qui rapportent ces combinaisons comme sûres et efficaces. Leurs conclusions ont été également confirmées par White et Simpson en 1981⁵³. Pour plus d'informations, nous référons le lecteur à ces 2 articles, le sujet exposé ici concernant plus principalement les psychostimulants.

De même, Pare *et coll* en 1982⁵⁴ ont pu démontrer que des doses thérapeutiques normales d'amitriptyline diminuaient la réponse tensionnelle à une intraveineuse de tyramine chez les patients recevant des IMAO alors que la trimipramine ne diminuait pas la sensibilité à la tyramine chez des patients IMAO traités. Malgré les avertissements donnés aux patients (contre les ingestions concomitantes de nourriture contenant de la tyramine), ils ont conclu que la combinaison d'amitriptyline et d'IMAO pouvait offrir une prophylaxie contre les potentiels dangers de manger ces substances.

• IMAO - stimulant (Tableau 6)

La combinaison de traitement IMAO-stimulant a aussi rencontré de considérables résistances au niveau des praticiens. L'examen de la littérature indique que des crises hypertensives et hyperthermiques ont été

relevées dans certains cas où de gros dosages étaient donnés.

Une revue plus détaillée de la littérature a montré que la morbidité rapportée à ces associations (IMAO-TCA *versus* stimulant) résultait souvent d'autres causes que de l'association elle-même telles qu'overdoses, antécédents de réaction négative à l'une de ces drogues utilisées dans la combinaison quand elle était utilisée seule ou administrée en voie intraveineuse, interaction avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante, etc.⁴⁷.

Feighner *et al* en 1985⁴⁷ ont ainsi démontré la sûreté et l'efficacité de l'association d'un stimulant à des IMAO avec ou sans TCA. Ils ont également trouvé, dans leur analyse rétrospective que 53,8 % de patients déprimés se sont bien à très bien améliorés sur base de scores obtenus sur la *Comportemental Global Improvement scale* (CGI scale) et sur une durée de traitement allant de 6 à 48 mois ; aucune crise hypertensive ou d'autres effets secondaires à risque vital ne sont apparus.

De même, l'étude Fawcett *et al* en 1991⁵⁵ soutient ces résultats. Il est à noter dans cette étude, que l'écartement d'une réponse placebo est possible au vu des critères de sélections des patients décrits comme résistants au traitement (avec des doses adéquates d'antidépresseurs reçues antérieurement ; d'IMAO et TCA ; de combinaison de traitement par sismothérapie).

Discussion : Pour ces types d'associations (Psychostimulant/TCA/IMAO), alors que dans ces études, il n'y a **pas eu d'effets secondaires à risque vital**, on ne peut néanmoins que mettre en exergue l'importance de démarrer le traitement à de **faibles doses**, particulièrement pour le stimulant et la nécessité d'un **monitoring** rapproché des effets secondaires et des changements d'humeur (virage maniaque rapporté avec la combinaison IMAO-stimulant) .

Guide pour l'utilisation de cette thérapie :

- administrer les produits pour lesquels le patient a eu précédemment une réponse thérapeutique partielle ;
- lors de l'administration d'un traitement combiné d'IMAO et de stimulant, démarrer par l'IMAO dans un premier temps et puis ajouter le stimulant par augmentation des doses de l'ordre de 2,5 mg pour stabiliser la tension artérielle et mettre en valeur la réponse clinique ;
- lors de l'administration d'un traitement combiné d'IMAO, stimulant, TCA, démarrer par le TCA au coucher pendant 4 à 5 jours, ensuite ajouter durant la journée l'IMAO pendant 4 à 5 jours et ensuite ajouter de faibles doses de stimulants jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée et que la réponse clinique rapporte une amélioration.

L'augmentation de la dose de stimulant est basée sur la réponse du patient en addition à l'état de tolérance du traitement.

Il n'existe pas de guidelines clairs concernant la durée nécessaire à maintenir le traitement par stimulant.

Les suggestions principales sont de traiter pendant 2 mois après la phase aiguë hospitalière avec une diminution de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine. Si les symptômes dépressifs réapparaissent, les stimulants peuvent être réinstaurés¹¹.

- SSRI - psychostimulant (Tableau 6)

Il est difficile de définir des conclusions à propos du rôle des psychostimulants dans l'augmentation de l'effet antidépresseur d'un SSRI. Alors que des rapports anecdotiques et des séries de cas ont suggéré que les psychostimulants peuvent augmenter l'efficacité des SSRI chez les patients en dépression majeure, nous n'avons pas de données d'études d'essais prospectifs contrôlés^{44,45,56,57}.

Rappelons que la dépression majeure ne répond pas de manière satisfaisante aux SSRI dans 21 à 55 % des cas²⁸. Etant efficaces pour augmenter l'action antidépressive en association avec les antidépresseurs standards (TCA, IMAO), de larges évidences suggèrent également que les amphétamines sont efficaces quand elles sont ajoutées à un SSRI chez les patients en dépression secondaire à une pathologie organique ; c'est pourquoi il semble logique d'ajouter ces dernières à un SSRI lorsqu'une réponse partielle apparaît.

Alors que la théorie est prometteuse, les recherches n'ont pas apporté une preuve définitive que l'ajout d'un psychostimulant à un SSRI soit bénéfique. Sur toutes les études réalisées de 1980 à 2000, seules 4 (non placebo contrôlé) arrivent à cette conclusion^{44,45,56,57}.

La seule étude réalisée en double aveugle et placebo contrôlée est celle de Postolache *et al*⁵⁸ évaluant la diminution de la latence de réponse à la sertraline par l'ajout de MPH. L'étude a dû être stoppée après que l'évaluation des 9 patients n'ait rapporté aucune diminution du score sur l'échelle de Hamilton ou aucune amélioration de leur fonctionnement global.

Discussion : Ces résultats si variables, avec si peu de rapports positifs, ne peuvent qu'éveiller notre sens critique par rapport à un éventuel effet placebo en cours, à ce que l'effet antidépresseur perçu ne soit pas simplement dû qu'à un temps additionnel au traitement par SSRI ou à ce que les psychostimulants puissent augmenter le taux plasmatique des SSRI.

Ce qui est sûr en ce qui concerne l'association SSRI-stimulant est la levée de la dysfonction sexuelle, effet secondaire causé par la thérapie SSRI et qui peut aboutir à une non-observance de l'individu pour son traitement...⁵⁹.

Conclusions

Ainsi donc, des différentes études menées, **aucun rapport de développement de tolérance ni d'effets secondaires toxiques** n'a été mentionné (notons que la combinaison IMAO-stimulant peut plus précisément fournir un traitement alternatif à des patients qui répondent aux IMAO avec de l'hypotension orthostatique puisqu'une des sources d'intolérance de cette combinaison est l'augmentation de la tension artérielle).

Alors que les bases psychobiologiques pour l'efficacité de telles combinaisons restent encore floues, elles semblent représenter un traitement assez **efficace** et relativement **sûr** avec peu d'effets secondaires lorsque utilisées par un thérapeute prudent pour des indications appropriées et avec des précautions particulières. Ces combinaisons doivent donc être réservées pour le traitement de patients déprimés résistant au traitement standard et chez qui la maladie est suffisamment sévère pour que le risque de l'absence de réponse à un traitement dépasse le risque de cet essai de combinaison. Rappelons que l'efficacité de l'association des SSRI aux stimulants reste controversée.

Au vu de tous ces éléments, on ne peut que solliciter la poursuite des recherches avec la réalisation d'études en double aveugle placebo et stimulant pour évaluer :

- l'efficacité de cette combinaison ;
- à la fois les stratégies d'augmentation primaire et secondaire (accélération du temps de réponse aux essais antidépresseurs initiaux et amélioration de la réponse chez les non-répondeurs et répondeurs partiels aux antidépresseurs initiaux) ;
- le mécanisme d'amélioration de la réponse tel que les effets positifs non spécifiques sur l'amélioration de l'énergie, de la concentration *versus* les effets antidépresseurs spécifiques ;
- les doses à utiliser...

Manie

Ere pré-neuroleptique

Des rapports éparpillés à propos des effets favorables des analeptiques centraux (DA, benzédrine) sur les états d'excitation chez les patients schizophréniques appartiennent à la littérature psychiatrique de l'ère pré-neuroleptique. Les auteurs sont généralement d'accord pour dire que ces substances peuvent avoir des effets calmants autant que les antipsychotiques mais de courte durée⁶⁰.

Etudes (Tableau 7)

En 1973, Janowsky *et al*⁶¹ rapportent des résultats variables suite à l'injection intraveineuse de MPH à 10 patients en phase maniaque aiguë. Un effet court terme mais antimaniaque marqué a été rapporté par Beckmann et Heinemann⁶² chez 6 de leurs patients et confirmé par Brown et Mueller⁶³ avec 2 et par Garvey *et al*⁶⁴ avec 6 autres patients.

De tous ces rapports, des **différences individuelles** en regard de la **qualité** et de la **durée** de l'effet antimaniaque peuvent être déduites. Soulignons le rapport d'un cas dans la maintenance du traitement amphétaminique et du contrôle continu de la manie⁶⁵.

Les questions restent donc posées quant au mécanisme d'action antimaniaque et quant à la prédiction de la réponse.

Mécanisme d'action

Si la DA est efficace pour diminuer les symptômes maniaques, l'augmentation des neurotransmetteurs sérotonine et acétylcholine doit en être le mécanisme d'action⁶⁴.

En effet, le L-Tryptophane, un précurseur de la sérotonine, a été rapporté efficace dans le traitement de certaines manies.

Des évidences indirectes dans des études animales suggèrent que la DA serve comme agoniste sérotoninergique, comme facilitateur de la libération et bloqueur de la recapture de la sérotonine. La DA a été trouvée comme augmentant le taux de "combustion" des cellules du raphé dans le cerveau qui sont les premières sources sérotoninergiques cérébrales.

Similairement, des taux augmentés d'acétylcholine dans le cerveau ont été rapportés comme thérapeutiques dans certaines manies. Deux études ont démontré l'efficacité des précurseurs acétylcholine (lécithine) dans la manie.

La physostigmine (anticholinestérase) augmente le taux cérébral d'acétylcholine et a été rapportée effective dans la réduction des symptômes maniaques. Des études animales suggèrent que la DA stimule la libération d'ACH dans le cerveau.

Pour plus de renseignements concernant les données énoncées ci-dessus, l'auteur vous renvoie aux références de l'article de Garvey *et al*⁶⁴.

Discussion

• Paradoxe

Cela paraît donc assez contradictoire, contre-intuitif de donner un stimulant à un patient déjà "hyperstimulé" mais des études de cas rapportent des améliorations. Cet effet paradoxal est bien évidemment reconnu de la même manière chez les enfants atteints d'ADHD qui reçoivent une thérapie par psychostimulant. Il serait intéressant de pouvoir comprendre les mécanismes d'action antimaniaque et de pouvoir reproduire une situation similaire pour certains sous-groupes de patients maniaques, particulièrement ceux atteints d'affections malignes c'est-à-dire qui ne répondent pas adéquatement à l'administration du lithium ou de la carbamazépine ou encore de l'acide valproïque³.

• Hypothèse

En regard des enfants hyperactifs, qui sont présumés "sous corticalement éveillés"⁶⁰ alors que leur comportement est plutôt hyper éveillé, une hypothèse testable peut être formulée pour la manie aiguë. En conséquence, la physiopathologie corrélée à la manie endogène ou du moins à un sous-groupe, devrait être corticalement sous stimulée comme indiqué par l'électroencéphalogramme (EEG). Dans ces cas, les drogues amphétamines-like devraient avoir un effet de neutralisation de l'éveil cortical, par exemple par une augmentation du niveau de vigilance électroencéphalographique, allant de pair avec une amélioration clinique. Les patients maniaques sans signes d'EEG de sous éveil cortical ne devraient pas bénéficier de ces stimulants voire devraient aller plus mal s'il leur en était donné.

Il a pu être montré que parmi les patients atteints de pathologies psychiatriques, les patients maniaques présentaient la proportion la plus importante d'EEG avec des caractéristiques de sommeil. Pendant les phases caractérisées par une activité lente mais aussi pendant les fuseaux de sommeil, le patient maniaque apparaît calme mais non définitivement endormi. Après traitement par neuroleptique, l'amélioration clinique était parallèle à une augmentation en continu de l'activité alpha indiquant une augmentation du niveau de vigilance à l'EEG⁶⁰.

Conclusions

A partir de ces données, il pourrait donc être possible de justifier l'initiation d'un traitement expérimental antimaniaque avec des stimulants à condition que la **problématique maniaque s'accompagne d'un EEG de sommeil bien défini**. Dans le cas contraire, on risque de se trouver face à des états de décompensation psychique plus graves (cf. effets secondaires dans le Tableau 7).

Il est également à déplorer le **manque d'études placebo contrôlé** en double aveugle ; les constatations énoncées plus haut ne relevant que de rapports de cas.

Il a été souligné, toujours dans le même article⁶⁰ (Tableau 7) que des doses uniques de 20 mg de MPH pouvaient être considérées comme suffisantes. L'effet antimaniaque doit être considéré comme seulement **temporaire** mais il aura l'avantage incontestable d'**apparaître rapidement** ce qui offrira la possibilité de pouvoir obtenir la coopération du patient maniaque. D'autre part, en fonction de facteurs individuels, cette médication devra soit être remplacée après quelques jours ou donnée en addition à un antimaniaque classique avec un effet à plus long terme.

Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

Incidence

Les éléments de la littérature sont assez pauvres

dans le domaine d'utilisation des psychostimulants dans le traitement des TOC.

Le TOC primaire est, en effet, un trouble chronique qui a, dans de nombreux cas, un mauvais pronostic. Il serait présent dans approximativement 2 % de la population générale⁶⁶.

Etudes (Tableau 8)

Dans une des premières études réalisées, Insel et al⁶⁷ ont montré, en condition double aveugle dans une étude placebo contrôlée, qu'une simple dose de DA (30 mg) avait un effet anti-obsessionnel compulsif aigu chez 11 sur 12 patients avec TOC primaire. De plus, l'effet thérapeutique de la DA apparaissait non en relation avec son effet sur l'humeur des patients.

Par contre, d'autres études non contrôlées^{68,69} ne rapportent aucun effet significatif d'un essai aigu avec le MPH à dose de 40 mg chez 13 patients avec TOC.

De cela, il a été supposé que la DA et le MPH puissent avoir des effets aigus différents sur les symptômes obsessionnels compulsifs. En effet, des effets biochimiques et comportementaux différents de ces deux psychostimulants ont été relevés chez les animaux de même que chez des humains atteints de pathologies psychiatriques⁶⁶. Mais il existe des différences au niveau méthodologique (dose de psychostimulant utilisée, durée d'action différente, etc.) ainsi qu'au niveau du type d'échelle utilisée (à noter que la *Comprehensive Psychiatric Rating Scale-Obsessive Compulsive Subscale* - CPRS - semble la plus sensible à l'évaluation de changements significatifs dans le comportement obsessionnel compulsif).

Discussion - Conclusions

Néanmoins, les données animales et humaines suggèrent fortement qu'il existe des différences d'effets sur le comportement et d'un point de vue biochimique de ces deux psychostimulants. Donc, même si la DA, et non le MPH, semble avoir des effets anti-obsessionnels compulsifs beaucoup plus significatifs en comparaison au placebo, il est important de rappeler que ces résultats n'ont été obtenus qu'avec des doses uniques et que sur un court terme.

Néanmoins, **en dose unique**, les **effets secondaires sont rares** contrairement aux rapports dans la littérature où ils apparaissent nettement plus importants en ce qui concerne l'**induction de symptômes obsessionnels compulsifs** en réponse à une **thérapie psychostimulante continue**^{70,71}.

CONCLUSIONS

Les psychostimulants constituent une médication qui a un long passé dans l'arsenal thérapeutique et pour une large variété d'utilisation.

Les psychostimulants étaient parmi les premiers

agents pharmacologiques à être utilisés de façon expansive dans le traitement de la dépression avec des résultats limités : en effet, la plupart des études contrôlées *versus* placebo ont démontré l'absence d'avantages significatifs de l'utilisation d'un psychostimulant par rapport au placebo dans le traitement de la dépression primaire.

Leur utilisation a diminué avec l'arrivée des premiers antidépresseurs car en comparaison avec les études réalisées concernant l'efficacité de ces derniers, l'évidence de l'efficacité des stimulants comme antidépresseur, quant à elle, s'est montrée faible.

L'utilisation des psychostimulants est controversée pour plusieurs raisons telles que le potentiel d'abus, de dépendance, la peur de la tolérance, les réactions de sevrage et les régulations restrictives concernant leur prescription.

Mais il est à souligner que leur profil d'effets secondaires est bien souvent plus favorable que n'importe quel autre agent psychotrope et ce particulièrement par rapport aux TCA chez les patients en dépression majeure et atteints d'une pathologie organique grave.

D'autre part, sous contrôle adéquat, l'utilisation des psychostimulants a été trouvée sûre chez les patients sans antécédents d'abus.

La tolérance a été posée et, quoique mentionnée fréquemment, elle n'a jamais été clairement prouvée.

Quoique peu à non efficaces par rapport aux antidépresseurs conventionnels dans la dépression primaire, les psychostimulants gardent une place dans l'arsenal psychopharmacologique : malgré parfois une certaine hétérogénéité des réponses, ils peuvent être d'une certaine valeur dans les cas de dépression réfractaire ou plus particulièrement chez des patients déprimés et atteints de pathologies organiques, ces deux catégories incluant les patients chez lesquels les antidépresseurs conventionnels sont inefficaces ou médicalement contre-indiqués ou chez lesquels une réponse rapide est nécessaire. En effet, vu leur effet aigu, largement documenté, ils peuvent être utilisés à l'avantage d'une combinaison avec d'autres antidépresseurs comme stratégie précoce d'amélioration pour diminuer le délai associé à l'action antidépressive.

Il est également à souligner que l'absence de réponse à un psychostimulant ne prédit pas l'absence de réponse éventuelle à un autre.

Quant à leur utilisation dans le cadre de la manie et des troubles obsessionnels compulsifs, cela nécessite encore quelques recherches avancées dans le domaine psycho-biochimique de ces troubles et bien évidemment appuyées d'études contrôlées *versus* placebo et autres médicaments disponibles ; les données actuellement disponibles sont en effet très réduites et encore trop hétérogènes dans leurs résultats obtenus

pour pouvoir en retirer des lignes de conduites thérapeutiques claires.

Remerciements

L'auteur remercie le Dr P. Fontaine (psychiatre, Hôpital Vincent Van Gogh), le Dr W.H. Samain (Chef de Service de Psychiatrie, C.H.U. Tivoli), Mr P.A. Beirens (infirmier spécialisé en psychiatrie, Service d'intervention, de crise et d'urgences psychiatriques, Hôpital Vincent Van Gogh, SICUP), le Dr E. Fontaine (psychiatre, Hôpital Vincent Van Gogh), Mme Ackermans (bibliothécaire, Hôpital Vincent Van Gogh) et Mme Gioia (responsable du pool de dactylographie du C.H.U. Tivoli).

BIBLIOGRAPHIE

- Bergeret J, Leblanc J : Les amphétamines. Précis des toxicomanies. Paris, Masson, 1988 : 21-3
- Laure P, Richard D, Senon JL, Pirot S : Psychostimulants et amphétamines. Revue documentaire Toxibase 1999 ; 1 : 1-18
- Chiarello RJ, Cole JO : The use of psychostimulants in general psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1987 ; 44 : 286-95
- Sechter D, Cordier B, Lecerf C : Psychostimulants. Encycl Méd Chir 1983 ; 37-860-C-10 : 1-7
- Pelissolo A, Bouvard MP, Lecendreux M, Mouren-Simeoni MC : Psychostimulants. Encycl Méd Chir 1996 ; 37-860-C-10 : 1-6
- Senon JL, Sechter D, Richard D : Psychostimulants. Thérapeutique psychiatrique. Hermann 1995 : 423-32
- Holmes VF : Medical use of psychostimulants : an overview. Int J Psychiatry Med 1995 ; 25 : 1-19
- Fatorusso V, Ritter O : Notes pharmacologiques. Vademecum clinique du médecin praticien du symptôme à l'ordonnance. Paris, Masson, 1967 : 1668-75
- Roccaforte WH, Burke WJ : Use of psychostimulants for the elderly. Hosp Community Psychiatry 1990 ; 41 : 1330-3
- Argand M, Hottin P : Le traitement de la dépression chez les personnes âgées. Le Médecin de famille canadien 1993 ; 39 : 2420-6
- Kraus MF, Burch EA Jr : Methylphenidate hydrochloride as an antidepressant : controversy, case studies, and review. South Med J 1992 ; 85 : 985-91
- Little KY : d-Amphetamine *versus* methylphenidate effects in depressed inpatients. J Clin Psychiatry 1993 ; 54 : 349-55
- Wilens TE, Biederman J : The stimulants. Psychiatr Clin North Am 1992 ; 15 : 191-222
- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK : Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 ; 41 : 26-49
- Satel SL, Nelson JC : Stimulants in the treatment of depression : a critical overview. J Clin Psychiatry 1989 ; 50 : 241-9
- Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA : Amphetamine : effects on catecholamine systems and behavior. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1993 ; 32 : 639-77
- Overall JE, Hollister E, Shelton J et al : Tranylcypromine compared with dextroamphetamine in hospitalized depressed patients. Dis Nerv Syst 1966 ; 27 : 653-9
- Rickels K, Gordon PE, Gansman DH et al : Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. Clin Pharmacol Ther 1970 ; 11 : 698-710
- Rickels K, Ginrich RL Jr, McLaughlin FW et al : Methylphenidate in mildly depressed outpatients. Clin Pharmacol Ther 1972 ; 13 : 595-601
- Klerman GL, Cole JO : Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. Pharmacol Rev 1965 ; 17 : 101-41
- Gwirtsman HE, Szuba MP, Toren L, Feist M : The antidepressant response to tricyclics in major depressives is accelerated with adjunctive use of methylphenidate. Psychopharmacology Bulletin 1994 ; 30 : 157-64
- Burns MM, Eisendrath SJ : Dextroamphetamine treatment for depression in terminally ill patients. Psychosomatics 1994 ; 35 : 80-3
- Emptage RE, Semla TP : Depression in the medically ill elderly : a focus on methylphenidate. Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 151-7
- Frierson RL, Wey JJ, Tabler JB : Psychostimulants for depression in the medically ill. Am Fam Physician 1991 ; 43 : 163-70
- Frye CB : Methylphenidate for depression in the elderly, medically ill patient. Am J Health Syst Pharm 1997 ; 54 : 2510-1
- Holmes VF, Fernandez F, Levy JK : Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. J Clin Psychiatry 1989 ; 50 : 5-8
- Rodin G, Voshart K : Depression in the medically ill : an overview. Am J Psychiatry 1986 ; 143 : 696-705
- Singh V, Malone DA Jr : Should amphetamines be added to SSRI therapy to enhance the antidepressant effect ? Clev Clin J Med 2001 ; 68 : 748-9
- Roy M, Bernier J : A rapid response with psychostimulants in the treatment of depressed persons with medical illnesses. Can J Psychiatry 1999 ; 44 : 283-4
- Masand P, Pickett P, Murray GB : Psychostimulants for secondary depression in medical illness. Psychosomatics 1991 ; 32 : 203-8
- Grade C, Redford BC, Chrostowski J : Methylphenidate in early poststroke recovery. Arch Phys Med Rehabil 1998 ; 79 : 1047-50
- Plutchik L, Snyder S, Drooker M, Chodoff L, Sheiner P : Methylphenidate in post liver transplant patients. Psychosomatics 1998 ; 39 : 118-23
- Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R : A comparative analysis of standard and alternative antidepressants in the treatment of human immunodeficiency virus patients. Compr Psychiatry 1996 ; 37 : 402-8
- Klein RG, Wender P : The role of methylphenidate in psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1995 ; 52 : 429-33
- Wagner GJ, Rabkin R : Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV : a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 : 436-40
- Rosenberg PB, Ahmed I, Hurwitz S : Methylphenidate in depressed medically ill patients. J Clin Psychiatry 1991 ; 52 : 263-7
- Fernandez F, Adams F, Holmes VF, Levy JK, Neidhart M : Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients : an alternative to standard antidepressants. Psychosomatics 1987 ; 28 : 455-61

38. Beers MH, Berkow R : Drug use and dependence in psychiatric disorders. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 1999 ; chapter 195
39. Pickett P, Masand P, Murray GB : Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990 ; 3 : 146-51
40. Masand PS, Pickett P, Murray GB : Hypomania precipitated by psychostimulant use in depressed medically ill patients. *Psychosomatics* 1995 ; 36 : 145-7
41. Woods SW, Tesar GE, Murray GB, Cassem NH : Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. *J Clin Psychiatry* 1986 ; 47 : 12-5
42. Lavretsky H, Kumar A : Methylphenidate augmentation of citalopram in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 ; 9 : 298-303
43. Tanum LH : Combination treatment with antidepressants in refractory depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 ; 9 : 37-40
44. Masand PS, Anand VS, Tanquary JF : Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants : a case series. *Depress Anxiety* 1998 ; 7 : 89-91
45. Stoll AL, Pillay SS, Diamond L, Workum SB, Cole JO : Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors : a case series. *J Clin Psychiatry* 1996 ; 57 : 72-6
46. Kocsis JH, Frances AJ, Voss C, Mann JJ, Mason BJ, Sweeney J : Imipramine treatment for chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 253-7
47. Feighner JP, Herbststein J, Damlouji N : Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46 : 206-9
48. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al : Behavioral and emotional disturbances. *Harrison* 1991 ; 1 : 181
49. Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S : A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1971 ; 127 : 55-61
50. Drimmer EJ, Gitlin MH, Gwirtsman HE : Desipramine and methylphenidate combination treatment for depression : case report. *Am J Psychiatry* 1983 ; 14 : 241-3
51. Blackwell B : Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet* 1963 ; 2 : 849-51
52. Schuckit M, Robins E, Feighner J : Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1971 ; 24 : 509-14
53. White K, Simpson G : Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment : a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1981 ; 1 : 264-82
54. Pare CMB, Kline L, Hallstrom C, Cooper TB : Will amitriptyline prevent the "cheese" reaction of monoamine-oxidase inhibitors ? *Lancet* 1982 ; 2 : 183-6
55. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR : CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991 ; 11 : 127-32
56. Cohen AJ : Treatment of anergic depression in Hashimoto's thyroiditis with fluoxetine and d-amphetamine. *Depression* 1993 ; 1 : 110-4
57. Metz A, Shader RI : Combination of fluoxetine with pemoline in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1991 ; 6 : 93-6
58. Postolache TT, Rosenthal RN, Hellerstein DJ et al : Early augmentation of sertraline with methylphenidate. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 123-4
59. Roeloffs C, Bartlik B, Kaplan PM, Kocsis JH : Methylphenidate and SSRI-induced sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 1996 ; 57 : 548
60. Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Ulrich G : Decreased level of EEG-vigilance in acute mania as a possible predictor for a rapid effect of methylphenidate : a case study. *Clin Electroencephalogr* 2001 ; 32 : 36-9
61. Janowsky D, El-Youssef M, Davis JM : Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1973 ; 28 : 185-91
62. Beckmann H, Heinemann H : D-amphetamine beim manischen syndrom. *Arzneimittelforschung* 1976 ; 26 : 1185-6
63. Brown WA, Mueller B : Alleviation of manic symptoms with catecholamine agonists. *Am J Psychiatry* 1979 ; 136 : 230-1
64. Garvey MJ, Hwang S, Teubner-Rhodes D, Zander J, Rhem C : Dextroamphetamine treatment in mania. *J Clin Psychiatry* 1987 ; 48 : 412-3
65. Kulcsar IS : Amphetamine sulfate in mania. *Lancet* 1966 ; 1 : 1164
66. Joffe RT, Swinson RP, Levitt AJ : Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991 ; 11 : 237-41
67. Insel TR, Hamilton JA, Gutmacher LB, Murphy DL : D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1983 ; 80 : 23-6
68. Joffe RT, Swinson RP : Methylphenidate in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1987 ; 7 : 420-2
69. Swinson RP, Joffe RT : Biological challenges in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988 ; 12 : 269-75
70. Guegant G, Crochette A : Méthylphénidate, tics et compulsions. *Encephale* 2000 ; 26 : 45-7
71. Morrison J, Remick RA, Leung M, Wrixon KJ, Bebb RA : Obsessive-compulsive symptoms secondary to methylphenidate treatment. *Can J Psychiatry* 2001 ; 46 : 89

Complément bibliographique sous forme de tableaux disponible sur demande.

Correspondance et tirés à part :

V. SAMAIN
C.H.U. Tivoli
Service de Psychiatrie
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière

Travail reçu le 27 février 2003 ; accepté dans sa version définitive le 14 octobre 2003.