

ANTIDEPRESSEURS ET DOULEUR

A. ESCHALIER

Service de pharmacologie, Faculté de Médecine, CHU, Clermont-ferrand

La fréquence de prescription des antidépresseurs, dans le traitement des syndromes douloureux, est loin d'être négligeable. Une étude anglaise parue en 1987 faisant état d'une prescription de 30% des antidépresseurs pour des syndromes douloureux alors que cette prescription était de 56% pour les syndromes dépressifs. Parallèlement une étude italienne parue la même année, réalisée auprès de 50% environ de centres anticancéreux italiens, faisait état d'une prescription d'antidépresseurs chez 43% des patients présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Dans notre pays cette prescription des antidépresseurs est également importante et l'on sait que dans le contexte de douleur neurogène, voire comme traitement adjuvant des douleurs cancéreuses, les antidépresseurs sont largement utilisés.

Efficacité clinique des antidépresseurs.

Cette plus large utilisation des antidépresseurs est-elle basée sur un effet thérapeutique réel ? Pour répondre à cette question, il convient d'analyser les études cliniques réalisées avec les antidépresseurs dans le cadre de leur utilisation comme antalgiques. ESCHALIER en 1990 a présenté une analyse de 41 études contrôlées, réalisées avec les antidépresseurs dans différents syndromes douloureux. Le résultat global de cette étude narrative est que 85% des travaux concluent à une efficacité des antidépresseurs supérieure au placebo. Par ailleurs, cette analyse montre que 65% des patients sont améliorés. En 1992, ONGHENA et VAN HOUDENOVE publiaient dans le journal "Pain" une méta-analyse sur l'utilisation des antidépresseurs. Le résultat global de cette méta-analyse montrait que 74% des études concluaient à un effet supérieur au placebo. Une méta-analyse plus récente, réalisée par Mc QUAY en 1996 et parue dans le journal "Pain" confirme l'effet thérapeutique des antidépresseurs, dans les douleurs neurogènes, avec peut-être un pourcentage d'efficacité un peu moindre. Si nous reprenons les études cliniques publiées, on constate que la grande majorité d'entre elles sont réalisées dans les douleurs chroniques bénignes alors que très peu d'études sont réalisées dans la douleur cancéreuse. A côté de ces contextes pathologiques, quelques études ont été effectuées dans la douleur aiguë, particulièrement dans la douleur post-opératoire et d'autres dans les douleurs des ulcères gastroduodénaux.

Au sein des douleurs chroniques bénignes la plus grande partie des études a été réalisée dans les douleurs neurogènes. Cependant un certain nombre d'études a également été effectué dans le contexte des douleurs rhumatismales. Concernant les douleurs neurogènes, un nombre non négligeable d'études a concerné les douleurs des neuropathies périphériques. Les points généraux que l'on peut isoler des résultats obtenus sont les suivants : efficacité systématiquement supérieure à celle du placebo, pourcentage de patients améliorés aux environs de 70%, dose efficace plutôt un peu inférieure aux doses thymoanaleptiques.

Dans 12 études contrôlées, incluant des patients avec des neuropathies diabétiques

douloureuses, 9 anti-dépresseurs ont été étudiés, dont 5 imipraminiques, 1 tétracyclique et 3 inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine. Les résultats globaux concluent à 15 comparaisons sur 18 avec un effet supérieur au placebo. Le nombre moyen de répondeurs étant $68\pm 6\%$. Concernant les imipraminiques toutes les études, sauf une réalisée avec de faibles doses d'amitriptyline, concluent à un effet supérieur au placebo. Le produit tétracyclique étudié était la miansérine ou Athymil* sans efficacité différente de celle du placebo. Trois inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ont été étudiés, la paroxétine, la fluoxétine et le citalopram. Paroxétine et citalopram ont manifesté un effet supérieur au placebo, mais modeste en particulier avec le citalopram, alors que l'étude avec la fluoxétine a conclu négativement.

Autre illustration de l'effet thérapeutique des antidépresseurs dans les douleurs des neuropathies périphériques, les douleurs post-zostériennes. Cinq études contrôlées ont été réalisées. Quatre antidépresseurs différents ont été étudiés, 3 imipraminiques et 1 inhibiteur du recaptage de la sérotonine. Les résultats globaux sont les suivants : tous les imipraminiques ont un effet supérieur au placebo avec un taux de répondeurs de $63\pm 4\%$. L'inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (zimélidine, produit non commercialisé) n'a pas manifesté d'effet différent du placebo.

Autre indication ayant fait l'objet d'études cliniques contrôlées : les céphalées. Les résultats montrent ici également un effet des antidépresseurs supérieur à celui du placebo avec un pourcentage de répondeurs assez rarement analysés mais qui, lorsque l'on en dispose, tourne également autour de 65 à 70%. Les doses utilisées sont des doses assez nettement inférieures aux doses thymoanaleptiques.

Dans le contexte des douleurs rhumatologiques, des études ont été réalisées dans la fibromyalgie. Les résultats sont également ici supérieurs au placebo, avec des pourcentages de répondeurs autour de 75 à 80%. Les doses sont également des doses nettement supérieures aux doses thymoanaleptiques. Étudiés dans les douleurs articulaires, inflammatoires ou dégénératives, les antidépresseurs se sont avérés également le plus souvent, mais pas toujours, supérieurs au placebo. Les pourcentages de répondeurs ont été plutôt inférieurs aux pourcentages observés dans les autres types de douleur. Les doses utilisées sont inférieures aux doses thymoanaleptiques.

Enfin, dernier contexte ayant fait l'objet d'études avec les antidépresseurs, ce sont les douleurs rachidiennes basses. Les résultats sont plutôt supérieurs à ceux obtenus dans les groupes placebo, même si cela n'est pas systématique dans toutes les études. Les rares fois où le pourcentage de répondeurs est indiqué, il semble se limiter à 50%. Les doses utilisées sont équivalentes aux doses thymoanaleptiques.

L'efficacité comparée des antidépresseurs dans les différentes pathologies évoquées a été analysée par ONGHENA et VAN HOUDENOVE dans leur méta-analyse. Il en ressort que les antidépresseurs ont l'indice d'efficacité le plus élevé dans les douleurs des neuropathies périphériques. Viennent ensuite les céphalées incluant la migraine. Les douleurs rhumatismales sont en dernière position en terme d'efficacité.

L'ensemble des études analysées permet donc de conclure à la réalité d'un effet thérapeutique des antidépresseurs, même si cet effet thérapeutique n'est pas absolu et s'il y a un certain nombre de critiques méthodologiques qui peuvent être faites aux études publiées. Parmi ces critiques, il convient de souligner :

1) le fait que les produits imipraminiques possèdent un effet anticholinergique susceptible de lever l'aveugle dans différentes études, ce qui imposerait un placebo possédant des propriétés anticholinergiques, ce qui n'a pas toujours été fait,

2) pour des raisons purement chronologiques, il y a un déséquilibre évident entre le nombre d'études réalisées avec les imipraminiques et celles réalisées avec les antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Si ce déséquilibre ne suffit pas à expliquer les différences observées entre ces deux groupes, il doit tout de même être pris en compte avant de conclure définitivement à une moindre efficacité des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, .

En conclusion, il apparaît donc que les indications des antidépresseurs dans les syndromes douloureux sont aujourd'hui les suivantes: en priorité des neuropathies périphériques, d'étiologies traumatique, métabolique, infectieuse, toxique ou invasive. Autre indication les douleurs centrales avec, par exemple, les douleurs observées après infarctus cérébral. Viennent ensuite les céphalées et les migraines. Enfin les douleurs rhumatologiques pourraient bénéficier d'un traitement par antidépresseur, en particulier peut-être les fibromyalgies, mais également les douleurs articulaires inflammatoires et à moindre degré, semble-t-il, les douleurs rachidiennes. Il y a donc une hiérarchie dans les indications des antidépresseurs.

Mécanisme d'action des antidépresseurs.

S'il existe un effet thérapeutique bénéfique des antidépresseurs, la question se pose de son mécanisme. S'agit-il d'un effet antalgique spécifique ou non ? Les données disponibles, tant cliniques qu'expérimentales permettent aujourd'hui de répondre positivement à cette question. Les études cliniques fournissent plusieurs arguments en faveur de cet effet antalgique intrinsèque :

- les antidépresseurs ont manifesté la même efficacité chez des patients douloureux déprimés ou non,

- l'amélioration de la douleur chez des patients douloureux déprimés a pu être observée alors que l'amélioration de l'humeur n'était pas obtenue,

- par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence d'influence du caractère sédatif des antidépresseurs.

Sur le plan expérimental, même si toutes les données ne sont pas convergentes, essentiellement pour raison d'ordre méthodologique, il a été observé une augmentation des seuils de réponse aux stimuli douloureux chez des animaux traités par antidépresseurs. Cette efficacité antinociceptive s'est avérée beaucoup plus importante chez des animaux atteints de douleurs

chroniques et en particulier chez les modèles animaux de douleurs neurogènes. Ce constat, plus conforme à la réalité clinique, valide l'existence d'un effet antinociceptif spécifique. L'administration répétée d'antidépresseurs permettait de renforcer cet effet .

Etude du site d'action des antidépresseurs.

Il est légitime, pour des produits psychotropes, d'évoquer avant tout un site d'action central. Cependant la démonstration pour des produits telle que la morphine, considérée comme antalgique central d'une action périphérique, au moins dans le contexte des douleurs inflammatoires, justifie de s'interroger sur l'aptitude des antidépresseurs à interférer avec le message nociceptif au niveau périphérique. L'absence de modifications des vitesses de conduction sensitives et motrices observée chez l'homme avec l'imipramine et la paroxétine fait rejeter l'hypothèse d'une influence de ces produits sur la transmission du message nociceptif le long des petites fibres. Par ailleurs, la démonstration chez l'animal de l'absence d'effet antinociceptif après injection intraplantaire de clomipramine tend également à exclure une action périphérique. Il convient cependant de remarquer que quelques études font allusion à un effet antiinflammatoire des antidépresseurs.

L'hypothèse d'un site d'action central est donc très vraisemblable. Elle est de plus étayée par un certain nombre de résultats expérimentaux. Le fait que plusieurs antidépresseurs s'avèrent efficaces, après administration systémique sur le modèle du réflexe aux fibres C (enregistrement d'un réflexe moteur après stimulation électrique) constitue un argument en faveur d'un effet central dès lors qu'il n'y a pas d'effet de réduction de la transmission des fibres afférentes primaires. L'effet positif, même relativement modeste, également observé dans d'autres études vis-à-vis de stimuli thermiques, sans contexte inflammatoire, conforte également l'hypothèse d'un site d'action central.

L'action traditionnelle inhibitrice du recaptage des monoamines, des antidépresseurs a conduit à émettre l'hypothèse que ces mêmes antidépresseurs inhiberaient le recaptage des monoamines libérées au niveau de la corne postérieure de la moelle à partir des voies monoaminergiques bulbospinales. Il convenait cependant de démotrer cette implication des voies bulbospinales. C'est ce que nous avons fait dans notre groupe en démontrant que la section des voies bulbospinales qui sont véhiculées dans le funiculus dorso lateralis supprimait l'effet antinociceptif de la clomipramine. Ce résultat démontrait donc que l'effet de cet antidépresseur nécessitait des voies bulbospinales intactes. Cependant il convenait de savoir si les antidépresseurs activaient ces voies par inhibition du recaptage au niveau médullaire ou s'ils les activaient en agissant au niveau supramédullaire et en particulier au niveau du raphe magnus ou du locus ceruleus, respectivement riches en neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. La démonstration d'un effet spinal passait par l'étude des effets de l'administration intrathécale d'antidépresseurs. Parmi les différents antidépresseurs qui ont pu être étudiés seule la désipramine, inhibiteur spécifique du recaptage de la noradrénaline, a manifesté un effet antinociceptif après administration intrathécale chez le rat normal. Des administrations intra-cisternales susceptibles d'apprécier l'efficacité des antidépresseurs au niveau supraspinal ont conclu à un effet antinociceptif de la clomipramine sur le modèle du réflexe aux fibres

C, alors que la désipramine exerçait un effet nociceptif. Il ressortait donc de ces études réalisées chez l'animal normal qu'un antidépresseur plutôt sérotoninergique, comme la clomipramine, exerçait son effet prioritairement au niveau supraspinal alors que la désipramine, antidépresseur noradrénergique, aurait un effet plutôt spinal. Cependant, compte-tenu du phénomène de plasticité neuronale, induit en particulier par les états de douleur persistante, il était important de reconduire ces études chez des animaux atteints de douleur chronique et en particulier de douleur neuropathique. Ces études ont montré que l'ensemble des antidépresseurs exerçait un effet après administration intrathécale ; et ceci aussi bien chez le rat diabétique que dans un modèle d'animaux présentant une neuropathie par constriction du nerf sciatique. Le recours à ces modèles pathologiques permettait donc de conclure que dans des conditions de douleur persistante les antidépresseurs, qu'ils soient à action plutôt sérotoninergique mixte ou noradrénergique, exerçaient un effet au niveau médullaire suggérant une implication des voies monoaminergiques bulbospinales dont la mise en jeu serait accrue dans les conditions de douleur chronique. Une composante supraspinale ne peut néanmoins pas être exclue dans ces conditions, elle pourrait concerner en particulier les antidépresseurs à effet sérotoninergique ou mixte.

Mécanismes neurochimiques impliqués.

Deux hypothèses sont habituellement émises concernant les mécanismes pharmacologiques à l'origine de l'effet antinociceptif des antidépresseurs.

Hypothèse monoaminergique.

La première de ces hypothèses est l'hypothèse monoaminergique que nous avons déjà évoquée. Pour pouvoir analyser cette hypothèse, il convient de rappeler que certains antidépresseurs sont des inhibiteurs préférentiels du recaptage de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, du citalopram, de la sertraline) ; d'autres antidépresseurs sont qualifiés de mixtes, c'est-à-dire inhibiteurs tout autant du recaptage de la sérotonine que de celui de la noradrénaline. Il s'agit là en particulier de l'amitryptiline, de l'imipramine ; enfin, le troisième groupe est celui des inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline. Il s'agit de la désipramine et de la maprotiline. Le comportement de la clomipramine est un peu particulier, en effet la clomipramine elle-même inhibe préférentiellement, mais de façon moins puissante que les inhibiteurs spécifiques, le recaptage de la sérotonine, mais son principal métabolite : la desméthylclomipramine est un inhibiteur spécifique du recaptage de la noradrénaline. Cette dualité d'action fait de la clomipramine, après administration répétée ce qui est le cas dans son utilisation clinique un antidépresseur à effet mixte.

Le résultat des études cliniques fournit des informations sur le mécanisme monoaminergique des antidépresseurs. Certes ces informations sont indirectes mais elle tendent à privilégier les inhibiteurs mixtes du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline qui, d'après les différentes études, s'avèrent être les antidépresseurs des plus efficaces. Certaines études concluent à des

résultats positifs avec des antidépresseurs noradrénergiques dont la désipramine. Enfin, les quelques études réalisées avec les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine concluent de façon divergente, comme nous l'avons vu dans la neuropathie diabétique. Certaines études sont négatives telle l'étude citée avec la fluoxétine, d'autres études concluent positivement telles l'étude en particulier réalisée avec la paroxétine. Dans leur méta-analyse ONGHENA et VAN HOUDENHOVE attribuent un indice d'efficacité aux imipraminiques de 0,69 alors qu'il n'est que de 0,32 et de 0,40 pour respectivement les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques. Ce résultats permet donc d'accorder, dans l'état actuel des connaissances, une priorité aux antidépresseurs inhibiteurs spécifiques du recaptage des deux monoamines et conduit à rejeter la priorité sérotoninergique qui a longtemps prévalu .

L'hypothèse d'un mécanisme monoaminergique a été confirmée par des études expérimentales montrant que l'administration d'antagonistes mixtes des récepteurs sérotoninergiques réduisait, voire supprimait, l'effet antinociceptif d'antidépresseurs. De même l'administration de yohimbine, antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques réduit de façon très significative l'effet des antidépresseurs. D'ailleurs, une analyse des études animales réalisées avec les antidépresseurs confirme les données actuelles de la littérature clinique. En effet, les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine sont, en majorité, inefficaces chez l'animal alors que les inhibiteurs mixtes ont un pourcentage d'efficacité élevé tout comme les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline. Cette hypothèse monoaminergique est cependant à pondérer, en particulier lorsque des études essentiellement expérimentales ont été faites en administration unique d'antidépresseurs. En effet, des études de microdialyse ont récemment montré qu'une administration unique d'antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine n'augmentait pas les taux de sérotonine dans la fente synaptique mais au contraire tendait à les diminuer. En revanche, une administration chronique des mêmes antidépresseurs augmentait bien les taux de sérotonine. Ces constats très récents conduisent à penser que le mécanisme monoaminergique peut être en cause après administration répétée d'antidépresseurs. Par ailleurs, comme cela a été étudié dans la dépression, ces résultats suggèrent qu'un antagoniste des récepteurs $5HT_{1A}$ présynaptique puisse potentialiser l'effet des antidépresseurs. La raison de cette affirmation est que l'absence d'augmentation de sérotonine après administration aiguë est due au fait que l'antidépresseur provoque également une libération dendritique de sérotonine qui elle active un récepteur $5HT_{1A}$ somatique inhibiteur la décharge neuronale et donc de la synthèse et libération de sérotonine. Ces démonstrations récentes pourraient offrir de nouvelles hypothèses thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs chroniques par association d'un antagoniste des récepteurs $5HT_{1A}$ aux antidépresseurs. Il pourrait s'agir là d'une nouvelle stratégie thérapeutique susceptible de réduire le délai d'action de l'antidépresseur et d'en augmenter l'efficacité. Cependant, cette hypothèse n'a pas été validée.

Hypothèse opiacée.

Plusieur arguments sont en faveur d'une hypothèse opiacée participant à l'action analgésique

des antidépresseurs. Certaines de ces arguments sont relativement indirects,, d'autres sont plus directs. Parmi les premiers, on peut citer le fait que le laudanum de sydenham ait été utilisé dans la dépression suggérant en cela une relation entre dépression et opiacés. Par ailleurs, il a été montré que les endomorphines étaient susceptibles d'exercer un effet thymoanaleptique et que des variations de taux d'endomorphines étaient observées chez les déprimés. Enfin la morphine et les inhibiteurs d'enképhalinase se sont révélés efficaces sur le modèle du learned helplessness, prédictif d'une activité antidépressive. Ces données suggéreraient donc une interaction entre dépression et système opiacé.

Des arguments plus directs plaident en faveur d'une implication des systèmes opiacés dans l'effet antalgique des antidépresseurs. Il s'agit essentiellement de la démonstration chez l'homme sain, comme chez l'animal, d'une inhibition de l'effet antalgique d'antidépresseurs par administration de la naloxone, antagoniste spécifique des récepteurs opiacés. Cette inhibition a en particulier été démontrée chez l'animal sain comme dans les modèles de douleur chronique. Une démonstration plus indirecte réside dans le fait qu'une interaction a été démontrée entre certains antidépresseurs et la morphine. Il convient à cet égard de remarquer que cette interaction aboutit à un effet synergique lorsque les deux produits sont administrés de façon aiguë mais que, lorsque l'antidépresseur est administré de façon répétée, des études expérimentales et cliniques ont montré qu'il avait tendance à réduire l'analgesique morphinique. Ce dernier constat pose problème, en particulier dans les situations douloureuses où ces deux antalgiques peuvent être associés. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude de l'intérêt ou de l'inefficacité de cette association.

Autres hypothèses.

A côté de ces deux hypothèses considérées comme les plus classiques, le profil pharmacologique des antidépresseurs, en particulier imipraminiques, peut justifier d'autres hypothèses.

Ces produits là ont tout d'abord un effet quinidine-like. Les arguments positifs en faveur de l'implication de cet effet sont les suivants : les imipraminiques actifs dans les syndromes douloureux possèdent cet effet stabilisant de membrane que ne possède pas la miansérine dont on a démontré qu'elle n'était pas active, certes à partir d'une seule étude. Les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, également moins actifs que les imipraminiques, ne possèdent pas cette propriété. Les anesthésiques locaux qui interfèrent également avec la perméabilité ionique transmembranaire sont efficaces dans les douleurs neurogènes. Il existe cependant des arguments négatifs vis-à-vis de cette hypothèse. La désipramine, moins active que l'amitriptyline, possède pourtant un effet quinidine-like.

La propriété α_1 -bloquante des imipraminiques pourrait peut être être impliquée dans son effet antinociceptif. En faveur de cette hypothèse nous pouvons évoquer les éléments suivants : tous

les imipraminiques possèdent cette action. Il y a une participation sympathique dans les douleurs neuropathiques, il a été démontré que la désipramine réduisait de façon marquée l'influx sympathique, les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine moins actifs dans les douleurs chroniques n'ont pas cette propriété. Cependant, deux arguments négatifs nous paraissent importants à souligner: premièrement, le fait que les produits alpha₁-bloquants ne sont pas a priori connus comme des antalgiques importants, d'ailleurs les récepteurs alpha₁ sont peu impliqués dans la régulation centrale de la nociception ; deuxièmement, le fait que la participation sympathique aux douleurs neurogènes n'est pas systématique.

L'effet antihistaminique des imipraminiques pourrait également être évoqué. Il s'agit d'un effet antihistaminique H₁. Les arguments positifs sont ici représentés par le fait que tous les imipraminiques possèdent cette action et que, une fois encore, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine moins actifs ne possèdent pas cette propriété. Il existe cependant des arguments négatifs assez forts : le fait que les antihistaminiques H₁ ne sont pas des antalgiques traditionnels ; le fait que la miansérine, puissant antagoniste des récepteurs, est inefficace.

D'autres propriétés pourraient également être évoquées : l'effet antimuscarinique des antidépresseurs, mais il n'y a pas là d'argument définitif en faveur de cette hypothèse. Le fait que certains imipraminiques puissent jouer sur la libération de dopamine, dont on peut suspecter une implication dans la régulation de la nociception. Enfin deux hypothèses plus récentes ont été évoquées. La première consiste en une interaction des antidépresseurs avec les acides aminés excitateurs. Une affinité de ces produits pour les récepteurs NMDA a été démontrée mais elle est faible, de l'ordre du micromolaire ; l'administration répétée d'imipramine, de citalopram, voire l'application d'électrochocs diminuent la liaison de radio-ligands sur les récepteurs NMDA corticaux ; l'administration d'antidépresseurs est capable d'inhiber les effets induits par l'injection intrathécale de NMDA ; enfin, les antagonistes des récepteurs NMDA se sont avérés efficaces sur des tests prédictifs d'une activité antidépressive. L'ensemble de ces arguments sont assez intéressants et plaideraient en faveur d'une interaction entre antidépresseurs et système NMDA.

La conclusion nous paraît moins positive pour ce qui concerne les interactions entre antidépresseurs et substance P. En effet si l'a été démontré une diminution des taux de substance P périphérique après administration de clomipramine ou de fluoxétine, il a été retrouvé une augmentation des taux médullaires de la tachykinine après administrations répétées d'inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, ce qui n'a d'ailleurs pas été confirmé après administrations de tricycliques. Des résultats paradoxaux ont été obtenus vis-à-vis des effets de la substance P : il a été décrit une augmentation de la sensibilité des neurones corticaux à la substance P, après traitements répétés par tricycliques, inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, IMAO, voire carbamazépine ; en revanche, il a été également trouvé une diminution des effets comportementaux induits par la substance P administrée par voie intrathécale, après administration d'imipramine. Ces résultats, trop divergents, sont peu en faveur de l'hypothèse d'une interaction antidépresseurs et substance P.

En conclusion de cette analyse sur les hypothèses du mécanisme d'action des antidépresseurs, il nous paraît pouvoir être retenu une hypothèse monoaminergique avec une préférence pour une implication des deux monoamines : sérotonine et noradrénaline ; une hypothèse opiacée, ces deux hypothèses pouvant être tout à fait complémentaires compte-tenu des interactions étroites entre système monoaminergique et système opiacé. Parmi les autres hypothèses évoquées il nous paraît légitime, bien que nécessitant validation, de retenir l'hypothèse d'une action de type quinidine-like, voire celle d'une interaction entre antidépresseurs et acides aminés excitateurs.

Modalités thérapeutiques.

L'ensemble des données cliniques et expérimentales que nous avons pu évoquer jusqu'ici permet d'établir des critères de choix des antidépresseurs pour la prise en charge des douleurs chroniques. Il est clair aujourd'hui que la priorité sérotoninergique est injustifiée et qu'il convient de prescrire en première intention des inhibiteurs mixtes du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. En terme de produit, ces critères conduisent à préférer en premier choix l'amitriptyline ou la clomipramine. Les produits à action noradrénergique peuvent être utilisés, il s'agit essentiellement de la désipramine. Enfin, face à des douleurs résistantes au précédent traitement ou face à une mauvaise tolérance de ces traitements, il peut être fait appel à des inhibiteurs spécifiques du captage de la sérotonine, en particulier à la paroxétine, voire à la fluvoxamine, et en dernier lieu me semble-t-il à la fluoxétine. Il est important de signaler que dans le développement important actuel des antidépresseurs apparaissent de nouvelles molécules qui ont une action mixte sur le recaptage des monoamines et qui présentent l'avantage de ne posséder ni activité anti-cholinergique, ni risque cardiotoxique. Ces antidépresseurs (venlafaxine (Effexor*) et minalcipran (Ixel*)) n'ont hélas pas fait à ce jour l'objet d'évaluation suffisamment rigoureuse dans le domaine de la douleur. Notons simplement qu'une étude préliminaire favorable a été publiée avec la venlafaxine.

Le schéma posologique traditionnel est une augmentation progressive de la posologie des antidépresseurs qui permet à la fois d'atteindre des doses efficaces connues comme inférieures aux doses thymoanaleptiques et également de limiter, par l'utilisation de doses plus basses, les effets indésirables. Il n'a pas été démontré de relation effet-dose d'interprétation facile dans ce contexte ni de fourchette thérapeutique. Dès lors, le recours au dosage plasmatique n'est pas justifié de façon systématique mais peut présenter un intérêt face à des douleurs résistantes ou des problèmes de tolérance alors que les doses ne sont pas très élevées.

La durée du traitement enfin. La durée minimale est dictée par le délai de survenue de l'effet ; contrairement à certaines idées, le délai d'action n'est pas systématiquement bref. Si certains auteurs prétendent qu'il est limité à 3 ou 4 jours, d'autres auteurs ont dû attendre 2 à 3 semaines avant de mettre en évidence un effet analgésique significatif. Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude au long cours réalisée, il est généralement admis que la durée du traitement nécessaire est prolongée pour

atteindre plusieurs mois au moins.

Les antidépresseurs, et en particulier les antidépresseurs imipraminiques, constituent donc aujourd'hui un recours important pour la prise en charge de syndromes douloureux qui ne bénéficient pas d'autre thérapeutique réellement efficace. Cependant, les services rendus par cette classe thérapeutique ne sont pas optimaux. La priorité actuelle aux produits imipraminiques s'accompagne hélas d'une mauvaise tolérance, prédominée par leurs effets anticholinergiques. Leur modalité thérapeutique optimale reste à définir en terme dans certains contextes de posologie, de connaissance précise du délai d'action, de connaissance validée de la durée de traitement. Leur efficacité est hélas imparfaite et il serait légitime de disposer de produits plus efficaces. Enfin, face à ces limites reconnues aux imipraminiques, les produits de nouvelle génération sont insuffisamment étudiés c'est en particulier le cas, malgré des résultats négatifs, des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine reconnus comme mieux tolérés que les imipraminiques. Mais les progrès thérapeutiques viendront peut-être de l'apparition de nouvelles molécules à effet mixte mais non imipraminiques ainsi que d'associations thérapeutiques telles que celles des antagonistes des récepteurs 5HT_{1A} présynaptiques aux antidépresseurs. Ces deux hypothèses restent cependant à valider par des études cliniques appropriées. Les progrès pourront également bénéficier d'amélioration de connaissances plus fondamentales telles qu'une connaissance affinée des sites d'action, en particulier supramédullaires et également une meilleure appréhension du mécanisme d'action pharmacologique des antidépresseurs imipraminiques. Ces progrès pourraient conduire à la conception de nouvelles molécules plus efficaces que les antidépresseurs actuels et mieux tolérées. A cet égard des travaux fondamentaux sur les interactions entre antidépresseurs et systèmes anti-opioïdes suspectés d'être hyperactivés dans les douleurs neurogènes en particulier pourraient ouvrir de nouvelles perspectives.