



# Psychiatrie

Rev Med Suisse 2009; 5: 138-42

**N. Gervasoni**  
**C. Bryois**  
**R. Barbe**  
**G. Bertschy**

## Psychiatry

In 2008 there is no major breakthrough in the field of psychopharmacology. Paliperidone, (Invega), or 9-hydroxyrisperidone, the main hydroxylated metabolite of risperidone, is now available in Switzerland. It has the same pharmacodynamic profile and a different pharmacokinetic profile, linked to an extended release preparation. Bupropion, an antidepressant with noradrenergic and dopaminergic activity, is now accepted on the Swiss market for the treatment of depression under the name of Wellbutrin. Until now, its indication was limited to tobacco withdrawal (under the name of Zyban). The article also includes new data issued from the STAR\*D study (concerning the efficacy of cognitive behavioural therapy) and a few remarks about the recent debate in the media about the efficacy of antidepressants.

La palipéridone (Invega), ou 9-hydroxyrispéridone, métabolite principal de la rispéridone, est maintenant disponible en Suisse. Elle a le même profil pharmacodynamique, mais un profil pharmacocinétique différent en rapport avec une forme à libération prolongée. Bupropion, antidépresseur noradrénergique et dopaminergique, est maintenant admis en Suisse pour le traitement de la dépression sous le nom de Wellbutrin. Auparavant son indication était limitée au sevrage du tabac (sous le nom de Zyban). L'article inclut aussi les résultats de l'étude STAR\*D au sujet de l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale, et quelques remarques sur le débat récent sur l'efficacité des antidépresseurs.

## PALIPÉRIDONE (INVEGA)

La palipéridone ou 9-hydroxyrispéridone est le principal métabolite actif de la rispéridone (Risperdal). La palipéridone a été récemment commercialisée sous forme de comprimés à libération prolongée permettant une prise journalière dans le cadre du traitement de la schizophrénie avec des variations de concentrations plasmatiques beaucoup plus faibles qu'avec la rispéridone à libération immédiate.

La palipéridone, comme la rispéridone, est un antagoniste des récepteurs de la sérotonine (type 5HT<sub>2</sub>) et de la dopamine (type D<sub>2</sub>). Son excrétion, sous forme inchangée et principalement rénale, permet une administration en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, il faudra réduire les doses de palipéridone en cas d'insuffisance rénale.

Par ailleurs, des interactions cliniquement significatives impliquant le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) sont peu probables à la différence de la rispéridone pour laquelle c'était justement l'étape d'hydroxylation en 9-hydroxyrispéridone qui était sous le contrôle du CYP2D6. La palipéridone représente une alternative thérapeutique à la rispéridone chez les patients métaboliseurs lents ou prenant des médicaments pouvant inhiber cet enzyme.

L'efficacité de la palipéridone a été évaluée dans le traitement de l'épisode schizophrénique aigu. Quatre études<sup>1-4</sup> en double aveugle contre placebo ou olanzapine (10 mg/j) comme témoin actif ont montré, sur six semaines, que la palipéridone (3 à 15 mg/j) améliorait de manière statistiquement significative les symptômes aigus de la schizophrénie sur l'échelle d'évaluation PANSS par rapport au placebo.

Une autre étude<sup>5</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de la palipéridone dans la prévention de la rechute des symptômes psychotiques chez des patients stabilisés après un épisode aigu. Dans cette étude en double aveugle, les patients stabilisés par la palipéridone (3 à 15 mg/j) étaient, par la suite, randomisés dans un groupe sous palipéridone ou dans un groupe sous placebo. Sans surprise, il y a eu davantage d'épisodes de rechute des symptômes psychotiques dans le groupe placebo.

Le profil d'effets secondaires de la palipéridone est similaire à celui de la rispéridone. Les syndromes extrapyramidaux (akathisie, dystonie, dyskésie, syndromes parkinsoniens), la prise pondérale, les céphalées semblent être doses



dépendants. La palipéridone peut par ailleurs induire une tachycardie et une augmentation de la prolactinémie susceptible d'entraîner des dysfonctionnements sexuels. En l'état, nous manquons encore de données sur la tolérance de la palipéridone à long terme.

La palipéridone est un antipsychotique très similaire à la rispéridone en termes d'efficacité et de tolérance. A ce jour, malheureusement, il n'existe pas d'étude comparant directement la rispéridone à la palipéridone. Il n'existe donc aucune donnée pour savoir si la palipéridone a des avantages ou des inconvénients par rapport à la rispéridone.

La palipéridone, en raison de sa galénique à libération prolongée, permet une prise par jour le matin et autorise ainsi une prescription simple. Toutefois, il faut signaler que le comprimé doit être avalé d'un seul tenant et qu'il ne peut être ni cassé ni mâché. La posologie de départ est de 6 mg/j et celle-ci peut être ajustée de plus ou moins 3 mg en fonction de l'observation clinique. La posologie maximale est de 12 mg/j.

En raison de son excrétion rénale, il faudrait réduire les doses chez l'insuffisant rénal. Par contre, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Finalement, à l'aube de l'introduction en Suisse d'une rispéridone générique, il est intéressant de comparer les prix des différents neuroleptiques de deuxième génération à disposition actuellement (tableau 1)<sup>6</sup> et de se poser, entre autres, la question suivante : les avantages proposés par la palipéridone justifient-ils le prix de ce médicament par rapport aux autres substances et à la rispéridone en particulier ? Le débat mérite d'être ouvert.

## QUID DES PRISES EN CHARGES PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES DANS L'ÉTUDE STAR\*D ?

Les deux derniers numéros des nouveautés thérapeutiques en psychiatrie<sup>7,8</sup> ont permis d'exposer la méthodologie, l'algorithme et les résultats des traitements pharmacologiques de l'étude américaine STAR\*D.

Celle-ci comprenait également un bras psychothérapeutique au deuxième niveau de l'algorithme (pour les patients qui n'obtenaient pas leur rémission sous citalopram, le

traitement du premier niveau de l'algorithme). Lors de la conception de l'étude, les chercheurs se proposaient au niveau 1 de comparer l'utilisation du citalopram à une prise en charge psychothérapeutique ou d'inclure au niveau 2 plusieurs types de psychothérapies mais en raison du nombre important d'inclusions et des ressources limitées, problème récurrent lorsqu'il s'agit d'explorer à large échelle des psychothérapies, ce schéma a dû être abandonné. Une prise en charge cognitivo-comportementale classique selon le modèle de Beck<sup>9</sup> a été finalement le seul modèle choisi. Il est vrai qu'elle est la forme de psychothérapie la plus étudiée dans la prise en charge aiguë des états dépressifs<sup>10</sup> et qu'elle semble être une alternative intéressante pour les patients qui ne répondent pas à un antidépresseur.<sup>11</sup> On se souvient à cet égard de l'étude de Schatzberg et coll.<sup>12</sup> qui démontrait qu'une forme de thérapie cognitivo-comportementale (CBASP) était tout aussi efficace en seconde intention après une non-réponse à la néfazodone que la néfazodone elle-même en cas d'échec à la psychothérapie.

La prise en charge était manualisée (E.S. Friedman, M.E. Thase. STAR\*D cognitive therapist training manual. Disponible sur le site : [www.ece.gsph.pitt.edu/stard/](http://www.ece.gsph.pitt.edu/stard/)) et comprenait douze à vingt sessions sur une période de trois à quatre mois. Durant le premier mois, les sessions avaient lieu deux fois par semaine puis étaient espacées à une fois par semaine. Afin d'améliorer la compliance à la prise en charge, jusqu'à 50% des séances pouvaient avoir lieu par téléphone. Les thérapeutes avaient tous une formation de base et participaient à un atelier de deux jours. La certification avec comme critère un score supérieur à 39 à l'échelle Cognitive therapy scale<sup>13</sup> se faisait par une supervision sur vidéo d'au moins trois séances. Pendant la prise en charge, les thérapeutes continuaient à être supervisés.

Au niveau 2 de l'étude, les patients pouvaient indiquer leur préférence de traitement grâce à une méthodologie dite de randomisation équiopole. Nous allons nous concentrer sur les patients qui ont accepté une randomisation classique.<sup>14</sup>

Un premier bouquet de groupes incluait des stratégies d'augmentation. Soixante-cinq patients ont été inclus dans un groupe citalopram plus thérapie cognitive, sans différences sociodémographiques notables avec les groupes comprenant une stratégie pharmacologique d'augmentation. Ils ont participé en moyenne à 11,4 séances ( $\pm 4,9$ ) et 26% ont suivi les seize séances prévues. Il n'y avait pas de différence en termes de rémission complète entre les groupes, mais les groupes traités pharmacologiquement atteignaient la rémission complète plus rapidement.

Un second bouquet de groupes incluait des stratégies de changement de traitement. Trente-six patients ont été intégrés dans un groupe thérapie cognitive seule. En comparaison des groupes pharmacologiques, la seule différence significative, attendue par ailleurs, était un faible taux d'effets secondaires dans le groupe de psychothérapie mais le taux de *drop-out* n'était pas statistiquement différent entre les groupes. A nouveau, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives en termes de rémission complète avec les autres groupes mais au sein de ce bouquet de groupes de changements de traitement, le temps

**Tableau 1. Prix et posologie recommandés dans le traitement de la schizophrénie selon le Compendium suisse des médicaments 2008**

\* Non commercialisé en Suisse, prix en Belgique (CHF 1.08-3.69).

Neuroleptique	Posologie recommandée	Prix/jour
Aripiprazole (Abilify)	10-30 mg/j	8-15.42 CHF
Olanzapine (Zyprexa)	5-20 mg/j	5.18-17.52 CHF
Quétiapine (Seroquel)	150-750 mg/j	4.42-17.12 CHF
Sertindole (Serdolect)	12-20 mg/j	7.23-10.78 CHF
Rispéridone (Risperdal)	2-8 mg/j	3.06-8.56 CHF
Rispéridone (Sandoz)*	2-8 mg/j	0.672-2.28 Euros*
Palipéridone (Invega)	3-12 mg/j	7.90-15.80 CHF
Halopéridol (Haldol)	5-20 mg/j	0.43-1.70 CHF



de réponse à la psychothérapie n'est pas plus lent que le temps de réponse à des traitements pharmacologiques.

Ce bras de l'étude STAR\*D confirme l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale classique dans le traitement de la dépression. Le taux de rémission complète des deux groupes (augmentation et changement) est d'environ 25% et correspond à celui retrouvé dans d'autres études<sup>12,15</sup> mais est moins favorable que celui retrouvé par Fava et coll. dans le traitement des dépressions chroniques.<sup>16</sup>

L'interprétation de ces résultats encourageants quant à la place de la psychothérapie dans la prise en charge des états dépressifs doit néanmoins rester prudente car les groupes sont de taille très modeste en regard des groupes de traitement pharmacologique et seuls 26% des patients auxquels un traitement psychothérapeutique a été proposé l'ont accepté. Ces chiffres ne se retrouvent pas dans d'autres études comparant pharmacothérapie et psychothérapie et sont probablement en lien avec certains biais méthodologiques de l'étude (participation financière à la psychothérapie, premier niveau uniquement pharmacologique).

## LE BUPROPION EST ÉGALEMENT UN ANTI-DÉPRESSEUR

En Suisse, le bupropion est commercialisé depuis plusieurs années sous le nom de Zyban comme médicament permettant de combattre la dépendance à la nicotine. Depuis peu il a été admis comme antidépresseur sous le nom de Wellbutrin XR. C'est un probable inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et probablement aussi de la dopamine, sans action sur les récepteurs à la sérotonine,<sup>17</sup> la prudence de la formulation étant liée au fait que le débat sur son mode d'action pharmacologique n'est pas complètement clos. Ce mécanisme lui donnerait un profil d'action assez psychostimulant et donc peut-être intéressant dans les états dépressifs où prédominent l'asthénie et le ralentissement psychomoteur.

L'efficacité de la forme galénique commercialisée en Suisse a été prouvée; tout d'abord dans deux études contre placebo.<sup>18,19</sup> Deux études randomisées contrôlées de huit semaines<sup>20</sup> ont testé son efficacité à des dosages de 300 à 450 mg/j contre de l'escitalopram jusqu'à 20 mg/j, sans montrer de différences ni en termes de réponse, ni en termes de rémission complète entre les deux antidépresseurs. Trois études randomisées contrôlées, une de douze semaines<sup>21</sup> et les deux autres de huit semaines (WXL101497 et AKI30939, GlaxoSmithKline),<sup>22,23</sup> réunissant 1200 patients et comparant le bupropion 300 à 450 mg/j et la venlafaxine jusqu'à 150 mg/j, montrent globalement des résultats similaires. Dans une des études,<sup>21</sup> un meilleur taux de rémission complète était en faveur du bupropion. On remarque néanmoins que les dosages de venlafaxine sont relativement bas dans ces trois études.

La tolérance générale du bupropion est bonne. Les effets secondaires les plus souvent cités pour la forme galénique XR<sup>24</sup> sont la sécheresse buccale, l'insomnie et une transpiration augmentée. Pour les patients d'âge gériatrique, la nature et l'incidence des effets secondaires sont comparables à une population adulte.<sup>18</sup> Dans une étude comparant placebo et traitement par bupropion, on n'a pas pu

mettre en évidence de phénomènes de discontinuation tels qu'on les connaît par exemple avec la sertraline et la venlafaxine. La tolérance cardiaque et sexuelle est bonne, par contre il faut être prudent car le bupropion peut abaisser le seuil épiléptogène bien que la forme galénique retard, commercialisée en Suisse, ne soit pas aussi à risque que la forme normale. On rapporte une incidence de 0,1% de crise d'épilepsie pour un traitement de bupropion retard jusqu'à 450 mg/j.<sup>24</sup>

Sa demi-vie d'élimination est de 20 heures. Son métabolisme dépend du CYP2B6. Le bupropion et son métabolite l'hydroxybupropion sont tous les deux des inhibiteurs du CYP2D6. La prudence est donc de mise avec les autres antidépresseurs en règle générale, avec les antipsychotiques et avec les bêtabloqueurs car le taux plasmatique de ces médicaments peut augmenter en cas d'administration concomitante de bupropion.

Il y a une contre-indication absolue à un traitement conjoint de bupropion et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) classique.

En résumé, le bupropion est un antidépresseur de première intention à côté des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Il peut être particulièrement intéressant dans les dépressions où prédominent le ralentissement et l'asthénie et en raison de son profil d'effets secondaires particulier.

## EFFICACITÉ COMPARÉE DES ANTIDÉPRESSEURS ET DU PLACEBO

L'année 2005 avait apporté avec elle le débat sur le risque suicidaire au cours des traitements antidépresseurs, risque qui finalement s'est avéré limité à une probabilité légèrement plus élevée d'idéations suicidaires et de tentatives de suicide, mais non de suicide abouti, chez l'adolescent et le jeune adulte. Probablement sensibilisés par ce premier débat, les médias ont donné un grand écho à une publication<sup>25</sup> montrant que dans le domaine des antidépresseurs il y a un important biais de publications: 94% des études publiées montrent une supériorité de l'antidépresseur sur le placebo alors que ce taux descend à 51% si on prend l'ensemble des études enregistrées par la Food and Drug Administration (FDA) (parmi les 74 études identifiées, 23 (31%) n'ont pas été publiées). Les auteurs disent qu'ils n'ont pu déterminer si la non-publication était liée à une décision de non-soumission des articles par les auteurs, par les sponsors ou à un refus de publication par les reviewers des articles ou les éditeurs des journaux.

Cette question était déjà connue de longue date et renvoie législateurs, universitaires et responsables de journaux médicaux à leur responsabilité dans le domaine. A la suite de cet article, l'APA (American Psychiatric Association), l'AACAP (American Academy for Child and Adolescent Psychiatry) ont renouvelé leur appel (déjà effectué en juillet 2004) pour qu'une inscription à un registre public des études cliniques soit rendue obligatoire ainsi que leur support à la législation fédérale pour rendre obligatoire l'accès public aux données des études cliniques. Le prix malheureux à payer pour cette interpellation, utile sur le fond, est qu'elle ajoute aux doutes du public sur l'utilité des antidépresseurs.



Quelques semaines plus tard, écho encore plus intense a été donné à une autre étude<sup>26</sup> montrant que la différence d'efficacité entre antidépresseurs et placebo n'était d'ampleur significative sur le plan clinique que pour les dépressions sévères (score sur l'échelle de Hamilton de l'ordre de 27 ou plus). Pour ce faire, les auteurs ont passé en revue les études de six antidépresseurs (fluoxétine, venlafaxine, néfazodone, paroxétine, sertraline et citalopram), publiées ou non, soumises à la FDA avant approbation et ont réalisé une méta-analyse portant sur un grand nombre de sujets (5133 sujets au total). Cette question avait déjà été traitée dans d'autres publications qui n'avaient pas eu cet écho.<sup>27,28</sup> Là encore le prix du débat public lié à l'écho donné par les médias, utile sur le fond, a certainement été d'accroître le doute dans le public. Ce doute n'est pas inutile pour tous car il pourra aider un certain nombre de binômes patient-médecin à choisir l'abstention pharmacologique dans des situations où elle est justifiée. Mais pour d'autres patients, il aura renforcé la méfiance («les médecins et les psychiatres sont vendus à l'industrie») et le vécu de stigmatisation («j'ai besoin de prendre des médicaments qui n'ont même pas d'efficacité prouvée»). Les praticiens ne doivent cependant pas se sentir déstabilisés. D'abord, au-delà de questions très techniques d'interprétation de cette étude (la sévérité initiale est basée sur la valeur moyenne de l'étude et non pas sur des données individuelles; l'étude se limite aux données publiées avant l'approbation mais écarte les études intervenant après cette approbation), il convient de souligner le fait que les résultats obtenus sous placebo sont bien meilleurs dans les études modernes que dans les études plus anciennes. Cela pourrait être dû à différents facteurs:<sup>29</sup> un recrutement différent, des attentes positives des patients vis-à-vis des traitements et probablement un allongement important du temps d'interaction investigateur-patient qui a valeur de psychothérapie.

Cette étude relance bien sûr la question de la place de la psychothérapie (voir ci-dessus le passage consacré aux résultats psychothérapeutiques de l'étude STAR\*D). Nos points de repères sont les suivants: les antidépresseurs sont d'autant moins indispensables que la dépression est modérée, fluctuante, récente, sans caractéristiques mélancoliques (ralentissement psychomoteur en particulier) ou qu'il existe un facteur de stress réversible. Mais ces critères sont souvent absents et donc patients et médecins auront souvent besoin de recourir aux antidépresseurs, sans en sous-estimer ni surestimer l'efficacité.<sup>30</sup> Pour qu'une

intervention psychothérapeutique seule, sans antidépresseurs, soit envisagée comme traitement à court terme dans les situations qui s'y prêtent, encore faut-il la double disponibilité du patient et d'un thérapeute compétent, ce qui ne va pas toujours de soi. Ceci dit, le consensus courant est que la psychothérapie est également un composant essentiel du traitement à long terme de la dépression, et par conséquent considérer l'utilisation des médicaments seuls ne reflète pas leur utilisation clinique réelle. De nombreuses études ont maintenant montré que les traitements combinant antidépresseurs et psychothérapie sont meilleurs que l'un ou l'autre seul. ■

### Implications pratiques

- > La palipéridone semble se distinguer de la rispéridone, dont elle est le métabolite principal, seulement sur le plan pharmacocinétique
- > Le bupropion, antidépresseur noradrénergique et dopaminergique, a reçu l'indication pour la dépression
- > La polémique 2008 sur antidépresseurs et placebo n'a apporté de neuf: les antidépresseurs ont une efficacité relative et sont d'autant plus dispensables que la dépression est modérée, récente, fluctuante et qu'une psychothérapie peut être proposée
- > La thérapie cognitivo-comportementale confirme son intérêt dans le traitement de la dépression

### Adresses

**Dr Nicola Gervasoni**  
Clinique La Métairie, avenue de Bois-Bougy, 1260 Nyon  
ngervasoni@lametairie.ch

**Dr Christian Bryois**  
Hôpital de Prangins  
Secteur de psychiatrie ouest du canton de Vaud, 1197 Prangins  
christian.bryois@inst.hospvd.ch

**Dr Rémy Barbe**  
Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, HUG  
Avenue Louis-Aubert 3, 1206 Genève  
remy.barbe@hcuge.ch

**Pr Gilles Bertschy**  
Service de psychiatrie adulte, HUG  
2, chemin du Petit-Bel-Air, 1225 Chêne-Bourg  
gilles.bertschy@hcuge.ch

### Bibliographie

- 1 Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:117-30.
- 2 Kane J, Canas F, Kramer M, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:147-61.
- 3 Marder SR, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1363-70.
- 4 Tzimos A, Kramer M, McLemore J, et al. A 6-weeks placebo-controlled study of safety and tolerability of flexible doses of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia in elderly patients. *Schizophr Bull* 2007;33(Suppl. 2):s464.
- 5 Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6-14.
- 6 Compendium suisse des médicaments. Documenté SA, 2008. [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)
- 7 Aubry JM, Delini-Stula A, Gervasoni N, et al. Nouveautés en médecine 2006: psychiatrie. *Rev Med Suisse* 2007;3:161-7.
- 8 Gervasoni N, Barbe R, Bryois C, et al. Nouveautés en médecine 2007: psychiatrie. *Rev Med Suisse* 2008;4:158-60, 162-5.
- 9 Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, et al. Cognitive therapy of depression. New York: The Guilford Press, 1979.
- 10 Friedman ES, Thase ME. Cognitive-behavioral therapy for depression and dysthymia. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *The American Psychiatric*



Publishing textbook of mood disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2006;353-71.

**11** Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 18):18-24.

**12** Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, et al. Chronic depression: Medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:513-20.

**13** Vallis TM, Shaw BF, Dobson KS. The Cognitive Therapy Scale: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:381-5.

**14** Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-52.

**15** Scott J. Chronic depression: Can cognitive therapy succeed when other treatments fail? *Behavioral Psychotherapy* 1992;20:25-36.

**16** Fava GA, Savron G, Grandi S, et al. Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:278-82;quiz 83-4.

**17** \* Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68:653-89.

**18** Chrzanowski W, Rousseau R, Hewett K, et al. Efficacy and safety of bupropion extended release in elderly patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl. 4):315-6.

**19** Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: Findings from a randomized,

double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:865-73.

**20** Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: Effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736-46.

**21** Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: Sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.

**22** GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible-dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg-300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg-150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder (study no. AK130939)(online). Available from URL: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/studylist.asp> (consulté le 31 octobre 2008).

**23** GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg-300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg-150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder (study No. VVXL101497)(online). Available from URL: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/studylist.asp> (consulté le 31 octobre 2008).

**24** Croft HA, Wightman D, Hewett K, et al. Additional data on the safety and tolerability of bupropion exten-

ded-release: Newly accumulated data extends previous findings in placebo controlled clinical trials. (abstract no. NR484 plus poster). Presented at the 159th annual meeting of the American Psychiatric Association, 2006 may 20-25, Toronto, 2006.

**25** \* Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.

**26** \* Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.

**27** Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.

**28** Stassen HH, Angst J, Hell D, et al. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1195-205.

**29** \*\* Nelson JC, Thase ME, Khan A, et al. Are antidepressants effective? What's a clinician to think? *J Clin Psychiatry* 2008;69:1014-5.

**30** Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.

\* à lire

\*\* à lire absolument