

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Quelle est la place actuelle des inhibiteurs de monoamine oxydase dans le traitement du trouble dépressif caractérisé et pharmaco-résistant ?

Hallemons, Julien

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**Quelle est la place actuelle des
inhibiteurs de monoamine
oxydase dans le traitement du
trouble dépressif caractérisé et
pharmaco-résistant ?**

Auteur : Hallemans Julien
Promoteur: Pitchot William
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Liste des abréviations

5-HT = sérotonine
AFPBN = Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropharmacologie
ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament
APA = American Psychiatric Association
ATC = antidépresseur(s) tricyclique(s)
BAP = British Association for Psychopharmacology
BDNF = brain-derived neurotrophic factor
BZD = benzodiazépines
CANMAT = Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBIP = Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
DA = dopamine
DSM-5 = Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5
EDC = épisode dépressif caractérisé
FDA = Food and Drugs Administration
GABA = acide gamma-aminobutyrique
HDRS = Hamilton Depression Rating Scale
HHS = hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMAO = inhibiteur(s) de monoamine oxydase
IRSNA = inhibiteur(s) de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS = inhibiteur(s) sélectif(s) de la recapture de la sérotonine
MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MAO = monoamine oxydase
NE = norépinéphrine (= noradrénaline)
NMDA= N-Méthyl-D-Aspartate
NT = neurotransmetteur(s)
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PLZ = phénelzine
RCT = essais randomisés contrôlés
RIMA= inhibiteur(s) réversible(s) et sélectif(s) de la monoamine oxydase A
SERT = transporteur de la sérotonine
TCP = tranylcypromine
TDM = trouble dépressif majeur
TRD = treatment-resistant depression
Tyr = tyramine

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntés ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au code déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je tiens à remercier mon promoteur, le Dr. William Pitchot, pour son aide apportée lors de la réalisation de mon mémoire.

Je remercie les professeurs de l'UNamur et de l'UCLouvain pour leur enseignement, pour m'avoir transmis leurs connaissances et leur attrait pour le monde pharmaceutique.

Je remercie également le Dr. Peter Kenneth Gillman et Mr. Vincent Van Den Eynde, qui m'ont envoyé de nombreux articles et m'ont octroyé de leur temps pour répondre à divers questionnements issus de leurs expertises.

Enfin, je tiens à remercier mon frère et mes parents, qui m'ont épaulé tout au long de ces années universitaires. Merci à eux, pour leurs relectures et pour leur dévouement.

Table des matières

Introduction.....	5
I. Le trouble dépressif.....	6
A. Définition.....	6
B. Symptomatologie et diagnostic	6
C. Sous-types cliniques	7
D. Etiopathogénie et physiopathologie	8
E. Traitements actuels	11
II. Les antidépresseurs	12
A. Mécanisme d'action.....	12
B. Stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif caractérisé	13
C. Evolution et pharmaco-résistance dans la dépression	14
III. Focalisation sur les inhibiteurs de monoamine oxydase	16
A. Historique	16
B. Classification	18
C. Intérêt des inhibiteurs de monoamine oxydase.....	21
D. Indications	21
E. Inhibiteurs de monoamine oxydase dans le trouble dépressif majeur et pharmaco-résistant.....	22
IV. Freins à la prescription	23
A. Interactions et contre-indications.....	23
1. Alimentaire : réaction à la tyramine	23
2. Médicamenteux	27
B. Antécédents	31
C. Switching et période de wash-out.....	32
D. Effets secondaires	33
V. Fréquence d'utilisation actuelle	33
VI. Problématique du marché belge	36
VII. Analyse d'études comparatives entre les inhibiteurs de monoamine oxydase et les autres classes d'antidépresseurs	37
A. Limite des études comparatives.....	38
B. Comparaison des inhibiteurs de monoamine oxydase aux antidépresseurs tricycliques.....	39
C. Inhibiteurs de monoamine oxydase versus associations d'antidépresseurs.....	40
1. Venlafaxine/mirtazapine: « California Rocket Fuel ».....	40
2. Bupropion/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	40
VIII. International MAOI Expert Group	41
IX. Discussion.....	41
Conclusion	43
Méthodologie.....	45
Bibliographie	46
Annexes	52

Introduction

Le trouble dépressif (ou dépression) est un enjeu décisif dans le domaine de la santé publique. D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 280 millions de personnes souffrent de cette maladie. Il s'agit d'une des premières causes d'incapacité de travail dans les pays développés et une importante source de morbidité dans le monde. Selon Sciensano, 9% de la population belge souffre de dépression (Sciensano, 2020).

Aujourd'hui, le traitement de la dépression et le risque de chronicisation est un problème socio-économique majeur. Nous estimons à environ 30% le taux de patients qui ne répondent pas à une première ligne de traitements antidépresseurs disponibles sur le marché (Gaynes, 2009). Ce nombre croissant de dépression pharmaco-résistante aux traitements habituellement prescrits nous amène à reconsidérer une ancienne classe thérapeutique connue de longue date, les inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO). Les IMAO ont longtemps été mis à l'écart à cause de leur moindre tolérance par rapport aux nouveaux traitements, un danger relatif de leurs effets secondaires et une accessibilité problématique.

Actuellement, les IMAO ne sont pas considérés comme traitement de première intention dans le trouble dépressif et ne sont administrés que dans de rares cas, après échec de plusieurs alternatives thérapeutiques. En Belgique, seule le moclobémide (AURORIX®) est disponible, la phénelzine (NARDELZINE®) ayant été retirée du marché en juin 2019 (CBIP).

Jusque dans les années 1990, un grand nombre d'études attestent de l'efficacité des IMAO dans la dépression. Malheureusement, peu d'études ont été réalisées par après.

Afin de pallier à la résistance croissante aux traitements actuels, il semble légitime de remettre en lumière cette classe médicamenteuse.

Au fil de ce mémoire, je vais tenter de clarifier la situation actuelle, en évaluant la place d'une classe ayant fait ses preuves mais étant cruellement délaissée au XXI^e siècle.

I. Le trouble dépressif

A. Définition

La dépression est une maladie mentale caractérisée par un trouble de l'humeur, maladie dans laquelle interviennent des dysfonctionnements neurochimiques, ainsi que des symptômes psychiques et physiques.

Elle se caractérise par divers symptômes tels que la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité, une faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration. D'après l'OMS, nous estimons la prévalence à environ 3,8% de la population. Parmi les personnes touchées, nous recensons 5,0% d'adultes de moins de 60 ans et 5,7% de personnes âgées de plus de 60 ans, les femmes étant plus souvent à risque que les hommes (World Health Organization, 2021).

La survenue d'un premier épisode dépressif est la plus grande dans la tranche d'âge comprise entre 18 et 44 ans (Kessler et al., 2005). Il s'agit d'une pathologie sévère et handicapante puisqu'elle affecte la santé globale du (de la) patient(e), et ses relations familiales, sociales et professionnelles (Bayigana K., 2002). La dépression est associée à un risque suicidaire élevé (World Health Organization, 2021).

La dépression présente un risque significatif de récurrence et/ou de chronicisation. Le risque de récurrence après un premier épisode dépressif s'élève à 50% endéans les 2 années qui suivent l'épisode initial. Ce risque va augmenter en fonction du nombre d'épisodes. Nous considérons que le chiffre moyen d'épisodes dépressifs au cours de la vie est d'environ 5 à 6 épisodes (Pitchot W., 2010).

B. Symptomatologie et diagnostic

Les troubles dépressifs, ainsi que toutes les maladies mentales, sont diagnostiqués sur base de la clinique et sont congruents avec les critères issus soit du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5 (DSM-5) (voir annexe 1), publié par l'American Psychiatric Association (APA) soit, à partir de la Classification Internationale des Maladies-10 (CIM-10) publié, par l'OMS. (American Psychiatric Association, 2016; World Health Organization, 1994).

C. Sous-types cliniques

La dépression a connu de nombreux systèmes de classification. C'est encore le cas actuellement. Le DSM-5 va nous servir de repère pour définir les différentes expressions de cette pathologie. Les troubles dépressifs, s'ils ont en commun les symptômes décrits dans le DSM-5 (voir annexe 1), vont présenter différentes formes cliniques (American Psychiatric Association, 2016).

L'épisode dépressif caractérisé (EDC) peut s'articuler sous diverses présentations, il peut se spécifier :

- sur base des symptômes associés : anxieux, psychotiques, atypiques.
- sur base de leur temporalité : saisonnière, post-partum.
- sur base de l'existence ou non de symptômes hypomanes ou maniaques : unipolaire ou bipolaire (American Psychiatric Association, 2016).

Nous envisageons actuellement que 50% des dépressions sont bipolaires. Ces dépressions vont être d'un moindre intérêt pour ce travail car elles ne sont pas habituellement traitées par antidépresseurs (M.Stahl, 2015).

La dépression se définit également par sa tendance à se répéter : isolée, récurrente, persistante ou chronique.

Des échelles de dépression ont été définies comme outils diagnostics afin d'objectiver les symptômes et de donner un score permettant d'évaluer l'évolution après plusieurs semaines de traitement. Nous retrouvons notamment The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS ou HAM-D) et The Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

L'HDRS (ou HAM-D) est composé de 17 éléments chacun étalonné de 0 à 4 par ordre croissant de sévérité des symptômes (Hamilton, 1960).

Le MADRS est composé de 10 éléments choisis parmi les 65 éléments de la Comprehensive Psychological Rating Scale (CPRS) sur base de la fréquence observée et de la sensibilité au changement. Les éléments évalués sont les suivants : tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, réduction du sommeil, réduction de l'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à ressentir, pensées pessimistes et idées suicidaires. Chaque élément est évalué sur base de l'état clinique du patient. Lors d'un entretien, nous déterminons l'intensité de chaque critère avec une cote allant de 0 à 6. 0 = absence de symptômes, 6 = forte intensité des symptômes (Montgomery & Asberg, 1979) (voir annexe 2).

Le score total est obtenu par la somme des 10 critères et correspond à un score compris entre 0 et 60 (*tableau 1*). Ci-dessous, nous retrouvons les seuils d'intensité des symptômes dépressifs selon Snaith et al. (Snaith, Harrop, Newby, & Teale, 1986).

Score	Intensité des symptômes dépressifs
0-6	Absence de dépression
7-19	Dépression légère
20-34	Dépression modérée
35-60	Dépression sévère

Tableau 1 : Seuils d'intensité du MADRS selon Snaith et al.

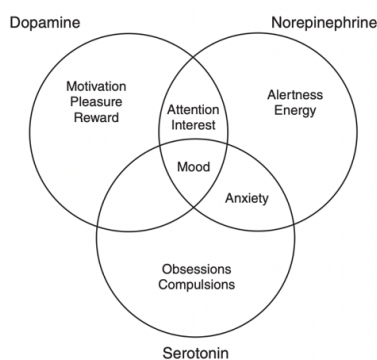
D. Etiopathogénie et physiopathologie

Bien que la compréhension des causes et des processus menant à la dépression a incontestablement progressé, actuellement, aucune hypothèse ou mécanisme unique ne permet d'expliquer tous les aspects du trouble.

a) Hypothèse monoaminergique

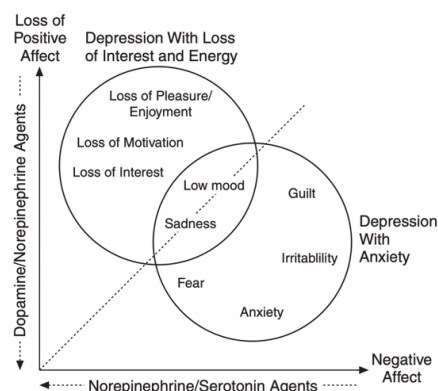
Considérée de longue date comme étant l'hypothèse expliquant le plus simplement le trouble dépressif. L'hypothèse de la monoamine est la plus ancienne des théories dans laquelle un dysfonctionnement des transporteurs d'informations, les neurotransmetteurs (NT) (la norépinéphrine NE, la sérotonine 5-HT, la dopamine DA) seraient responsables des symptômes de la dépression (Nutt, 2008).

Figure 1. Monoamine Neurotransmitter Regulation of Mood and Behavior^a



^aBased on Stahl,^{22,23} Foote and Aston-Jones,²⁵ Argyropoulos et al.,²⁶ and Shelton and Tomarken.²⁷

Figure 2. Hypothetical Model Showing Differential Actions of Antidepressant Agents on Symptoms of Positive and Negative Affect^a



Figures 1a et 1b: a) Régulation monoaminergique de l'humeur, b) Modèle hypothétique des actions antidépressives sur les affects positifs et négatifs (Nutt, 2008).

La 5-HT, la DA et la NE permettent la régulation des paramètres tel que le plaisir, l'attention et la vigilance (*figures 1a et 1b*). Dès lors, un déficit en ces neurotransmetteurs

monoaminergiques induit un problème de régulation de l'humeur avec diminution des affects positifs (incapacité à éprouver du plaisir, de la motivation) et/ou accentuation des affects négatifs (apragmatisme, aboulie et repli sur soi) (Nutt, 2008).

Les antidépresseurs actuels ont été conçus, pour la plupart, sur base de cette hypothèse monoaminergique. Ainsi, pour traiter la dépression, nous cherchons à supprimer le processus menant à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques.

Cependant, cette hypothèse n'explique ni la latence observée lors d'un traitement par antidépresseur, ni pourquoi certains patients répondent à un type d'antidépresseur plutôt qu'à un autre (Boku, Nakagawa, Toda, & Hishimoto, 2018).

D'autres hypothèses sont nécessaires pour expliquer cette latence et il est nécessaire d'envisager d'autres mécanismes expliquant l'origine et le traitement d'un trouble dépressif.

b) Hypothèse hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalienne

Chez les patients dépressifs, suite à un stress chronique, nous observons une hypersécrétion du taux plasmatique de cortisol et une inhibition du rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) médié par l'hippocampe (Stetler & Miller, 2011). Cette perturbation de l'axe est associée à une détérioration du fonctionnement cognitif (Keller et al., 2017). L'hyperactivité de cet axe est considérée comme un marqueur de l'état dépressif (Tanabe & Nomura, 2007).

c) Hypothèse génétique

De nombreux gènes interviennent dans les processus thymiques et peuvent prédisposer la personne à la dépression en la rendant plus sensible aux événements stressants de la vie (Harvard Medical School, 2019).

d) Perturbations de régions cérébrales

Le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) est une protéine de régulation au niveau cérébral. Elle est diminuée chez les patients avec un EDC. Nous pourrions envisager que les antidépresseurs induisent, notamment via le BDNF :

- la neuroplasticité : il s'agit du remaniement et du développement des neurones et de ses ramifications (Yang et al., 2020).

Cette croissance au niveau neuronal peut être modifiée par un stress, une dysrégulation de l'axe HHS ou une inflammation (Egeland, Zunszain, & Pariante, 2015).

- la neurogenèse : il s'agit de générer de nouveaux neurones à partir de cellules souches.

Chez les patients avec un EDC, les études post-mortem montrent un déficit de neurones dans le gyrus dentelé de l'hippocampe. Les études morphologiques montrent que le volume de l'hippocampe est plus petit chez un patient dépressif comparé à un sujet sain (Cole, Costafreda, McGuffin, & Fu, 2011).

Restaurer le taux de BDNF à l'aide d'antidépresseurs améliorerait le fonctionnement des zones cérébrales après un délai de quelques semaines, ce qui pourrait expliquer la latence entre la prise d'antidépresseur et ses effets cliniques (Marie et al., 2018).

e) Neuro-inflammation et glutamate

Lors d'une inflammation excessive, les cytokines périphériques passent la barrière hémato-encéphalique et contribuent à des mécanismes pouvant expliquer un déséquilibre entre effet neuroprotecteur et neurotoxique résultant en un trouble dépressif. Dans plusieurs études, des taux plasmatiques importants de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-2 (IL-2), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α), ont été détectés chez les patients dépressifs.

Une action glutaminergique inappropriée interviendrait également dans ce processus.

Nous observons que les patients atteints de dépression présentent un taux élevé de glutamate dans plusieurs régions cérébrales. Celui-ci intervient sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), en entraînant une libération de substances neurotoxiques.

Un antagoniste du récepteur NMDA, la kétamine, présente d'ailleurs des effets antidépresseurs (McNally, Bhagwagar, & Hannestad, 2008).

Le 5 mars 2019, l'eskétamine intranasale, l'énantiomère S de la kétamine a été enregistré par la Food and Drugs Administration (FDA). Commercialisé sous le nom de SPRAVATO[®], la molécule est indiquée, en association avec un antidépresseur oral, pour le traitement de la dépression pharmaco-résistante (TRD) (FDA, 2019). Il est intéressant de noter qu'une étude de cohorte rétrospective a mis en évidence que l'administration d'eskétamine sous-cutanée avec un IMAO, le tranylcypromine (TCP), est une option acceptable pour le traitement de dépression sévère, surtout lors de résistances (Ludwig et al., 2021).

f) Autres hypothèses

Des hypothèses auto-immunes et environnementales sont soutenues par d'autres experts (Saveanu & Nemeroff, 2012).

Les causes peuvent aussi être somatiques et iatrogènes ; les maladies telles que les troubles thyroïdiens, la maladie de Parkinson ainsi que les médicaments sont responsables d'environ 10 à 15% des dépressions (Harvard Medical School, 2019).

E. Traitements actuels

La prise en charge de la dépression est basée notamment sur les recommandations de bonne pratique médicale exposées dans les folia pharmacotheapeutica du Centre belge d'information pharmacotheapeutique (CBIP).

En ce qui concerne les enfants et adolescents, les données concernant l'efficacité sont très limitées. En outre, la prescription d'un antidépresseur pendant l'enfance et/ou l'adolescence serait associée à un risque accru d'idées suicidaires et d'automutilations. En cas de nécessité de traitement médicamenteux, après avis auprès d'un pédopsychiatre, seule la fluoxétine a été validée par la FDA et serait donc indiquée.

En ce qui concerne l'adulte, le traitement de la dépression d'intensité légère ou modérée peut reposer sur une prise en charge psychologique uniquement.

En revanche, un épisode dépressif sévère nécessite l'usage d'un traitement antidépresseur et d'une psychothérapie associée.

Le choix du traitement médicamenteux repose sur les effets indésirables potentiels de la molécule, les éventuelles comorbidités, les interactions avec les autres traitements et les antécédents du patient.

Lorsqu'un antidépresseur est indiqué, nous privilégions un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) ou un antidépresseur tricyclique (ATC). Après l'instauration du traitement, une réponse est généralement observée après 3 à 6 semaines. Afin de prévenir les récurrences, il est recommandé de poursuivre le traitement sur une durée minimale de 6 mois et au moins de 2 ans chez les patients ayant un risque élevé de récurrence (CBIP, 2018).

II. Les antidépresseurs

Un demi-siècle d'essais cliniques contrôlés permet de soutenir l'utilité des médicaments antidépresseurs dans le traitement de l'EDC. Souvent plus efficaces que les placebos, ils permettent une réduction de l'intensité des différents symptômes dépressifs, une prévention des rechutes et donnent un taux supérieur de rémission (Alan F. Schatzberg, 2018).

A. Mécanisme d'action

En se basant sur l'hypothèse monoaminergique de la dépression, les antidépresseurs agissent en bloquant un ou plusieurs NT monoaminergique(s) : 5-HT, NE et DA. En évitant la dégradation de ces monoamines ou en stimulant leur libération dans la fente synaptique, les antidépresseurs permettent la disparition des symptômes thymiques.

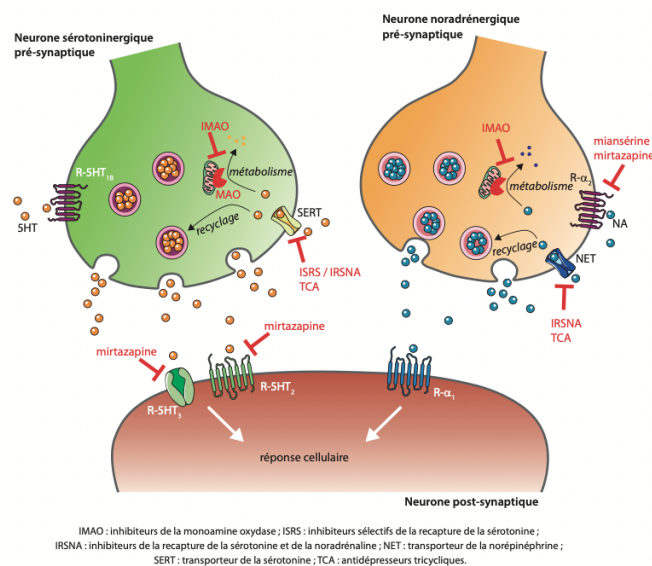


Figure 2: Cibles pharmacologiques des antidépresseurs (Niederhoffer, Etienne-Selloum, & Faure, 2016).

En plus de l'action de recapture présynaptique présente chez les ISRS, IRSNA et ATC, certains antidépresseurs agissent différemment tels que la mirtazapine et la miansérine qui antagonisent les récepteurs adrénergiques alpha-2 centraux. Ces récepteurs présynaptiques engendrent un rétrocontrôle négatif sur la libération postsynaptique des monoamines et ainsi permettent une plus grande libération de NE et 5-HT (figure 2).

Les antidépresseurs sont subdivisés en fonction de leur structure chimique et de leur mode d'action. Leur sélectivité pour un mécanisme d'action n'est jamais complète. Ces médicaments possèdent souvent d'autres indications que la dépression. Par exemple : la phobie sociale, les douleurs neuropathiques, l'anxiété et l'état de stress post-traumatique.

B. Stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif caractérisé

D'après les recommandations de l'APA, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a proposé l'algorithme suivant afin d'apprécier l'approche optimale d'un EDC.

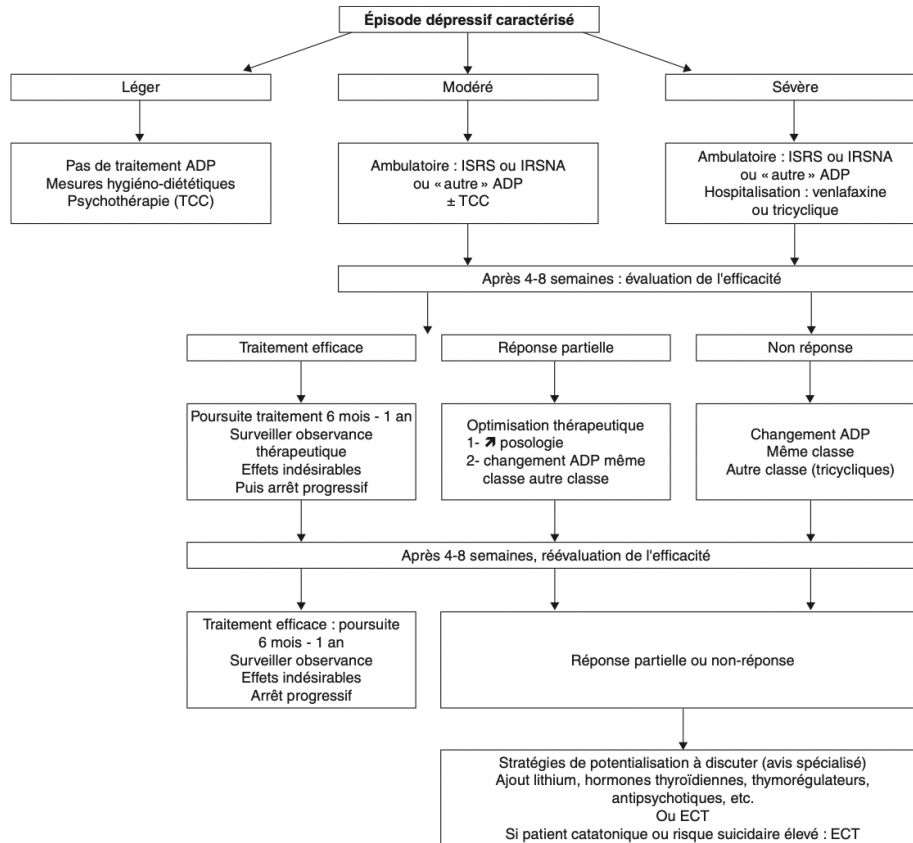


Figure 3: Stratégie thérapeutique dans le traitement de la dépression non chronique de l'adulte. ADP : antidépresseur ; TCC : thérapies cognitivo-comportementales ; ECT : électroconvulsivothérapie (ANSM, 2018).

Les traitements de première intention sont ceux procurant la meilleure tolérance et maniabilité. Nous commencerons toujours par les classes d'antidépresseurs suivantes (*figure 3*) (ANSM, 2018) :

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram]. Ces inhibiteurs du transporteur de la sérotonine (SERT) doivent leur immense succès à leur grande sécurité d'emploi et aux effets indésirables moins nombreux que ceux des IMAO et des ATC.
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) [venlafaxine, duloxétine, milnacipran, desvenlafaxine]. L'intérêt de ces agents réside dans la combinaison d'effets permettant d'agir sur deux composantes monoaminergiques : une

forte inhibition de la recapture de la SERT et divers degrés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

- « Autres » ; les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs [mirtazapine, miansérine] et les nouvelles molécules [agomélatine, vortioxétine].

Après 4 à 8 semaines, si le traitement s'avère inefficace il est indiqué :

- soit d'augmenter la dose initiale
- soit de switcher (passer à) une autre molécule de la même classe désignée en 1ère intention
- soit de switcher vers une autre molécule d'une autre classe appartenant aux traitements de 1ère intention
- soit de switcher vers un antidépresseur de seconde ou troisième intention tel que les tricycliques (ATC) [amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine] ou les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) [phénelzine, tranylcypromine, isocarboxazide].
- soit d'opter pour une stratégie de potentialisation tel que l'ajout de lithium, d'hormones thyroïdiennes, de thymorégulateurs ou d'antipsychotiques atypiques.
- soit d'ajouter une électroconvulsivothérapie.

En ce qui concerne les stratégies de 3^e, 4^e, 5^e et 6^e ligne, l'Association française de la psychiatrie biologique et de neuropharmacologie (AFPBN) a établi des recommandations. Celles-ci témoignent de l'importance des résistances aux traitements pouvant entraîner de nombreux échecs thérapeutiques, allant jusqu'à l'ultra-résistance pour laquelle la stratégie de 6^e ligne a été instaurée (voir annexe 3) (ANSM, 2018).

C. Evolution et pharmaco-résistance dans la dépression

Lors d'un traitement par antidépresseur, plusieurs réponses sont obtenues suivant l'évolution de la maladie. Trois catégories sont à différencier (Trivedi et al., 2009), (Frank et al., 1991) :

Non réponse : amélioration symptomatique inférieure à 25%.

Réponse partielle: amélioration symptomatique égale ou supérieure à 25% et inférieure à 50%.

Réponse complète : amélioration symptomatique égale ou supérieure à 50%, soit une réduction égale ou supérieure de 50% au score initial du MADRS.

Nous parlons de **rémission**, lorsque nous avons une réponse complète pendant au moins trois semaines (certains auteurs envisagent une période de 8 à 12 semaines de traitement). Cela

correspond à un MADRS inférieur ou égal à 10 ou un HAMD <7. Pour être déclaré **guéri ou rétabli**, le patient doit être en rémission totale depuis au moins 6 mois.

La **dépression résistante** se définit comme une dépression présentant une réponse inadéquate à au moins 2 essais d'antidépresseurs à durée, dose et observance adéquate (Gaynes, 2009).

Une étude **STAR*D** (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) réalisée auprès de plus de 4000 participants dépressifs a mis en évidence qu'après plus de deux essais thérapeutiques, 30% des patients ne répondent pas aux traitements. Nous parlons alors de dépression résistante aux traitements (TRD pour *treatment-resistant depression*) ou dépression pharmaco-résistante (voir annexe 4) (Rush et al., 2006). La résistance est présente chez le patient malgré des adaptations thérapeutiques de classes médicamenteuses, de combinaison d'antidépresseurs et l'association à une psychothérapie (Pigott, 2015). Le modèle de Thase et Rush (*tableau 2*) permet de catégoriser en 5 stades la non-réponse au traitement pour la dépression résistante.

Stage 1	Failure of an adequate trial of 1 antidepressant
Stage 2	Failure of adequate trials of 2 antidepressant therapies from different classes
Stage 3	Stage 2 + failure of an adequate trial of a third class of therapy, including a tricyclic antidepressant
Stage 4	Stage 3 + failure of an adequate trial of a monoamine oxidase inhibitor
Stage 5	Stage 4 + failure of an adequate course of electroconvulsive therapy

^aBased on Thase and Rush.⁹

Tableau 2 : Classification de Thase and Rush : Système de niveaux de la résistance aux antidépresseurs (Culpepper, 2013).

La résistance au traitement est associée à un trouble de plus longue durée, avec une gravité et un risque de comorbidité supérieur. Environ 60 à 70% des patients souffrant de trouble dépressif majeur (TDM) sont susceptibles de présenter un TRD (Culpepper, 2013).

Dans une étude rétrospective réalisée en Normandie entre 2010 et 2020 comprenant 69 patients présentant un trouble dépressif résistant, la phénelzine (PLZ) a entraîné un taux de rémission de 43,5% (Kasperczyk, 2022).

III. Focalisation sur les inhibiteurs de monoamine oxydase

Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) sont considérés comme les premiers agents psychopharmacologiques modernes dont l'efficacité a été démontrée dans la diminution symptomatique de la dépression clinique.

Ils constituent la classe médicamenteuse la plus controversée de l'histoire de la psychopharmacologie. Ils furent à l'origine de l'émergence des autres traitements antidépresseurs et ont eu d'importantes implications dans la recherche sur le système nerveux (Voxvrie, 1992).

A. Historique

La découverte de cette classe médicamenteuse remonte aux années 1950. C'est par sérendipité et non dans l'optique d'une recherche sur le traitement des troubles du psyché que ces molécules ont été trouvées. L'**iproniazide**, un antituberculeux administré chez les patients a montré des effets positifs sur l'humeur dépressive qui coexistait chez certains malades souffrant de la tuberculose (Robitzek, Selikoff, & Ornstein, 1952).

Les chercheurs, au sein de l'hôpital Sea View de Staten Island (New-York), ont observé une sensation de bien-être chez les patients, avec une grande vitalité ainsi qu'une augmentation de l'appétit suite à la prise de ce médicament. On raconte que les patients « dansaient dans les halls » alors qu'ils avaient des trous dans les poumons et des quintes de toux effroyables (Sandler, 1990).

Les scientifiques ont initié une recherche afin de comprendre de quelle façon un antituberculeux pouvait mener à de tels effets neuropsychologiques. Ceux-ci ont découvert que l'iproniazide agissait en inhibant des monoamines oxydases (Zeller, Barsky, Fouts, Kirchheimer, & Van Orden, 1952).

Cette molécule qui améliore l'humeur, a été qualifiée d'énergisant psychique et a été considérée comme antidépresseur (Loomer, Saunders, & Kline, 1957). Ce n'est qu'un an après que 400 000 patients furent soignés de leur état dépressif avec cet antituberculeux alors commercialisé sous le nom de MARSILID® (Voxvrie, 1992).

Cependant, quel lien existait-il entre ces IMAO et les troubles de l'humeur ?

Les scientifiques ont émis l'hypothèse qu'une déficience en NT, notamment la NE et la 5-HT pouvait mener au trouble dépressif. Plus tard, ceux-ci ont établi que les IMAO empêchaient la monoamine oxydase (MAO) de dégrader les monoamines. C'est ainsi que la recherche sur la

« théorie de la monoamine dans l'origine de la dépression » s'imposa comme l'une des hypothèses pouvant expliquer le trouble dépressif. Il fut également démontré qu'une modification de la quantité des NT induisait des dysthymies (Suchting et al., 2021).

Suite à cette découverte impromptue, d'autres IMAO furent développés. Des molécules à la structure hydrazine telles que l'**isocarboxazide** (MARPLAN®), la **phénelzine** (NARDIL®), le **nialamide** (NIAMID®) puis des dérivés non hydraziniques tel le **tranylcypromine** (PARNATE®) ont été synthétisés. Ces divers IMAO se sont avérés efficaces dans le trouble dépressif majeur et ce même dans les cas réfractaires aux traitements habituels (David Menkes, Peter Bosanac, & David Castle, 2016).

Bien plus puissants que leur prédécesseur anti-tuberculeux, ces nouvelles molécules ont pris la place de l'iproniazide avant d'être temporairement retirées du marché dans les années 1960. Ce retrait fut décidé lorsque l'on constata que cette médication pouvait être responsable de crises hypertensives, d'accidents vasculaires cérébraux (fatals pour certains) et d'une toxicité hépatique limitant l'usage de l'iproniazide (David Menkes et al., 2016).

Si la cause de ces crises hypertensives ne pouvait initialement être expliquée, le mécanisme responsable fut finalement mis en évidence (voir Interactions et contre-indications).

Les IMAO (et l'imipramine, un ATC également découvert dans les années 1950) ont permis des avancées fulgurantes en psychopharmacologie. Cela a conduit les scientifiques à baser leurs recherches sur des traitements agissant sur les neurotransmetteurs et les récepteurs synaptiques.

L'arrivée des ISRS dans les années 1980 témoigne de cette incroyable évolution. Ces nouveaux antidépresseurs avaient des profils de tolérance et d'innocuité bien supérieurs (surtout lors des surdosages), ce qui a drastiquement éloigné les praticiens des anciennes molécules que sont les IMAO et ATC (Voxvrie, 1992).

B. Classification

Les MAO sont des enzymes présentes sur la membrane externe des mitochondries qui dégradent différents types de monoamines cérébrales (Goerge I.Papakostas, 2010).

Les MAO font partie de la famille des flavoenzymes qui permettent de catalyser l'oxydation des amines primaires, secondaires et tertiaires afin d'en obtenir les imines correspondantes (Gaweska & Fitzpatrick, 2011).

Les IMAO vont annuler la désamination oxydative et donc empêcher la dégradation des neurotransmetteurs par inhibition des MAO présentes à la surface des mitochondries. Il en résulte une augmentation de la disponibilité de ces neurotransmetteurs au niveau présynaptique par diminution du catabolisme (Sharma, 2016).

On dénombre deux **sous-types de MAO**: les isomères A et B.

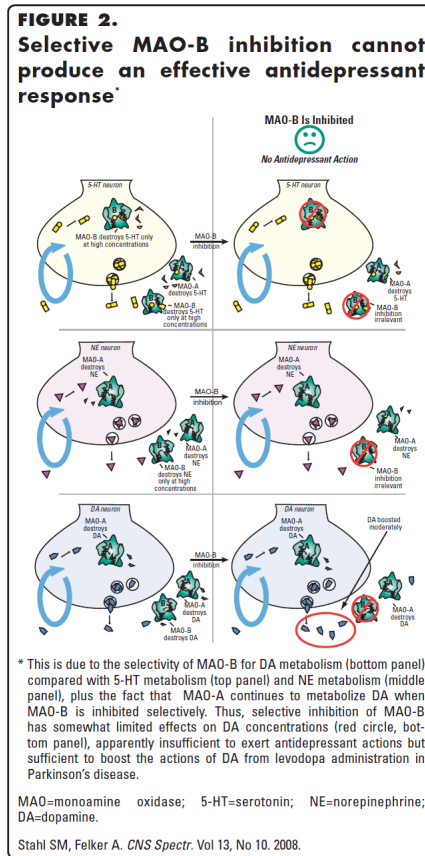
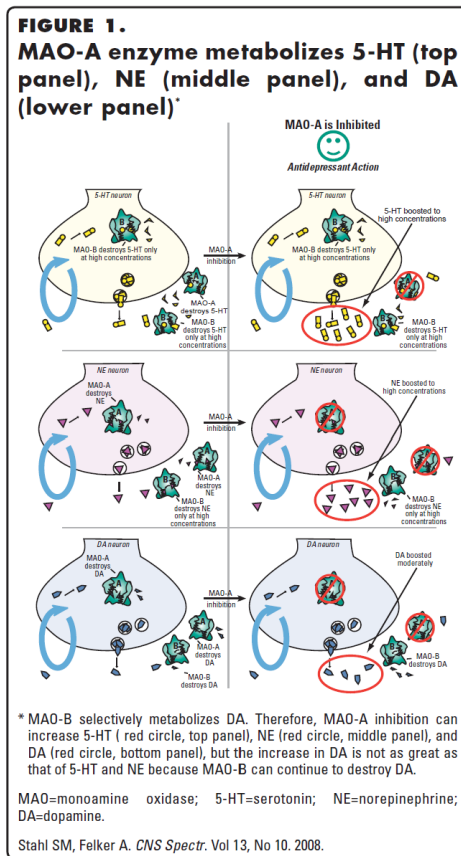
Les **deux sous-types** diffèrent par leur préférence de substrats ainsi que par leur distribution dans les tissus.

L'isoenzyme A métabolise préférentiellement la 5-HT et la NE alors que l'isoenzyme B métabolise préférentiellement la phényléthylamine et la benzylamine.

La tyramine, la dopamine et la tryptamine sont des substrats pour les deux isomères (Goerge I.Papakostas, 2010).

En ce qui concerne la localisation, les deux sous-types sont présents dans le cerveau. Le sous-type A est la forme majoritaire hors de la cavité cérébrale avec une distribution hépatique, placentaire, cutanée alors que la distribution plaquettaire et lymphocytaire est uniquement présente avec le sous-type B (Rege, 2021).

Le sous-type A métabolise préférentiellement les deux NT les plus liées à la dépression. Afin d'obtenir un effet antidépresseur par inhibition de la monoamine oxydase, c'est donc la forme A qui doit être inhibée puisque celle-ci métabolise à la fois la 5-HT et la NE. Ces deux NT ont logiquement montré une augmentation de leur concentration dans le cerveau après inhibition de la MAO-A. Cependant, l'augmentation en DA n'est pas aussi importante puisqu'elle continue à être dégradée par le sous-type B et ce même à faible dose (*figure 4a*).



Figures 4 a et b : a) Effet d'inhibition du sous-type A sur les neurotransmetteurs , b) Effet d'inhibition du sous-type B sur les neurotransmetteurs (Stahl & Felker, 2008)

L'inhibition de MAO-B n'a pas d'action antidépressive car la MAO-B n'a pas d'effet direct sur la 5-HT et la NE, et une action très faible sur la DA (*figure 4b*). En effet, elle ne dégrade la 5-HT qu'à concentrations élevées. Elle ne peut donc pas suffisamment empêcher la dégradation des neurotransmetteurs lorsque ceux-ci sont en déficit et n'a pas l'effet recherché pour le traitement du trouble dépressif (Stahl & Felker, 2008).

Les IMAO sont classés selon leur réversibilité et leur sélectivité (Meyer, 2017).

Certains inhibiteurs empêchent la dégradation de manière **irréversible**, d'autres de manière **réversible**. Certains sont **non-sélectifs** alors que d'autres inhibent **sélectivement** la MAO-A ou la MAO-B (*figure 5*).

Les IMAO initialement étudiés tels que la phénelzine, la tranlycypromine et l'isocarboxazide sont **irréversibles** et **non-sélectifs** et inhibent donc les 2 sous-types. Le moclobémide est un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A (RIMA). La sélégiline et la rasagiline sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (Goerge I.Papakostas, 2010).

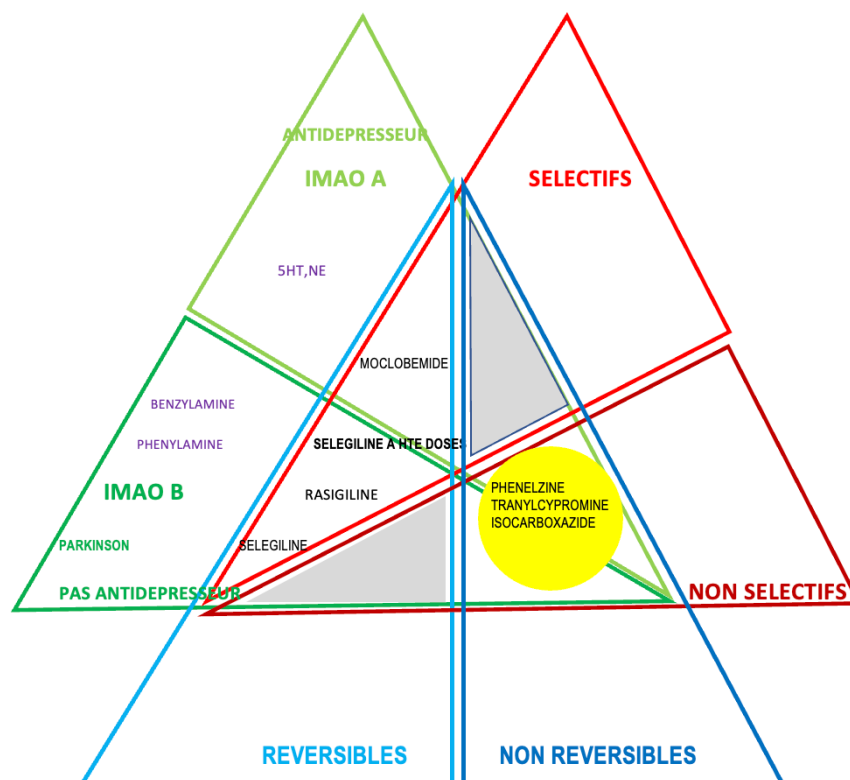


Figure 5 : Classification des inhibiteurs de monoamine oxydase réalisée sur base des sources consultées et reprises dans la bibliographie.

L'irréversibilité impose que l'effet ne puisse être annulé pendant 15 jours, délai nécessaire à la génération de nouvelles enzymes. Les IMAO non-sélectifs et irréversibles inhibent jusqu'à 90% des récepteurs ciblés et l'effet antidépresseur est atteint environ 4 semaines après obtention d'une telle inhibition de la MAO (Rege, 2021).

Table 1. Suggested Starting, Titration, Initial Target, and Maximum Daily Doses for Selected Antidepressants for Depression as Tabulated in the Practice Guidelines of the APA, TMAP, and WFSBP^{a,b}

Drug	Starting Dose, mg/d	Titration, mg/d ^c	Initial Target Dose, mg/d	Maximum Daily Dose, mg/d
MAOIsⁱ				
Isocarboxazid	10–20	...	30–60	30–60
Moclobemide ^g	150	...	300	600
Phenelzine	15–45	15 every 2–3 weeks	15–60	90
Selegiline transdermal	6	3 at intervals no less than every 2 weeks	6	6–12
Tranlycypromine	10–30	10 every 2–3 weeks	20–40	60

Tableau 3: Recommandations internationales concernant les modalités d'usage des IMAO (E.Thase, 2012).

Nous observons ci-dessus (*tableau 3*) les différents dosages des molécules IMAO pour l'indication du trouble dépressif.

C. Intérêt des inhibiteurs de monoamine oxydase

En action synergique, lorsque la MAO-A et la MAO-B sont inhibées simultanément, notamment à l'aide d'un inhibiteur irréversible non-sélectif, alors l'effet antidépresseur est plus marqué. Cela s'explique par le fait qu'avec les deux enzymes, nous apercevons une action inhibitrice sur la dégradation de 3 composantes, à savoir la 5-HT, NE et DA. C'est ce qu'on appelle le triple « boost monoaminergique » (Stahl & Felker, 2008).

En agissant sur la composante dopaminergique, les IMAO non-sélectifs seraient un choix thérapeutique appréciable pour le traitement des symptômes réfractaires associés à une réduction des affects positifs tels que l'anhédonie, l'aboulie, la baisse de l'estime de soi et le manque de motivation.

Les nouvelles classes antidépresseurs n'ont pas cet effet « inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline-dopamine (SNDRI) » (Goerge I.Papakostas, 2010).

Ce triple boost pourrait légitimer l'utilisation des IMAO pour pallier à des traitements médicamenteux n'ayant pas fonctionné, en agissant par un mécanisme multiple.

D. Indications

Bien que les directives de APA situent les IMAO comme traitement de troisième ou quatrième intention de la dépression en raison de leurs problèmes de tolérance, ils sont néanmoins recommandés dans plusieurs autres indications. Les IMAO peuvent être administrés pour traiter diverses formes de dépressions, telle que la dépression réfractaire au traitement et notamment celle avec des caractéristiques atypiques¹ dont l'efficacité a été mentionnée par l'APA (Culpepper, 2013), (Benazzi, 2006).

Les IMAO sont particulièrement indiqués dans le TDM et le TRD, après échec d'autres thérapies.

Ils sont également indiqués dans d'autres troubles du système nerveux tels que la phobie sociale, le trouble panique, le trouble bipolaire anergique et l'état de stress post-traumatique (Thase, 2012), (Sub Laban & Saadabadi, 2021), (D. Menkes, P. Bosanac, & D. Castle, 2016).

Notons que les IMAO-B doivent être envisagés (en association ou non avec de la L-Dopa) dans les troubles neurologiques telle la maladie de parkinson (Riederer & Laux, 2011).

¹ La dépression atypique se définit par une réactivité de l'humeur et la présence d'au moins 2 critères : augmentation de la prise alimentaire ou prise de poids, sensibilité au rejet interpersonnel, sensation de lourdeur et hypersomnie.

E. Inhibiteurs de monoamine oxydase dans le trouble dépressif majeur et pharmaco-résistant

Les IMAO sont indiqués dans le TRD après échec de deux ou plusieurs traitements n'ayant pas engendré de réponse adéquate.

Les recommandations sont les suivantes :

British Association for Psychopharmacology (BAP)

D'après les guidelines de la BAP réalisés en 2008, les IMAO sont généralement réservés aux patients pour lesquels un traitement antidépresseur de première ou de seconde intention n'a pas été efficace. Ces médicaments ne doivent être initiés que par des praticiens ayant une expertise dans le traitement des troubles de l'humeur. Les IMAO doivent être préférés aux ATC pour les dépressions atypiques mais nous ne trouvons pas dans ses lignes de conduite de comparaison avec les nouveaux antidépresseurs (Cleare et al., 2015), (Cowen, 2005).

American Psychiatric Association (APA)

La révision de 2010 de l'APA recommande l'usage des IMAO irréversibles (phénelzine, tranylecypromine, isocarboxazide) en seconde intention, comme les ATC, dans le traitement des troubles dépressifs.

Les patients capables d'adhérer aux restrictions pharmacologiques et alimentaires faisant preuve d'une bonne compliance au traitement, peuvent, après un délai suffisant, passer vers un IMAO non-sélectif et irréversible.

La guideline de l'APA suggère que les IMAO peuvent être particulièrement efficaces chez des patients présentant une dépression sévère avec caractéristiques atypiques (Alan J. Gelenberg et al., 2010).

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

La CANMAT a établi des recommandations en 2016 sur base d'une mise à jour des guidelines de 2009 dont l'action reste la prise en charge du TDM.

Trois lignes sont présentes dans les lignes directrices de la CANMAT :

En première ligne, nous retrouvons toujours les ISRS ainsi que les IRSNA. Les IMAO sont indiqués en seconde intention lorsqu'ils sont sélectifs, c'est-à-dire le moclobémide et la

sélégiline par voie transdermique. Les ATC sont également à ce rang. Les IMAO irréversibles n'arrivent qu'en troisième intention (Kennedy et al., 2016).

Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychologie (AFPBN)

Selon l'AFPBN, en première intention, nous retrouvons les ISRS, les IRSNA, les nouveaux antidépresseurs. Dans le cas d'une dépression sévère, nous nous orienterons vers un ATC (voir Stratégies thérapeutiques et traitement de l'EDC). Les IMAO sont indiqués en première intention dans la stratégie de 4^e ligne de traitement (voir annexe 3) (Bennabi et al., 2019), (Charpeaud et al., 2017).

IV. Freins à la prescription

A. Interactions et contre-indications

Les possibles effets délétères en lien avec certaines interactions freinent l'utilisation de cette classe médicamenteuse. Les principales contre-indications au traitement par IMAO sont d'ordre **médicamenteuses** et **alimentaires** (Pitchot, Scantamburlo, & Anseau, 2011).

Les deux seules interactions pharmacodynamiques potentiellement graves mais rares sont le toxidrome (syndrome toxique *tel que décrit par le Dr. Gillman*) adrénérgique (IMAO/NE) et le toxidrome sérotoninergique (IMAO/5-HT) (P. K. Gillman, 2006), (Peter Kenneth Gillman, 2018).

1. Alimentaire : réaction à la tyramine

L'usage des IMAO a souvent été considéré comme à risque en raison du potentiel développement d'une crise hypertensive après l'ingestion de quantités élevées en tyramine (Tyr), une monoamine vasoactive formée par décarboxylation de la tyrosine (Van den Eynde, Gillman, & Blackwell, 2022).

La Tyr a été découverte comme 1^{er} substrat de la MAO et doit son nom du grec tyros signifiant fromage puisqu'ayant été isolé à partir de celui-ci (Sathyanarayana Rao & Yeragani, 2009).

Cette amine, présente dans l'alimentation, est absente des protéines animales mais peut être enrichie après fermentation ou décomposition. La Tyr agit comme puissant libérateur de NE, elle peut augmenter la pression sanguine (Youdim & Weinstock, 2004), (Rege, 2021).

La MAO-A présente au niveau du tube digestif et du foie permet, lors de l'ingestion de grande quantité de Tyr, de dégrader ces quantités massives de monoamine avant qu'elle ne soit

absorbée ainsi aucun risque n'est à prévoir lorsque l'enzyme fonctionne de manière efficace, c'est-à-dire sans inhibition (*figure 6a*).

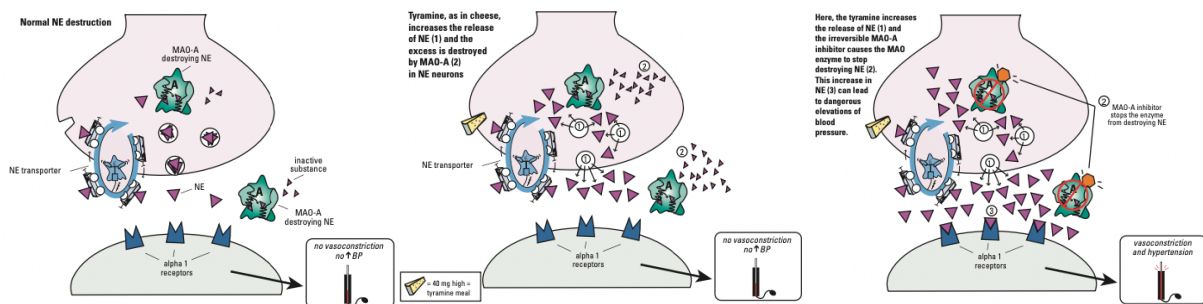


Figure 6 a , b et c : a) Destruction efficace de la norépinéphrine par la MAO-A. b) Libération accrue de NE par la tyramine c) Inhibition de la MAO-A en présence de tyramine (Stahl & Felker, 2008).

Nous considérons qu'une personne moyenne peut supporter jusqu'à 400 mg de tyramine ingérée sans qu'il n'y ait stimulation excessive des récepteurs adrénergiques postsynaptiques. Au-delà de cette dose (*figure 6b*), nous observons une forte libération de NE (Rege, 2021).

En considérant dès lors qu'un repas riche en tyramine comporte 40 mg de cette amine, une personne ayant un régime alimentaire normal et n'étant pas médiquée n'est pas à risque de développer une réaction à la tyramine (Stahl & Felker, 2008).

En revanche, lorsque la MAO est inhibée, la tyramine exogène n'est plus suffisamment dégradée dans le tractus gastro-intestinal et le foie. Les amines ont alors accès au système circulatoire et provoquent une importante libération de la NE (*figure 6c*) à partir des neurones adrénergiques périphériques (Goerge I.Papakostas, 2010). La Tyr peut alors engendrer une réponse vasopressive avec une élévation de la pression artérielle et un risque de crise hypertensive (Youdim & Weinstock, 2004).

Environ 10-20 mg de Tyr alimentaire peuvent alors être suffisant pour augmenter la pression artérielle (Van den Eynde et al., 2022).

La crise hypertensive se définit par une pression diastolique supérieure à 120mmHg ou une pression artérielle systolique supérieure à 180mmHg, pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral ou des problèmes cardiaques (Rodriguez, Kumar, & De Caro, 2010).

Grâce à un régime alimentaire adapté, le risque est atténué (voir écarté) par la diminution des sources exogènes riches en Tyr.

Ces restrictions alimentaires ainsi que le potentiel, bien que rare, risque de crise hypertensive sont les principaux freins à l'utilisation d'un traitement par IMAO.

Les IMAO ne sont pas les seules médications pouvant augmenter la tension artérielle. La venlafaxine, généralement à une dose supérieure à 225mg, peut induire de tels effets. Il est interpellant de constater que ces autres médications n'entraînent pas les mêmes réticences que celles existant pour les IMAO (Grossman & Messerli, 2012).

Divers mythes et idées reçues sont apparus en raison de ce danger potentiel de crise hypertensive due à une réaction à la tyramine chez les patients prenant un IMAO irréversible.

La "**réaction au fromage**" (*cheese reaction*) a engendré l'idée que tous les fromages devaient faire l'objet de restrictions alimentaires. Or, il n'en est rien, seuls certains fromages sont concernés : les fromages vieillis ont une teneur élevée en tyramine, alors que la plupart des fromages (par exemple, la ricotta ou les fromages utilisés dans la confection de pizzas industrielles) ont une faible teneur en tyramine et ne sont dès lors associés à aucun risque même si une quantité importante est consommée (Stahl & Felker, 2008).

On remarque (voir annexes 5 et 6) que les produits à caractère fumés, fermentés ou vieillis sont plus sujets à contenir des quantités importantes de tyramine (Gardner, Shulman, Walker, & Taylor, 1996).

Un autre mythe suppose qu'un patient traité par IMAO ne devrait plus boire ni bière ni vin. Or, seuls les bières pression et non pasteurisées doivent être évitées. La plupart des vins n'ont qu'une faible teneur en Tyr.

Ces restrictions ne doivent dès lors pas être un blocage pour prescrire des IMAO mais le prescripteur doit tout de même être attentif et bien informer son patient sur le régime à adopter.

A partir des années 80, afin de diminuer le risque de réaction à la tyramine, d'autres IMAO ont été développés. Il s'agit des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A (RIMA) ainsi que l'administration d'IMAO sous une galénique différente, comme la sélégiline en patch cutané.

a) Inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A

Inhiber de façon irréversible la MAO-A favorise de façon importante le développement d'une réaction à la tyramine. L'activité enzymatique n'étant retrouvée qu'après génération d'une nouvelle enzyme (Grady & Stahl, 2012).

Quant aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A (RIMA), tel le moclobémide, ils constituent une avancée dans le développement des IMAO puisqu'ils

permettent de fournir une inhibition de la MAO-A avec un risque réduit de réaction à la Tyr (Amrein, Hetzel, Stabl, & Schmid-Burgk, 1992).

Si un patient sous RIMA ingère une denrée fermentée à forte teneur en tyramine, il va y avoir libération de NE mais cette NE libérée chassera l'inhibiteur réversible de l'enzyme MAO-A. Cette compétition pour l'enzyme permet de réactiver la MAO-A au niveau hépatique, intestinal et dans les neurones sympathomimétiques afin de détruire les amines dangereuses (Stahl & Felker, 2008).

La Tyr n'arrivant pas au niveau cérébral, il n'y a pas de forte libération de NE à cet endroit. La MAO-A continue alors à être inhibée et l'effet antidépresseur est assuré (Youdim & Weinstock, 2004).

Cela explique qu'il est bien moins risqué de développer une crise hypertensive à la suite d'une prise excessive de quantité de Tyr lorsque la MAO est inhibée de manière réversible. Cependant, bien que la cheese reaction puisse être contournée par les RIMA, les interactions médicamenteuses ne peuvent, quant à elles, pas être évitées de la même façon (Stahl & Felker, 2008).

b) Sélégiline transdermique

Il y a peu de risque de développement de réactions aux amines alimentaires avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B administrés par voie orale à faibles doses, car ils ne permettent pas l'inhibition d'une quantité significative de MAO-A. Mais puisqu'ils n'augmentent pas suffisamment la quantité en neurotransmetteurs que sont la 5-HT et la NE cérébrale, ils n'ont pas d'effet antidépresseur efficace (Stahl & Felker, 2008).

En arrivant à faire perdre sa sélectivité à des doses supérieures, nous pouvons cependant obtenir un effet antidépresseur. C'est ce qui est remarqué avec la sélégiline, un inhibiteur de la MAO-B qui administrée à forte dose (>20mg/jour) par voie orale inhibe également la MAO-A.

Le problème c'est qu'à de tels dosages, l'inhibition est significative pour la MAO-A et donc nous risquons l'apparition de réactions à la Tyr (David A. Flockhart, 2012).

Afin de pallier à ça, la sélégiline est administrée par voie transdermique (6-9-12mg/24h).

La molécule est dès lors directement distribuée dans la circulation systémique où elle atteint le cerveau à forte concentration et permet d'éviter un 1^{er} passage hépatique. La FDA approuve la

formulation en patch de la sélégiline (EMSAM®) pour le traitement du TDM ("Transdermal selegiline (Emsam)," 2006).

A l'heure actuelle, nous considérons une réduction nette de la concentration en tyramine des produits de productions industrielles en regard du siècle passé. Pour la majorité des cas, un régime moderne typique est désormais peu susceptible de contenir des aliments ayant des quantités excessives de Tyr (Peter Kenneth Gillman, 2018).

Pour rappel, seuls les anciens IMAO, irréversibles et non-sélectifs, agissent par un triple boost monoaminergique. L'efficacité d'action des RIMA (principalement) et des IMAO-B transdermique ne permet pas d'obtenir de tels résultats et leur usage semble donc bien moins intéressant dans le traitement de l'EDC et du trouble pharmaco-résistant.

2. Médicamenteux

Bien que les IMAO soient célèbres pour leurs réactions à la Tyr, les interactions médicamenteuses sont potentiellement plus dangereuses et présentent un risque plus conséquent sur le plan clinique.

Nombreux sont les praticiens qui apprécient mal les interactions médicamenteuses avec les IMAO et dont la compréhension semble marquée de lacunes. La polymédication étant généralement présente chez la plupart des candidats au traitement par IMAO, ceux-ci auront souvent recouru à divers classes de médicaments, les traitements pour la toux et le rhume ne faisant pas exception (Stahl & Felker, 2008).

Il y a deux types généraux d'interactions médicamenteuses qui représentent un risque notable, qu'il convient d'éviter avec les IMAO :

- **une augmentation de la pression artérielle par des actions sympathomimétiques ;**
- **un syndrome sérotoninergique par des actions inhibitrices de la recapture de la 5-HT.**

a) Toxidrome adrénérgique

En plus de la réaction à la Tyr, les agents sympathomimétiques peuvent également être responsables de crises hypertensives.

En effet, ces agents imitent les effets de neurotransmetteurs comme la NE. Ils ont pour action directe : le blocage de la recapture des catécholamines, la stimulation des récepteurs

adrénergiques et dopaminergiques. Aussi, par un mécanisme indirect : la production et la libération de catécholamines ainsi que le blocage des transporteurs de NE (NET).

Il en résulte des effets tels qu'une vasoconstriction, une bronchodilatation, une relaxation musculaire au niveau des muscles lisses intestinaux ainsi qu'une élévation du débit cardiaque.

Si nous associons un sympathomimétique à l'action pro-noradrénergique d'un IMAO, nous allons obtenir une double action favorisant une stimulation adrénergique. Cela mène à une élévation de la pression artérielle pouvant provoquer une crise hypertensive (David A.Flockhart, 2012).

Afin d'éviter de combiner des agents contre-indiqués, le patient doit informer ses médecins et pharmaciens de la prise d'IMAO et être au courant des différents agents sympathomimétiques over the counter (OTC), c'est-à-dire ne nécessitant pas de prescription.

Les phényléphrine, l'oxymétazoline, l'éphédrine et la pseudoéphédrine présents dans de nombreux décongestionnants pour le nez, sont des agonistes alpha-1 relativement sélectifs disponibles en vente libre, qu'il convient de ne pas associer aux IMAO (Stahl & Felker, 2008).

Les amphétamines et dérivés ainsi que les toxiques tels que la cocaïne et l'ecstasy sont absolument contre-indiqués puisque ce sont des stimulants présentant des effets sympathomimétiques. Il convient donc d'établir si un patient présente des antécédents de toxicomanie.

De manière générale, la prescription d'IMAO est contre-indiquée en association avec tout agent inotrope positif ou vasopresseur puisqu'ils peuvent précipiter une crise hypertensive.

Dans le cadre d'une chirurgie, la littérature recommande d'arrêter le traitement par IMAO deux à trois semaines avant l'opération sous anesthésie générale. Cela afin d'éviter un risque d'interaction avec certains anesthésiques ou analgésiques post-opératoires (Saraghi, Golden, & Hersh, 2017).

Actuellement, nous considérons que le risque psychique est supérieur au risque somatique lors de l'arrêt d'un IMAO. Pour éviter une rechute, il est conseillé de maintenir le traitement antidépresseur. De plus, il se peut que l'arrêt d'un traitement par IMAO précédant une opération induise un risque d'instabilité hémodynamique (Van den Eynde et al., 2022).

Le risque cardio-vasculaire peut être anticipé par d'autres agents sympathomimétiques induisant moins de crise hypertensive et par un suivi de l'hémodynamie lors de l'utilisation de vasoconstricteurs. Il semble prudent de commencer par des doses plus faibles lors de l'utilisation de sympathomimétiques systémiques intraveineux afin d'éviter une réponse pressive excessive (Saraghi et al., 2017).

b) Toxidrome sérotoninergique

Il est dit dans la littérature, que les agents ayant une inhibition puissante de la recapture de la 5-HT ne devraient jamais être associés à un IMAO, en ce compris les ISRS, IRSNA ainsi que les ATC telle que le clomipramine. De plus, l'association à un antidépresseur comme la venlafaxine ou la duloxétine est formellement contre-indiquée. Les opioïdes qui bloquent la recapture de la 5-HT, tels que la méthadone, le propoxyphène, le dextrométhorphan et le tramadol (surtout à forte dose), ne devraient pas être administrés en présence d'un IMAO (Stahl & Felker, 2008).

L'injection de mépéridine (analgésique opioïde de synthèse) est particulièrement mis en évidence comme potentialisateur d'effets indésirables graves et imprévisibles, menant jusqu'au décès (Fuller & Snood, 1975).

Les analgésiques, en ce compris les opiacés, qui n'ont pas de propriétés sérotoninergiques peuvent être administrés. Le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la codéine, la morphine, l'oxycodone et la buprénorphine ne sont donc pas contre-indiqués.

En diminuant son métabolisme, la disponibilité synaptique de 5-HT est augmentée par les IMAO. Lorsqu'il y a inhibition du SERT ou amplification de la synthèse de sérotonine par un précurseur (L-tryptophane), nous observons une augmentation de la disponibilité synaptique de 5-HT.

Lorsqu'un de ces mécanismes est combiné à l'inhibition du catabolisme fourni par l'IMAO, nous observons une stimulation excessive des récepteurs post-synaptiques de la 5-HT.

Ceci peut engendrer une série de symptômes collectifs appelés "**syndrome sérotoninergique**" (Stahl & Felker, 2008).

Les conséquences de ce syndrome se présentent en une triade d'attributs comportant : **hyperactivité neuromusculaire, hyperactivité autonome et altération de l'état mental** (P. K. Gillman, 2005).

Les symptômes neuro-excitateurs impliquent une stimulation excessive des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2. Les manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique sont très variables, le diagnostic doit être basé sur des critères de toxicité.

Les premiers critères de diagnostic de la toxicité sérotoninergique ont été élaborés par Sternbach dans les années 1990. Cependant, ces critères manquaient de sensibilité et de spécificité afin d'en apprécier la justesse des critères diagnostiques, l'incidence et les facteurs prédisposants. C'est ainsi que d'autres paramètres ont été évalués par un autre groupe afin de développer un ensemble de critères diagnostiques (Sternbach, 1991).

Ces critères, appelés critères de Hunter pour la toxicité sérotoninergique, sont basés sur l'analyse rétrospective de plus de 2200 patients ayant subi un surdosage d'un médicament possédant une composante sérotoninergique.

Le diagnostic nécessite l'un des groupes de caractéristiques suivants :

- clonus spontané
- clonus inductible et agitation ou diaphorèse
- clonus oculaire et agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie, hyperthermie ($>38^{\circ}$) et clonus oculaire ou inductible (Dunkley, Isbister, Sibbritt, Dawson, & Whyte, 2003).

La résolution du syndrome sérotoninergique varie en fonction de l'intensité des symptômes, elle nécessite toujours l'arrêt immédiat des médicaments incriminés et selon la gravité, une hospitalisation.

Les benzodiazépines (BZD) peuvent être utilisées afin d'améliorer les symptômes de tremblements (Rapaport, 2007).

Nous administrons généralement un antagoniste 5-HT2A, tel que le cyproheptadine, qui est l'antidote de choix pour réduire les effets repris ci-dessus. La prise en charge d'un syndrome sérotoninergique sévère se base sur une sédation accompagnée d'une éventuelle paralysie musculaire et d'une intubation (Stahl & Felker, 2008). Dans la plupart des cas, le syndrome disparaît endéans les 24 heures lorsque les agents sérotoninergiques sont stoppés.

Notez que la longue demi-vie de certains ISRS (fluoxétine) et la durée d'effets des IMAO irréversibles peut mener à la survenue d'un syndrome sérotoninergique plusieurs semaines

après l'arrêt des médicaments. Ceci explique la nécessité d'instaurer une période de transition (voir Switching et période de wash-out).

L'association d'IMAO entre eux est logiquement contre-indiquée puisqu'ils vont être à l'origine d'une inhibition excessive du métabolisme de la composante noradrénergique et sérotoninergique. Cela va donc induire des réactions de crise hypertensive et de syndrome sérotoninergique.

Les différents agents qu'il convient d'éviter sont ici repris de manière récapitulative et non exhaustive (*tableau 4*).

Table 1. Psychotropic Agents Contraindicated or Recommended to Be Used with Caution in Combination with Monoamine Oxidase Inhibitors^{5, 8, 9}

Psychotropic Class	Medications	Potential Reaction
Selective serotonin reuptake inhibitors	Fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, vilazodone	Serotonin syndrome
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, nortriptyline, amoxapine, desipramine, doxepin, trimipramine, protriptyline	Serotonin syndrome, hypertensive crisis
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors	Venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran	Serotonin syndrome
Sympathomimetic amines	Amphetamines, methylphenidate, pseudoephedrine, phenylephrine, modafinil, phenylpropanolamine, ephedrine, phentermine	Hypertensive crisis
Other antidepressants	Bupropion, mirtazapine, St. John's wort, maprotiline, quetiapine, lithium	Increased risk of serious adverse effects
Other monoamine oxidase inhibitors	Isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegiline, linezolid	Hypertensive crisis, serotonin syndrome

Tableau 4: Agents thérapeutiques contre-indiqués ou utilisés avec précautions en association avec les IMAO (Thomas, Shin, McInnis, & Bostwick, 2015).

B. Antécédents

Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ne devraient pas recevoir de traitement par IMAO car ils majorent la fréquence des crises convulsives.

Il en va de même pour les antécédents d'angor, de diabète, d'alcoolisme, de maladies rénales ou hépatiques, d'antécédents de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral pour lesquels il est recommandé d'éviter un traitement par IMAO, en raison du risque de crises hypertensives (Sub Laban & Saadabadi, 2021).

Les contre-indications médicales comprennent aussi l'hyperthyroïdie non soignée qui accélère la majorité des fonctions de l'organisme et le phéochromocytome qui induit une hypertension artérielle. Ces pathologies mènent donc à une augmentation du risque de crise hypertensive chez un patient traité par IMAO.

Le traitement par IMAO doit être évité lors d'une période de lactation et n'est pas indiqué chez la femme enceinte en raison du risque potentiel de tératogénicité (Pitchot et al., 2011).

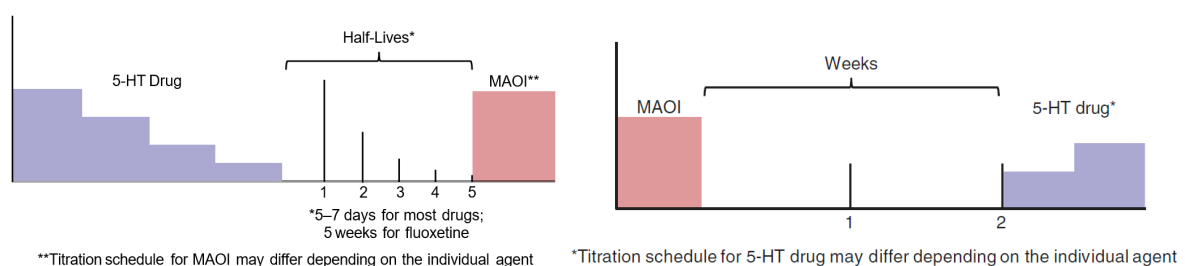
C. Switching et période de wash-out

Avant de commencer un traitement par un inhibiteur de la MAO, il est nécessaire d'éliminer complètement tout médicament à composante sérotoninergique afin d'éviter la survenue d'une toxicité sérotoninergique.

Le wash-out (traduit en français par « lavage ») correspond au délai minimal d'élimination nécessaire pour écarter toute interaction médicamenteuse. Il est nécessaire d'attendre un délai d'au moins **5 demi-vies** après l'arrêt du médicament sérotoninergique avant de commencer l'IMAO. De manière générale, comme illustré ci-dessous, cela correspond à 5 à 7 jours pour la plupart des ISRS (dans la pratique, nous considérons la durée à 14 jours).

Une exception notable réside dans la demi-vie plus longue du métabolite de la fluoxétine, la norfluoxétine, pour laquelle il est nécessaire d'attendre jusqu'à 5 semaines.

Dans le switching inverse, nous devons attendre un délai de **2 semaines** avant prescription du médicament sérotoninergique (*figures 7a et 7b*) (Stahl & Felker, 2008).



Figures 7a et 7b : a) Wash-out médicament 5-HT vers IMAO; b) Wash-out IMAO vers médicament 5-HT (Grady & Stahl, 2012).

Lors de l'arrêt total d'un traitement antidépresseur pour passer à un autre, diverses options thérapeutiques sont possibles pour alléger la transition et d'assurer une gestion efficace des symptômes. L'arsenal médicamenteux comprend notamment les BZD, les antipsychotiques

atypiques, les Z-drugs (sédatifs hypnotiques) et les anticonvulsivants tels que la lamotrigine et le valproate (Grady & Stahl, 2012).

D. Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent : sécheresse buccale, nausée, diarrhée, constipation et somnolence (Sub Laban & Saadabadi, 2022).

D'autres effets présents peuvent être des dysfonctionnements sexuels (plus rares que pour les autres classes antidépressives), de l'insomnie, un gain pondéral, une augmentation ou diminution de l'appétit, une myoclonie ainsi qu'une hypomanie.

Un effet indésirable important, qui est un autre frein à l'utilisation des IMAO réside dans l'hypotension et surtout **l'hypotension orthostatique**. L'hypotension induit chez 50% des patients atteints des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et des sensations de faiblesse (Fiedorowicz & Swartz, 2004), (Rege, 2021).

Le patient doit être bien informé sur ce risque et sur les moyens de contrôler ses symptômes. Notamment, par l'usage de bas anti-stase ou le passage ralenti de la position allongée à debout. De plus, ils peuvent facilement être contrôlé par un titrage lent du médicament, une bonne hydratation ainsi qu'une diminution des traitements antihypertenseurs. Néanmoins à l'instar des ATC, les IMAO (sauf la moclobémide) n'ont que peu d'influence sur le rythme cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire (Pitchot et al., 2011).

Les IMAO non-sélectifs et irréversibles sont plus sujets à engendrer des réactions rares et graves telles que l'hépatotoxicité, l'hypotension orthostatique et la crise hypertensive, résultant d'une réaction à la Tyr (Yamada & Yasuhara, 2004).

Le surdosage en IMAO est potentiellement mortel et requiert un suivi rapproché (Linden, Rumack, & Strehlke, 1984).

V. Fréquence d'utilisation actuelle

Alors que le taux d'antidépresseurs prescrits dans le monde ne fait qu'augmenter passant de plus de 18,4 millions par an à 70,9 millions par an en l'espace de deux décennies. La tendance à prescrire des IMAO a quant à elle considérablement diminué.

Bien qu'étant l'une des premières classes d'antidépresseurs à avoir été découverte, dans la pratique clinique courante, les IMAO sont tombés en désuétude. Leur utilisation par les psychiatres a chuté au cours des dernières décennies avec l'expansion de l'arsenal pharmacologique. Une étude longitudinale rétrospective réalisée en Angleterre a démontré qu'entre 1998 et 2018, l'usage de médicaments antidépresseurs a plus que triplé. A l'inverse, la prescription d'IMAO a diminué avec un taux de prescription passant de 0,7% à 0,1% en l'espace de 20 ans (Bogowicz et al., 2021).

La base de données OpenPrescribing.net nous permet d'obtenir le tendance de prescription de chaque médicament au niveau de la pratique des soins primaires anglais. En recherchant la tendance à la prescription du moclobemide chez les médecins généralistes du National Health Service England (NHS), nous observons une diminution considérable passant de 1658 prescriptions en mars 2017 à 613 prescriptions en février 2022 (NHS Digital, 2022).

Cette tendance se répète pour chaque IMAO inscrit dans la base de données. Elle est d'autant plus frappante pour la phénelzine qui voit sa tendance passer de 1352 prescriptions en mars 2017 à 320 prescriptions en février 2022. En comparaison, sur la même période, le taux de prescription est resté stable pour la fluoxétine (ISRS) avec près de 600 000 prescriptions par mois (Open Prescribing, 2017-2021).

Dans une étude pharmaco-épidémiologique transversale multicentrique réalisée en 2016 en Europe, les données recueillies révèlent que les IMAO étaient utilisés comme traitement principal chez seulement 0,3 % des patients souffrant de dépression unipolaire (Dold et al., 2016)

Ce faible taux de prescription des IMAO peut s'expliquer par divers paramètres tels que les préoccupations en matière de sécurité, le manque d'information, le manque de formation des cliniciens ainsi que des problèmes potentiels de continuité d'approvisionnement en médicaments (Shulman, Herrmann, & Walker, 2013), (Chamberlain, Metastasio, Stokes, & Baldwin, 2020).

En 2014, seules quelques milliers d'ordonnances pour l'utilisation antidépressive des IMAO sont rédigées aux Etats-Unis d'Amérique, presque toutes par quelques centaines de psychiatres. Alors que plusieurs millions d'ordonnances pour les ISRS et les IRSNA sont rédigées chaque année aux Etats-Unis d'Amérique par plusieurs milliers de praticiens (Asnis & Henderson, 2014).

En Nouvelle-Zélande, nous observons un taux de prescription minimal pour les anciens IMAO que sont le PLZ et le TCP au cours des deux dernières décennies. Pourtant, l'augmentation d'antidépresseurs prescrits est importante, toute classe confondue (David Menkes et al., 2016).

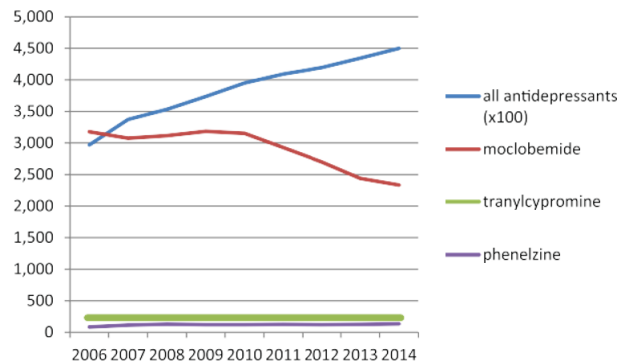


Figure 8: Patients sous IMAO ou autres antidépresseurs en Nouvelle-Zélande (David Menkes et al., 2016)

Tel qu'illustré (figure 8), bien que le moclobémide ait fait l'objet d'une promotion importante à la fin du siècle passé, la part de cette molécule sur le marché néo-zélandais des antidépresseurs atteignait à peine 1% en 2006 et a, depuis, diminué de moitié.

Le coût d'acquisition des antidépresseurs IMAO est actuellement assez élevé et leur approvisionnement peut sembler limité.

En 1997, déjà, un questionnaire a été envoyé à 1129 membres de la Michigan Psychiatric Association pour définir leur habitude en termes de prescription d'IMAO. L'analyse des réponses avait conclu au déclin majeur de l'utilisation de cette classe de médicaments. Avec un taux de réponse de 64%, les résultats de l'étude ont révélé que 12% des répondants n'avaient jamais prescrits d'IMAO, 27% n'en avaient pas délivré depuis au moins 3 ans et que 17% en avaient prescrit entre 1 et 3 ans auparavant. Les 44% restant en auraient prescrits dans les 3 mois ou l'année en cours. La raison principale relayée par les psychiatres pour éviter la prescription d'IMAO était les effets secondaires et les interactions médicamenteuses. La deuxième raison freinant leur utilisation était la préférence pour d'autres alternatives et puis enfin les restrictions alimentaires.

A l'issue de cette étude, 92% des psychiatres ont considéré les IMAO comme utiles pour traiter la dépression atypique et 44% d'entre eux les considèrent comme utiles dans la phobie sociale mais seulement 2-3% des répondants préfèrent ces agents comme traitement de première intention de ces troubles, les ISRS étant largement préférés dans la pratique (Balon, Mufti, & Arfken, 1999).

Paradoxalement, même si l'avis théorique des praticiens est favorable à l'utilisation des IMAO et les considère efficaces, en pratique les croyances imposent leur réalité.

VI. Problématique du marché belge

En Belgique, les cours universitaires enseignés, notamment à l'Université de Gand et à l'Université Catholique de Louvain (UCL), ne portent guère d'attention à l'égard des IMAO (Willaert, Verbeke, Sienaert, & De Fruyt, 2014).

Avec le retrait en juin 2019 de la phénelzine (NARDELZINE[®]), le territoire belge ne compte plus aucun IMAO non-sélectif et irréversible (CBIP). Seul subsiste l'agent sélectif et réversible, le moclobémide.

Bien qu'il soit autorisé en usage clinique pour la dépression en Australie et en Europe, le moclobémide n'est pas approuvé par la FDA en raison d'un manque d'efficacité en comparaison avec les anciens IMAO (Suchting et al., 2021).

D'après les études mises en évidence par Menkes et al., les molécules non-sélectives plus anciennes (=IMAO classiques), telles que le TCP et la PLZ, se distinguent par leur efficacité principalement dans les dépressions atypiques et pharmaco-résistantes. De façon générale, les nouveaux IMAO sélectifs, comme les RIMAs, ont l'avantage d'être mieux tolérés mais en dépit d'une moins grande efficacité, en comparaison aux anciens agents irréversibles (Menkes et al., 2016)

En France, la PLZ est uniquement disponible à l'aide d'une Autorisation d'utilisation temporaire nominative après demande spécifique à l'ANSM. Cette autorisation est délivrée pour un patient bien déterminé sous la responsabilité d'un médecin et pour une durée déterminée préalablement définie.

Il s'agit d'une disposition particulière permettant l'accès à une molécule n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation concerne des molécules n'ayant pas d'alternative thérapeutique.

En Belgique, aucune disposition de ce genre n'est prévue. Le seul moyen d'accéder à un traitement par IMAO classique est le recours à l'importation. Le médecin prescripteur doit alors fournir un formulaire de « Déclaration du médecin » qui, transmis à un pharmacien agréé peut faire la commande d'un produit étranger. Cette délivrance exceptionnelle nécessite des démarches administratives et financières (jusqu'à deux fois et demi le prix standard du

médicament) portant préjudice à la promotion de cette classe médicamenteuse (Van den Eynde, 2021).

A noter que la PLZ reste présente sous forme de produits chimiques pour la réalisation d'une préparation magistrale (15mg PLZ= 25,8mg sulfate de PLZ).

Il existe donc des problèmes de disponibilité et d'accessibilité financière pour les patients belges.

VII. Analyse d'études comparatives entre les inhibiteurs de monoamine oxydase et les autres classes d'antidépresseurs

La rareté des études, surtout récentes, portant sur les IMAO et la faible existence de méta-analyses à leur sujet explique les limitations quant à leur appréciation dans divers troubles et limite leur comparaison face à d'autres traitements. Comme expliqué précédemment, les IMAO ne sont pas largement utilisés dans le monde en raison, notamment, du développement de traitements antidépresseurs plus récents, comparativement mieux tolérés et présentant moins de restrictions d'usage.

En outre, une méta-analyse en réseau publiée dans 'The Lancet' en 2018 par Cipriani et al. a comparé l'efficacité et l'acceptabilité de 21 antidépresseurs dans le traitement aigu du trouble dépressif majeur chez l'adulte (Cipriani et al., 2018).

Bien que cette revue systématique et méta-analyse identifie 28 552 citations incluant 522 essais randomisés contrôlés (RCT) en double aveugle, **aucun IMAO n'est représenté** parmi ces nombreuses médications de la dépression.

En réponse, une revue systématique et méta-analyse en réseau a été réalisée et publiée en **2021** dans le Journal of Affective Disorder. Cette méta-analyse s'appuie sur l'analyse de Cipriani et al. et vise à considérer l'efficacité et l'acceptabilité comparative des IMAO dans le traitement de la dépression (Suchting et al., 2021).

Sur les 380 études de départ, seules 52 furent retenues, les autres ayant été exclues car ne répondant pas aux critères d'inclusion. Ces 52 RCT en double aveugle incluses dans la méta-analyse en réseau correspondent à 111 groupes de traitements comparant 14 antidépresseurs ou placebo. La taille totale de l'échantillon est N= 6462 (5309 molécules actives et 1153 placebos).

Les résultats présents ci-dessous (*figure 9*) démontrent que toutes les molécules ont une probabilité supérieure à 98% de répondre au traitement plus favorablement que le placebo (la fluvoxamine faisant exception).

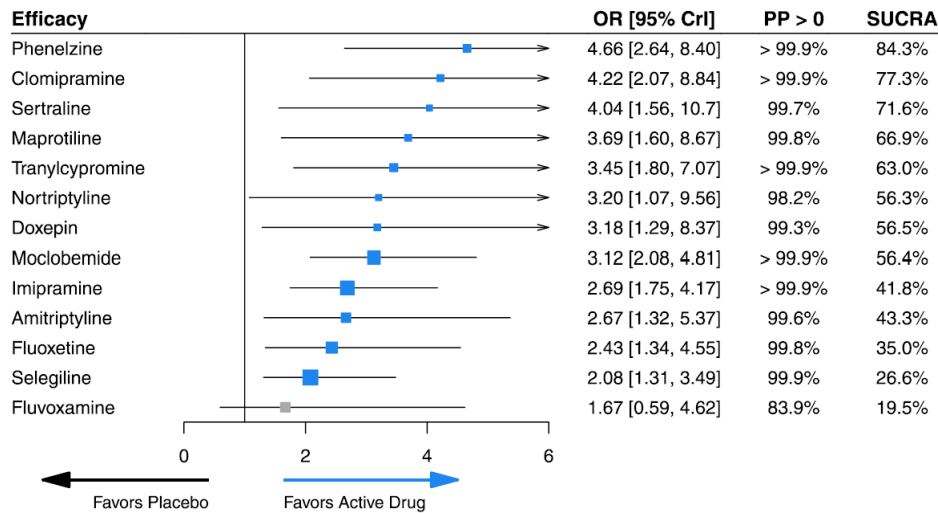


Figure 9 : Forest plot (graphique forestier) pour l'efficacité de divers traitements antidépresseurs (Suchting et al., 2021).

Les quatre inhibiteurs de monoamine oxydase (moclobémide, tranlycypromine, phénelzine et sélégiline) évalués lors de cette étude ont témoigné d'une efficacité comparable aux ATC et aux ISRS chez les patients souffrant de dépression. La phénelzine a d'ailleurs démontré les meilleurs résultats à cet égard.

La grande efficacité de la PLZ témoigne de son action inhibitrice sur le catabolisme des trois neurotransmetteurs impliqués dans les symptômes dépressifs. Elle exerce également une action inhibitrice sur la GABA-transaminase, ce qui explique son efficacité dans le traitement de la dépression anxieuse. Notons que la PLZ s'avère être l'IMAO le plus étudié dans la présentation atypique du trouble dépressif (Suchting et al., 2021).

A. Limite des études comparatives

Le nombre d'études qui évalue les IMAO est faible et c'est particulièrement vrai au cours de ces dernières décennies. Sur base de la méta-analyse de Suchting et al. où la phénelzine est présentée comme la molécule la plus efficace, il est étonnant que les IMAO ne fassent pas partie d'autres analyses récentes comparant les antidépresseurs.

De plus, les études d'efficacité en comparaison à d'autres classes médicamenteuses sont réalisées à des doses trop faibles et pendant une période trop limitée car les délais d'action des IMAO sont plus longs (Fiedorowicz & Swartz, 2004).

Les normes législatives ont évolué or les études sur les IMAO datent souvent du siècle passé (30-40 ans en arrière) ce qui cause une grande source d'hétérogénéité. Finalement, de nombreuses études fournissent des données insuffisantes pour permettre de quantifier l'effet et d'engendrer une synthèse exacte au sein de la méta-analyse (Suchting et al., 2021).

B. Comparaison des inhibiteurs de monoamine oxydase aux antidépresseurs tricycliques

Les anciennes classes médicamenteuses, IMAO et ATC, étaient les figures de proue du traitement de l'EDC. Depuis plus de 70 ans, elles ont démontré une supériorité d'effet en étude contre placebo.

Une étude contrôlée en double aveugle réalisée en 1993 par McGrath et al. compare l'efficacité de la phénelzine face à l'imipramine (un ATC) chez les patients atteints de TRD. Il en ressort que sur 46 patients n'ayant pas répondu à l'ATC, 31 ont répondu à un traitement par l'IMAO. En revanche, seulement 9 patients sur 22 ont répondu à l'ATC suite à un échec thérapeutique par l'IMAO. La PLZ semble être un traitement de choix pour atténuer les symptômes résiduels résultant d'un sous type atypique de la dépression (McGrath et al., 1993).

Une autre étude comparant la PLZ et l'imipramine, permet de soutenir l'efficacité des IMAO dans le traitement de la dépression atypique. Liebowitz et al. ont suivi pendant 6 semaines 119 patients présentant des caractéristiques de dépression atypique et le taux de réponse est significativement supérieur avec la PLZ (71%) face à l'imipramine (50%) et au placebo (28%) (Liebowitz et al., 1988).

Dans une étude comparative contre placebo sur la dépression anxieuse, la PLZ et l'amitriptyline ont donné des résultats similaires, tous deux supérieurs au placebo. La PLZ semble offrir davantage d'effet sur les symptômes anxieux (Paykel, Rowan, Parker, & Bhat, 1982).

Les IMAO sont également indiqués dans le trouble bipolaire, bien que les essais cliniques soient bien moins nombreux que pour le trouble unipolaire.

Une étude contrôlée en double aveugle réalisée par Thase et al. en 1992 a comparé la TCP à l'imipramine dans le trouble dépressif bipolaire anergique². Les patients inclus dans l'étude étaient non-répondants après 4 semaines avec soit 150mg/jour d'imipramine, soit 30mg/jour de TCP. Sur 12 patients non répondant à l'ATC, 9 ont répondu à l'IMAO. A l'inverse, 4 patients

² La dépression anergique se définit par un trouble chronique et souvent marqué par une résistance aux thérapies usuelles (Jeanjean et al., 2019).

sont passés de l'IMAO à l'ATC mais un seul a répondu. L'étude atteste de l'efficacité des IMAO dans la dépression bipolaire anergique et affirme leur usage lors de dépression résistante à un traitement par ATC (Thase, Mallinger, McKnight, & Himmelhoch, 1992).

C. Inhibiteurs de monoamine oxydase versus associations d'antidépresseurs

1. Venlafaxine/mirtazapine: « California Rocket Fuel »

Une étude STAR*D a été réalisée suite à 3 échecs thérapeutiques chez des patients souffrant de TDM pharmaco-résistant. Le traitement de 4^e intention visait à comparer l'efficacité de la tranylcypromine face à l'association de venlafaxine (un IRSNA) et de mirtazapine.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements, en ce qui concerne les taux de rémissions ou les améliorations symptomatiques. Cependant, la TCP a démontré une tolérance inférieure. La facilité d'utilisation et l'absence de restrictions alimentaires suggère que la combinaison venlafaxine/mirtazapine serait préférable pour les patients atteints de dépression hautement pharmaco-résistante (McGrath et al., 2006).

2. Bupropion/inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Après un premier échec thérapeutique lié à un TDM, le passage vers une monothérapie à base de bupropion (inhibiteur de la recapture de la NE et DA) ne semble pas démontrer de différence significative en terme d'efficacité et de tolérance, face à d'autres traitements tels que la sertraline, la venlafaxine (Tran, McGill, & Horton, 2021). L'association à un ISRS devrait en théorie offrir les mêmes options que les IMAO (le triple boost monoaminergique) puisque la combinaison à pour mécanisme l'inhibition de la recapture des trois neurotransmetteurs.

Le bupropion permet d'ailleurs d'atténuer les dysfonctionnements sexuels causés par les ISRS. L'association est bien tolérée et semble efficace pour le traitement du TDM (Zisook, Rush, Haight, Clines, & Rockett, 2006).

En revanche, les données sont insuffisantes en ce qui concerne l'efficacité de l'association dans le traitement du TRD.

Après avoir consulté différents auteurs, aucune étude de comparaison entre l'association bupropion/ISRS et les IMAO n'a pu être recueillie.

VIII. International MAOI Expert Group

Fondé en mars 2018, le « Groupe international d’expert sur les IMAO » rassemble des chercheurs, des universitaires ainsi que des cliniciens ayant un véritable attrait pour les inhibiteurs de monoamine oxydase.

Décrits par plus de 50 ans de recherche, les IMAO classiques sont un atout indéniable dans la résolution de troubles dépressifs biologiques. Ils ont permis d’obtenir une rémission complète lorsque d’autres traitements, combinaisons de traitements ou thérapies de potentialisation ont échoué.

L’objectif de cet organisme est de remettre en lumière la place des IMAO par différentes actions visant à stimuler la recherche, favoriser l’information et l’éducation, à promouvoir une utilisation clinique et assurer un accès continu aux traitements dans le monde entier (P. K. Gillman, Feinberg, & Fochtmann, 2020).

Tel que repris dans son article « On the limited availability of classic MAOIs in Belgium : the « call for action » extended », Vincent Van den Eynde conclut :

« Un effort concerté est nécessaire pour apporter un changement indispensable à la disponibilité et à la tarification des IMAO classiques à l’échelle mondiale : une classe ancienne, mais pas dépassée, de médicaments qui sauvent des vies. » (Van den Eynde, 2021)

IX. Discussion

En se basant sur les nombreux résultats récoltés lors de la réalisation de ce mémoire, les plus grandes classes d’antidépresseurs, ont été étudiées sous 3 angles différents. L’angle du patient, du prescripteur et de la firme pharmaceutique (voir annexe 7).

Concernant **l’angle du patient**, il s’agit de l’efficacité, de l’acceptabilité et du coût journalier du traitement.

Le **praticien**, influencé par de possibles fausses croyances en lien avec le médicament, va prescrire celui-ci en fonction de la nouveauté, de sa visibilité, sa disponibilité et du risque pris en l’administrant.

Concernant la **firme pharmaceutique**, l’argent étant le nerf de la guerre, celle-ci va favoriser la commercialisation de produits plus récents et plus rentables.

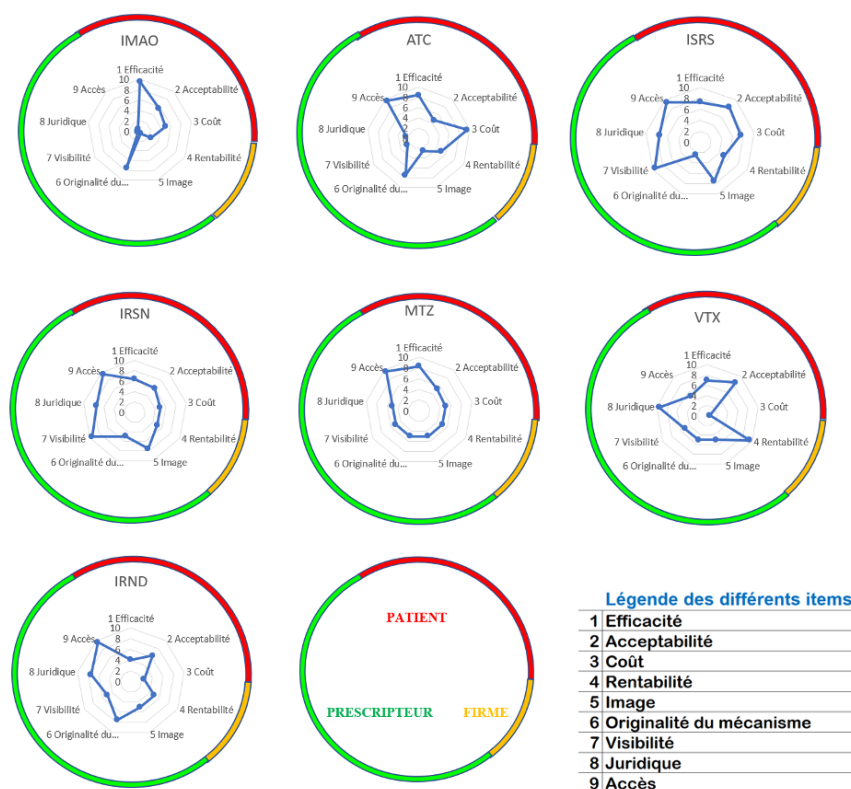


Figure 10 : Radars comparatifs des antidépresseurs réalisés sur base des sources consultées et reprises dans la bibliographie (et principalement avec la méta-analyse de Suchting et al.).

Le moins bon résultat = 0 ; le meilleur = 10.

IMAO= inhibiteur de monoamine oxydase, ATC= antidépresseur tricyclique, ISRS= inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, IRSNA= inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, MTZ= mirtazapine, VTX= vortioxétine, IRND= inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Les valeurs utilisées dans ces schémas (*figure 10*) sont évidemment **hautement subjectives** mais nous permettent, en toute humilité, d’approcher les points forts et les points faibles de chaque classe d’antidépresseur.

En tant que professionnel de la santé, l’efficacité et l’acceptabilité de la médication prennent le dessus sur la subjectivité du praticien et les enjeux des firmes pharmaceutiques. Si nous prenons la moyenne de l’acceptabilité et de l’efficacité, sur base de ces schémas très réducteurs, nous constatons que les IMAO sont en 3^e position, derrière les ISRS et la vortioxétine. Par contre, les résultats concernant la prescription par les praticiens et l’investissement des firmes dans le médicament sont les plus bas pour les IMAO.

Conclusion

Ces derniers propos articulés avec les résultats relevés dans la littérature nous permettent d'avancer que les IMAO sont des **antidépresseurs efficaces**. Ce sont surtout les **habitudes de prescription** et la **politique des firmes** qui influencent négativement leur utilisation actuelle.

Les inhibiteurs de monoamine oxydase ont une place de choix dans le traitement de différents types de dépressions.

Or, dans la revue de la littérature, ils sont considérés comme médicaments de 3^e ou de 4^e intention dans le traitement de la dépression résistante, qui est pourtant leur indication première.

Le trouble dépressif pharmaco-résistant est un fléau majeur du XXI^e siècle ! Près d'un tiers des 280 millions de patients présentant un trouble dépressif nécessitent plusieurs traitements afin d'obtenir une rémission. Il semble donc essentiel de bénéficier du plus large arsenal thérapeutique pour maximiser le taux de réponses.

Si les IMAO sont reconnus efficaces dans la dépression atypique, ils n'apparaissent pas dans les algorithmes récents du traitement du trouble dépressif majeur. Ajoutons qu'ils continuent à jouer un rôle dans la phobie sociale.

Il y a ainsi un hiatus entre leur **véritable efficacité** et la **place qui leur est donnée** dans le traitement des troubles dépressifs.

Quels sont, dès lors, les obstacles à leur utilisation ?

Pour le patient, le régime pauvre en tyramine et les effets secondaires peuvent être un frein à sa prise.

Pour le praticien, les IMAO sont perçus comme une classe de médicaments plus **à risque** que les autres classes. Or, nous savons combien la société évolue vers de plus en plus de **procès** contre le monde médical. Les **informations** dont il dispose actuellement sont souvent **insuffisantes**, voire manquent d'objectivité. De plus, ces médicaments **ne sont plus** « à la mode » et sont d'un accès difficile.

Pour les firmes pharmaceutiques, cette classe de médicament est vraisemblablement perçue comme **non rentable**.

Face à ces obstacles, quelles solutions possibles sont à envisager ?

Pour le patient, il est important de **relativiser les contraintes induites** par ces médications, les aliments actuels sont moins riches en tyramine. Les toxidromes engendrés par cette classe de médicaments peuvent être évités en respectant les mesures de sécurité.

Pour le praticien, une information claire, juste et complète devrait leur être donnée. Il serait également utile, avec la collaboration des firmes, que ces traitements puissent bénéficier de l'information de délégués pharmaceutiques qui augmenterait leur visibilité.

Les IMAO de par leur action sur les 3 neurotransmetteurs sont à la fois, une médication **originale et efficace**, aspects qui ne sont pas suffisamment mis en avant.

Outre le moclobémide, il n'y a plus de représentant de cette classe en Belgique. **Rendre ces médicaments accessibles** et à coût acceptable est évidemment nécessaire.

Enfin, allant dans le sens de nos propos, il existe un **groupe de praticiens** qui défendent ardemment l'intérêt des IMAO et qui ont récemment sorti un guide et des recommandations **favorisant l'usage de cette classe d'antidépresseur**.

C'est donc par un **manque de connaissance, une fausse appréciation et un manque de support**, que les IMAO sont passés de traitement miraculeux au siècle passé à traitement dont l'usage est presque inexistant dans la dépression en 2022.

Repositionner à un niveau supérieur la place des IMAO dans le traitement du trouble dépressif caractérisé et pharmaco-résistant s'avère actuellement rationnel.

Méthodologie

J'ai entamé une approche globale des thématiques relatives à mon sujet à l'aide de divers ouvrages ; « Pharmacotherapy for Depression and Treatment-Resistant Depression » de George I. Papakostas, « Monoamine oxydase inhibitors : Clinical pharmacology, benefits and potential health risks » de Sushil K.Sharma, « Mini DSM-5 : critères diagnostiques » de l'American Psychiatric Association et surtout « Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques » de Stephen M.Stahl.

J'ai effectué mes recherches sur base de plusieurs articles issus de diverses bases de données et sites internet ; PubMed, Elsevier, BMC psychiatry, Psychiatrist, CBIP.be, FDA.gov, OMS, Sciansano, Psychotropical, Psychscenhub, British Journal of Psychiatry, Canadian Journal of Psychiatry, Cambridge University Press, APA PsycNet et cætera.

La majorité des études et informations proviennent de l'outil de recherche scientifique PubMed.gov (du National Center for Biotechnology Information).

A l'aide de la base de donnée MeSH (Medical Subject Headings), j'ai ajusté mes recherches avec des mots clefs tels que : 'monoamine oxydase', 'monoamine oxydase inhibitors', 'maoi', 'treatment resistant depression', 'antidepressants'.

Bon nombre d'études ont été réalisées au siècle passé et peu de mises à jour sont présentes quant aux données évaluées.

Cependant, la thématique de la dépression pharmaco-résistante semble, maintenant plus que jamais, d'actualité et nombreux sont les auteurs qui éclairent le paysage actuel avec de nouveaux articles et des réévaluations d'anciens écrits relatifs aux IMAO.

Une méta-analyse de 2021 incluant les IMAO est d'ailleurs disponible et permet d'obtenir des informations de hautes valeurs scientifiques.

Le programme EndNoteX9 est utilisé afin de référencer correctement les sources.

Bibliographie

- Alan F. Schatzberg, C. D. (2018). *Traité de psychopharmacologie clinique* (E. Masson Ed.): Elsevier.
- Alan J. Gelenberg, M. D., Chair, Marlene P. Freeman, M. D., John C. Markowitz, M. D., Jerrold F. Rosenbaum, M. D., Michael E. Thase, M. D., Madhukar H. Trivedi, M. D., & Richard S. Van Rhoads, M. D., Consultant. (2010). *PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*. American Psychological Association Retrieved from https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
- American Psychiatric Association. (2016). *Mini DSM-5*
- Critères diagnostiques* (E. Masson Ed.): Elsevier Masson SAS.
- Amrein, R., Hetzel, W., Stabl, M., & Schmid-Burgk, W. (1992). RIMA: a safe concept in the treatment of depression with moclobemide. *Can J Psychiatry*, 37 Suppl 1, 7-11.
- ANSM. (2018). Traitement de la dépression (unipolaire). Elsevier. Retrieved from https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0019/1013842/47-ch38-665-692-9782294750779.pdf
- Asnis, G. M., & Henderson, M. A. (2014). EMSAM (deprenyl patch): how a promising antidepressant was underutilized. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 1911-1923. doi:10.2147/ndt.S59107
- Balon, R., Mufti, R., & Arfken, C. L. (1999). A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. *Psychiatr Serv*, 50(7), 945-947. doi:10.1176/ps.50.7.945
- Bayigana K., T. J. (2002). La dépression, état des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de Santé en Belgique. *IPH/EPI Reports Nr.2002-011*.
- Benazzi, F. (2006). Various forms of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(2), 151-161. doi:10.31887/DCNS.2006.8.2/fbenazzi
- Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A., Genty, J. B., Destouches, S., Lancrenon, S., . . . Haffen, E. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC psychiatry*, 19(1), 262-262. doi:10.1186/s12888-019-2237-x
- Bogowicz, P., Curtis, H. J., Walker, A. J., Cowen, P., Geddes, J., & Goldacre, B. (2021). Trends and variation in antidepressant prescribing in English primary care: a retrospective longitudinal study. *BJGP Open*, 5(4). doi:10.3399/bjgp.2021.0020
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72(1), 3-12. doi:10.1111/pcn.12604
- CBIP. Antidépresseurs. Retrieved from <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=Antid%C3%A9presseurs%7Cantid%C3%A9presseurs%7Cantid%C3%A9presseur&frag=7997>.
<https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=Antid%C3%A9presseurs%7Cantid%C3%A9presseurs%7Cantid%C3%A9presseur&frag=7997>, consulté le 20 mars 2022.
- CBIP. (2018). Dépression chez l'adulte: Recommandation de bonne pratique et une méta-analyse. Retrieved from <https://www.cbip.be/fr/articles/2935?folia=2933>
- Chamberlain, S. R., Metastasio, A., Stokes, P. R. A., & Baldwin, D. S. (2020). Use of monoamine oxidase inhibitors in psychiatric practice. *Royal college of psychiatrists*.
- Charpeaud, T., Genty, J. B., Destouches, S., Yroni, A., Lancrenon, S., Alaïli, N., . . . Aouizerate, B. (2017). Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale*, 43(4, Supplément), S1-S24. doi:[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(17\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(17)30155-0)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., . . . Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357-1366. doi:10.1016/s0140-6736(17)32802-7
- Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., . . . Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 459-525. doi:10.1177/0269881115581093

- Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*, *134*(1-3), 483-487. doi:10.1016/j.jad.2011.05.057
- Cowen, P. J. (2005). New drugs, old problems: Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, *11*(1), 19-27. doi:10.1192/apt.11.1.19
- Culpepper, L. (2013). Reducing the Burden of Difficult-to-Treat Major Depressive Disorder: Revisiting Monoamine Oxidase Inhibitor Therapy. *The primary care companion for CNS disorders*, *15*(5). doi:10.4088/PCC.13r01515
- David A.Flockhart, M., PhD. (2012). Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors: An Update. *J Clin Psychiatry* 2012; *73*: 17-24. Retrieved from <https://www.psychiatrist.com/pcc/effects/weight/dietary-restrictions-drug-interactions-monoamine-oxidase/>, consulté le 8 mai 2022.
- Dold, M., Kautzky, A., Bartova, L., Rabl, U., Souery, D., Mendlewicz, J., . . . Kasper, S. (2016). Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – A pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(12), 1960-1971. doi:https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.10.005
- Dunkley, E. J. C., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H., & Whyte, I. M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM: An International Journal of Medicine*, *96*(9), 635-642. doi:10.1093/qjmed/hcg109
- E.Thase, M. (2012). The Role of Monomaine Oxidase Inhibitors in Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2012; *73*: 10-16. Retrieved from <https://www.psychiatrist.com/pcc/depression/role-monoamine-oxidase-inhibitors-depression-treatment-2/>, consulté le 8 mai 2022.
- Egeland, M., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*, *16*(4), 189-200. doi:10.1038/nrn3855
- FDA. (2019). FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>, consulté le 27 mars 2022.
- Fiedorowicz, J. G., & Swartz, K. L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of psychiatric practice*, *10*(4), 239-248. doi:10.1097/00131746-200407000-00005
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., . . . Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(9), 851-855. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
- Fuller, R. W., & Snood, H. D. (1975). Inhibition of serotonin uptake and the toxic interaction between meperidine and monoamine oxidase inhibitors. *Toxicol Appl Pharmacol*, *32*(1), 129-134. doi:10.1016/0041-008x(75)90203-3
- Gardner, D. M., Shulman, K. I., Walker, S. E., & Taylor, S. A. (1996). The making of a user friendly MAOI diet. *The Journal of clinical psychiatry*, *57*(3), 99-104. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/8617704>
- Gaweska, H., & Fitzpatrick, P. F. (2011). Structures and Mechanism of the Monoamine Oxidase Family. *Biomolecular concepts*, *2*(5), 365-377. doi:10.1515/BMC.2011.030
- Gaynes, B. N. (2009). Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *The Journal of clinical psychiatry*, *70* Suppl 6, 10-15. doi:10.4088/JCP.8133su1c.02
- Gillman, P. K. (2005). Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*, *95*(4), 434-441. doi:10.1093/bja/aei210
- Gillman, P. K. (2006). A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry*, *59*(11), 1046-1051. doi:10.1016/j.biopsych.2005.11.016

- Gillman, P. K. (2018). A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *Journal of Neural Transmission*, 125(11), 1707-1717. doi:10.1007/s00702-018-1932-y
- Gillman, P. K., Feinberg, S. S., & Fochtmann, L. J. (2020). Revitalizing monoamine oxidase inhibitors: a call for action. *CNS Spectr*, 25(4), 452-454. doi:10.1017/s1092852919001196, consulté le 8 janvier 2022.
- Goerge I.Papakostas, M. F. (2010). *Pharmacotherapy for Depression and Treatment-Resistant Depression*. Singapor: World Scientific
- Grady, M. M., & Stahl, S. M. (2012). Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers. *CNS Spectrums*, 17(1), 2-10. doi:10.1017/S109285291200003X
- Grossman, E., & Messerli, F. H. (2012). Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*, 125(1), 14-22. doi:10.1016/j.amjmed.2011.05.024
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23(1), 56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Harvard Medical School. (2019). What causes depression? Onset of depression more complex than a brain chemical imbalance. *harvard Health Publishing.*, consulté le 9 janvier 2022.
- Jeanjean, L. C., Mainberger, O., de Billy, C., Obrecht, A., Landré, L., Weibel, S., . . . Foucher, J. R. (2019). Dépression anergique : différence entre phénotypes bipolaire et synucléinopathique ? *French Journal of Psychiatry*, 1, S109. doi:https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.335
- Kasperczyk, C. (2022). *Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands*.
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., Jr., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 22(4), 527-536. doi:10.1038/mp.2016.120
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., . . . Group, C. D. W. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 540-560. doi:10.1177/0706743716659417
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- Liebowitz, M. R., Quitkin, F. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Harrison, W. M., Markowitz, J. S., . . . Klein, D. F. (1988). Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 45(2), 129-137. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800260037004
- Linden, C. H., Rumack, B. H., & Strehlke, C. (1984). Monoamine oxidase inhibitor overdose. *Ann Emerg Med*, 13(12), 1137-1144. doi:10.1016/s0196-0644(84)80339-x
- Loomer, H. P., Saunders, J. C., & Kline, N. S. (1957). A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatric Research Reports*, 8, 129-141.
- Ludwig, V. M., Sauer, C., Young, A. H., Rucker, J., Bauer, M., Findeis, H., & Ritter, P. (2021). Cardiovascular Effects of Combining Subcutaneous or Intravenous Esketamine and the MAO Inhibitor Tranylcypromine for the Treatment of Depression: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*, 35(8), 881-892. doi:10.1007/s40263-021-00837-6
- M.Stahl, S. (2015). *Psychopharmacologie essentielle*
- Bases neuroscientifiques et applications pratiques* (Lavoisier Médecine Sciences ed. Vol. 4e edition). Paris: Lavoisier.
- Marie, C., Pedard, M., Quirié, A., Tessier, A., Garnier, P., Totson, P., & Demougeot, C. (2018). Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? *J Cereb Blood Flow Metab*, 38(6), 935-949. doi:10.1177/0271678x18766772
- McGrath, P. J., Stewart, J. W., Fava, M., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., . . . Rush, A. J. (2006). Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163(9), 1531-1541; quiz 1666. doi:10.1176/ajp.2006.163.9.1531

- McGrath, P. J., Stewart, J. W., Nunes, E. V., Ocepek-Welikson, K., Rabkin, J. G., Quitkin, F. M., & Klein, D. F. (1993). A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry*, *150*(1), 118-123. doi:10.1176/ajp.150.1.118
- McNally, L., Bhagwagar, Z., & Hannestad, J. (2008). Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr*, *13*(6), 501-510. doi:10.1017/s1092852900016734
- Menkes, D., Bosanac, P., & Castle, D. (2016). MAOIs - does the evidence warrant their resurrection? *Australas Psychiatry*, *24*(4), 371-373. doi:10.1177/1039856216634824
- Menkes, D., Bosanac, P., & Castle, D. (2016). MAOIs – does the evidence warrant their resurrection? *Australasian Psychiatry*, *24*(4), 371-373. doi:10.1177/1039856216634824
- Meyer, J. M. (2017). A concise guide to monoamine oxidase inhibitors. *no. 12*.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, *134*, 382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
- Niederhoffer, N., Etienne-Selloum, N., & Faure, S. (2016). Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*, *55*(561, Supplement), 1-10. doi:https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.018
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *69 Suppl E1*, 4-7.
- Open Prescribing. (2017-2021). Monoamine-oxidase inhibitors (maois). Retrieved from <https://openprescribing.net/bnf/040302/>. Available from EBM DataLab, Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford <https://openprescribing.net/bnf/040302/>, consulté le 6 mars 2022.
- Paykel, E. S., Rowan, P. R., Parker, R. R., & Bhat, A. V. (1982). Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression. *Arch Gen Psychiatry*, *39*(9), 1041-1049. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290090035008
- Pigott, H. E. (2015). The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry*, *60*(1), 9-13. doi:10.1177/070674371506000104
- Pitchot, W., Scantamburlo, G., & Ansseau, M. (2011). Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression? *Revue médicale de Lih*.
- Pitchot W., S. G., Pinto E., Ansseau M. (2010). Guérir la dépression: une question d'objectif et de détermination. *Rev Med Liège*, 370-380.
- Rapaport, M. H. (2007). Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *The Journal of clinical psychiatry*, *68 Suppl 8*, 42-46.
- Rege, S. (2021, December 27, 2021). Monoamine oxidase inhibitors (MAOI) - Mechanism of Action / Psychopharmacology / Clinical Application. Retrieved from <https://psychscenehub.com/psychinsights/maoi-psychopharmacology/>, consulté le 7 mai 2022.
- Riederer, P., & Laux, G. (2011). MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurol*, *20*(1), 1-17. doi:10.5607/en.2011.20.1.1
- Robitzek, E. H., Selikoff, I. J., & Ornstein, G. G. (1952). Chemotherapy of human tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid; preliminary report of representative cases. *Q Bull Sea View Hosp*, *13*(1), 27-51.
- Rodriguez, M. A., Kumar, S. K., & De Caro, M. (2010). Hypertensive crisis. *Cardiol Rev*, *18*(2), 102-107. doi:10.1097/CRD.0b013e3181c307b7
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., . . . Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
- Sandler, M. (1990). Monoamine Oxidase Inhibitors in Depression: History and Mythology. *Journal of Psychopharmacology*, *4*(3), 136-139. doi:10.1177/026988119000400307
- Saraghi, M., Golden, L. R., & Hersh, E. V. (2017). Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy-Part I. *Anesthesia progress*, *64*(4), 253-261. doi:10.2344/anpr-64-04-14
- Sathyanarayana Rao, T., & Yeragani, V. (2009). Hypertensive crisis and cheese. *Indian Journal of Psychiatry*, *51*(1), 65-66. doi:10.4103/0019-5545.44910

- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am*, 35(1), 51-71. doi:10.1016/j.psc.2011.12.001
- Sciensano. (2020). *Plus d'une personne sur 10 en Belgique souffre d'un trouble mental*. Retrieved from <https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/plus-d1-personne-sur-10-en-belgique-souffre-dun-trouble-mental>, consulté le 8 janvier 2022.
- Sharma, S. K. (2016). *Monoamine oxidase inhibitors : Clinical pharmacology, benefits and potential health risks*. New York: Nova Science Publishers.
- Shulman, K. I., Herrmann, N., & Walker, S. E. (2013). Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*, 27(10), 789-797. doi:10.1007/s40263-013-0097-3
- Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, D. A., & Teale, C. (1986). Grade Scores of the Montgomery—Åsberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *British Journal of Psychiatry*, 148(5), 599-601. doi:10.1192/bjp.148.5.599
- Stahl, S. M., & Felker, A. (2008). Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr*, 13(10), 855-870. doi:10.1017/s1092852900016965
- Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*, 148(6), 705-713. doi:10.1176/ajp.148.6.705
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 73(2), 114-126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
- Sub Laban, T., & Saadabadi, A. (2021). Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Sub Laban, T., & Saadabadi, A. (2022). Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Suchting, R., Tirumalajaru, V., Gareeb, R., Bockmann, T., de Dios, C., Aickareth, J., . . . Selvaraj, S. (2021). Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*, 282, 1153-1160. doi:10.1016/j.jad.2021.01.021
- Tanabe, A., & Nomura, S. (2007). [Pathophysiology of depression]. *Nihon Rinsho*, 65(9), 1585-1590.
- Thase, M. E. (2012). The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *The Journal of clinical psychiatry*, 73 Suppl 1, 10-16. doi:10.4088/JCP.11096su1c.02
- Thase, M. E., Mallinger, A. G., McKnight, D., & Himmelhoch, J. M. (1992). Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 149(2), 195-198. doi:10.1176/ajp.149.2.195
- Thomas, S. J., Shin, M., McInnis, M. G., & Bostwick, J. R. (2015). Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*, 35(4), 433-449. doi:10.1002/phar.1576
- Tran, K., McGill, S. C., & Horton, J. (2021). CADTH Health Technology Review. In *Bupropion for Treatment-Resistant Depression*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Transdermal selegiline (Emsam). (2006). *Med Lett Drugs Ther*, 48(1235), 41-42.
- Trivedi, M. H., Corey-Lisle, P. K., Guo, Z., Lennox, R. D., Pikalov, A., & Kim, E. (2009). Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol*, 24(3), 133-138. doi:10.1097/YIC.0b013e3283277614
- Van den Eynde, V. (2021). On the limited availability of classic MAOIs in Belgium: the "call for action" extended. *CNS Spectr*, 26(4), 312-313. doi:10.1017/s109285291900186x
- Van den Eynde, V., Gillman, P. K., & Blackwell, B. B. (2022). The Prescriber's Guide to the MAOI Diet-Thinking Through Tyramine Troubles. *Psychopharmacol Bull*, 52(2), 73-116.
- Voxvrie, G. V. R. d. (1992). Monoamine Oxidase Inhibitors in Historical Perspective.
- Willaert, L., Verbeke, P., Sienaert, P., & De Fruyt, J. (2014). [Irreversible monoamine oxidase inhibitors (IMAOI) to treat depressive disorders - limited use at present in Flanders]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 56(10), 651-659. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/25327346>

- World Health Organization. (1994). *CIM-10/ ICD-10 : Classification internationale des maladies* (Masson Ed. Masson ed. Vol. Dixième révision).
- World Health Organization. (2021). Depression, consulté le 8 janvier 2022.
- Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *NeuroToxicology*, 25(1-2), 215-221. doi:10.1016/s0161-813x(03)00097-4
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., . . . Liu, H. (2020). The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*, 14, 82. doi:10.3389/fncel.2020.00082
- Zeller, E. A., Barsky, J., Fouts, J. R., Kirchheimer, W. F., & Van Orden, L. S. (1952). Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia*, 8(9), 349-350. doi:10.1007/BF02174413
- Zisook, S., Rush, A. J., Haight, B. R., Clines, D. C., & Rockett, C. B. (2006). Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 59(3), 203-210. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.027

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2016).

« Selon le DSM-5, il y a neuf symptômes qui constituent les critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé. On parle d'épisode dépressif caractérisé :

A) Si au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; et que au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne ou observée par les autres
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours
9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B) Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C) L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

D) La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.»

Annexe 2 : Échelle de la dépression MADRS (Montgomery & Asberg, 1979).

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979

Traduction française : T. LEMPERIERE



NOM: _____
PRENOM: _____
SEXE: AGE: DATE:
EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.
Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.
Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficultés de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux

circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de pêché, de remords ou de ruine.

- 0 Pas de pensée pessimiste.
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- 1
- 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- 3
- 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- 5
- 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Annexe 3 : Stratégies de traitements contre la dépression d'après l'AFPBN (Charpeaud et al., 2017).

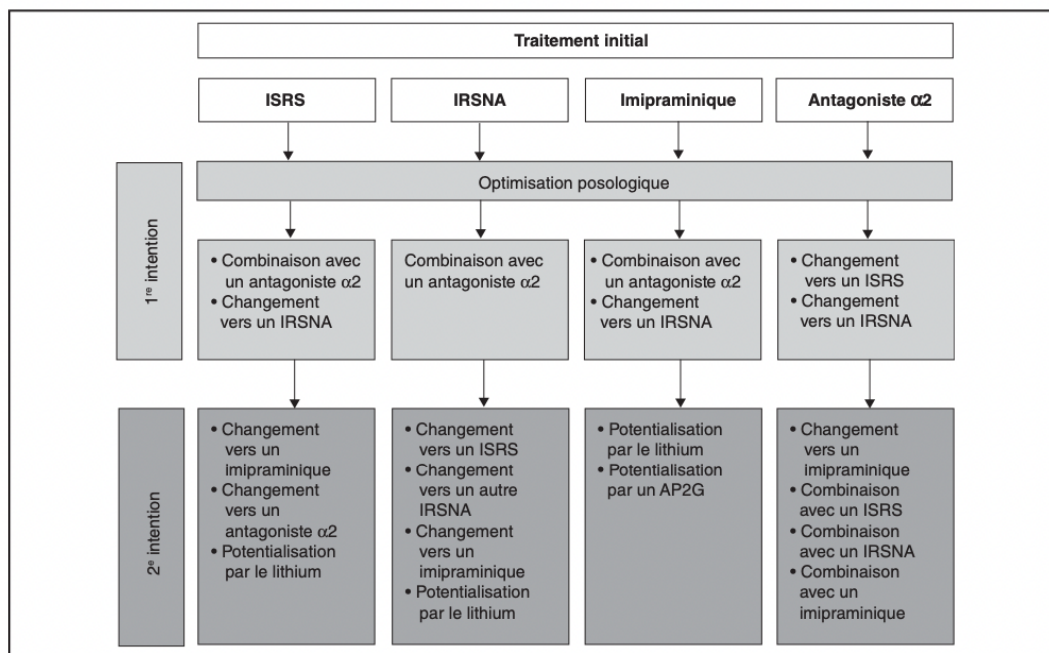


Figure 10. Stratégies de 2^e ligne en cas de réponse partielle au traitement initial.

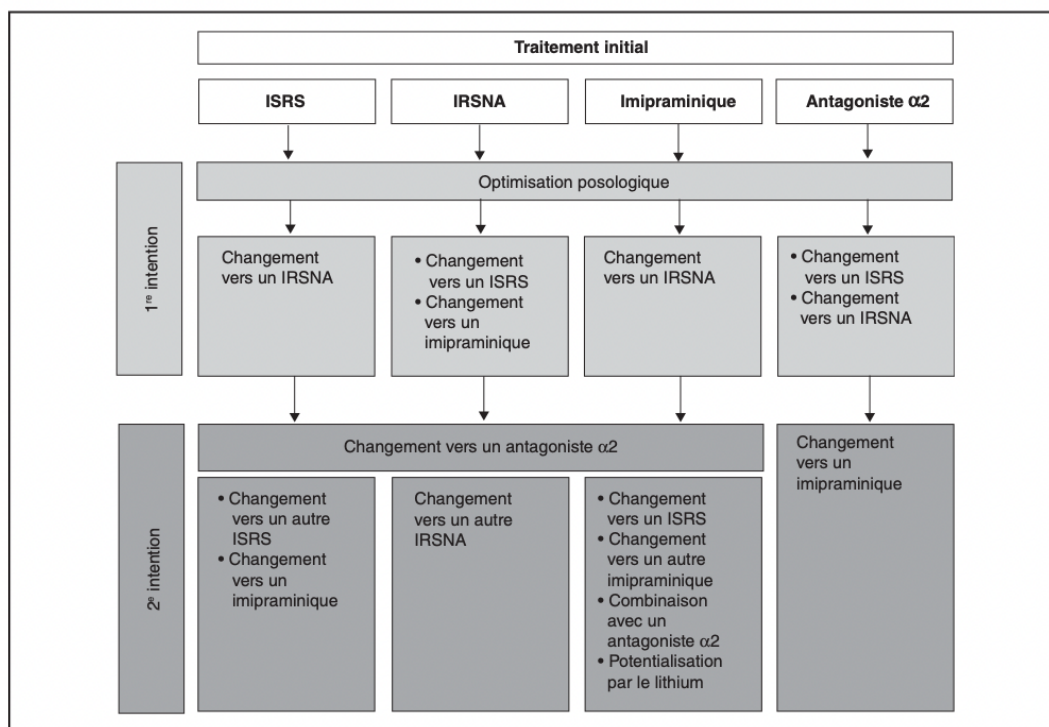


Figure 11. Stratégies de 2^e ligne en cas d'absence de réponse au traitement initial.

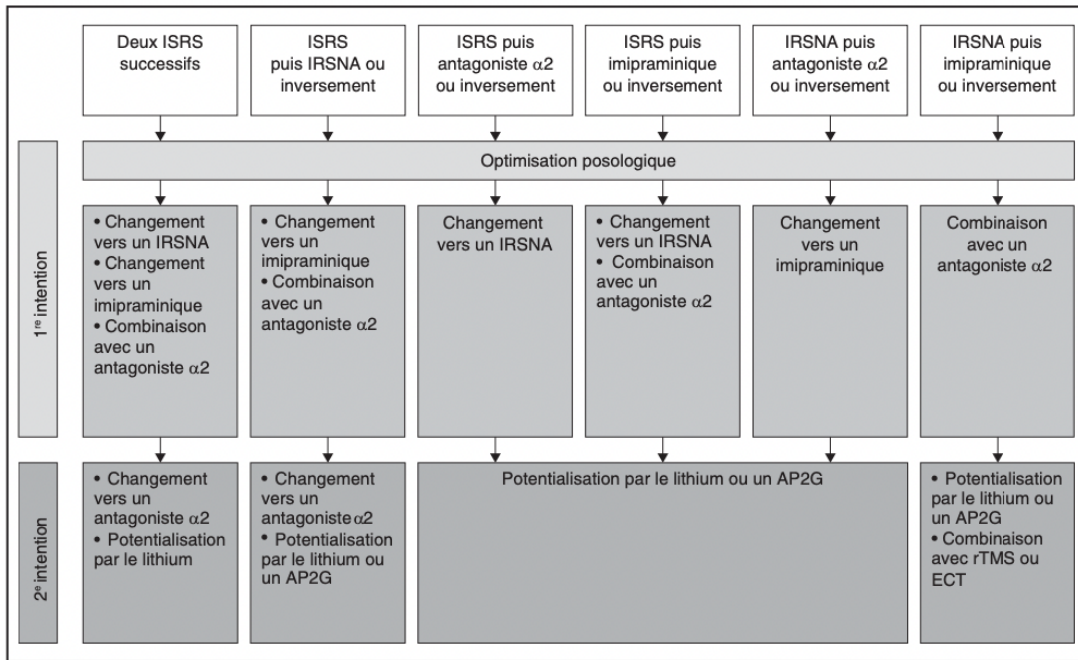


Figure 12. Stratégies de 3^e ligne en cas de réponse partielle au traitement de 2^e ligne.

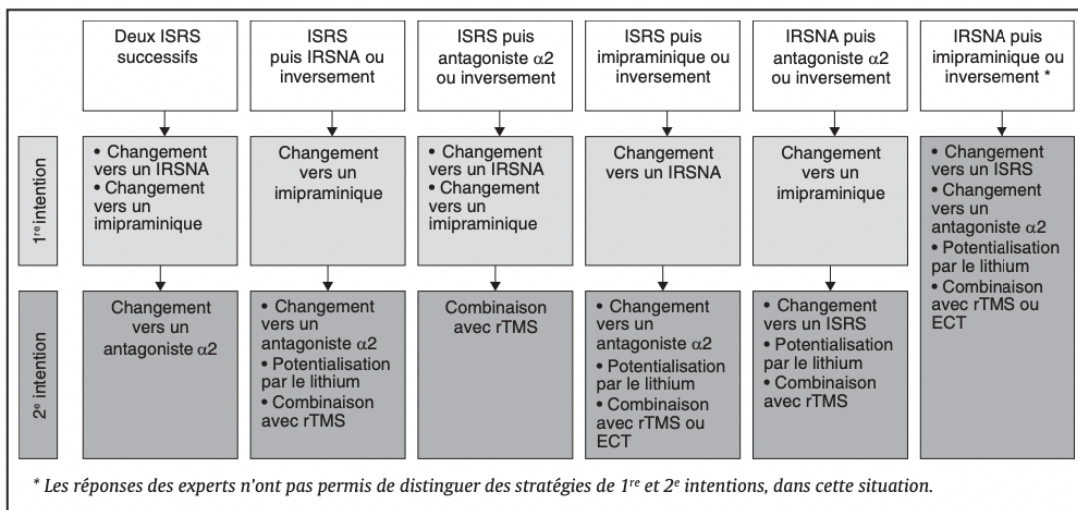


Figure 13. Stratégies de 3^e ligne en cas d'absence de réponse au traitement de 2^e ligne.

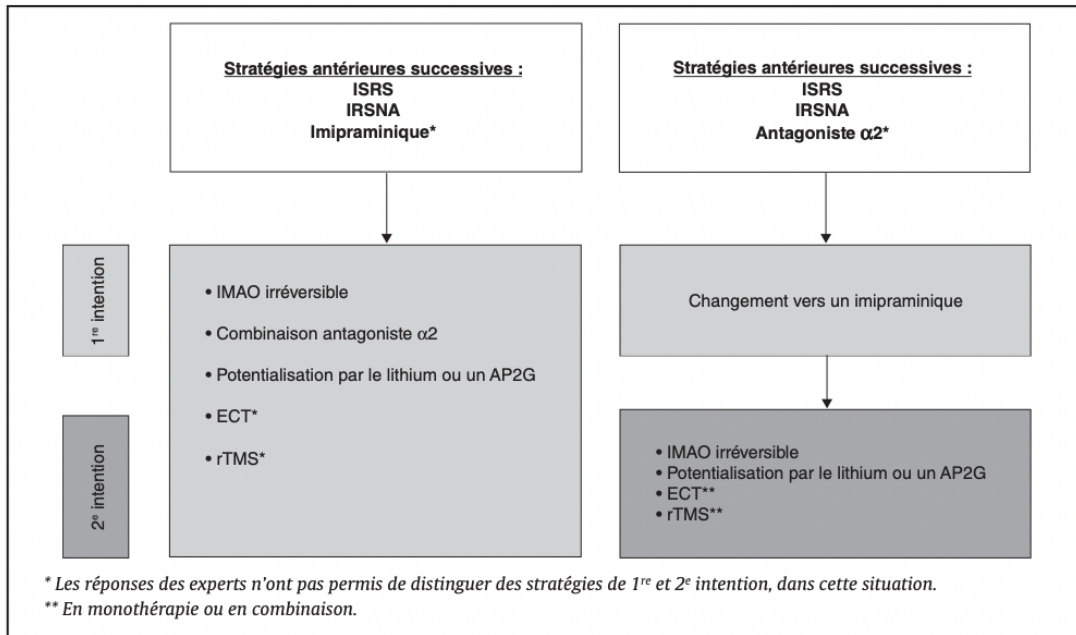


Figure 14. Stratégies de 4^e ligne proposées par les experts.

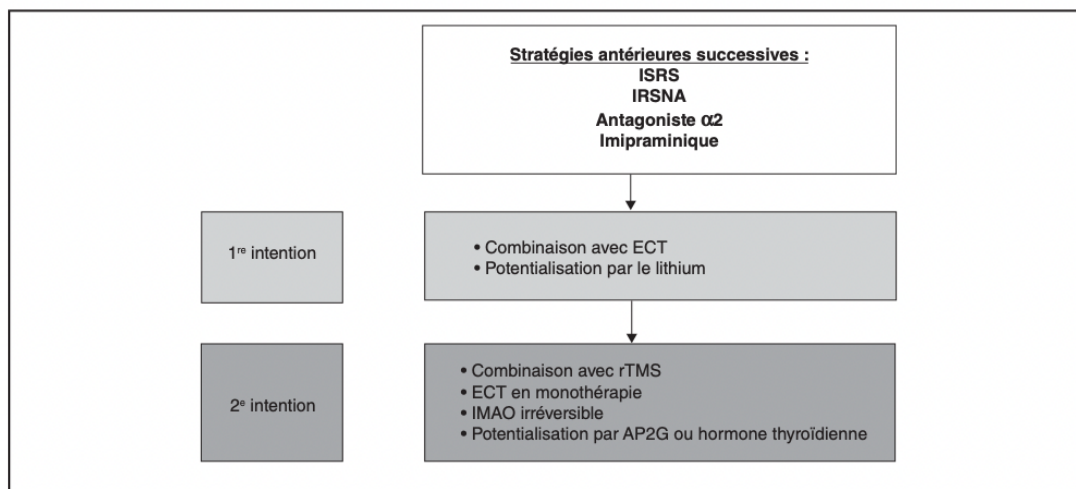


Figure 15. Stratégies de 5^e ligne recommandées par les experts.

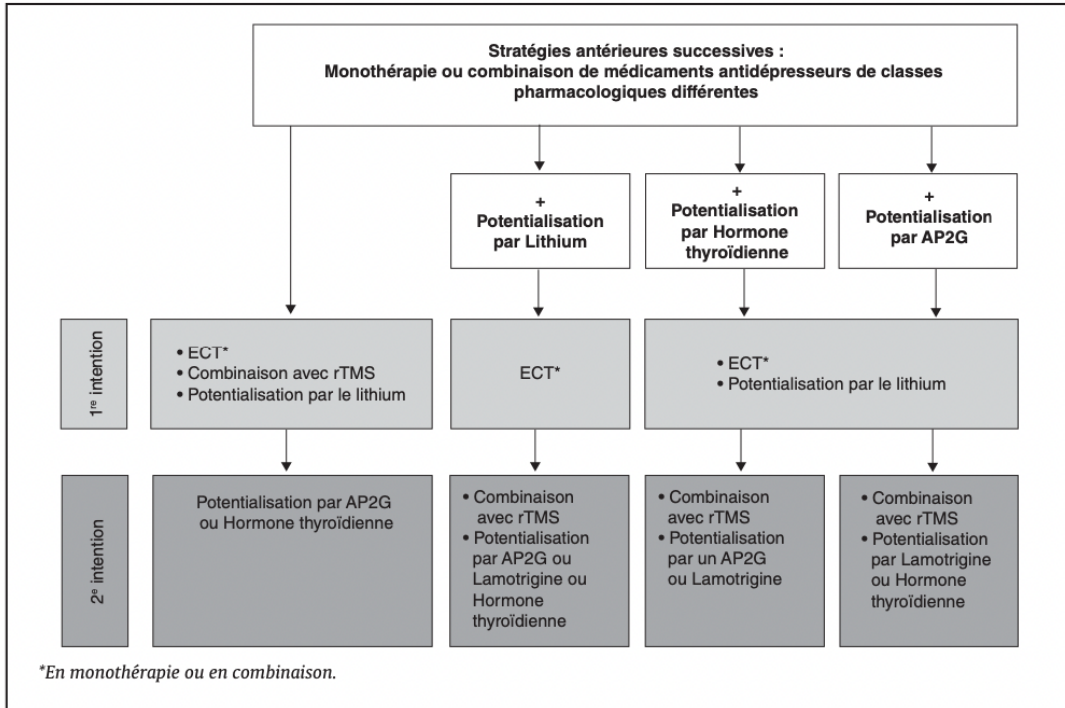
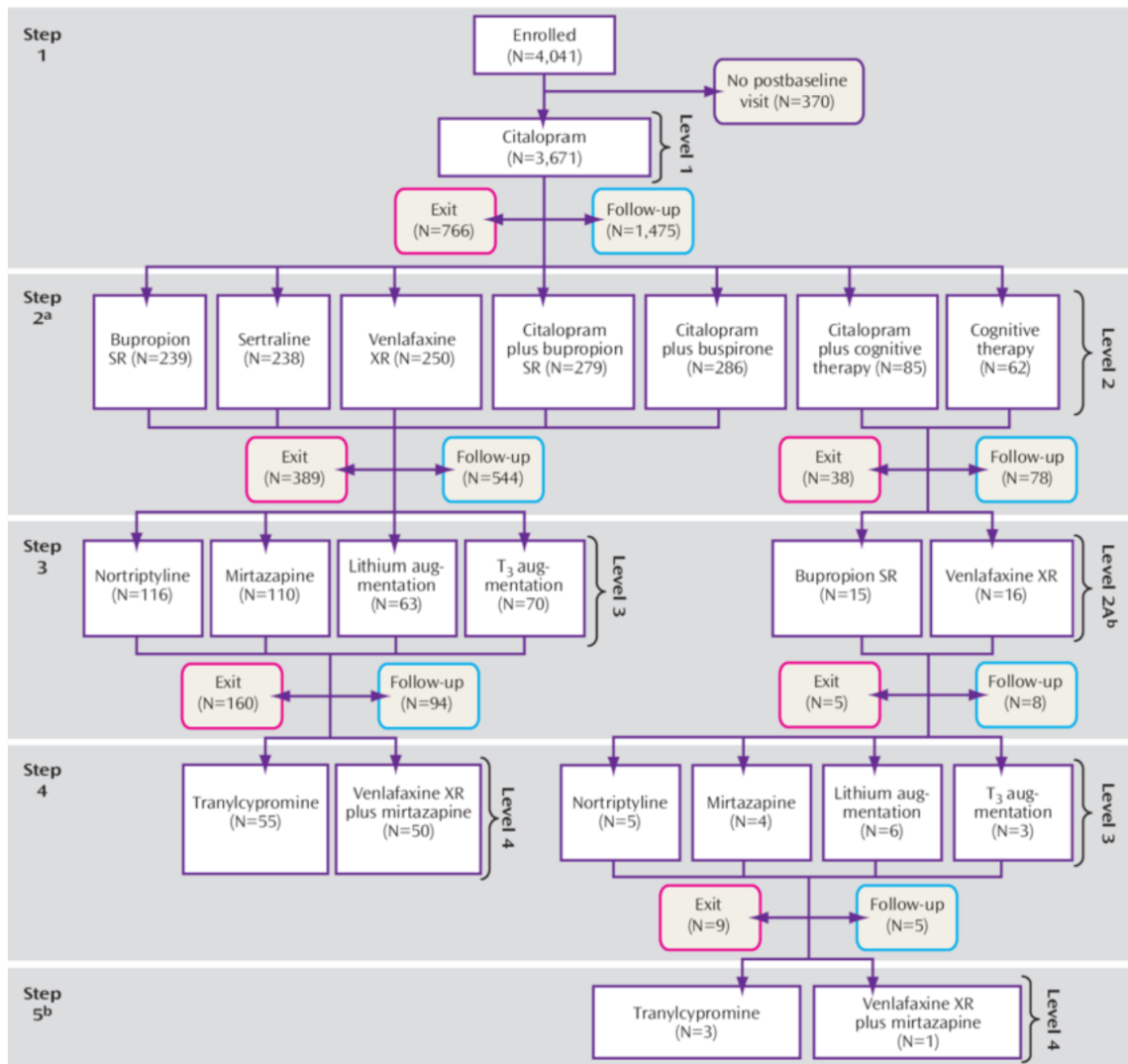


Figure 16. Stratégies recommandées à partir de la 6^e ligne de traitement.

Annexe 4 : Algorithmme STAR*D : Alternatives de traitement séquentiel pour soulager la dépression (Rush et al., 2006).



Overall STAR*D Participant Flow

Annexe 5 : Produits à éviter ou à autoriser selon leur quantité en tyramine (David A.Flockhart, 2012).

Table 1. Foods to Avoid and Selected Foods Allowed With MAOI Administration^{a,b}

Food Category	Avoid	Allowed
Meat, poultry, and fish ^c	Spoiled or improperly stored meat, poultry, fish, or animal livers (eg, foods that have undergone changes in coloration, odor, or become moldy) Air dried, aged, and fermented meat (eg, cacciatore, hard salami, pepperoni, mortadella) Pickled herring	Fresh meat, poultry, and fish, including fresh processed meats (eg, lunch meats, cooked ham, hot dogs, breakfast sausage) Properly stored smoked fish Fresh gravy Chicken or beef bouillon
Dairy ^b	Aged cheeses (eg, cheese with fermentation holes, strong smells, or salty or biting taste)	Processed cheeses, mozzarella, ricotta cheese, cottage cheese, cream cheese, and commercial chain pizza with low-tyramine cheese Fresh milk Sour cream Yogurt Ice cream
Fruit	Banana peels	Banana pulp and all other fresh, properly stored fruits
Vegetables	Broad bean pods (eg, fava bean pods)	Avocado and all other fresh, properly stored vegetables
Soy	Soy products (eg, soy sauce and tofu)	Soy milk
Beverages	Tap beer and nonpasturized beer, including nonalcoholic beer	Bottled and canned beers ^{d,e} Wines ^{d,e}
Other	Concentrated yeast extract (eg, Marmite) Sauerkraut Excessive caffeine Excessive chocolate Over-the-counter supplements containing tyramine	Brewer's yeast Baker's yeast Other yeast extracts Monosodium glutamate Moderate amounts of caffeine Moderate amounts of chocolate

^aBased on the transdermal selegiline¹² and phenelzine¹³ package inserts and Gardner et al.¹⁰
^bDietary modifications are not needed with low doses of transdermal selegiline or low oral doses of MAO-B inhibitors.
^cAll meat, poultry, fish, and cheese and dairy products should be stored in a refrigerator and eaten before they spoil.
^dAs with all antidepressants, concomitant consumption of alcohol is not recommended.
^eMore than two 12-oz beers or two 4-oz glasses of wine are not recommended in one sitting.
Abbreviations: MAO = monoamine oxidase, MAOI = MAO inhibitor.

Annexe 6 : Teneur en tyramine de divers aliments (Meyer, 2017).

	Maximal tyramine content per kg or L	Serving required to ingest 25 mg of tyramine
Cheeses		
Highly aged artisanal cheeses	1,000 mg	25 g (0.88 oz)
Aged feta	250 mg	100 g (3.5 oz)
Commercial cheeses and cheddar	200 mg	125 g (4.4 oz)
Grana padano, pecorino, provolone, ripened goat cheese, emmental, taleggio, bel paese	200 mg	125 g (4.4 oz)
Parmigiano reggiano	150 mg	167 g (5.9 oz)
Edam	120 mg	208 g (7.3 oz)
Gouda, gruyere	100 mg	250 g (8.8 oz)
Dried aged sausages		
Various, from Europe (primarily)	200 mg (rare reports up to 600 mg)	125 g (4.4 oz) (if 600 mg: 42 g; 1.5 oz)
Sauces, spreads, vegetables, wine, beer		
Fermented yeast (Marmite, Vegemite)	300 mg	75 g (2.64 oz) ^b
Specialty soy sauce	940 mg	27 g (0.94 oz) ^c
Fish sauce (eg, Nam-pla, etc.)	500 mg	50 g (1.8 oz) ^c
Commercial soy sauce	200 mg	125 g (4.4 oz) ^c
Sauerkraut	200 mg (rare reports up to 900 mg)	125 g (4.4 oz) (if 900 mg: 28 g; 0.98 oz)
Kimchi	120 mg	208 g (7.33 oz)
Wines	none exceeded 10 g/L	>2.5 L
Beers	majority <10 g/L (rare 30 to 100 mg/L)	>2.5 L (if 30 to 100 mg: 250 mL to 833 mL)
^a For an exhaustive list, see www.psychotropic.com/images/Publications-pdfs/MAOI_diet_drug_interactions_2017.pdf ^b 1 oz = 28.35 g; 100 g = 3.53 oz; 3.53 oz = 0.22 lb ^c Usual serving: 5 g (5 mL) Source: Reference 19		

Le traitement du trouble dépressif est un enjeu majeur dans le domaine de la santé publique. Environ 30% des patients dépressifs n'atteignent pas le stade de rémission après deux essais médicamenteux successifs.

Le taux élevé de dépression résistante aux traitements actuels nous permet de remettre en lumière une ancienne classe d'antidépresseurs.

Les inhibiteurs de monoamine oxydase ont prouvé leur efficacité et présentent un fonctionnement distinct des antidépresseurs les plus couramment utilisés dans la pharmacopée.

Actuellement, délaissés à l'échelle mondiale et particulièrement sur le marché belge, ils semblent pourtant avoir une place légitime face aux autres options thérapeutiques.

Au cours de ce mémoire, je vais tenter de définir la place actuelle des IMAO dans le traitement du trouble dépressif caractérisé et pharmaco-résistant ainsi que les freins à l'origine de leur déclin.

The treatment of depressive disorder is a major public health issue. About 30% of depressed patients do not reach remission after two successive drug trials.

The high rate of depression resistant to current treatments allows us to bring an old class of antidepressants back into focus.

Monoamine oxidase inhibitors have proven to be effective and to work differently from the most commonly used antidepressants in the pharmacopoeia.

They are currently neglected worldwide and particularly in the Belgian market, they nevertheless seem to have a legitimate place in relation to other therapeutic options.

In the course of this thesis, I will attempt to define the current place of MAOIs in the treatment of depressive disorder and drug-resistant depressive disorder, as well as the reasons for their decline.