

Fait clinique

Milnacipran et trouble obsessionnel-compulsif : étude d'un cas*

P Papart, M Ansseau

Unité de psychiatrie, centre hospitalier universitaire du Sart-Tilman, B-4000 Liège 1, Belgique

(Reçu le 3 avril 1990; accepté le 4 septembre 1990)

Résumé – Le trouble obsessionnel-compulsif est une affection grave et difficile à traiter. Plusieurs études récentes ont montré une efficacité de certains antidépresseurs, particulièrement sérotoninergiques. Cependant, certains travaux plaident également pour un rôle des voies noradrénergiques. Nous discutons ici l'essai d'un nouvel antidépresseur, le milnacipran, à action noradrénergique et sérotoninergique, chez une patiente atteinte d'un trouble obsessionnel-compulsif rebelle. Le rôle possible de la médication dans la très nette amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et dépressive est discuté.

milnacipran / trouble obsessionnel-compulsif

Summary – *Milnacipran in obsessive-compulsive disorder: study in one case.* Obsessive-compulsive disorder is a severe pathology which is difficult to treat. Several recent studies have shown the efficacy of some antidepressants, particularly of the serotonergic type. Other findings, however, suggest a role for the noradrenergic neurotransmission. We present a trial using a new antidepressant, milnacipran, with both noradrenergic and serotonergic activity, in a patient presenting treatment-resistant obsessive compulsive disorders. The role of the drug in the marked improvement of the patient's symptomatology is discussed.

milnacipran / obsessive compulsive disorder

Introduction

Le trouble obsessionnel-compulsif, la névrose obsessionnelle de la psychiatrie classique, apparaît comme une affection sévère, particulièrement invalidante et difficile à traiter. Parmi les psychotropes, la clomipramine est généralement considérée comme présentant l'efficacité la plus nette non seulement sur l'état dépressif souvent associé mais également sur les obsessions et compulsions (revue récente par Won Kim et Dysken, 1988). Comme cette molécule présente une action prépondérante sur les voies sérotoninergiques, les recherches se sont plus récemment portées sur des antidépresseurs de deuxième géné-

ration agissant plus spécifiquement sur la recapture de la sérotonine, comme la fluvoxamine, la fluoxétine ou la trazodone avec des résultats intéressants (Wom Kim et Dysken, 1988; Goodman *et al*, 1989; Cottraux *et al*, 1990). Si plusieurs arguments plaident ainsi pour une implication préférentielle des voies sérotoninergiques dans la thérapeutique du trouble obsessionnel-compulsif, certains auteurs ont toutefois mis en évidence des perturbations des voies noradrénergiques et il pourrait ainsi être intéressant d'étudier des produits agissant aux deux niveaux (Hollander *et al*, 1988).

Le milnacipran (F 2207 ou 1-phényl-1-diéthyl-amino-carbonyl-2-amino-méthyl-cyclopropane-

* Travail réalisé dans le cadre du programme «Erasmus» European Certificate in Anxiety Disorders (Maastricht, Caen et Oxford, 1989).

hydrochloride) est un nouvel antidépresseur inhibant sélectivement la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et dépourvu d'effet postsynaptique (Moret, 1985). Plusieurs études ont montré son efficacité dans les épisodes dépressifs et son excellente tolérance (Anseau *et al*, 1989a, 1989b).

Devant l'inefficacité et les effets secondaires marqués des nombreux traitements proposés antérieurement chez une patiente souffrant d'un trouble obsessionnel-compulsif particulièrement sévère et compliqué d'un état dépressif grave, candidate à la psychochirurgie, et nous basant sur l'hypothèse d'une possible interaction entre la sérotonine et la noradrénaline dans ce type d'affection, nous avons proposé l'essai du milnacipran en raison de son effet combiné sur les voies sérotoninergiques et noradrénergiques.

Étude du cas

Madame M était âgée de 47 ans à l'admission dans le service de neuropsychiatrie du CHU de Liège (Belgique). Elle présentait un trouble obsessionnel-compulsif grave où les pensées obsédantes envahissaient pratiquement tout le champ de la pensée, avec un comportement presque uniquement constitué de multiples rituels. Sur le plan thymique, il existait un état dépressif sévère associé à des idées suicidaires. L'invalidité était importante et tant le médecin traitant que la famille jugeaient la patiente incapable de vivre seule. Les problèmes psychologiques seraient apparus vers l'âge de 12 ans sous forme de pensées obsédantes et la situation n'aurait cessé de s'aggraver depuis lors, malgré de multiples hospitalisations psychiatriques (au moins 8 séjours) et l'essai de multiples thérapeutiques médicamenteuses : antidépresseurs (clomipramine, imipramine, dosulépine, etc), neuroleptiques (halopéridol, flupentixol, pimozide, prothipentyl, etc), anxiolytiques (amobarbital, lorazepam, etc). La sismothérapie s'était également montrée inefficace et, devant un état de souffrance extrême, une intervention de psychochirurgie avait été proposée mais finalement refusée par la patiente.

À l'admission, un bilan somatique était réalisé (examen clinique, biologie sanguine, ECG, EEG) et apparaissait normal. L'exploration neuroendocrinienne montrait un DST normal (cortisol à 16 h après 1 mg de dexaméthasone à 23 h la veille = 2 µg/dl) et une réponse déficitaire en hormone de croissance après clonidine (valeur de base = 0,3 ng/ml, pic = 0,4 ng/ml) et après apomorphine (valeur de base = 0,2 ng/ml, pic = 1,1 ng/ml), suggérant un dysfonctionnement des voies catécholaminergiques (Anseau *et al*, 1988). L'évaluation de la symptomatologie psychiatrique était réalisée par l'échelle CPRS-Obsessions (Montgomery et Montgomery, 1980) [note de 34 à l'admission] pour les obsessions et compulsions, par l'échelle de Hamilton à 24 items (30 à l'admission) et par le questionnaire de Carroll (Carroll *et al*, 1981) [41 à l'admission] pour l'appréciation de l'état dépressif

(fig 1). D'après certains auteurs, certaines échelles d'obsession plus récentes telles que le Yale Brown ou les échelles de Parks sont plus précises dans l'évaluation de la symptomatologie obsessionnelle.

Après un sevrage progressif (1 mois) des thérapeutiques antérieures, la gravité de la symptomatologie appréciée par les différentes échelles demeurait semblable à l'état présenté au moment de l'admission. Le traitement par milnacipran a été alors commencé, d'emblée avec une posologie de 300 mg/jour en 3 prises (la posologie antidépressive moyenne se situe entre 100 et 200 mg/j), sans aucune autre médication. Parallèlement, une prise en charge psychothérapeutique était instaurée sur le modèle des thérapies brèves du Mental Research Institute de Palo Alto. Après un mois de traitement, la symptomatologie a commencé à s'améliorer, tant sur le plan obsessionnel que dépressif. La patiente a été réévaluée après 2 mois de traitement et l'amélioration était alors très nette avec une note de 10 à la CPRS-Obsessions, 5 à l'échelle de Hamilton et 8 à l'échelle d'auto-évaluation de Carroll. Après un séjour hospitalier de 3 mois et demi, la patiente est rentrée à son domicile et consulte depuis régulièrement à la polyclinique neuropsychiatrique.

Après 10 mois de traitement à la même posologie (300 mg/j), l'amélioration demeure manifeste (notes de 15 à l'échelle CPRS-Obsessions, de 6 à l'échelle de Hamilton et de 8 à l'échelle de Carroll). La patiente est autonome, ne présente plus que de discrets éléments dépressifs et renoue des relations affectives avec son entourage. Il subsiste toutefois des pensées obsédantes et des rituels mais nettement moins invasifs, et compatibles avec une qualité de vie acceptable. Signalons qu'aucun effet secon-

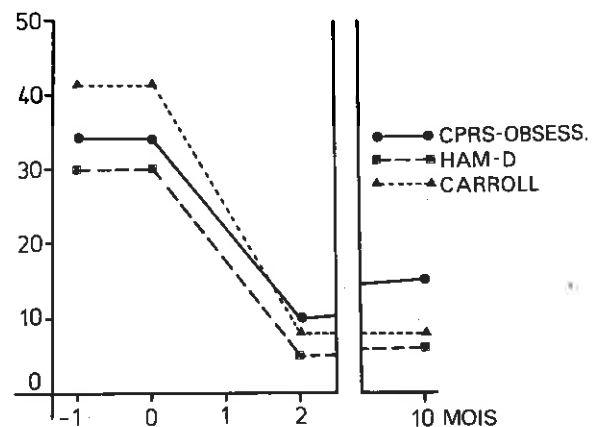


Fig 1. Évolution de la symptomatologie à l'échelle CPRS-Obsession et aux échelles de dépression de Hamilton (HAM-D) et de Carroll chez une patiente obsessionnelle traitée par milnacipran (300 mg/j).

taire au traitement n'a été signalé par la patiente, toujours sous la même médication à la même posologie en octobre 1989.

Discussion

Il faut évidemment se montrer extrêmement prudent quant à l'interprétation d'un cas unique mais il nous paraissait intéressant de décrire l'histoire de cette patiente, tant était grave la symptomatologie à l'admission et tant est apparue nette l'amélioration après prise en charge thérapeutique. Nous sommes donc tentés d'attribuer la régression de la symptomatologie obsessionnelle et dépressive au traitement par milnacipran compte tenu de la coïncidence des deux phénomènes, moyennant une latence d'action d'environ 1 mois, comme décrit dans la littérature pour les troubles obsessionnels compulsifs (Goodman *et al*, 1989).

Sur le plan pharmacologique, rappelons que le milnacipran inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et apparaît donc différent des antidépresseurs récents proposés généralement dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif, à action sélective sur les voies sérotoninergiques, comme la fluvoxamine et la fluoxétine. La composante noradrénergique de la molécule pourrait intervenir. En effet, les perturbations des tests à la clonidine et à l'apomorphine constatées chez cette patiente suggèrent un dysfonctionnement de la neurotransmission catécholinergique. D'après Hollander *et al* (1988), qui ont mis en évidence une amélioration rapide de la symptomatologie obsessionnelle après clonidine iv, les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques paraissent tous deux impliqués dans le trouble obsessionnel-compulsif. Le système sérotoninergique serait responsable du sentiment de doute et de la croyance en des dangers potentiels, pathognomiques de cette affection, alors que le système noradrénergique modulerait l'anxiété associée.

Au total, le milnacipran pourrait dès lors constituer une thérapeutique utile dans le trouble obsessionnel, et des études contrôlées sur une plus large population nous paraissent dignes d'intérêt.

Références

- Anseau M, von Frenckell R, Cerfontaine JL, Papart P, Franck G, Timsit-Berthier M, Geenen V, Legros JJ (1988) Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 153, 65-71
- Anseau M, von Frenckell R, Mertens C, De Wilde J, Botte L, Devoitille JM, Evrard JL, De Nayer A, Darimont P, Dejaiffe G, Mirel J, Meurice E, Parent M, Couzinier JP, Demarez JP, Serre C (1989a) Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive patients. *Psychopharmacol* 98, 163-168
- Anseau M, von Frenckell R, Papart P, Mertens C, De Wilde J, Botte L, Devoitille JM, Evrard JL, De Nayer A, Koch-Bourdouxhe S, Darimont P, Lecoq A, Mirel J, Couzinier JP, Demarez JP, Serre C (1989b) Controlled comparison of milnacipran (F 2207) 200 mg and amitriptyline in endogenous depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 4, 221-227
- Carroll BJ, Feinberg M, Smouse PE, Rawson SG, Greden JF (1981) The Carroll rating scale for depression. I. Development, reliability and validation. *Br J Psychiatry* 138, 194-200
- Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, Sluys M, Nury AM, Douge R, Cialdella P (1990) A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 5, 17-30
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney HS (1989) Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 46, 36-44
- Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman JM, Liebowitz MR (1988) Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry* 145, 1015-1017
- Montgomery SA, Montgomery DB (1980) Measurement of change in psychiatric illness: new obsessional, schizophrenia and depression scales. *Postgrad Med J* 56, 50-52
- Moret C, Charveron M, Finberg JPM, Couzinier JP, Briley M (1985) Biochemical profile of midalcipran (F 22077, 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug. *Neuropharmacology* 24, 1211-1219
- Wom Kim S, Dysken MW (1988) A review of serotonin re-uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 18, 373-380

