Minerva - Analyse - 26/06/2026

Le pramipexole en complément d'un traitement en cours par antidépresseurs pour la dépression réfractaire au traitement ?

Référence
Browning M, Cowen PJ, Galal U; PAX-D study group. Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. Lancet Psychiatry 2025;12:579-89.DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00194-4

Analyse de
Kirsten Catthoor, psychiater psychosezorg ZNA PZ Stuivenberg, voorzitter Vlaamse Vereniging voor Psychiatrie
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet

Question clinique

L'ajout de pramipexole, par rapport à un placebo, à un traitement en cours par antidépresseurs, conduit-il, après 12 et 48 semaines, à une meilleure réponse clinique et à une tolérance acceptable chez les adultes atteints de dépression réfractaire qui ne répondent pas suffisamment à leurs antidépresseurs ?

Contexte

Selon l'enquête nationale sur la santé de 2023-2024, 12,7% de la population belge âgée de plus de 15 ans souffre d'un trouble dépressif (1). Le traitement de première intention consiste en une psychothérapie, qui peut être associée à une approche médicamenteuse en cas de symptômes dépressifs sévères (2). Pour le traitement des patients dépressifs qui ne répondent pas à un ou plusieurs antidépresseurs prescrits selon les règles de l'art, les directives actuelles recommandent des stratégies d'augmentation de la dose, consistant à ajouter des agents pharmacologiques à un traitement médicamenteux en cours par antidépresseurs (3). Les agents d'augmentation les plus recommandés sont le lithium, les antipsychotiques atypiques et d'autres antidépresseurs tels que la mirtazapine ou la trazodone. Une revue systématique et une méta-analyse de bonne qualité méthodologique, mentionnées par Minerva, ont démontré qu'une thérapie combinée associant deux antidépresseurs différents est supérieure tant pour le traitement d'un premier épisode de dépression majeure que pour une dépression réfractaire au traitement (4). Minerva a également commenté une autre méta-analyse qui a démontré que l'ajout d'un antipsychotique atypique à un antidépresseur entraînait une augmentation significative de la réponse et de la rémission chez les personnes atteintes d'une dépression majeure réfractaire au traitement (5). Cette méta-analyse présentait toutefois des limites importantes, telles que le risque de biais de publication et une forte hétérogénéité des populations étudiées, des interventions et des posologies. Une augmentation des effets indésirables a également été constatée. Des recherches supplémentaires étaient donc recommandées (5). Une étude récente a examiné l'effet du pramipexole en tant que traitement d'appoint dans la dépression réfractaire (6). Le pramipexole, un agoniste de la dopamine D2/3, est approuvé pour le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos (7). Le pramipexole agit sur le système dopaminergique du cerveau et pourrait donc, contrairement aux antidépresseurs classiques, activer le système de récompense et améliorer l'anhédonie en tant que symptôme invalidant (8). La prise de pramipexole peut toutefois s'accompagner d'effets indésirables bien documentés susceptibles de limiter sa tolérance (7).

Résumé

Population étudiée

- recrutement par le biais de références provenant des soins de première et de deuxième ligne au Royaume-Uni, par la recherche dans les dossiers électroniques des soins de première ligne, par des annonces (en ligne et sur affiches), par le suivi au sein des soins de deuxième ligne locaux
- critères d'inclusion : âge ≥ 18 ans, dépression majeure réfractaire au traitement (selon **le DSM-5** et confirmée par le **Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)** 7.0.2), avec un score > 10 au **Quick Inventory of Depressive Symptoms, version auto-évaluée (QIDS-SR)** (c'est-à-dire modérée à très grave) et ce malgré la prise d'un antidépresseur, ainsi que la volonté de poursuivre le traitement médicamenteux
- critères d'exclusion : diagnostic actuel ou antérieur de psychose, de trouble bipolaire, de troubles du contrôle des impulsions cliniquement significatifs, prise d'antipsychotiques, grossesse
- inclusion finale de 150 personnes d'un âge moyen de 44,9 ans (écart-type 14), dont 56% de femmes, avec une durée médiane de l'épisode dépressif actuel de 8,5 ans (IQR 4 à 16) pour lequel 3,5 médicaments différents en moyenne (fourchette de 1,8 à 2,12) avaient déjà été utilisés sans succès ; les participants avaient en moyenne 21,3 ans lors du premier épisode dépressif et 68% avaient des antécédents familiaux de troubles de l'humeur ; le score QIDS-SR moyen était de 16,3.

Protocole de l'étude

Étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo avec deux groupes :

- groupe d'intervention (n = 75) : a reçu du pramipexole à une dose de 0,25 mg au coucher, augmentée tous les trois jours jusqu'à une dose cible de 2,5 mg après 4 semaines ou jusqu'à la dose maximale tolérée en cas d'apparition d'effets indésirables
- groupe témoin (n = 75) : a reçu un placebo selon le même schéma
- le traitement a été poursuivi pendant 48 semaines.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : variation après 12 semaines de la gravité des symptômes dépressifs, rapportée chaque semaine par les participants par voie numérique à l'aide du **QIDS-SR16**
- critères de jugement secondaires :
  - pourcentage de réponse au traitement (défini comme une diminution ≥ 50% du QIDS-SR16) et de rémission (défini comme un QIDS-SR16 ≤ 5) après 12 semaines
  - évolution de la gravité des symptômes dépressifs après 12 semaines, rapportée par le clinicien à l'aide du **QIDS-C (Quick Inventory of Depressive Symptoms, version rapportée par le clinicien)**
  - évolution de l'anhédonie après 12 semaines, mesurée à l'aide de **l'échelle de plaisir de Snaith-Hamilton**
  - évolution des symptômes d'anxiété après 12 semaines, mesurée à l'aide de l'échelle **GAD-7 (General Anxiety Disorder-7)**
  - nombre de participants restants dans l'étude après 48 semaines
  - évolution du QIDS-SR16 après 48 semaines
  - évolution du fonctionnement au travail et dans la vie sociale après 48 semaines, mesurée à l'aide de l'**échelle d'adaptation professionnelle et sociale (WSAS)**
  - effets indésirables (graves)
- analyse en intention de traiter
- taille de l'effet exprimée en différence moyenne (DM) pour les variables continues et en risque relatif (RR) pour les variables dichotomiques
- calcul de la différence moyenne standardisée (DMS) pour les variables continues (**d de Cohen**) et pour les variables dichotomiques (**h de Cohen**).

Résultats

- critère de jugement primaire : diminution significativement plus importante des symptômes dépressifs auto-déclarés après 12 semaines dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin (*voir tableau*)
- critères de jugement secondaires :
    - résultats significativement meilleurs pour le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin après 12 semaines en termes de réponse au traitement et de rémission des symptômes dépressifs auto-déclarés, des symptômes dépressifs rapportés par le clinicien, de l'anhédonie et des symptômes anxieux (*voir tableau*)
    - après 48 semaines en termes de symptômes dépressifs auto-déclarés et de fonctionnement au travail et dans la vie sociale (*voir tableau*)
    - 74 effets indésirables dans le groupe d'intervention contre 73 dans le groupe témoin, dont 4 graves dans le groupe d'intervention et 2 dans le groupe placebo qui n'étaient pas liés au médicament à l'étude ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe d'intervention étaient : nausées, maux de tête, vertiges et troubles du sommeil ; le taux d'abandon de l'étude pour cause d'intolérance au médicament était significativement plus élevé dans le groupe d'intervention (20%) que dans le groupe témoin (5%).

Tableau. Effet du pramipexole par rapport au placebo sur les critères de jugement principaux et secondaires après 12 ou 48 semaines.

	Pramipexol (n = 75)	Placebo (n = 75)	Taille de l'effet (IC à 95%)	Différence moyenne standardisée (IC à 95%)	Valeur p
Critère de jugement primaire à 12 semaines					
Évolution du QIDS-SR16	-6,4 (SD 4,9)	-2,4 (SD 4,0)	MD de -3,91 (-5,37 à -2,45)	d de Cohen de -0,87 (-1,20 à -0,55)	< 0,0001
Critères de jugement secondaires à 12 semaines					
Pourcentage de réponse au traitement	30/68 (44%)	11/67 (16%)	RR de 2,72 (1,49 à 4,95)	h de Cohen de 0,62 (0,28 à 0,96)	0,0011
Pourcentage de rémission	19/68 (28%)	5/67 (8%)	RR de 3,94 (1,61 à 9,64)	h de Cohen de 0,56 (0,22 à 0,90)	0,0026
Évolution du score QIDS-C	-6,1 (SD 4,5)	-3,0 (SD 4,9)	MD de -3,26 (-4,67 à -1,86)	d de Cohen de -0,70 (-1,00 à -0,40)	< 0,0001
Évolution de l'anhédonie	-3,8 (SD 4,0)	-1,5 (SD 3,6)	MD de -2,20 (-3,41 à -1,00)	d de Cohen de -0,58 (-0,89 à -0,26)	0,0003
Évolution des symptômes d'anxiété	-4,1 (SD 5,5)	-1,5 (SD 4,7)	MD de -2,51 (-3,97 à -1,06)	d de Cohen de -0,49 (-0,78 à -0,21)	0,0007
Critères de jugement secondaires à 48 semaines					
Nombre de participants encore présents dans l'étude	40	39			
Évolution du score QIDS-SR16	-6,1 (SD 6,0)	-4,0 (SD 5,1)	MD de -2,02 (-3,73 à -0,31)	d de Cohen de -0,36 (-0,67 à -0,06)	0,021
Évolution du fonctionnement	-6,8 (SD 11,4)	-3,3 (SD 6,9)	MD de -3,23 (-6,18 à -0,27)	d de Cohen de -0,34 (-0,66 à -0,03)	0,03

Conclusion des auteurs
Dans cette étude menée auprès de participants souffrant de dépression réfractaire au traitement, l'ajout de pramipexole à une dose cible de 2,5 mg à un traitement antidépresseur existant a entraîné une réduction des symptômes par rapport au placebo après 12 semaines, mais cela s'est accompagné de quelques effets indésirables. Ces résultats suggèrent que le pramipexole est une option cliniquement efficace pour réduire les symptômes chez les patients atteints de dépression réfractaire. Des études futures comparant directement le pramipexole aux traitements existants pour cette affection sont nécessaires.

Financement de l'étude
National Institute of Health and Care Research, Efficacy and Mechanism Evaluation Programme.

Conflits d'intérêts des auteurs
17 des 35 auteurs de cette étude ont signalé d'éventuels conflits d'intérêts liés à la perception d'honoraires provenant à la fois d'organismes publics et de laboratoires pharmaceutiques, ainsi qu'à leur appartenance à des organisations scientifiques.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo et randomisée présente un plan d'étude robuste avec randomisation centralisée et dissimulation de l'attribution. Pour le calcul a priori de l'échantillon, les auteurs se sont basés sur une différence cliniquement significative de 3 points sur le QIDS-SR16, par analogie avec la pertinence des changements sur l'échelle de dépression de Hamilton (9). La taille d'échantillon prévue de 136 participants (68 par groupe) a été atteinte et le taux d'abandon après 12 semaines était inférieur aux prévisions. La principale limite méthodologique de cette étude est la désaveuglement fonctionnel, puisque 77% des personnes incluses dans le groupe placebo et 71% dans le groupe de traitement ont correctement deviné leur traitement. Il existe donc un risque élevé de **biais d'attente**. Cela rend problématique le choix des auteurs d'utiliser le questionnaire QIDS-SR16, basé sur l'auto-évaluation des symptômes dépressifs, comme critère d'évaluation principal. Un questionnaire rempli par le clinicien (QIDS-C) a toutefois été utilisé en complément comme critère d'évaluation secondaire.

Évaluation des résultats
L'amélioration des symptômes dépressifs auto-évalués, tant comme critère d'évaluation principal que secondaire, était statistiquement significative avec le pramipexole par rapport au placebo. Pour le critère de jugement primaire, l'effet était important (d de Cohen = 0,87). Cela s'est également traduit par un gain en termes de réponse et de rémission, avec un NNT cliniquement pertinent de 4 pour la réponse et de 5 pour la rémission. On a également observé un gain constant au niveau des symptômes dépressifs plus objectifs rapportés par le clinicien, ce qui renforce la robustesse des résultats. L'amélioration statistiquement significative en matière d'anhédonie corrobore l'hypothèse dopaminergique (7). Bien que seule la moitié des patients inclus ait atteint le point de référence de 48 semaines et que la puissance statistique ait pu être insuffisante pour détecter des différences, des différences significatives ont tout de même pu être constatées en faveur du groupe pramipexole pour les symptômes dépressifs et le fonctionnement auto-évalués. Le bénéfice fonctionnel mesuré était toutefois moins marqué que le bénéfice au niveau des symptômes. Au-delà de 12 semaines, des modifications du traitement par antidépresseurs étaient également autorisées, ce qui signifie que les effets observés à 48 semaines ne sont probablement pas entièrement attribuables aux effets du pramipexole seul. On a toutefois constaté davantage de modifications dans le groupe témoin que dans le groupe d'intervention (en moyenne 1,77 contre 0,57 modification par participant). L'étude s'est déroulée dans des centres où la psychothérapie fait partie du traitement habituel de la dépression réfractaire, mais les auteurs ne précisent pas si les participants ont bénéficié d'une psychothérapie pendant l'étude, ni s'il y avait des différences entre les groupes. Dans le traitement de la dépression, l'association entre psychothérapie et médicaments est

pourtant importante. Il est donc impossible de déterminer dans quelle mesure les améliorations observées sont exclusivement attribuables à l'intervention étudiée ou si elles ont été influencées par des traitements psychologiques concomitants. La conception de l'étude contrôlée par placebo ne permet pas de se prononcer sur la place du pramipexole dans la hiérarchie des traitements d'augmentation. On ne sait pas dans quelle mesure la supériorité du pramipexole par rapport au placebo correspond à une supériorité par rapport à d'autres stratégies d'augmentation, telles que les antipsychotiques atypiques, le lithium et l'eskétamine (3). Une dose cible de pramipexole de 2,5 mg a été fixée et une dose moyenne de 2,3 mg a finalement été atteinte à la semaine 12. Il s'agit d'une dose relativement élevée par rapport à celle utilisée pour d'autres affections (7). 20% des patients inclus dans le groupe pramipexole contre 5% dans le groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables du médicament, ce qui correspond à un NNH d'environ 7. Les effets indésirables étaient liés au médicament et comprenaient principalement des nausées, des maux de tête, des vertiges et des troubles du sommeil. Cette étude a été menée chez des adultes atteints de dépression unipolaire réfractaire au traitement, chez lesquels deux antidépresseurs ou plus n'avaient pas permis une amélioration suffisante des symptômes. Il s'agit donc d'une population spécifique et les résultats ne sont pas extrapolables à toutes les personnes présentant des symptômes dépressifs. La durée médiane de l'épisode dépressif était de 8,5 ans. Les personnes atteintes de psychose, de trouble bipolaire et de trouble du contrôle des impulsions ont également été exclues.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Tant le guide belge (2) que le guide néerlandais (10) de première ligne sur la dépression recommandent en premier lieu la psychoéducation et les interventions non médicamenteuses (structuration de la journée, planification des activités et psychothérapie), tandis que la prescription systématique d'antidépresseurs est déconseillée. Si un traitement médicamenteux est néanmoins instauré pour la dépression, les directives pour la pratique de première ligne se limitent à la mise en place et au suivi d'un ISRS (10) ou d'un ISRS ou d'un ATC (2). Les stratégies d'augmentation ne sont pas mentionnées et ne semblent donc pas constituer un traitement standard en première ligne. La base de données des directives destinées aux médecins spécialistes aux Pays-Bas recommande, en cas de dépression sévère ne répondant pas suffisamment à un antidépresseur, une augmentation avec du lithium ou un antidépresseur atypique (3).

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, de bonne qualité méthodologique, démontre que l'ajout de pramipexole à une dose suffisamment élevée à un traitement existant comprenant un ou plusieurs antidépresseurs, chez les personnes souffrant de dépression réfractaire, peut entraîner une amélioration à 12 semaines. Les résultats à long terme (48 semaines) sont prometteurs, mais en raison du taux d'abandon élevé et d'une interférence potentielle avec d'autres traitements, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour se prononcer à ce sujet. Les résultats ne peuvent être extrapolés qu'aux personnes souffrant de dépression réfractaire, sans psychose, trouble bipolaire ou trouble du contrôle des impulsions. Comme aucune comparaison n'a été effectuée avec d'autres médicaments potentiels utilisés comme stratégie d'augmentation, la place du pramipexole dans l'algorithme thérapeutique reste pour l'instant incertaine. De plus, le fait que de nombreux patients aient arrêté le pramipexole en raison d'effets indésirables nécessite une surveillance étroite du traitement.

Références

1. Gisle L, Hermans L, Duveau C. Gezondheidsenquête 2023-2024: Geestelijk gezondheid. Sciensano; 2025. Rapportnummer: D/2025.14.440/102. Beschikbaar op: www.gezondheidsenquete.be
2. Declercq T, Habraken H, Van den Ameele J, et al. La dépression chez l'adulte. SSMG/Ebpracticenet, 2017. Disponible à https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219
3. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Algoritme(s) voor de behandeling van depressie. Richtlijnendatabank. Publicatiedatum**:** 23/05/2024. Beoordeeld op geldigheid: 01/03/2024. URL: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/depressie/algoritme_s_voor_de_behandeling_van_depressie_2024.html
4. Diehl J. Faut-il prescrire deux antidépresseurs dans la dépression de l'adulte ? MinervaF 2023;22(5):104-107. Analyse de Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining

antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313
5. Wyckaert S. Dépression majeure : antipsychotique en ajout à un antidépresseur ? MinervaF 2010;9(10):120-121. Analyse de Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Am J Psychiatry 2009;166:980-91. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
6. Browning M, Cowen PJ, Galal U; PAX-D study group. Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. Lancet Psychiatry 2025;12:579-89.DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00194-4 Erratum in: Lancet Psychiatry 2025;12:e17. DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00235-4
7. Pramipexole. Agonistes dopaminergiques. Répertoire commenté des médicaments juin 2026.
8. Halahakoon DC, Browning M. Pramipexole for the treatment of depression: efficacy and mechanisms. Curr Top Behav Neurosci 2024;66:49-65. DOI: 10.1007/7854_2023_458
9. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol Psychiatry 2003;54:573–83. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01866-8
10. Groeneweg BF, Kool M, Kurver MJ, et al. Depressie. NHG Standaard (M44). Gepubliceerd: 2019. Laatste aanpassing: mei 2026. Beschikbaar op: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie