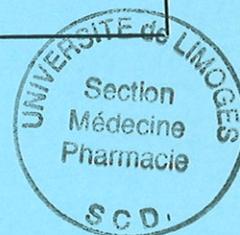


UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 2000

Thèse n° 309

LES ANTIDEPRESSEURS :
Le point
sur les nouvelles molécules



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 2000

par

Olivier ROBIN

né le 13 Décembre 1974 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD	PRESIDENT
Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i>	JUGE
Madame Voahirana RATSIMBAZAFY, <i>Pharmacien hospitalier</i> .	JUGE
Monsieur Olivier DARON, <i>Pharmacien</i>	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur LE Professeur DREYFUSS Gilles

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BERNARD Michel PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DREYFUSS Gilles PARASITOLOGIE

GHESTEM Axel BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MOESCH Christian HYGIENE

LOUDART Nicole PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de Thèse

Monsieur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique,

*Nous sommes très sensible à l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de présider ce Jury de soutenance.*

*Nous avons beaucoup appris à votre
contact par l'intermédiaire de vos cours.*

*Veillez accepter l'expression
de notre profond respect.*

A notre Directeur de Thèse

Monsieur Francis COMBY,

Maître de conférences,

*Vous avez fait l'honneur
de diriger ce travail.*

*Nous vous remercions pour votre aide,
vos conseils et vos critiques tout
au long de cette étude.*

*Veillez agréer l'expression de
notre profond respect.*

A notre Juge

Madame Voa RATSIMBAZAFY,
Praticien hospitalier,

*Vous nous avez guidés au
cours de ce travail.*

*Veillez agréer l'expression
de notre gratitude respectueuse.*

A notre Juge

Monsieur Olivier DARON,
Pharmacien,

*Vous avez accepté d'être membre de ce jury,
Soyez assuré de toute notre reconnaissance
et merci pour votre accueil au sein
de votre équipe officinale.*

A mes parents,

Pour l'affection et le réconfort que je trouve toujours auprès d'eux.

A ma grand-mère,

Pour son encouragement et son support tout au long de mes études.

A toute ma famille,

A mes amis.

PLAN

INTRODUCTION

1^e partie : LA DEPRESSION

1. Définition de la dépression
2. Dépression et santé publique
3. Etiologies de la dépression
4. Classification des dépressions
5. Signes et symptômes de la dépression
 - 5.1. Le syndrome dépressif classique
 - 5.2. Différentes formes cliniques de dépression
 - 5.3. Dépressions de l'enfant et de l'adolescent
 - 5.4. Dépressions du sujet âgé
 - 5.5. Dépressions de la femme
6. Evolution
 - 6.1. L'épisode dépressif
 - 6.2. Dépressions récurrentes
 - 6.3. Dépressions chroniques

2e partie : LES ANTIDEPRESSEURS DE 1ERE GENERATION

1. Historique
2. Classification
 - 2.1. Classification biochimique
 - 2.2. Classification thérapeutique

3. Action pharmacologique
4. Effets thérapeutiques
5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

3^e partie : LES ANTIDEPRESSEURS DE 2^e GENERATION

• LES ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)

1. Introduction
2. Mode d'action
3. Les idées suicidaires
4. Indications
5. Effets indésirables
6. Interactions médicamenteuses et contre-indications
7. Syndrome sérotoninergique
8. Les différentes molécules
 - 8.1. FLOXYFRAL[®] : fluvoxamine
 - 8.2. PROZAC[®] : fluoxétine
 - 8.3. DEROXAT[®] : paroxétine
 - 8.4. SEROPRAM[®] : citalopram
 - 8.5. ZOLOFT[®] : sertraline
9. Le point sur les ISRS
 - 9.1. Présentation des ISRS
 - 9.2. Pharmacologie des ISRS
 - 9.3. Pharmacocinétique des ISRS
 - 9.4. Efficacité des ISRS
 - 9.5. Effets indésirables des ISRS
10. Limites du traitement par les ISRS

- **Les IRSNa (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)**

1. Logique de mise sur le marché
2. Mode d'action
3. Les différentes molécules
 - 3.1. IXEL[®] : milnacipran
 - 3.2. EFFEXOR[®] : venlafaxine
4. Limites du traitement par les IRSNa

- **Les NaSSA (antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques)**

1. Logique de mise sur le marché
2. Une nouvelle action biochimique
 - 2.1. Stimulation noradrénergique
 - 2.2. Stimulation de la neurotransmission sérotoninergique
 - 2.3. Stimulation sélective sur les récepteurs 5-HT1
 - 2.4. Interaction de la mirtazapine avec les autres systèmes de neurotransmetteurs
3. NORSET[®] : mirtazapine
4. Mode d'action de la mirtazapine en résumé

4^e partie : conduite d'un traitement antidépresseur et consommation médicamenteuse

- **La conduite d'un traitement antidépresseur**

1. L'hospitalisation
2. Principe du traitement
3. Mise en place du traitement
4. Choix du médicament
 - 4.1. Généralités
 - 4.2. Les nouveaux antidépresseurs en pratique
5. Arrêt du traitement

• **Consommation et abus**

1. Augmentation de la consommation des antidépresseurs
2. Augmentation de la fréquence de la dépression
3. Augmentation du traitement de la dépression
4. Utilisation des antidépresseurs hors AMM et recommandations de bonne pratique
5. Conclusion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

« Mon corps et mon esprit ont toujours accepté la souffrance que je leur expliquais. Ils acceptent mal celle que je ne comprends pas. »

(incompréhension de la maladie)

INTRODUCTION

Il existerait plus de cent millions de sujets déprimés dans le monde. En France, on estime que 15 à 20 % des individus présenteront à un moment de leur existence des signes de dépression. Parmi les troubles psychiques, les maladies dépressives sont classés au troisième rang, derrière les troubles phobiques et l'abus et/ou la dépendance alcoolique. Ces chiffres risquent de s'accroître dans l'avenir. Les progrès réalisés en santé publique dans le domaine de la prévention et le perfectionnement des techniques médicales ont permis un allongement considérable de l'espérance de vie dans les pays industrialisés. Or, les symptômes dépressifs apparaissent plus souvent et seraient plus fréquemment chroniques lorsque l'âge augmente, en raison de la survenue d'un inexorable cortège de difficultés : solitude, isolement, dévalorisation sociale, apparition de maladies physiques douloureuses et/ou invalidantes, pathologies dégénératives cérébrales...

A l'heure où doivent cohabiter les logiques médicale et économique, les pathologies dépressives constituent une véritable priorité pour les pouvoirs publics. En effet, les maladies dépressives représentent un coût direct - estimé par les dépenses de soins - et indirect - reflété par des indices tels que la baisse de productivité, l'absentéisme, les arrêts de travail ou les mises en invalidité - très important pour la société.

Dans le traitement d'un épisode dépressif, l'aide médicamenteuse constitue un moyen nécessaire, voire indispensable. Les antidépresseurs sont les médicaments qui relèvent l'humeur du malade déprimé et qui lui restituent sa modulation affective habituelle. Depuis la découverte des premiers antidépresseurs en 1957, le nombre de produits disponibles sur le marché n'a pas cessé de croître, suscitant de nombreux espoirs, aussi bien chez les patients que chez les soignants. En effet, bien qu'il existe, depuis 43 ans, un traitement pharmacologique efficace jusqu'à ce jour, la plupart des patients ont été incorrectement traités. Les effets

indésirables des antidépresseurs disponibles (imipraminiques et IMAO) entraînaient habituellement l'utilisation de doses infra-thérapeutiques, l'arrêt prématuré du traitement ou une mauvaise observance thérapeutique. En 1988, aux Etats-Unis, la mise sur le marché du chlorhydrate de fluoxétine, premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), marque la venue des « nouveaux antidépresseurs » bénéficiant d'une meilleure tolérance et d'une utilisation plus confortable.

Certains acteurs et/ou théoriciens de la santé n'ont pas hésité, ces dernières années, à considérer la dépression comme une véritable « maladie sociale ». Après la société industrielle et celle des loisirs, certains parlent même de « société dépressive ». Pour les médias, les médicaments antidépresseurs deviennent d'artificielles pilules du bonheur, un recours de confort, et les malades déprimés des « toxicomanes légaux ». Dans l'opinion publique, la dépression est aussi « le mal du siècle », le produit du stress, de l'ennui et de l'absence d'idéaux de la société contemporaine. Pour le médecin, spécialiste ou non, en charge de déprimés, il est impossible de partager ce point de vue, réducteur et loin de la réalité clinique. Cependant, le terme "dépression" est si répandu dans le grand public que, même s'il n'a pas perdu sa réelle signification, cette dernière a été dévoyée dans le sens d'une banalisation et d'une extension abusive.

Si la maladie dépressive paraît s'étendre aujourd'hui, c'est aussi qu'elle est mieux dépistée et reconnue. En effet, Les troubles dépressifs ont toujours existé dans l'histoire de l'humanité et ils se retrouvent sous des formes diverses dans toutes les cultures. Certains états dépressifs, sévères, comportent un risque suicidaire élevé et permettent un diagnostic incontestable : le modèle en est l'épisode mélancolique (au sens médical du terme). Mais, le praticien se trouve aujourd'hui souvent confronté à des troubles dépressifs qualifiés de « mineurs », parfois chroniques, non moins invalidants, qui soulèvent la question des limites entre le normal et le pathologique et celle de la légitimité de l'utilisation des médicaments antidépresseurs.

Ainsi, face au patient et sa prescription, le pharmacien tient à nouveau un rôle important voire décisif quant à la prise en charge correcte de la dépression. Il pourra en effet, écouter et comprendre le patient pour le guider vers un traitement adapté, puis par ses connaissances thérapeutiques le conseiller et l'éduquer pour une observance optimale de l'ordonnance.

1^{ere} partie :

LA DEPRESSION

La dépression est un réel problème en terme de santé publique en raison de sa fréquence et des répercussions médico-sociales qu'elle entraîne. Ses manifestations cliniques sont marquées par une altération de l'humeur à laquelle s'associent des troubles somatiques variés, notamment une inhibition psychomotrice. Certaines formes associent des manifestations anxieuses ou délirantes.

1. DEFINITION DE LA DEPRESSION (18,19)

Sur le plan étymologique, la dépression est constituée de deux mots latins, *de pressere*, signifiant enlever la pression.

Elle correspond, selon le DSM-IV, à la présence pendant au moins 2 semaines consécutives d'un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Cela se traduit par :

- une humeur dépressive ou une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir dans presque toutes les activités, presque toute la journée et presque tous les jours,
- et au moins 4 des symptômes suivants :
 - modification significative du poids corporel ou de l'appétit en l'absence de régime,
 - insomnie ou hypersomnie,
 - agitation ou ralentissement psychomoteur tous les jours ou presque tous les jours,
 - fatigue ou perte d'énergie tous les jours ou presque tous les jours,
 - sentiment d'indignité ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours,
 - diminution de l'aptitude à penser, à se concentrer ou à décider presque tous les jours,
 - pensées récurrentes de mort ou de suicide.

D'une façon plus générale, la dépression est un état pathologique caractérisé par une humeur triste et douloureuse associée à une réduction de l'activité psychomotrice. Dans son usage familial, le terme de dépression peut recouvrir des états très divers, allant du simple « passage à vide » à des troubles psychiatriques plus sévères.

2. DEPRESSION ET SANTE PUBLIQUE (12,19)

En matière d'épidémiologie, les données sont les suivantes :

- morbidity dépressive dans la population générale : 10 %,
- prévalence : 2 à 3 % ,
- un déprimé sur 5 est suivi par un médecin, un sur 50 est hospitalisé,
- le risque majeur à évaluer est le suicide : 12000 morts par an.

La dépression touche 15 % des adultes mais la moitié s'ignorent ou ne veulent pas reconnaître la maladie.

Les femmes sont plus sujettes aux dépressions. Ces dernières concernent essentiellement la tranche d'âge 18-45 ans, puisque 70 % des déprimés ont moins de 45 ans.

Il ne faut toutefois pas négliger sa prévalence chez le sujet âgé, population où le diagnostic, particulièrement difficile, est souvent occulte. Un certain nombre de facteurs de risque ont été mis en évidence, en particulier le veuvage, le divorce ou les séparations. Le chômage et une situation sociale précaire sont également fréquemment retrouvés, ainsi que le fait de vivre en zone rurale.

Il est fondamental, devant un syndrome dépressif, d'apprécier sa gravité, et le risque suicidaire ainsi que la variété clinique. En fonction de ces éléments, une attitude thérapeutique pourra être choisie.

3. ETIOLOGIES DE LA DEPRESSION (18,24)

3.1. ETIOLOGIES AFFECTIVES

De nombreuses dépressions apparaissent à la suite d'un événement pénible (deuil, abandon conjugal, licenciement...) ou de toute autre expérience (passage de l'enfance à l'adolescence, de l'âge mûr à la sénescence, échec ou même succès) qui demande au sujet de s'adapter à une nouvelle situation. De telles dépressions sont parfois désignées comme réactionnelles. Une dépression peut aussi être déclenchée par une maladie physique (AVC, hépatite...), un bouleversement hormonal (suite à un accouchement) ou un dérèglement endocrinien (hypothyroïdie). Dans certains cas, le syndrome dépressif apparaît en liaison avec une évolution névrotique ou psychotique. Enfin, certaines dépressions très graves, comme la mélancolie (psychose caractérisée par une douleur morale intense), ont une cause partiellement héréditaire. on parle, dans ce dernier cas, de dépression endogène.

3.2. ETIOLOGIES BIOLOGIQUES

Les mono-amines cérébrales (sérotonine , dopamine et noradrénaline) ainsi que les enzymes qui les contrôlent, en particulier les mono-amine-oxydases (MAO), sont impliquées dans les troubles de l'humeur. Or, parmi les nombreuses hypothèses biochimiques émises sur la dépression et ses traitements, la théorie monoaminergique reste à ce jour la plus consensuelle. Elle met en cause une déplétion ou une baisse de l'activité des mono-amines cérébrales, et plus particulièrement de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les antidépresseurs agissent sur ces différents niveaux de régulation pour augmenter la concentration intra-synaptique des mono-amines.

4. CLASSIFICATION DES DEPRESSIONS (31)

L'épisode dépressif majeur peut être inclus dans de multiples formes cliniques qui ont fait, depuis longtemps, l'objet de nombreuses classifications.

Parmi celles-ci, on peut citer des classifications selon:

- l'étiopathogénie, opposant « dépression endogène » et « dépression psychogène et/ou réactionnelle »,
- la psychopathologie, opposant « dépression névrotique » et « dépression psychotique » (initialement la dépression endogène était incluse dans l'entité unifiée de la Psychose Maniaco-Dépressive ; actuellement, le terme « psychose » n'est plus systématiquement rattaché aux troubles endogènes de l'humeur),
- la période d'apparition de la dépression, opposant « dépression primaire » et « dépression secondaire » (à des troubles de la personnalité, à des troubles anxieux, à un abus de substances psychoactives),
- la nature du symptôme-cible opposant « dépression avec ralentissement psychomoteur » et « dépression agitée-anxieuse ou impulsive ».

Ces classifications plutôt anciennes reposent sur des hypothèses psychopathologiques ou étiogéniques non démontrées. Néanmoins, elles sont utilisées par les psychiatres cliniciens et les médecins généralistes.

Aujourd'hui, le mode de classification proposé par le DSM-IV suit des étapes plutôt descriptives, sans a priori théorique ou étiologique, pour atteindre les objectifs suivants :

- la dépression bipolaire (ou maladie maniaco-dépressive) se définit par la présence d'épisodes de manie, syndrome caractérisé par une excitation psychomotrice (facilitation des processus intellectuels et agitation) accompagnée généralement d'une exaltation de l'humeur, ou d'hypomanie, forme clinique atténuée de la manie, spontanés ou induits par des traitements pharmacologiques, associés ou alternés aux épisodes dépressifs,
- la dépression unipolaire se traduit par l'absence de tout indice de bipolarité.

La distinction entre dépression unipolaire et bipolaire est capitale, puisque la nature des traitements à long terme est différente. Les thymorégulateurs sont le cœur du traitement de la dépression bipolaire et les antidépresseurs le centre du traitement de la dépression unipolaire.

De plus, l'exposition aux antidépresseurs peut parfois aggraver le cours évolutif des dépressions bipolaires (induction de virages maniaques, d'une cyclicité rapide). En raison de la difficulté du diagnostic des formes atténuées de dépressions bipolaires, une prudence s'impose quant à l'exposition abusive aux antidépresseurs, notamment les tricycliques.

5. SIGNES ET SYMPTOMES DE LA DEPRESSION

(19,24,34)

La dépression est un état pathologique caractérisé par une baisse du tonus psychique associant, de façon variable, un trouble de l'humeur, dans le sens de la tristesse, et une inhibition psychomotrice avec un ralentissement et une sensation de fatigue.

5.1. LE SYNDROME DEPRESSIF CLASSIQUE

Un état dépressif est constitué de quatre symptômes essentiels :

- l'humeur dépressive,
- le ralentissement psychomoteur,
- l'anxiété,
- les troubles somatiques,

auxquels s'associent les idées de mort.

5.1.1. L'HUMEUR DEPRESSIVE

L'humeur ou thymie est « une disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes de plaisir et de douleur » (Delay).

L'humeur dépressive est une hyperthymie douloureuse faite de tristesse, de pessimisme et d'insatisfaction. Il existe une perte de l'estime de soi, avec un sentiment de dévalorisation et d'autodépréciation. Le vécu dépressif représente pour le patient un état de rupture par rapport à son état antérieur avec sentiment d'inutilité et d'impuissance.

Le sujet tend alors à considérer son passé comme un échec, son présent comme une détresse et son avenir sans issue. Les relations avec l'entourage sont perturbées et le déprimé se sent indifférent à ses proches. C'est ce que l'on appelle « l'anesthésie affective » .

L'un des signes cardinaux important à rechercher, car l'attitude thérapeutique en dépendra, consiste en la présence d'idées suicidaires plus ou moins bien formulées.

5.1.5. LE RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR

L'inhibition motrice et psychique du déprimé représente une perte d'élan vital associée à une asthénie physique et psychique.

Le ralentissement s'exprime par des gestes lents, une pauvreté des mimiques, une voix monocorde et basse, des réponses lentes et brèves, ainsi qu'un certain degré de négligence corporelle.

Le ralentissement concerne également les fonctions cognitives avec ralentissement idéique, difficulté de concentration, troubles de la mémoire immédiate, tous ces troubles étant douloureusement ressentis par le patient.

5.1.3. L'ANXIETE

L'anxiété est toujours présente dans les états dépressifs, même si elle n'est pas considérée en elle-même comme un signe de dépression. Elle se traduit par une peur diffuse et immotivée ainsi que par des sensations physiques douloureuses telles que des constriction thoraciques, une sensation de boule dans la gorge et de la tachycardie accompagnée de palpitations.

5.1.4. LES TROUBLES SOMATIQUES

Les troubles somatiques des états dépressifs les plus fréquents sont des troubles digestifs et des troubles du sommeil.

Les troubles digestifs sont marqués par l'anorexie, par l'amaigrissement qui en résulte et par une constipation fréquente.

Les troubles du sommeil sont marqués par une insomnie généralement matinale précoce (signe très évocateur), par une insomnie mixte avec réveils nocturnes fréquents et prolongés et également par une insomnie d'endormissement (liée à la composante anxieuse).

Les autres troubles somatiques sont moins fréquents :

- troubles sexuels avec diminution de la libido, impuissance, frigidité,
- troubles algiques avec céphalées et rachialgies,
- troubles neuromusculaires avec tremblements et paresthésies.

5.2. DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE DEPRESSION

5.2.1. LES FORMES ANXIEUSES

Elles sont dominées par une anxiété marquée et par un état d'hyperesthésie douloureuse avec agitation et débordement émotionnel, il existe, dans ces cas, un risque de passage à l'acte suicidaire important.

5.2.2. LES FORMES MELANCOLIQUES

Marquées par l'intensité de la tristesse de l'humeur, elles associent anhédonie et absence de réactivité aux stimuli agréables.

Le ralentissement psychomoteur, particulièrement intense, peut parfois être remplacé par une agitation à haut risque suicidaire.

L'anorexie peut être très présente ainsi que des fluctuations nycthémérales de l'humeur, avec des symptômes régulièrement plus marqués le matin, après un réveil matinal précoce.

Enfin, des idées de culpabilité et de perte de l'estime de soi sont souvent présentes. Elles doivent éveiller l'attention car elles peuvent être associées à des actes de suicide « altruiste », vis-à-vis des enfants en particulier.

5.2.3. LES FORMES DELIRANTES

Elles sont associées aux formes mélancoliques dont les thèmes délirants regroupent des idées de ruine ou d'indignité, de culpabilité et de punition imméritées.

5.3. DEPRESSIONS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Les signes cliniques sont généralement identiques aux signes classiques de la dépression de l'adulte. Seules, changent la durée de l'épisode, plus court dans ce cas, et la place importante de l'irritabilité qui peut remplacer la tristesse de l'humeur.

5.4. DEPRESSIONS DU SUJET AGE

Les troubles cognitifs peuvent occuper le devant de la séméiologie, associant des troubles majeurs de la concentration et de la mémoire, et être pris pour un état démentiel (maladie d'Alzheimer par exemple). De même, l'agitation anxieuse, en entraînant des troubles du comportement, pourra égarer le diagnostic en ce sens.

Des événements de vie stressants tels que le veuvage, un déménagement ou une hospitalisation sont fréquemment à l'origine de l'apparition d'un syndrome dépressif.

5.5. DEPRESSIONS DE LA FEMME

Une des explications de leur fréquence, par rapport à l'homme, tient aux hormones sexuelles dont l'influence sur la neurotransmission est importante. Les principaux épisodes de la vie génitale féminine peuvent être émaillés de troubles de l'humeur.

Des épisodes dysphoriques, contemporains des règles, associent de l'irritabilité et un fléchissement dépressif de l'humeur (syndrome dysphorique prémenstruel) pouvant aboutir au niveau de gravité d'un réel épisode dépressif.

Au cours de la grossesse, les épisodes dépressifs sont rares (dépression gravidique) et limités en général au premier trimestre. En revanche, les dépressions du post-partum sont re-

lativement fréquentes, puisqu'on les estime à 10 -15 %, apparaissant dans les 3 à 6 mois qui suivent la naissance.

La période de ménopause est également une période à risque, notamment en raison du changement de l'image de soi et des modifications hormonales.

6. EVOLUTION (19)

Après avoir longtemps cru à l'existence d'épisodes uniques et transitoires, les études épidémiologiques ont montré que cette éventualité était en fait relativement rare et que l'évolution la plus fréquente se faisait sur le mode de répétition d'épisodes dépressifs et de passage à la chronicité.

6.1. L'EPISODE DEPRESSIF

La symptomatologie s'installe progressivement sur quelques jours ou semaines. Spontanément, un épisode dépressif évolue vers la guérison en quelques mois, généralement plus de six. Sous traitement, la guérison est accélérée et une amélioration survient habituellement dans un délai de 1 à 2 mois.

6.2. DEPRESSIONS RECURRENTE

La survenue d'un nouvel épisode, après guérison d'un premier état, concernerait 50 à 85 % des sujets. Au fil de la répétition des épisodes, la durée qui les sépare tend à se réduire. Il existe des facteurs de risque de récurrence tels que le sexe féminin, l'âge supérieur à 30-40 ans, le fait d'être veuf(ve) ou divorcé(e) et des antécédents familiaux ainsi que la sévérité et la durée du premier épisode.

6.3. DEPRESSIONS CHRONIQUES

Elles sont caractérisées par une évolution au long cours sur une période d'au moins 2 ans, malgré les traitements entrepris. Leur fréquence atteindrait, selon certains auteurs, jusqu'à 20 % des dépressions majeures traitées.

2^e partie :

LES

ANTIDEPRESSEURS

DE 1^e GENERATION

Les antidépresseurs sont des médicaments qui améliorent les psychoses dépressives, en particulier les mélancolies, mais qui ne présentent pas d'action importante chez les individus normaux. Ils ont apporté une grande amélioration dans la thérapeutique de psychoses justiciables naguère de l'électrochoc. On distingue les thymo-analeptiques qui stimulent l'humeur déprimée (avec comme type l'imipramine, amine-tricyclique) et les thymérétiques, stimulants de l'humeur et euphorisants (tel l'iproniazide, inhibiteur de la mono-amine-oxydase).

Les antidépresseurs augmentent le taux des mono-amines centrales, noradrénaline, dopamine et sérotonine, dans la fente synaptique.

En bref, les antidépresseurs sont des psychotropes psycho-analeptiques redressant l'humeur dépressive.

Remarque : l'humeur, ou thymie, est définie par Delay (1946) comme « l'ensemble des dispositions affectives ou instinctives qui déterminent la tonalité fondamentale de l'activité psychique, capable d'osciller entre les deux pôles que sont l'euphorie expansive et la dépression douloureuse ».

1. HISTORIQUE (23,34)

Le traitement médicamenteux de la dépression, appelée souvent mélancolie grave au siècle passé, a connu différents stades de thérapies empiriques fondées essentiellement sur l'effet à la fois calmant et euphorisant de l'opium, sous la forme du Laudanum de Sydenham, et sur l'effet stimulant de l'amphétamine et de ses dérivés. Il faut dire que les deux approches ont encore leurs adeptes, mais dans des cas isolés, avec une durée de traitement restreinte et selon une posologie rigoureusement contrôlée.

Deux découvertes décisives et pratiquement simultanées (1957) sont à l'origine de tous les antidépresseurs utilisés aujourd'hui. Elles ont ainsi largement contribué à la disparition progressive et presque complète de la thérapie électroconvulsive introduite environ 20 ans plus tôt.

L'une est l'observation du pouvoir antidépresseur de l'iproniazide (Kline, Etats-Unis), une substance essayée alors, à la suite de son analogue structurel l'isoniazide, comme antituberculeux. L'iproniazide avait été caractérisé quelques années auparavant comme un inhibiteur irréversible de la mono-amine-oxydase (MAO). L'autre découverte est celle de l'effet antidépresseur puissant de l'imipramine (Kuhn, Suisse), un composé tricyclique dérivé de l'imino-dibenzyle, testé alors en clinique pour son potentiel antipsychotique ou antihistaminique.

Les inhibiteurs de la MAO ont été quasiment abandonnés, à cause de leurs effets indésirables, peu après leur introduction sur le marché. Depuis, ils sont réservés à certaines formes de la dépression résistant aux traitements classiques. Par contre, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques s'est développée et elle a été le fondement de pratiquement tous les traitements chimiothérapeutiques des formes psychopathologiques les plus variées de la dépression jusque vers la fin des années 80. C'est alors que deux classes nouvelles d'antidépresseurs ont été reconnues : les inhibiteurs réversibles compétitifs de la MAO et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). L'utilisation des inhibiteurs réversibles de la MAO est restée relativement modeste jusqu'à ce jour, contrairement à plusieurs ISRS, prescrits à grande échelle, tels que la fluoxétine et la paroxétine. La pharmacothérapie a évolué grâce à cela vers une nouvelle classe, celle des antidépresseurs à action duale, permettant de réduire les éventuels effets indésirables.

La multiplication des molécules antidépressives n'a pas permis d'obtenir un produit ayant une efficacité plus constante ou plus rapide que les premiers antidépresseurs. Une notable diminution des effets latéraux, particulièrement cardiovasculaires et anticholinergiques, est le bénéfice essentiel des produits récents. Il n'est pas certain, par contre, que la recherche d'une action mono-aminergique plus spécifique apporte un réel progrès thérapeutique mais elle pourrait constituer un outil pharmacologique de recherche pertinent.

2. CLASSIFICATION (13,19,24)

2.1. CLASSIFICATION BIOCHIMIQUE

La classification chimique initialement proposée pour séparer les deux grandes familles d'antidépresseurs, les imipraminiques et les IMAO, s'est trouvée dépassée par de nouveaux médicaments aux structures chimiques extrêmement variées et ne possédant pas de corrélation entre leur structure, leur pharmacologie et leurs effets cliniques.

On peut actuellement classer les antidépresseurs d'après leur type d'action sur les monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine).

2.1.1. DERIVES IMPRAMINIQUES

Ils ont inauguré l'ère de la chimiothérapie de la dépression, avec les IMAO. C'est parmi eux que l'on trouve les molécules de référence.

Ils agissent en inhibant la recapture des neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline, parfois dopamine) mais ils ont en eux-mêmes une action sur les récepteurs post-synaptiques, expliquant la multiplicité de leurs effets indésirables.

-Amitriptyline	ELAVIL [®] , LAROXYL [®]
-Amoxapine	DEFANYL [®]
-Clomipramine	ANAFRANIL [®]
-Désipramine	PERTOFRAN [®]
-Dosulépine	PROTHIADEN [®]
-Doxépine	QUITAXON [®]
-Imipramine	TOFRANIL [®]
-Trimipramine	SURMONTIL [®]
-Maprotiline	LUDIOMIL [®]
	tétracyclique apparenté aux imipraminiques

2.1.2. INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE **(IMAO)**

Ils agissent en inhibant l'activité des enzymes responsables de la dégradation des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique. Cette activité est plus ou moins spécifique d'un type d'enzyme (A ou B) et réversible ou non. Les IMAO commercialisés dans les années 50 à 70 se sont révélés peu maniables dans la pratique, mais d'une remarquable efficacité clinique. Ils sont désormais très peu utilisés en France.

Le plus ancien est non spécifique et irréversible.

-Iproniazide MARSILID[®]

Les nouveaux sont spécifiques (IMAO-A) et réversibles.

-Moclobémide MOCLAMINE[®]

-Toloxatone HUMORYL[®]

2.1.3. INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE **LA SÉROTONINE (ISRS)**

Ils ont été commercialisés dans les années 80. Ils inhibent de façon souvent très sélective la recapture de la sérotonine et sont presque dénués d'action intrinsèque sur les récepteurs. Leurs effets indésirables sont très réduits et se limitent, dans la pratique, à un risque d'hypersérotoninergie si le traitement est mal conduit ou en cas d'interactions pharmacologiques avec d'autres types de médicaments prosérotoninergiques. Leur efficacité est comparable à celle des imipraminiques dans les dépressions caractérisées, mais inférieure dans les dépressions sévères.

-Citalopram SEROPRAM[®]

-Fluoxétine PROZAC[®]

-Fluvoxamine FLOXYFRAL[®]

-Paroxétine DEROXAT[®]

-Sertraline ZOLOFT[®]

2.1.4. INHIBITEURS MIXTES DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA)

Molécules de commercialisation récente, elles inhibent d'une façon spécifique la recapture de deux neuromédiateurs, la noradrénaline et la sérotonine. Elles sont plus puissantes que les précédentes et bénéficient d'une excellente tolérance, avec des effets indésirables liés à l'hypersérotinergie.

-Milnacipran	IXEL [®]
-Venlafaxine	EFFEXOR [®]

2.1.5. ANTIDEPRESSEUR SPECIFIQUE NORA-DRENERGIQUE ET SEROTONINERGIQUE (NASSA)

Nouvelle famille disponible depuis le début du mois de septembre 99, elle se limite actuellement à une seule molécule,

-Mirtazapine	NORSET [®]
--------------	---------------------

Son action, complexe, augmente le tonus noradrénergique et sérotoninergique par une action sur les autorécepteurs alpha-2. Etant de plus antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, cette molécule empêche la sérotonine, plus abondante dans l'espace synaptique, de se fixer sur ces récepteurs et limite ainsi les signes d'hypersérotinergie.

2.1.6. MOLECULES ATYPIQUES

En plus de ces groupes d'antidépresseurs, il existe des molécules dites « atypiques », plus anciennes, dont le mécanisme d'action, variable, ne correspond pas aux schémas « classiques ».

-Miansérine	ATHYMIL [®]
-Tianeptine	STABLON [®]
-Viloxazine	VIVALAN [®]

2.2. CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

Les effets sédatifs ou psychotoniques de certains antidépresseurs leurs confèrent une spécificité qui peut aider au choix du médicament en fonction de certains aspects séméiologiques (anxiété, inhibition ...) et concourir ainsi, sinon à une meilleure efficacité, du moins à un meilleur confort du malade avant l'amélioration du trouble thymique. La distinction entre antidépresseurs sédatifs et psychotoniques a conduit à proposer une classification thérapeutique, intéressante pour la prescription de ces psychotropes.

Psychotoniques	IMAO	HUMORYL® MARSILID®
	Tricycliques	DEFANYL® PERTOFRAN®
	Dopaminergiques	VIVALAN®
Intermédiaires	Tricycliques	ANAFRANIL® TOFRANIL® PROTHIADEN®
	Sérotoninergiques	FLOXYFRAL® PROZAC® STABLON®
Sédatifs	Tricycliques	LAROXYL® SURMONTIL® QUITAXON® ELAVIL®
	Tétracycliques	LUDIOMIL® ATHYMIL®

3. ACTION PHARMACOLOGIQUE (18,23,32)

Si, historiquement, la noradrénaline a été le premier neurotransmetteur à être mis en cause dans les effets des antidépresseurs, la mise en évidence d'un site de liaison spécifique de l'imipramine, intimement associé au site de recapture de la sérotonine, place ce système au premier rang des éléments impliqués dans l'action des antidépresseurs.

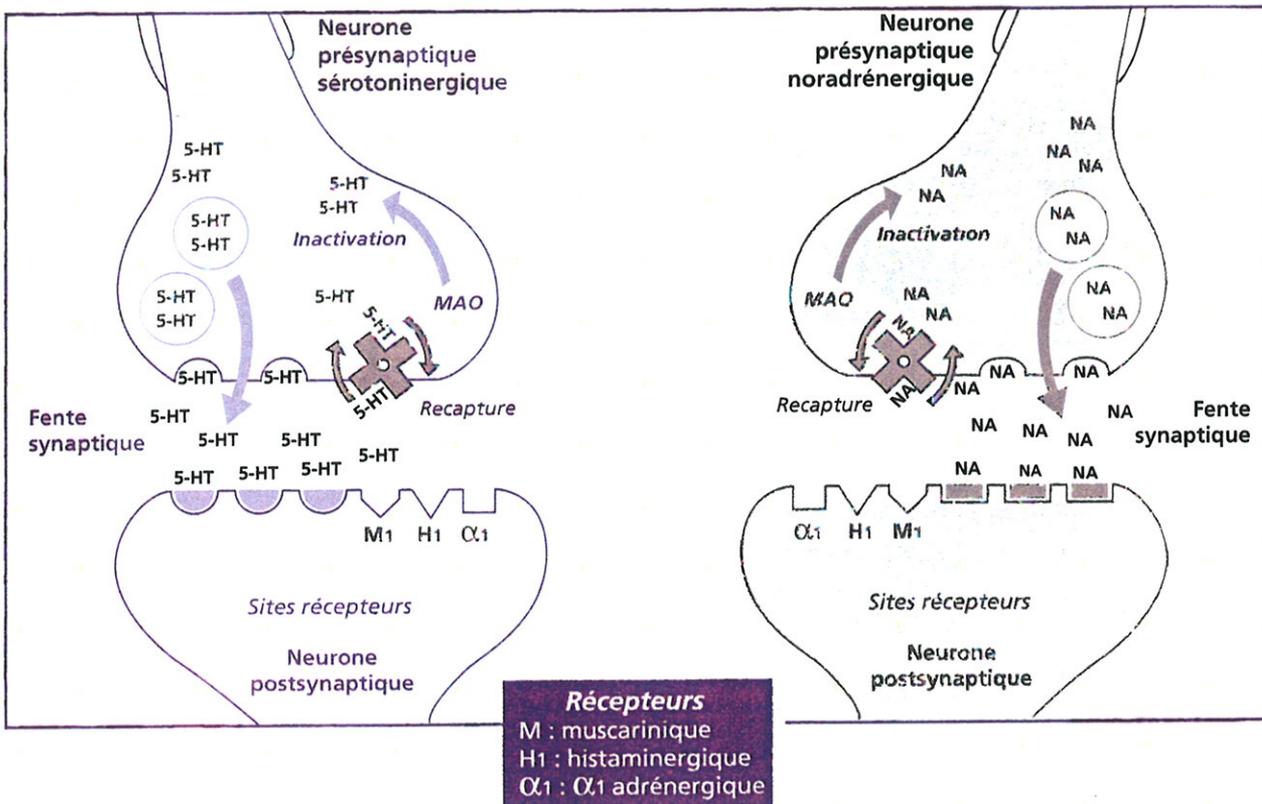


Fig. a. Neurotransmission normale d'une synapse sérotoninergique et d'une synapse noradrénergique (32).

Lors d'une neurotransmission normale, après la libération de noradrénaline et de sérotonine par les terminaisons neuronales dans la synapse, leur activité est inhibée par des processus de recapture présynaptique. La noradrénaline (NA) et la sérotonine (5-HT) libres dans le cytoplasme sont principalement dégradées par la mono-amine-oxydase. (Fig. a.).

3.1. LES IMIPRAMINIQUES (Fig. b.)

Tous les antidépresseurs tricycliques potentialisent l'activité de la NA et de la 5-HT en bloquant leur recapture. La puissance et la sélectivité des antidépresseurs tricycliques sur l'inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NA varient beaucoup d'un agent à l'autre.

Selon une hypothèse, leur effet est également lié aux modifications de sensibilité des récepteurs post-synaptiques. En effet, certains récepteurs noradrénergiques (et sérotoninergiques) sont hypersensibles chez le déprimé. C'est pourquoi, le mécanisme d'action des antidépresseurs reste à déterminer, la théorie mono-aminergique est toujours une hypothèse mais elle ne peut être considérée comme exclusive.

Malheureusement, l'affinité des antidépresseurs tricycliques pour de nombreux récepteurs engendre des effets indésirables.

-Ils sont antagonistes des récepteurs cholinergiques muscariniques, ce qui explique leurs effets indésirables de type atropinique (confusion, constipation, sécheresse de la bouche, troubles urinaires...). Par le biais de cet effet, les antidépresseurs tricycliques sont cardiotoxiques (troubles de conduction, tachycardie...).

-Le blocage des récepteurs α_1 peut provoquer une hypotension orthostatique et l'action antihistaminique une sédation.

-L'altération de la fonction sérotoninergique est responsable de troubles sexuels.

3.2. LES IMAO (Fig. c.)

Ils agissent en augmentant la concentration de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine dans la synapse, par inhibition de leur dégradation.

Les IMAO de première génération (non sélectifs) inhibent de façon irréversible les deux iso-enzymes. Leur utilisation est cependant limitée en raison de l'existence de nombreux effets indésirables qui peuvent être observés jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement.

Certains de ces effets sont banals et recourent ceux des imipraminiques : sécheresse buccale, sueurs, troubles de l'accommodation, troubles sexuels.

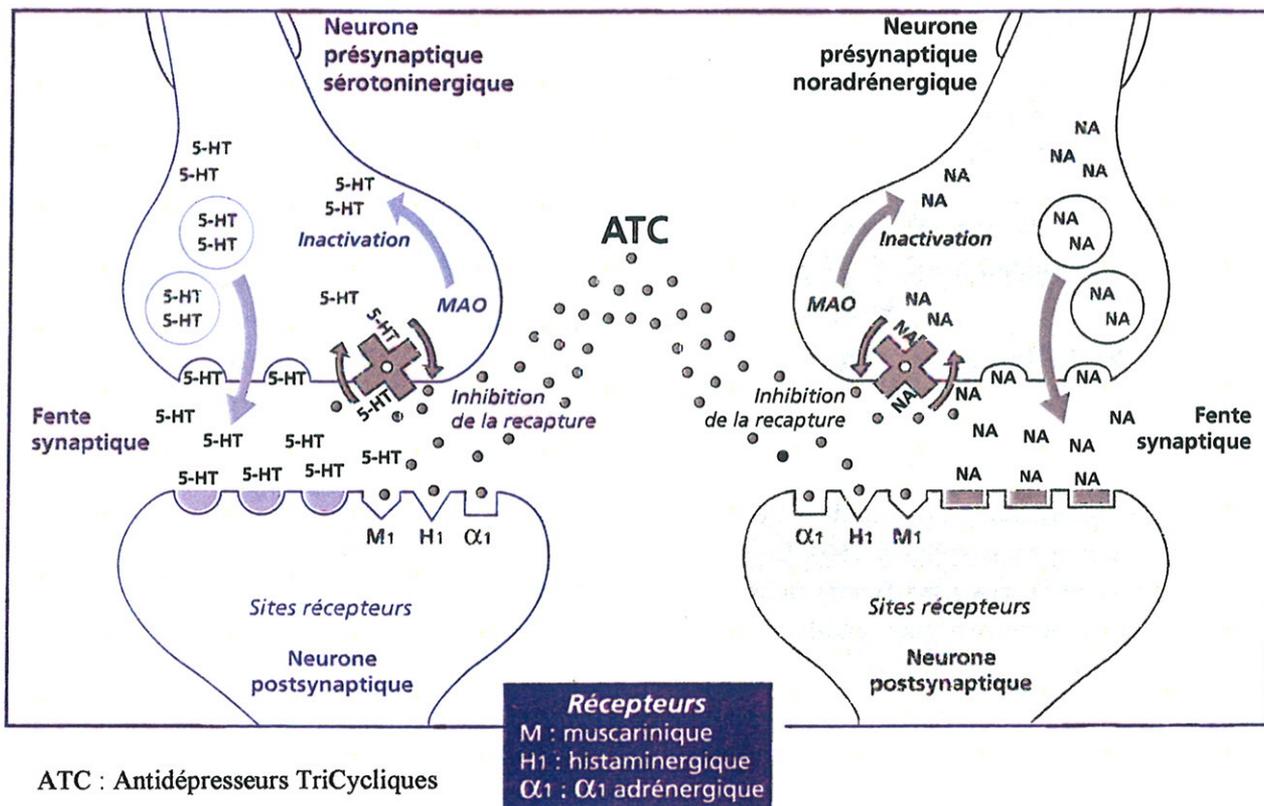


Fig. b. Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et blocage des récepteurs post-synaptiques par les tricycliques (32).

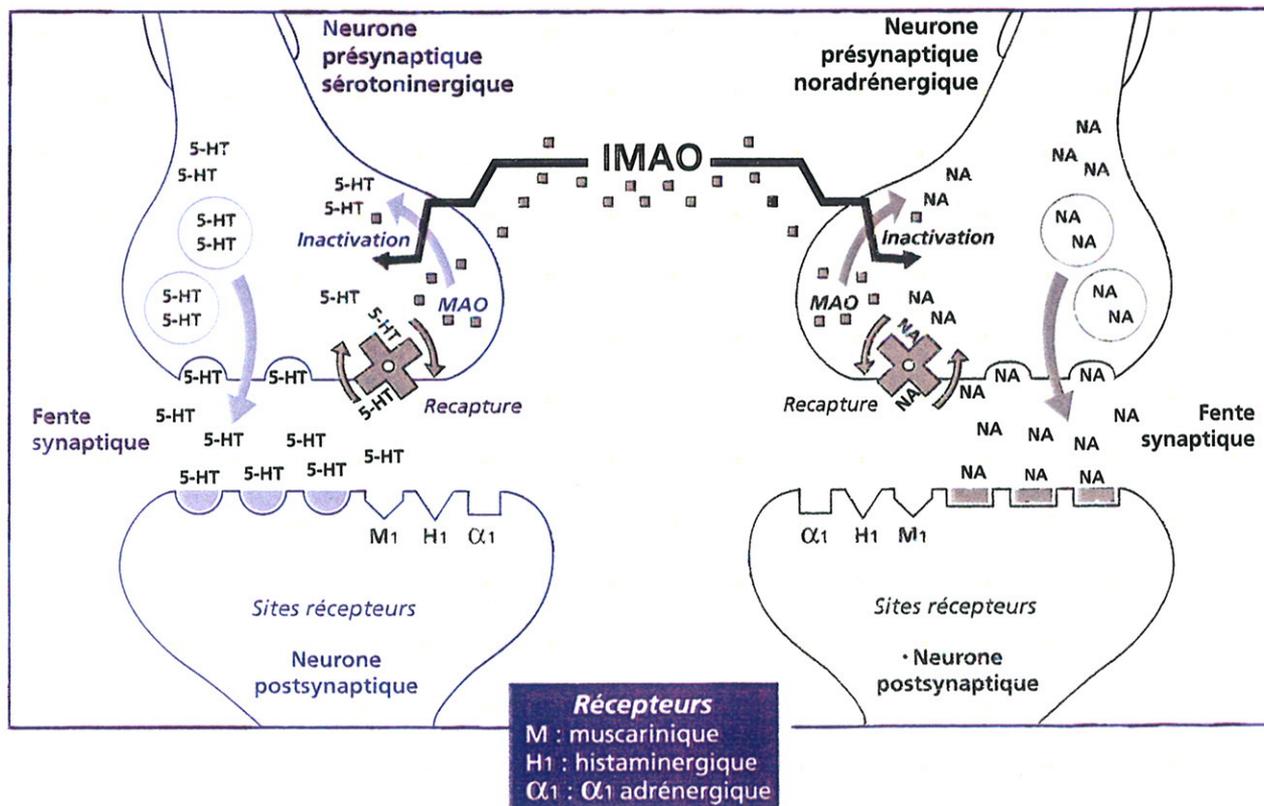


Fig. c. Inhibition de la monoamine-oxydase par les IMAO (32).

Les IMAO augmentent la réponse des amines agissant indirectement sur le système sympathique comme la tyramine ou l'amphétamine. Cette action sur la tyramine est responsable de crises hypertensives parfois redoutables. La fréquence de ces accidents, qui explique en partie l'abandon des IMAO classiques, impose un régime alimentaire strict, pauvre en tyramine, excluant les fromages fermentés, le foie, les aliments fumés, les bananes, le chocolat et la bière.

D'une façon générale, la prudence s'impose dans toutes les associations thérapeutiques avec les IMAO qui, en inhibant la MAO hépatique, entravent les catabolismes et favorisent les surdosages.

	MAO A	MAO B
Substrats spécifiques	Sérotonine Noradrénaline	Phényléthylamine Tryptamine
Substrats mixtes	Dopamine Tyramine	

Tabl. 1. Les différents substrats des monoamines-oxydases A et B.

Les IMAO de deuxième génération (moclobémide, toloxatone), sélectifs et réversibles, ne se fixent que sur l'isoenzyme A qui oxyde sélectivement la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. Les effets indésirables de ce type de produits sont mineurs (céphalées, troubles gastro-intestinaux, insomnie) et leur tolérance est supérieure à celle des IMAO de première génération mais aussi à celle des imipraminiques (Tableau. 1.).

3.3. LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS

Viloxazine (VIVALAN®)

La viloxazine inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, se comportant aussi comme un agoniste des récepteurs β -noradrénergiques post-synaptiques.

Elle provoque des gastralgies, des nausées, des vomissements et des céphalées des crises comitiales ont été signalées.

Miansérine (ATHYMIL[®])

La miansérine bloque les récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques, d'où une augmentation de la libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

Au début du traitement, il peut apparaître une sédation qui se normalisera en une à deux semaines. Une augmentation de l'appétit peut entraîner une prise de poids.

Tianeptine (STABLON[®])

La tianeptine est le seul antidépresseur augmentant la recapture présynaptique de sérotonine. Cette augmentation est spécifique et observée au niveau de l'hippocampe.

Il n'y a pas d'effet anticholinergique et de cardiotoxicité. Le début du traitement peut s'accompagner de palpitations, d'anxiété et d'une certaine irritabilité. Peut survenir une atteinte hépatique se résumant à une augmentation isolée des transaminases. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement.

4. EFFETS THERAPEUTIQUES (17,18)

Les effets thérapeutiques des antidépresseurs peuvent être schématisés en cinq rubriques.

-Action antidépressive : la propriété de stimulation de l'humeur ne se manifeste pas chez le sujet non déprimé, sauf pour les IMAO.

-Action sur l'anxiété : certains antidépresseurs possèdent des propriétés anxiolytiques qui semblent indépendantes des propriétés thymo-analeptiques. La propriété sédative-anxiolytique semble sous la dépendance des activités antihistaminique H1 et/ou alpha-adréno-lytique des antidépresseurs.

-Activité de stimulation psychomotrice : les antidépresseurs, particulièrement psychotoniques, sont aptes à stimuler le tonus psychique et moteur, en dehors de leur activité antidépressive.

-Action sur la fonction hypnotique : les caractéristiques sédatives ou psychostimulantes d'un antidépresseur conditionnent son impact sur le sommeil. Les antidépresseurs médians ont une activité variable sur le sommeil, selon les sujets, qui conditionne l'horaire des prises médicamenteuses.

-Action sur la douleur : il semble que la propriété antalgique des antidépresseurs soit différente de l'effet thymoanaleptique car elle se manifeste avant lui et s'observe électivement avec les antidépresseurs qui agissent préférentiellement sur les voies sérotoninergiques. Cependant, les antidépresseurs « noradrénergiques » ne semblent pas dépourvus d'activité antalgique.

5. CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS

MEDICAMENTEUSES (18,21,34)

5.1. LES IMIPRAMINIQUES

Les **contre-indications** classiques découlent essentiellement de leur activité anticholinergique et de leur toxicité cardiaque. Ainsi, l'adénome prostatique, le glaucome à angle fermé, l'infarctus récent, le bloc de conduction cardiaque sont des contre-indications absolues. Des précautions sont nécessaires si le patient est cardiaque (risque de troubles de la conduction) ou épileptique (car les tricycliques abaissent le seuil épileptogène).

Interactions médicamenteuses : les tricycliques potentialisent les effets de l'alcool, des médicaments anticholinergiques, de l'adrénaline et de la noradrénaline. Une interaction mortelle peut exister avec la lidocaïne employée comme anesthésique local.

5.2. LES IMAO

L'existence d'une fragilité vasculaire cérébrale doit être considérée comme **une contre-indication absolue**. Une pathologie hépatique représente également une contre-indication à l'emploi des IMAO. Enfin, la perspective d'une anesthésie générale est une contre-indication absolue à la mise en œuvre d'un traitement par IMAO.

Interactions médicamenteuses :

-IMAO + imipraminiques : chez un sujet préalablement traité par un IMAO, un intervalle libre minimal de 15 jours est recommandé avant l'administration d'un

imipraminique (car après l'arrêt de l'IMAO, la MAO reste bloquée encore 15 jours). Un intervalle réduit à 3 jours est requis si ces traitements sont administrés dans l'ordre inverse.

-IMAO + sérotoninergiques : l'association des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avec les IMAO non-sélectifs est contre-indiquée. De façon générale, toute association IMAO-inhibiteur de la recapture de la sérotonine peut donner naissance à un syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, myoclonies, tremblements, rigidité, hypertension paroxystique, hyperthermie, diarrhée) d'apparition brutale, pouvant entraîner le décès.

-IMAO + sympathomimétiques : les substances capables de stimuler les récepteurs alpha-adrénergiques doivent être évitées en raison d'effets hypertenseurs sévères. Sont donc formellement contre-indiqués, en association avec les IMAO, les amines vasopressives sympathomimétiques, les vasoconstricteurs locaux, les alpha et bêta-stimulants, les alpha et bêta-bloquants, les antihypertenseurs ainsi que les amphétamines et les anorexigènes.

5.3. LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS

Contre-indications :

Tianeptine (STABLON®) : la tianeptine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans.

En raison du risque de somnolence, il faut attirer l'attention des patients qui conduisent ou qui utilisent des machines dangereuses.

Viloxazine (VIVALAN®) : il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation de la viloxazine. Cependant, la prudence s'impose en cas d'insuffisance cardiaque ou d'hystérie.

Interactions médicamenteuses :

Tous ces antidépresseurs entraînent une majoration de l'effet sédatif de l'alcool quand ils lui sont associés, et une augmentation de la dépression centrale quand ils sont co-prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central.

La tianeptine (STABLON[®]) ne doit pas être associée aux IMAO non-sélectifs. Il faut respecter un délai de 15 jours après l'arrêt de l'IMAO avant de commencer un traitement par tianeptine.

3^e partie :

LES

ANTIDEPRESSEURS

DE 2^e GENERATION

Les antidépresseurs imipraminiques figurent parmi les molécules dites « classiques » les plus utilisées. Grâce à leur action sur les voies noradrénergiques et sérotoninergiques, ils possèdent une efficacité antidépressive indiscutable. Malheureusement, leur absence de spécificité les rendent d'un maniement difficile en raison des nombreux effets secondaires, en particulier d'origine cholinergique et histaminergique, qu'ils engendrent. Cette mauvaise tolérance, à l'origine de fréquents arrêts de traitement, est un facteur de récurrence et, d'autre part, elle rend difficile l'utilisation de doses réellement efficaces entraînant ainsi en pratique une diminution de l'efficacité clinique.

Ainsi, l'arrivée successive des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et des antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques (NaSSA) permet de soigner un grand nombre de patients avec des produits utilisés à doses efficaces. Actuellement, il apparaît donc indéniable que les déprimés traités par des antidépresseurs sont plus nombreux et que les nouvelles molécules rendent le traitement plus confortable. En effet, ces « nouveaux antidépresseurs » ou « antidépresseurs de seconde génération » combinent l'avantage d'une bonne efficacité et celui d'une remarquable sécurité d'emploi.

Cet acquis indiscutable explique en partie la plus grande facilité de leur prescription, surtout pour les médecins généralistes. Ces antidépresseurs soulèvent des problèmes de surconsommation médicamenteuse, car ils sont recherchés tantôt pour leur effet stimulant, tantôt pour leur effet sédatif ou encore pour leur effet anorexigène, en dehors de tout cadre pathologique. L'évolution des comportements de prescription pose la question de la nature des facteurs qui provoquent des prescriptions d'antidépresseurs jugées plus extensives que par le passé, sans pour cela mettre en cause systématiquement leur légitimité.

LES ISRS

(Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine)

1. INTRODUCTION

Ces antidépresseurs sérotoninergiques se sont beaucoup développés, en raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques mais avec des effets anticholinergiques faibles (voire nuls) et une absence de toxicité cardiaque. Leurs indications se sont étendues à des entités autres que la dépression. Le véritable problème est de les différencier entre eux et de tenter de dégager des profils plus ou moins spécifiques. Leur apparition est relativement récente (1988).

2. MODE D'ACTION (2,32,34)

2.1. LA TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

De nombreux arguments suggèrent qu'un déficit du système sérotoninergique contribue à l'apparition de la dépression. En particulier, l'existence, dans les prélèvements cérébraux post mortem effectués chez des patients dépressifs, d'un dysfonctionnement des récepteurs sérotoninergiques et d'une modification de la concentration de sérotonine et l'amélioration des symptômes dépressifs par le 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine, montrent que le système sérotoninergique est vraisemblablement impliqué dans les troubles de l'humeur.

La biologie de la neurotransmission sérotoninergique suggère qu'il existe plusieurs sites d'intervention potentiels qui pourraient entraîner l'augmentation de la disponibilité de la sérotonine.

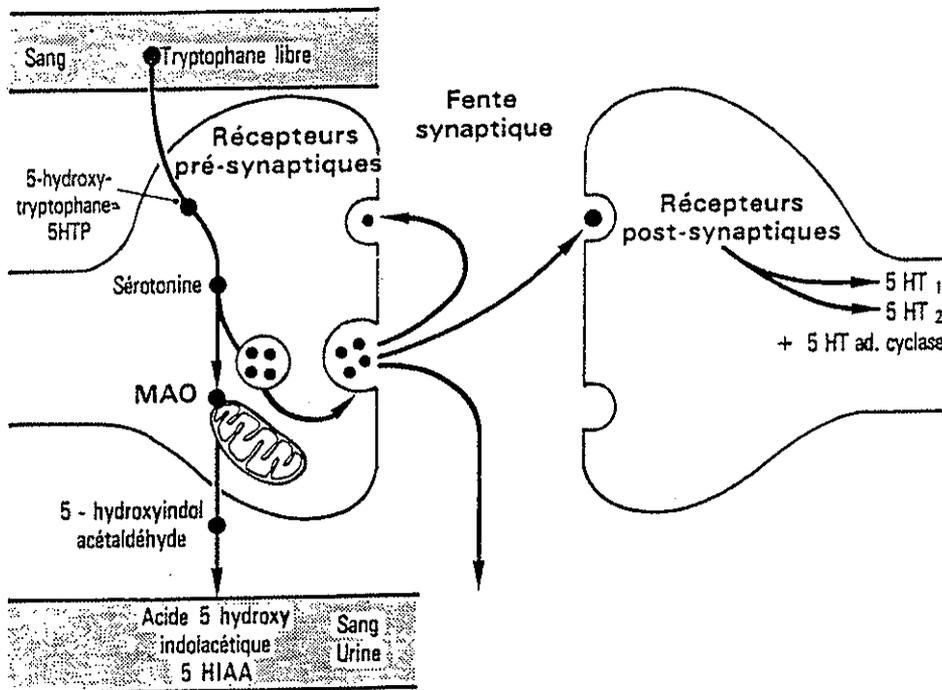


Fig. d. La transmission sérotoninergique.

Comme le montre la figure d., la sérotonine (5HT), synthétisée à partir de son précurseur le tryptophane, est libérée dans la fente synaptique par le neurone pré-synaptique. La sérotonine peut alors soit exercer son action sur le récepteur post-synaptique et ainsi initier la transmission nerveuse, soit réintégrer la cellule pré-synaptique. La sérotonine est ensuite soit reprise dans les vésicules de stockage pour être libérée plus tard, soit dégradée par la monoamine-oxydase (MAO).

2.2. ACTION DES ISRS (Fig. e)

Tous les ISRS sont censés normaliser la densité et la fonction de deux récepteurs sérotoninergiques centraux (5-HT_{1A} et 5-HT₂) chez les déprimés. Cependant, l'activité antidépressive de ces produits ne peut être attribuée exclusivement à l'inhibition de la recapture de la sérotonine, car leur effet antidépresseur n'apparaît qu'en 2 à 3 semaines, alors que leur effet inhibiteur de la recapture est immédiat. Ceci suppose l'intervention de mécanismes complexes.

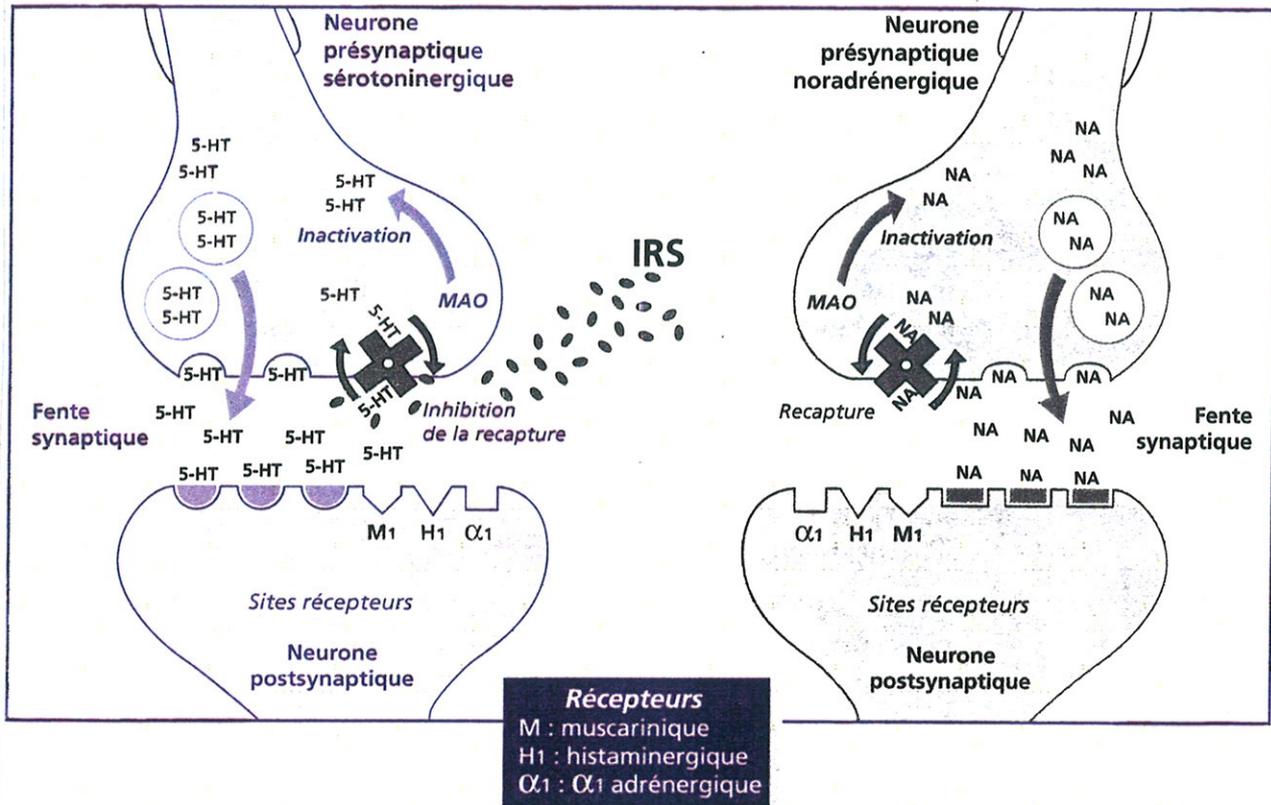


Fig. e. Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine par les ISRS (32).

En effet, les interactions entre la régulation des amines biogènes et certains neuropeptides, les interleukines (notamment la 2 et la 6) et les prostaglandines (notamment la PGE_2), ont été mises en évidence expérimentalement. Sur la base d'un traitement au long cours par antidépresseurs, il existe une diminution des taux cérébraux d'interleukines et de prostaglandines. L'hypothèse que les antidépresseurs puissent normaliser la neurotransmission centrale en réduisant les taux de PGE_2 et d'interleukines est avancée.

Les ISRS ont une faible affinité pour les récepteurs histaminergiques de type H_1 , adrénergiques de type α_1 et muscariniques. Ils produisent moins d'effets indésirables anticholinergiques et cardiovasculaires que les antidépresseurs tricycliques. Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhée, correspondant à la

modification des systèmes sérotoninergiques périphériques. Par ailleurs, les ISRS ont une faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, α_2 et β -adrénergiques, benzodiazépines et opioïdes. Ceci permet notamment de diminuer le risque de dépendance en cas d'antécédents, d'éviter la survenue de troubles endocriniens, de mouvements anormaux, de troubles neurologiques divers, et plus généralement d'échapper le plus possible aux effets indésirables touchant à la sphère respiratoire et circulatoire.

3. LES IDEES SUICIDAIRES (7,34)

Le suicide est un risque classique de la dépression. Comme beaucoup de déprimés attendent à leurs jours avec les médicaments qui leur ont été prescrits, il n'est pas très étonnant que les antidépresseurs soient parmi les médicaments les plus souvent utilisés par le déprimé qui tente de se suicider.

Le risque suicidaire est diminué avec la fluvoxamine (FLOXYFRAL[®]). En revanche, l'utilisation de la fluoxétine (PROZAC[®]) pourrait être discutée car elle augmenterait les akathisies et les idées suicidaires, ce dernier point étant encore très controversé. En ce qui concerne les autres ISRS, il n'y a pas d'étude menée sur ce risque là.

Aussi, en cas de tentative de suicide, les antidépresseurs imipraminiques (plus particulièrement la désipramine) entraînent souvent la mort, par opposition aux ISRS qui sont bien tolérés, et qui présentent, à ce titre, un avantage certain.

La grande mortalité par suicide aux antidépresseurs imipraminiques peut s'expliquer par leur plus grande toxicité (vraisemblablement cardiaque), et non par leur plus grande potentialité à favoriser le passage à l'acte suicidaire.

Ces faits peuvent déjà constituer un élément du choix thérapeutique.

4. INDICATIONS (2,31,34)

La principale indication thérapeutique des ISRS est le trouble dépressif majeur. Des études menées avec la fluoxétine ont également montré que ce produit est efficace dans les épisodes dépressifs du trouble bipolaire de type I. La plupart des données disponibles per-

mettent de conclure que les ISRS sont tout aussi efficaces que les tricycliques dans le traitement de la dépression, avec un profil d'effets secondaires nettement meilleur que celui des autres antidépresseurs.

La fluvoxamine a été approuvée par la FDA dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs et la fluoxétine et la paroxétine le sont, en France, dans la même indication. Le DSM-IV classe le trouble obsessionnel compulsif dans les troubles anxieux. Les ISRS peuvent certes augmenter l'anxiété dans les 2 à 3 premières semaines de traitement, mais cet effet secondaire laisse place, lors d'utilisations plus prolongées, à une diminution de l'anxiété, des obsessions et des comportements compulsifs, habituellement vers les 3 à 4^e semaines.

La fluoxétine a servi de référence dans la plupart des études concernant les effets des ISRS dans d'autres indications. Selon toute vraisemblance, les autres ISRS ont ici une efficacité similaire. La plupart des données sur les autres indications concernent la boulimie et l'obésité. Plusieurs études ont montré que la fluoxétine permettrait de réduire efficacement les vomissements et les symptômes de l'excès alimentaire boulimique, et qu'elle faciliterait l'amaigrissement chez l'obèse et la réduction des symptômes du trouble obsessionnel compulsif.

Un traitement continu permet de prévenir la survenue des attaques de panique alors que, contrairement aux benzodiazépines, les antidépresseurs sont sans effet thérapeutique sur la crise elle-même. Il s'agit donc d'une action préventive. La fluoxétine et la paroxétine sont reconnues efficaces dans cette situation.

Enfin, les autres indications dans lesquelles les premiers résultats font état d'une efficacité des ISRS sont le trouble dysthymique, le trouble de la personnalité limite, le trouble panique, l'hypochondrie, la trichotillomanie, le mutisme électif, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité.

5. EFFETS INDESIRABLES (2,5,18,34)

En général, plus l'action d'un produit sur un système de neurotransmetteurs est sélective, moins il agit sur les autres récepteurs et moins il a d'effets indésirables (Tableau. 2.).

C'est l'inhibition de certains récepteurs de qui est principalement responsable des effets indésirables observés avec les antidépresseurs les plus anciens.

	IMAO	ATC	Hétérocycliques	Nouveaux antidépresseurs
Récepteurs α_1	Forte	Faible-Forte	Faible-Forte	Aucune
Récepteurs H_1	Forte	Faible-Forte	Faible-Forte	Aucune
Récepteurs muscariniques	Faible	Faible-Forte	Aucune-Faible	Aucune-Faible
Effets quinidine-like	Non	Oui	Oui pour certains	Non
Récepteurs de la tyramine	Oui	Non	Non	Non

Tableau 2. *inhibition relative des récepteurs par les antidépresseurs (affinité)*

Blocage des récepteurs	Effets indésirables
• cholinergiques	sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles visuels tachycardie, troubles mnésiques
• histaminergiques	sédation, somnolence, prise de poids, hypotension, potentialisation des psychotropes
• adrénergiques	hypotension orthostatique, tachycardie, vertiges
• dopaminergiques	mouvements anormaux dérèglements hormonaux

Malgré leur profil d'effets secondaires plus favorables que les antidépresseurs tricycliques, les ISRS présentent certains des désagréments suivants :

- levée d'inhibition et passage à l'acte

Certains antidépresseurs sérotoninergiques ont été mis en cause lors de comportements suicidaires chez des patients n'en ayant pas présenté auparavant. La forte posologie prescrite et le caractère parfois tardif (quelques mois) de ce phénomène le distinguent d'une levée de l'inhibition ou d'une simple résurgence anxieuse.

- anxiété

La même activité désinhibitrice peut faire apparaître ou aggraver l'anxiété et une insomnie qui, à leur tour, accroissent la douleur morale et le risque suicidaire.

- inversion de l'humeur

Elle rend compte de la capacité spécifique des antidépresseurs à redresser l'humeur.

- confusion mentale

Tous les antidépresseurs peuvent induire un syndrome confusionnel, surtout dans le cadre d'un surdosage qui doit être évoqué de manière systématique.

- délire

Chez les patients psychotiques, les antidépresseurs peuvent démasquer ou aggraver un syndrome délirant.

- troubles mnésiques

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine paraissent avoir peu ou pas d'influence sur la mémoire.

- autres effets secondaires des ISRS

Ces médicaments ont également en commun des effets indésirables digestifs : nausées, diarrhées, anorexie, parfois perte de poids.

Des céphalées, des réactions anxieuses, une insomnie et des tremblements sont signalés. Chez le diabétique traité, des hypoglycémies ont été notées sous PROZAC®.

Des cas d'hyponatrémie avec $\text{Na} < 110 \text{ mmol/l}$, ont entraîné des états confusionnels : on a invoqué un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Des dyskinésies bucco-faciales et un syndrome extrapyramidal ont été décrits, en dehors même de l'association avec les neuroleptiques. Des crises d'épilepsie peuvent survenir chez les sujets comitiaux équilibrés par le traitement. Elles imposent l'arrêt du traitement.

Les troubles de la libido (impuissance, anorgasmie) sont assez fréquents, de l'ordre de 5 à 12 % des traitements.

6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET **CONTRE-INDICATIONS** (2,5,34)

6.1. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le système du cytochrome P-450 du foie joue un rôle capital dans le métabolisme des ISRS, qui interagissent et sont métabolisés par différentes iso-enzymes. Ce système est à l'origine de la majorité des interactions médicamenteuses avec les ISRS. Ces ISRS sont donc susceptibles de causer des interactions avec les médicaments métabolisés par les iso-enzymes dont ils inhibent l'activité en cas d'association (neuroleptiques, antiarythmiques).

L'association des ISRS avec les neuroleptiques, par exemple, peut faire apparaître ou aggraver un syndrome parkinsonien lié à ces médicaments.

Les associations contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs (iproniazide), car il existe un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique ;
- IMAO sélectifs B (sélégiline), par extrapolation à partir de la fluoxétine : il existe un risque d'hypertension paroxystique et de symptômes de vasoconstriction périphérique ;

- Sumatriptan : risque d'hypertension artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques.

Les associations déconseillées :

- Alcool : il y a majoration par l'alcool de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool ;

- IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone) : il y a un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Les associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique ;

- Carbamazépine (décrit pour la fluoxétine et la fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage ;

- Lithium : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique ;

- Méthadone : augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage. Le mécanisme invoqué est une diminution de son métabolisme hépatique.

- Phénytoïne : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne).

- Antidépresseurs imipraminiques : augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables .

Les associations à prendre en compte :

- Avec les autres dépresseurs du SNC : antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques.

Il faut respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt d'un IMAO B et le début d'un traitement par un ISRS et un délai d'une semaine entre l'arrêt d'un ISRS et le début d'un traitement par un antidépresseur.

6.2. CONTRE-INDICATIONS

Une seule contre-indication concerne les enfants de moins de 15 ans, en l'absence d'études.

Les précautions d'emploi, elles, concernent l'insuffisance hépatique et les patients épileptiques.

L'utilisation des ISRS en début de traitement chez les patients insomniaques, nerveux ou à tendance suicidaire est de même une précaution d'emploi.

7. SYNDROME SÉROTONINERGIQUE (18,20)

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma) ;
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ;
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs)
- digestif (diarrhée) .

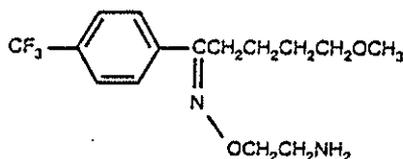
Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Toute association ISRS-IMAO peut donner naissance à un syndrome sérotoninergique. Il en est de même pour l'association ISRS-lithium.

8. LES DIFFERENTES MOLECULES

8.1 FLOXYFRAL® : FLUVOXAMINE (28)

8.1.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



FLOXYFRAL® (fluvoxamine)

8.1.1.1. FORME ET PRESENTATION

Comprimés : boîte de 15 comprimés à 100 mg.

boîte de 30 comprimés à 50 mg.

8.1.1.2. INDICATIONS

Ce sont les épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés), les troubles obsessionnels compulsifs et troubles de panique avec ou sans agoraphobie.

8.1.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est de 100 mg par jour, en une prise le soir de préférence.

Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à dose efficace, et elle pourra être portée, si besoin, à un maximum de 300 mg par jour, en plusieurs prises séparées.

Le traitement est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

8.1.2. PHARMACOCINETIQUE

8.1.2.1. ABSORPTION

La biodisponibilité de la fluvoxamine est proche de 50 % et elle est indépendante de la prise alimentaire. Le pic de concentration plasmatique varie de 2 à 8 heures.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre et les aires sous la courbe montrent que la fluvoxamine a une cinétique non linéaire. L'état d'équilibre est atteint en moyenne après une semaine, plus rapidement pour les doses les plus faibles que pour les doses les plus élevées (100 mg à 300 mg). A des doses plus faibles (25 mg, 50 mg), les concentrations plasmatiques et les aires sous la courbe sont proportionnelles aux doses.

8.1.2.2. DISTRIBUTION

Le volume de distribution est de l'ordre de 5 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 77 %.

8.1.2.3. BIOTRANSFORMATION

La fluvoxamine est essentiellement métabolisée par le foie. Neuf métabolites sont retrouvés dans les urines. Les principaux métabolites n'ont aucun effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Seules, de faibles quantités de la molécule mère peuvent être détectées dans les urines (4 %), ce qui laisse supposer une métabolisation complète après administration orale du produit.

8.1.2.4. ELIMINATION

La demi-vie d'élimination est d'environ 16 heures.

Cette demi-vie d'élimination après prise unique ou répétée, autorise une prise quotidienne unique, sans pour autant majorer les risques d'interactions médicamenteuses, notamment en cas de changement de traitement.

Il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques de la fluvoxamine ne diffèrent pas chez le sujet âgé et chez le sujet jeune. La fluvoxamine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel, ce qui contre-indique son utilisation chez la femme en période d'allaitement.

8.2. PROZAC® : FLUOXETINE (20,29)

8.2.1. INTRODUCTION

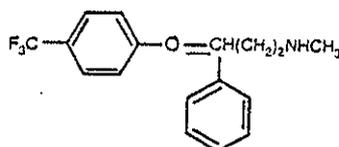
L'utilisation, en 1988, aux Etats-Unis, du chlorhydrate de fluoxétine, premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), a représenté un progrès majeur dans la traitement pharmacologique de la dépression. Des études à grande échelle ont montré que la fluoxétine est aussi efficace que les traitements existants. De plus, grâce à sa sélectivité, elle est dépourvue des effets indésirables gênants observés avec les antidépresseurs tricycliques qui incitent alors à l'utilisation de posologies trop faibles, à l'arrêt prématuré du traitement ou à une mauvaise observance avec ces produits. Outre son meilleur profil de tolérance, le produit peut être administré en une seule prise quotidienne, sans qu'une adaptation posologique soit nécessaire pour atteindre la dose thérapeutique, contrairement aux antidépresseurs tricycliques. Etant donné que la fluoxétine et les ISRS qui l'ont suivie remplacent les antidépresseurs plus anciens comme traitement de première intention, nous pouvons nous attendre à voir une diminution de la mortalité, de la morbidité et des coûts économiques de la dépression.

Les études de pharmacovigilance ont confirmé l'intérêt de la fluoxétine chez la plupart des patients, y compris ceux présentant une pathologie médicale grave associée, telle qu'une pathologie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Cette expérience a montré que la fluoxétine est plus sûre en cas de surdosage; depuis sa commercialisation, les cas de décès associés à un surdosage en fluoxétine sont restés extrêmement rares. Ceci contraste nettement avec les antidépresseurs tricycliques, qui ont provoqué plus de décès par surdosage que toute autre catégorie de médicaments délivrés sur ordonnance.

La fluoxétine a été introduite à un moment opportun de l'étude de la dépression. Les données qui se dégagent suggèrent que pour la plupart des patients, la dépression est une maladie récidivante dont la fréquence des épisodes augmentent au cours de la vie. En conséquence, l'objectif du traitement n'est plus celui d'un traitement à court terme des épisodes aigus, mais celui d'une prophylaxie de longue durée destinée à maintenir l'euthymie. Le traitement de la dépression se rapproche de plus en plus de celui des autres troubles chroniques, tels que l'hypertension, et la nécessité de disposer d'une thérapeutique prophylactique à long

terme, bien tolérée, qui ne diminuera pas la qualité de vie du patient, se fait de plus en plus évidente.

8.2.2. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



PROZAC® (fluoxétine)

8.2.2.1. FORMES ET PRESENTATIONS

Solution buvable : flacon de 70 ml, avec pipette doseuse (1 dose de 20 mg = 5 ml).

Gélules : boîte de 14 gélules à 20 mg.

8.2.2.2. INDICATIONS

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) et troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

8.2.2.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Episodes dépressifs majeurs : la posologie recommandée est de 20 mg à 60 mg par jour. La plupart des patients déprimés répondent à la dose de 20 mg par jour, mais 40 mg, voire 60 mg, peuvent être nécessaires.

TOC : la posologie recommandée est de 20 mg par jour. Si elle est insuffisante, augmenter à 40 mg par jour après 15 jours de traitement, puis, s'il y a lieu, jusqu'à 60 mg par jour.

La fluoxétine peut aussi bien être administrée le matin que le soir. La prise d'alimentation retarde l'absorption mais ne modifie pas la quantité totale absorbée. Les gélules sont à prendre avec une quantité d'eau suffisante.

8.2.2. PHARMACOCINETIQUE

8.2.2.1. ABSORPTION

La fluoxétine est bien absorbée après administration orale : la biodisponibilité est élevée. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 6 heures après la première administration. La prise alimentaire ralentit la vitesse d'absorption mais ne retentit pas sur la quantité biodisponible : le médicament peut être administré pendant ou en dehors des repas.

8.2.2.2. DISTRIBUTION

La liaison aux protéines plasmatiques est importante, de l'ordre de 94 %.

Le volume de distribution est important : il est compris entre 20 et 40 l/kg, aussi bien pour la fluoxétine que pour son métabolite, la norfluoxétine.

8.2.2.3. BIOTRANSFORMATION

Une fois absorbée, la fluoxétine est principalement métabolisée par le foie en norfluoxétine qui est également un inhibiteur actif et spécifique de la capture de la sérotonine.

8.2.2.4. ELIMINATION

Après administration répétée, la valeur moyenne de la demi-vie d'élimination de la fluoxétine atteint 4 jours (elle varie de 2 à 7 jours). La demi-vie moyenne d'élimination de la norfluoxétine est de 7 jours (elle varie entre 4 et 15 jours).

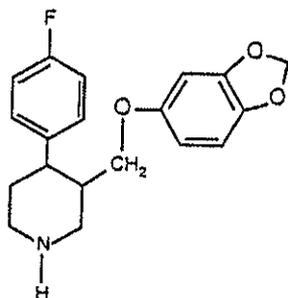
Ces longues demi-vies d'élimination entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines en moyenne après l'arrêt du traitement.

Une demi-vie longue peut présenter plusieurs avantages cliniques. Par exemple, un médicament à demi-vie longue est moins susceptible de déclencher des syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement. De plus, les taux plasmatiques stables que permet un tel médicament offrent une protection contre l'apparition de symptômes ou même de rechutes si le patient oublie une prise. Cependant, une certaine vigilance s'impose, après l'arrêt de la fluoxétine, face à la prescription de médicaments pour lesquels l'association est contre-indiquée ou déconseillée.

L'élimination de la fluoxétine et de son métabolite se fait aux deux tiers par le rein.

8.3. DEROXAT® : PAROXÉTINE (15,30)

8.3.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



DEROXAT® (paroxétine)

8.3.1.1. FORME ET PRESENTATION

Comprimés : boîte de 14 comprimés sécables à 20 mg.

8.3.1.2. INDICATIONS

Episodes dépressifs majeurs,
prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie,
troubles obsessionnels compulsifs.

8.3.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Episodes dépressifs majeurs : la dose recommandée est de 20 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces, par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse clinique, jusqu'à 50 mg par jour chez l'adulte et 40 mg par jour chez le sujet âgé.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : la posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 10 mg par jour. La dose sera augmentée par paliers de 10 mg par semaine, en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Chez le sujet âgé, il ne faut pas dépasser 60 mg par jour.

TOC : la posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 20 mg par jour et la posologie maximale ne dépassera pas 60 mg par jour. Les augmentations de doses se feront par paliers de 10 mg par semaine, en fonction de la réponse thérapeutique. Chez le sujet âgé, il ne faut pas dépasser 40 mg par jour.

Les comprimés sont administrés en une seule prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner. Ils doivent être avalés plutôt que croqués.

Le comprimé sécable permet d'adapter la posologie dans la fourchette thérapeutique.

Le traitement par antidépresseurs est symptomatique. Le traitement d'un épisode doit durer plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

8.3.2. PHARMACOCINETIQUE

8.3.2.1. ABSORPTION

La paroxétine est bien absorbée après administration orale, mais elle subit un premier passage hépatique. Sa biodisponibilité augmente avec les administrations répétées du fait de la partielle saturation de ce premier passage métabolique. La prise alimentaire n'influence pas l'absorption de la paroxétine. Le pic de concentration plasmatique est atteint 3 à 8 heures après l'administration.

8.3.2.2. DISTRIBUTION

La paroxétine se lie de façon importante aux protéines plasmatiques (95 %). Cette substance lipophile présente un large volume de distribution (8 à 28 L/kg) et elle diffuse facilement dans le lait maternel.

8.3.2.3. BIOTRANSFORMATION

Le métabolisme hépatique de la paroxétine donne naissance à 5 métabolites inactifs qui n'interfèrent pas avec la molécule mère dans la recapture de la sérotonine.

8.3.2.4. ELIMINATION

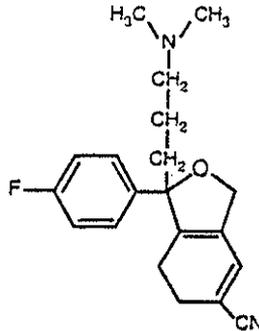
L'élimination de la paroxétine s'effectue presque entièrement sous forme métabolisée, aux 2/3 par le rein et au 1/3 par les fèces.

Les principaux métabolites de la paroxétine, issus de réactions d'oxydation et de méthylation, se retrouvent sous forme de conjugués hydrosolubles rapidement éliminés.

La demi-vie de la paroxétine est très variable, en moyenne de 24 heures.

8.4. SEROPRAM® : CITALOPRAM (27)

8.4.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



SEROPRAM® (citalopram)

8.4.1.1. FORME ET PRESENTATION

Comprimés : boîte de 28 comprimés à 20 mg.

Solution buvable : flacon de 15 ml (20 mg = 0,5ml = 10 gouttes).

Solution injectable (IV) : ampoules de 20 mg / 0,5 ml
ampoules de 40 mg / 1 ml.

8.4.1.2. INDICATIONS

Ce sont les épisodes dépressifs majeurs et la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

8.4.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Episodes dépressifs majeurs : la posologie recommandée est de 20 à 60 mg par jour pour un adulte. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, elle varie de 20 à 40 mg par jour.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : la posologie recommandée est de 20 à 40 mg par jour. Le traitement doit débuter à dose faible, 10 mg par jour. La dose sera augmentée par paliers de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique. Dans certains cas, la posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.

Les comprimés de citalopram peuvent être administrés en une seule prise journalière, à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

8.4.2. PHARMACOCINETIQUE

8.4.2.1. ABSORPTION

Le citalopram est rapidement absorbé après administration orale. La concentration plasmatique maximale est obtenue 2 à 4 heures après la prise. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 80 % et l'effet de premier passage hépatique est limité. L'absorption n'est pas affectée par l'alimentation.

8.4.2.2. DISTRIBUTION

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 %, ce qui présente l'avantage de limiter le risque d'interactions médicamenteuses.

Le volume de distribution varie de 12 à 16 L/kg.

8.4.2.3. BIOTRANSFORMATION

Tous les métabolites actifs du citalopram, et notamment le didéméthylcitalopram, sont également des ISRS, bien que moins puissants que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de citalopram inchangé restent prédominantes.

8.4.2.4. ELIMINATION

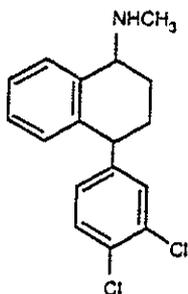
La demi-vie d'élimination est d'environ 33 heures. Il n'y a pas d'accumulation des concentrations plasmatiques dans la gamme des doses recommandées. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 à 2 semaines. Le citalopram est principalement éliminé par voie hépatique (85 %), 15 % étant éliminés par voie rénale. Les troubles de la fonction rénale ne devraient donc pas avoir de répercussions.

Lors d'expérimentations chez l'animal, le citalopram ne s'est pas montré tératogène et il n'a pas modifié la gestation ou la périnatalité. De très faibles concentrations de citalopram passent cependant dans le lait.

8.5. ZOLOFT® : SERTRALINE (26)

8.5.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION

ZOLOFT® (sertraline)



8.5.2.1. FORME ET PRESENTATION

Gélules : boîte de 28 gélules à 50 mg.

8.5.2.2. INDICATIONS

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) et troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

8.5.2.3. POSOLOGIES ET MODE D'ADMINISTRATION

Episodes dépressifs majeurs et TOC : la dose initiale recommandée est de 50 mg/jour. Cette posologie sera réévaluée après 3 semaines de traitement effectif, et éventuellement augmentée par paliers de 50 mg, jusqu'à 200 mg par jour, en fonction de la réponse clinique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, le matin ou le soir, au cours du repas.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois), afin de prévenir les risques de rechute.

8.5.2. PHARMACOCINETIQUE

8.5.2.1. ABSORPTION

L'absorption de la sertraline est lente et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 6 à 8 heures. Sa biodisponibilité est de 88 %. La prise de sertraline au cours du repas augmente l'absorption d'environ 30 %. En revanche, l'absorption n'est pas modifiée, que le médicament soit administré le matin ou le soir.

Aux doses thérapeutiques, la cinétique de la sertraline est linéaire, ce qui signifie qu'une augmentation des doses se traduit par une augmentation proportionnelle et donc prévisible de la concentration plasmatique.

8.5.2.2. DISTRIBUTION

La liaison de la sertraline aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %, mais cela est sans effet sur la liaison protéique des autres médicaments. En effet, les taux plasmatiques obtenus aux posologies recommandées sont faibles. En outre, le site de liaison diffère de celui de certains autres médicaments liés aux protéines (inhibiteurs calciques, anti-arythmiques, bêta-bloquants, autres psychotropes).

8.5.2.3. BIOTRANSFORMATION

La sertraline est fortement métabolisée par le foie et elle subit un important effet de premier passage. Le métabolite le plus important est la desméthylsertraline.

La desméthylsertraline est 8 à 10 fois moins active *in vitro* que la sertraline et pratiquement inactive *in vivo* chez l'animal.

8.5.2.4. ELIMINATION

La demi-vie d'élimination est d'environ 26 heures. La sertraline et la desméthylsertraline sont fortement métabolisées chez l'homme et les métabolites qui en résultent sont excrétés en quantités égales dans les selles et les urines. Seule, une fraction négligeable (inférieure à 0,2 %) de sertraline inchangée est excrétée par le rein.

La demi-vie intermédiaire de la sertraline permet une prise quotidienne unique et, par la même occasion, elle minimise le risque d'accumulation du produit.

9. LE POINT SUR LES ISRS (1)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine forment une importante famille thérapeutique au sein des médicaments antidépresseurs. La mise sur le marché des différentes molécules est l'aboutissement de longues années de recherche des laboratoires pharmaceutiques. Elle a donné lieu à une abondante littérature, la difficulté tenant au très faible nombre d'essais cliniques comparant les ISRS entre eux.

Il en ressort aujourd'hui, qu'aucun de ces nouveaux antidépresseurs ne fait preuve d'efficacité supérieure par rapport aux autres. Par ailleurs, une grande hétérogénéité caractérise cette famille en terme de structure, de pharmacologie, de pharmacocinétique et de tolérance. Le choix du prescripteur devra donc être guidé par ces différents critères en fonction des caractéristiques du patient : âge, pathologies et médications associées, troubles du sommeil, etc...

9.1. PRESENTATION DES ISRS

Actuellement, les antidépresseurs sérotoninergiques se présentent toujours uniquement sous forme orale. Seul, le citalopram existe sous forme injectable.

Les posologies recommandées varient de 20 à 100 mg par jour. Par conséquent, des ajustements de posologie sont souvent nécessaires selon les patients. Cette variabilité des posologies, si elle permet en théorie une adaptation individuelle du traitement, peut déboucher d'emblée sur l'utilisation des doses maximales.

Le coût du traitement passe du simple au quintuple, suivant l'adaptation posologique. En règle générale, l'AMM préconise de prendre ces médicaments le matin et au cours des repas, sauf pour le FLOXYFRAL[®] qui doit être administré le soir.

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, les ISRS ne présentent aucune similitude structurelle. Cette hétérogénéité entraîne des différences pharmacologiques, et par conséquent cliniques, entre ces molécules.

9.2. PHARMACOLOGIE DES ISRS (Tab. 4.)

L'action principale des ISRS est l'inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine avec, semble-t-il, une puissance inhibitrice équivalente pour tous ces médicaments.

Le citalopram serait la molécule la plus sélective et la sertraline la moins sélective.

Toutefois, la présence de métabolites actifs pour certains d'entre eux (fluoxétine, citalopram, sertraline) rend difficilement prévisible l'évaluation de leur action pharmacologique.

Les ISRS se distinguent entre eux par leur sélectivité pour le système sérotoninergique et par leur degré d'affinité pour les autres récepteurs cérébraux, quoique cette notion n'ait pas été soulignée dans les monographies des produits.

Ainsi, on peut retenir :

- une affinité voisine de celle des antidépresseurs tricycliques,
 - de la paroxétine (DEROXAT[®]) pour les récepteurs muscariniques,
 - du citalopram (SEROPRAM[®]) pour les récepteurs histaminergiques.
- une sélectivité significativement inférieure à celle des antidépresseurs tricycliques :
 - de la fluoxétine (PROZAC[®]) pour les récepteurs sérotoninergiques,
 - de la sertraline (ZOLOFT[®]) pour les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$,
 - de tous les ISRS pour les récepteurs dopaminergiques.

En outre, concernant la puissance d'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, on peut classer ces molécules selon l'ordre décroissant suivant :

- sertraline (ZOLOFT[®]), paroxétine (DEROXAT[®]), fluoxétine (PROZAC[®]), fluvoxamine (FLOXYFRAL[®]) et citalopram (SEROPRAM[®]) pour la dopamine,
- paroxétine (DEROXAT[®]), sertraline (ZOLOFT[®]), fluoxétine (PROZAC[®]), citalopram (SEROPRAM[®]) et fluvoxamine (FLOXYFRAL[®]) pour la noradrénaline.

A ce jour, aucune étude n'a pu établir le lien direct entre ces particularités pharmacologiques et leurs implications logiques en thérapeutique (efficacité antidépressive et tolérance).

Nom commercial	PROZAC®	FLOXYFRAL®	DEROXAT®	SEROPRAM®	ZOLOFT®
Pharmacologie de l'A.M.M.	- Inhibiteur de la recapture de la 5HT - Pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la NA, du GABA, et de la Dopamine - Pas d'affinité pour les récepteurs	- Inhibiteur de la recapture de la 5HT - Pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la NA, du GABA, et de la Dopamine - Pas d'affinité pour les récepteurs	- Inhibiteur de la recapture de la 5HT - Pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la NA, du GABA, et de la Dopamine - Pas d'affinité pour les récepteurs	- Inhibiteur le plus sélectif de la recapture de la 5HT connu à ce jour - Pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la NA, du GABA, et de la Dopamine - Pas d'affinité pour les récepteurs	- Inhibiteur de la recapture de la 5HT - Pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la NA, du GABA, et de la Dopamine - Pas d'affinité pour les récepteurs
Métabolite actif	Norfluoxetine			Deméthyl et Diméthyl citalopram	Deméthyl sertraline
Inhibition de la recapture de la sérotonine	++ ★★★	+++	+++	+++ ★	+++ ★
Inhibition de la recapture de la NA	++ ★	+	++	+ ★	++
Inhibition de la recapture de la dopamine	++ ★★	+	++	+ ★	++
Affinité R muscarinique cholinergique	+ ★★		+++	+ ★	++
Affinité R α_1 α_2	★ (α_1)	+ (α_1) ★ (α_2)	petite action α_2	+ (α_1) ★ (α_1)	++ ($\alpha_1 - \alpha_2$)
Affinité R histaminergique H1	★			+++ ★	
Affinité R dopaminergique D2 D1	★ (D ₂)		+ (D ₂)	★ (D ₂)	+ (D ₁)
Affinité R serotoninergique 5HT	++ (5HT _{2c} et 5HT _{1c}) ★★ (5HT _{2a})			★ (5HT _{2a})	

LÉGENDE

ACTIVITÉ	Nulla	Faible	Modérée	Importante
DU P.A.		+	++	+++
DU MÉTABOLITE		★	★★	★★★

Tabl. 4. Pharmacologie des ISRS (1).

9.3. PHARMACOCINETIQUE DES ISRS

C'est au niveau de leur profil pharmacocinétique que ces médicaments se différencient le plus.

Selon S.J Warrington (International clinical psychopharmacology), l'antidépresseur idéal devrait posséder les propriétés pharmacocinétiques suivantes :

- un pourcentage d'absorption gastrointestinale voisin de 100 %,
- une forte biodisponibilité,
- un petit volume de distribution (inférieur à 0,5 L/Kg),
- un pourcentage de liaison aux protéines faible,
- une demi-vie de 12 à 18 heures,
- une absence de métabolites actifs,
- peu d'interactions médicamenteuses,
- une cinétique indépendante de l'âge et de l'état hépatique et rénal du patient.

Schématiquement, on peut séparer ces médicaments en deux classes, selon qu'ils répondent ou non à ces critères :

	SE RAPPROCHANT DU PROFIL IDÉAL	NE RÉPONDANT PAS AU PROFIL IDÉAL
Absorption gastro intestinale importante	Tianeptine (STABLON®) Citalopram (SEROPRAM®) Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	Sertraline (ZOLOFT®) (☛ prise pendant les repas)
Biodisponibilité importante	Tianeptine (STABLON®) Citalopram (SEROPRAM®)	Paroxétine (DEROXAT®) Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) pas de données pour la sertraline (ZOLOFT®)
VD faible	Tianeptine (STABLON®)	Tous les I.S.R.S.
Liaison aux protéines faible	Citalopram (SEROPRAM®) Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	Fluoxétine (PROZAC®) Paroxétine (DEROXAT®) Sertraline (ZOLOFT®), Tianeptine (STABLON®)
T _{1/2} = 12-18h	Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) Paroxétine (DEROXAT®) Citalopram (SEROPRAM®) Sertraline (ZOLOFT®)	Tianeptine (STABLON®) : trop faible Fluoxétine (PROZAC®) : trop important
Absence de métabolite actif	Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) Paroxétine (DEROXAT®)	Fluoxétine (PROZAC®) Citalopram (SEROPRAM®) Sertraline (ZOLOFT®), Tianeptine (STABLON®)
Interactions médicamenteuses modérées	Tianeptine (STABLON®)	Tous les I.S.R.S. : voir le tableau 3b
Cinétique inchangée chez : - les patients âgés	Fluoxétine (PROZAC®) Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	Paroxétine (DEROXAT®) Citalopram (SEROPRAM®) Sertraline (ZOLOFT®) Tianeptine (STABLON®) (☛ 1/2 ou manque d'étude)
- les insuffisants hépatiques	Tianeptine (STABLON®)	Tous les I.S.R.S. (☛ 1/2 ou manque d'étude)
- les insuffisants rénaux	Tous les I.S.R.S.	Tianeptine (STABLON®)

En conclusion, aucun de ces antidépresseurs ne correspond donc au profil parfait attendu. La mise sur le marché des deux dernières molécules ISRS (citalopram, sertraline) n'a pas apporté de bouleversement significatif et il reste au prescripteur à faire son choix suivant le terrain particulier de chaque patient.

9.4. EFFICACITE DES ISRS (Tab. 5.)

Les observations formulées ici découlent de l'analyse des différents essais cliniques portant seulement sur la comparaison des ISRS avec les tricycliques ou un placebo. Elles montrent que les ISRS sont au moins aussi efficaces dans le traitement de la dépression que les antidépresseurs tricycliques de référence (clomipramine, amitryptiline, imipramine, miansérine), avec cependant quelques remarques importantes.

- Nous avons une meilleure connaissance des antidépresseurs présentant un grand nombre d'études, c'est-à-dire dans l'ordre décroissant, la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine.
- Chez les patients hospitalisés, le citalopram et la paroxétine seraient moins efficaces que les antidépresseurs tricycliques.
- Dans les dépressions les plus sévères, la fluoxétine semblerait moins efficace que les antidépresseurs tricycliques et il est toujours d'actualité de traiter ces dépressions par la clomipramine ou l'amitryptiline.
- Enfin, la paroxétine serait moins efficace que les antidépresseurs tricycliques dits sérotoninergiques (clomipramine, amitryptiline), et la sertraline serait plus efficace que les antidépresseurs tricycliques dits noradrénergiques (imipramine).

De plus, d'après les études cliniques, l'efficacité de ces médicaments varie suivant les pathologies (voir tableau ci-après).

En revanche, les posologies efficaces sont encore mal définies pour :

- la paroxétine (posologie la plus fréquente : 30 mg/jour),
- le citalopram (posologie allant de 25 à 50 mg/jour).

La sertraline et la fluvoxamine nécessitent souvent, quant à elles, une augmentation progressive de la dose pour obtenir l'effet thérapeutique maximal.

Nom commercial	PROZAC®	FLOXYFRAL®	DEROXAT®	SEROPRAM®	ZOLOFT®
Indications A.M.M.	- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) - troubles obsessionnels compulsifs	- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)	- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) - prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie - troubles obsessionnels compulsifs	- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)	- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)
EFFICACITÉ ANTIDÉPRESSIVE SELON LES ÉTUDES CLINIQUES					
Nombre d'études publiées	+++ (20 études)	+++ (17 études)	++ (11 études)	+ (5 études)	+ (3 études)
Efficacité V.S. placebo	>	>	>	>	>
Efficacité V.S. AD tricycliques	identique = sauf chez les patients sévèrement déprimés au départ (à peine significatif)	identique	-< ATC serotoninergiques -< ATC chez patients hospitalisés - identique dans les autres cas	identique = mais pas d'étude chez patients hospitalisés	-ATC Noradrénergiques mais peu d'études - identique dans les autres cas
Efficacité V.S. ISRS et Tianeptine	peu d'études : produit de référence dans la plupart des études effectuées	peu d'études	peu d'études : 1 étude / Fluoxétine	peu d'études : 1 étude / Fluoxétine 1 étude / Fluvoxamine	peu d'études : 2 études / Fluoxétine
EFFICACITÉ DANS LES AUTRES INDICATIONS SELON LES ÉTUDES CLINIQUES					
Efficacité dans les idées suicidaires	ne pas utiliser car * des akathisies et * Idées suicidaires	> ATC	pas d'étude	pas d'étude	pas d'étude
Efficacité dans les dépressions avec anxiété coexistante	ne pas utiliser car provoque anxiété chez 15,2% des patients	> ATC - identique au lorazepam (% anxiété 1%)	> ATC (anxiété 8%) mais peu d'étude	pas d'étude	> ATC (% anxiété 6%) mais peu d'étude
Efficacité dans les T.O.C.	> ATC	> ATC à 300 mg/j	1 étude	pas d'étude	> placebo
Efficacité dans les troubles paniques	pas d'étude	semblerait efficace mais peu d'étude et pas d'A.M.M.		pas d'étude	pas d'étude
Efficacité chez les patients âgés	posologie minimale chez patients fragiles car * syndrome de Parkinson + perte poids	efficace mais troubles extra-pyramidaux	posologie minimale chez patients fragiles car * syndrome de Parkinson	peu d'études posologie minimale	peu d'études posologie minimale
Efficacité dans les dépressions lors des cures de désintoxication alcoolique	pas d'étude	pas d'étude	pas d'étude	pas d'étude	pas d'étude
Efficacité du traitement sur un long terme	efficace	efficace	efficace	efficace	efficace
Evaluation de la posologie la plus efficace	20 mg	50 ou 100 mg/j puis * à 100 ou 150 mg/j	peu d'étude : posologie la plus utilisée 30 mg	peu d'étude : 25 - 50 mg	50 mg efficace 200 mg aussi mais problème d'observance

LÉGENDE

 Point favorable à l'utilisation du médicament

 Point défavorable à l'utilisation du médicament

ATC "Sérotinergiques" : antidépresseurs tricycliques mixtes sérotoninergiques (clomipramine et amitriptyline)

ATC "Noradrénergiques" : antidépresseurs tricycliques mixtes noradrénergiques (imipramine)

Tabl.5. Efficacité des ISRS (1).

9.5. EFFETS INDESIRABLES DES ISRS (Tab. 6.)

La dépression est une maladie grave nécessitant un traitement d'une durée souvent supérieure à 6 mois. Il est donc important que l'antidépresseur prescrit soit bien toléré par le patient.

Les ISRS ont montré lors des essais cliniques un profil de tolérance supérieur à celui des antidépresseurs tricycliques et, d'après les méta-analyses, ils seraient associés à une plus faible incidence d'arrêts de traitement dus aux effets indésirables. Ils provoqueraient ainsi, de façon significative, moins d'effets anticholinergiques et cardiovasculaires et, de même, moins de convulsions.

De plus, ils auraient peu d'effets sur les performances psychomotrices et cognitives, ce qui leur conférerait un net avantage lors de leur utilisation chez les personnes âgées.

Nom commercial	PROZAC®	FLOXYFRAL®	DEROXAT®	SEROPRAM®	ZOLOFT®
Nausées - Vomissements	++	++	++	++	++
Diarrhées	+				++
Céphalées	++	+	++	++	++
Sécheresse buccale	++	+	+	++	++
Constipation		+	+	++	
Somnolence	++	+	++	++	+
Insomnies	++		+	++	+
Cauchemars					
Nervosité	++			+	
Anxiété	++				
Tremblement	++		+	++	+
Transpiration	++		++	++	
Asthénie		+	+		+
Troubles sexuels			+		++
↑ poids			++		
↓ poids	+				+
Lipothymie - Syncope					
Vertige		+		++	
Troubles de l'accommodation				+	
Goût amer dans la bouche					

LÉGENDE

Point favorable à l'utilisation du médicament
 ++ Incidence de l'effet indésirable supérieure à 10 %
 + Incidence de l'effet indésirable inférieure à 10 %

Tabl. 6. Effets indésirables des ISRS (1).

Il est risqué de les différencier selon l'intensité et la fréquence de survenue de leurs effets indésirables. Cependant, et cela découle directement des différents profils pharmacologiques des ISRS, on peut observer schématiquement, pour chaque médicament, les caractéristiques suivantes :

- la sertraline s'accompagne de troubles sexuels (retard d'éjaculation) et de diarrhées.
- la fluoxétine provoque par des symptômes d'activation (anxiété, insomnies, nervosité) ainsi que des tremblements, des sueurs et une perte de poids.
- la fluvoxamine est surtout responsable de nausées et, à un moindre degré, de vertiges et d'une asthénie.
- la paroxétine entraîne un risque de somnolence (lors de traitements de courte durée), de sueurs (lors de traitements au long cours) et d'asthénie. Il a également été signalé des troubles sexuels et une prise de poids.
- le citalopram est associé à des sueurs, des tremblements, des vertiges et à une sédation-insomnie paradoxale.

10. LIMITES DU TRAITEMENT PAR LES ISRS

Bien qu'indiscutable par rapport aux imipraminiques, l'apport des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en termes de facilité d'utilisation et de tolérance, présente des limites. Ces molécules, tout en n'ayant pas apporté de puissance antidépressive supérieure aux imipraminiques, ne sont pas pour autant dénuées d'effets secondaires, même si leur tolérance en cas de surdosage présente un progrès majeur.

Leur sélectivité sérotoninergique vis-à-vis des autres systèmes de neurotransmetteurs, bien que les exemptant de la plupart des effets secondaires classiques des imipraminiques, est responsable d'effets délétères propres d'origine sérotoninergique. En effet il convient de relativiser cette notion de sélectivité dans la mesure où elle ne s'exerce pas sur certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques, en particulier 5-HT₂ et 5-HT₃, responsables lors de leur stimulation, respectivement d'effets adverses sexuels et psychiques (nausées, vomissements).

LES IRSNa

(Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)

De tolérance identiques aux ISRS, les IRSNa représentés par EFFEXOR® et IXEL®, augmentent l'efficacité des antidépresseurs. En effet, vient s'ajouter à l'activité sérotoninergique, une activité noradrénergique, elle aussi sélective.

1. LOGIQUE DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Action équilibrée noradrénergique (Na) et sérotoninergique (5-HT)**

L'importance attribuée au rôle de chacun des neuromédiateurs a évolué dans le temps, bien souvent influencée par le tropisme dominant des antidépresseurs mis sur le marché :

- exclusivement Na,
- Na et possiblement 5-HT,
- Na et 5-HT,
- 5-HT et possiblement Na,
- exclusivement 5-HT.

Ces dernières années ont vu se développer le concept de la sélectivité monoaminergique recouvrant en fait deux mécanismes différents : l'absence de fixation sur les récepteurs post-synaptiques et le blocage plus ou moins spécifique du site de recapture de l'une ou de l'autre mono-amine, généralement la sérotonine. Les ISRS ont apporté des progrès tangibles en terme de tolérance grâce au premier mécanisme, mais l'efficacité des antidépresseurs tricycliques, et en particulier de la clomipramine, semble toujours supérieure à celle du citalopram ou de la paroxétine. Une méta-analyse récente, menée par Anderson et Tomenson, a souligné une efficacité équivalente entre ces deux groupes d'antidépresseurs dans les dépressions caractérisées, qui devient significativement supérieure en faveur des tricycliques dans les dépressions sévères ou chez les patients hospitalisés. Par ailleurs, l'association désipra-

mine-fluoxétine semble plus efficace que la désipramine, produit essentiellement noradrénergique, utilisée seule. Ces éléments laissent penser qu'une efficacité supérieure pourrait être liée à une inhibition double de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

- **Absence de fixation aux récepteurs post-synaptiques**

L'apport essentiel des ISRS a été réalisé sur le plan de la tolérance. Il est aujourd'hui reconnu qu'un lien fort existe entre l'apparition d'effets secondaires et le potentiel de fixation des molécules sur les récepteurs post-synaptiques.

La spécificité d'action sur le site de recapture de la sérotonine, sans affinité pour les récepteurs post-synaptiques, confère aux ISRS moins de constipation, de sécheresse buccale, de rétention urinaire (effets anticholinergiques), de sédation, de prise de poids (effets antihistaminiques), d'hypotension orthostatique et de modifications cardiovasculaires (effets adrénergiques).

A l'inverse, les antidépresseurs tricycliques sont pénalisés par un profil de tolérance médiocre lié à l'affinité post-synaptique importante.

La démarche de recherche voulait logiquement que l'on découvre des produits associant l'efficacité des tricycliques et la tolérance des ISRS. S'appuyant sur les liens établis entre la pharmacologie et la clinique, la recherche s'est orientée vers une molécule inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, sans affinité pour les récepteurs post-synaptiques, inaugurant ainsi une nouvelle classe d'antidépresseurs, les IRSNa, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

2. MODE D'ACTION (4,19)

L'inhibition s'exerce de façon équilibrée au niveau des sites de recapture des deux principales mono-amines impliquées dans la dépression (sérotonine et noradrénaline).

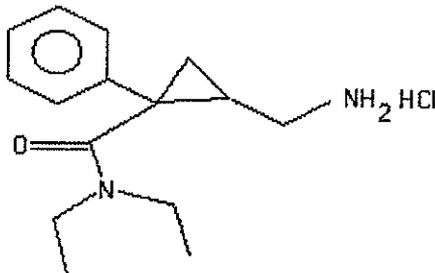
Ils se caractérisent par l'absence d'effets sur les récepteurs post-synaptiques cholinergiques et histaminergiques, d'où une faible incidence des effets secondaires de type cholinergique et antihistaminique.

Ainsi, les effets cliniques sont uniquement le résultat de l'augmentation du taux de neuromédiateurs dans la fente synaptique.

3. LES DIFFERENTES MOLECULES

3.1. IXEL[®] : MILNACIPRAN (31)

3.1.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



IXEL[®] (milnacipran)

Forme et présentation

Gélules : boîte de 14 gélules à 25 mg.

boîte de 14 gélules à 50 mg.

Indications

Episodes dépressifs majeurs.

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est de 100 mg par jour, répartie en 2 prises de 50 mg, 1 gélule le matin et 1 gélule le soir, à prendre de préférence au cours des repas. Dans ce cas, utiliser des gélules à 50 mg.

Chez l'insuffisant rénal, une adaptation posologique est nécessaire. Il est recommandé de réduire la posologie à 50 ou à 25 mg, en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. Dans ce cas, utiliser les gélules à 25 mg.

Le traitement d'un épisode doit être de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

3.1.2. PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

Le milnacipran est rapidement absorbé après administration par voie orale. Le pic de concentration plasmatique est observé 2 heures après l'administration.

L'alimentation ne modifie pas la pharmacocinétique de la molécule. La tolérance digestive étant cependant améliorée, la prise médicamenteuse est conseillée au cours du repas. La biodisponibilité est élevée (85 %) et la variabilité est faible d'un sujet à un autre.

Distribution :

Le milnacipran se distribue largement dans l'organisme, avec un volume de distribution de l'ordre de 5 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (environ 13 %), ce qui diminue le risque de déplacement d'autres substances médicamenteuses.

Biotransformation :

Le milnacipran est faiblement métabolisé, avec un effet de premier passage hépatique limité. Le métabolite principal est inactif.

Contrairement à la plupart des autres antidépresseurs, l'isoenzyme IID6 du cytochrome P450, responsable de la biotransformation de nombreux médicaments, notamment de la plupart des antidépresseurs, n'a pas d'impact *in vivo* sur le métabolisme du milnacipran. La pharmacocinétique de ce dernier n'est pas modifiée chez les sujets déficients en cette enzyme. De plus, le milnacipran n'interfère pas *in vivo* avec les autres iso-enzymes du cytochrome P450, ce qui restreint également le risque d'interaction d'ordre métabolique.

Elimination :

La demi-vie d'élimination du milnacipran est de 8 heures, ce qui autorise une administration en 2 prises par jour. L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire.

La pharmacocinétique du milnacipran à 50 mg n'est pas modifiée chez l'insuffisant hépatique.

Un dosage galénique spécifique (milnacipran à 25 mg) a été conçu pour l'insuffisant rénal sévère chez qui une adaptation posologique est nécessaire.

3.1.3. PHARMACOLOGIE

Le milnacipran bloque les sites de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette inhibition, démontrée *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, atteint un niveau de puissance légèrement supérieur à celui de tricycliques mixtes comme l'imipramine.

De plus il présente, une action équilibrée sur les 2 mono-amines principalement impliquées dans la dépression, à la différence de la désipramine ou d'ISRS comme le citalopram (Fig. f.).

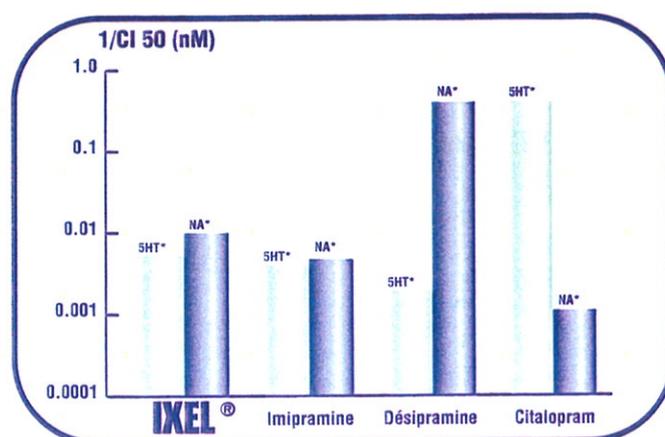


Fig. f. Inhibition de la recapture des monoamines *in vitro* sur des coupes d'hypothalamus de rat (31).

Le milnacipran ne se fixe pas sur les récepteurs cholinergiques, adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques et histaminergiques, diminuant ainsi le risque d'apparition d'effets secondaires.

Les effets indésirables observés durant le traitement par le milnacipran sont surtout notés durant la première ou les deux premières semaines de traitement et ils s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.

Les événements indésirables les plus communément rapportés sont :

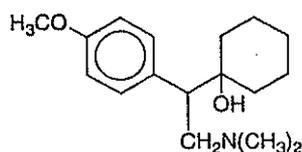
- vertiges, - bouffées de chaleur, - anxiété
- hypersudation, - dysurie.

Plus rarement, on note nausées, vomissements, sécheresse buccale, constipation, tremblements et palpitations.

Exceptionnellement, peut être observé un syndrome sérotoninergique en association.

3.2. EFFEXOR[®] : VENLAFAXINE (4,32)

3.2.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



EFFEXOR[®] (venlafaxine)

Forme et présentation

Comprimés : boîte de 30 comprimés à 25 mg

boîte de 30 comprimés à 50 mg.

Indications

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.

Posologie et mode d'administration

Episodes dépressifs majeurs : en traitement ambulatoire, la posologie initiale est habituellement de 75 mg par jour (en 2 ou 3 prises). Après deux semaines, si nécessaire, elle peut être élevée jusqu'à 150 mg par jour (en 2 ou 3 prises).

Dépressions sévères avec hospitalisation : la posologie quotidienne recommandée est de 150 mg à 225 mg. Elle peut être élevée jusqu'à 350 mg par jour chez le malade hospitalisé. Dans ce cas, la posologie sera administrée en 3 prises quotidiennes et l'augmentation des doses se fera par palier, tous les 2 ou 3 jours, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

3.2.2. PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

La venlafaxine est bien absorbée après administration orale, subissant un fort effet de premier passage hépatique. Au moins 92 % de la dose administrée oralement sont absorbés. Après une prise unique de venlafaxine, les pics de concentration de la molécule mère et de son métabolite principal, la o-desméthyl-venlafaxine (ODV), sont respectivement atteints en 2,4 heures et 4,3 heures.

L'absorption n'est pas affectée par l'alimentation.

Distribution :

Le volume de distribution est important : environ 7,5 L/kg pour la venlafaxine et environ 5,7 L/kg pour l'ODV.

Les taux de liaisons protéiques sont faibles, ce qui limite le risque d'interaction médicamenteuse.

Biotransformation :

La venlafaxine est métabolisée par le foie. L'ODV est le seul métabolite actif, obtenu par O-desméthylation grâce au cytochrome P450 CYP IID6. L'ODV présente le même profil pharmacologique que la venlafaxine, mais avec une clairance plus basse. Par ailleurs, il existe une N-desméthylation de la venlafaxine en N-desméthylvenlafaxine qui peut être médiée par l'isoenzyme CYP IIIA4. Ainsi, le kétoconazole qui est un inhibiteur spécifique de l'isoenzyme entraîne une inhibition importante de la transformation de la venlafaxine. Il faudra donc, en cas d'association, en tenir compte pour sa posologie.

Elimination :

La demi-vie de la venlafaxine est de 5 heures, alors que celle de l'ODV est de 11 heures. Ainsi, il est probable que l'ODV contribue largement au profil pharmacologique du produit parent.

La pharmacocinétique est la même chez les hommes que chez les femmes et la posologie ne nécessite pas d'adaptation chez le sujet âgé.

La posologie sera réduite de 50 % en cas d'insuffisance hépatique modérée et si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/minute.

3.2.3. PHARMACOLOGIE

La venlafaxine et son métabolite principale (ODV) sont tous les deux de puissants inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils inhibent faiblement la recapture de la dopamine. Ceci les différencie des ISRS qui ne sont que sérotoninergiques.

Cependant, comme avec les ISRS, les effets indésirables de type anticholinergique peuvent être observés avec la venlafaxine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- nausées, constipation,
- anorexie,
- étourdissements,
- sécheresse de la bouche
- insomnie, somnolence, nervosité, asthénie,

- hypersudation,
- troubles de l'éjaculation et de l'orgasme.

Une élévation des pressions artérielles systolique et diastolique peut être observée sous venlafaxine. Discrète à des doses inférieures à 200 mg par jour, l'incidence de sa survenue est alors similaire à celle observée avec les antidépresseurs tricycliques. Aux doses supérieures, en particulier de 300 à 375 mg par jour, cette élévation est plus sensible.

Peuvent être observés des effets indésirables plus rares :

- douleurs abdominales, troubles dyspeptiques, diarrhées, flatulences, vomissements, prise de poids, augmentation de l'appétit,
- céphalées, anxiété, agitation, tremblements, paresthésies, rêves anormaux, troubles de l'accomodation,
- diminution de la libido, impuissance, pollakiurie,
- palpitations, poussées de vasodilatation.

Exceptionnellement, peut être observé un syndrome sérotoninergique en association.

4. LIMITES DU TRAITEMENT PAR LES ISRSNA

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont essayé de pallier l'absence d'action des ISRS sur le système noradrénergique. Leur action, dite duale, laisse espérer une meilleure efficacité, mais en intéressant à la fois les récepteurs pré- et post-synaptiques de ces deux systèmes, ils exposent ainsi aux mêmes effets secondaires sérotoninergiques auxquels se surajoutent certains effets adrénérgiques périphériques (dysurie ou hypotension orthostatique, hypertension artérielle à forte dose).

LES NaSSA

(Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques)

Tout comme les ISRSNa, la nouvelle génération d'antidépresseurs, les NaSSA, présentent une action duale sérotoninergique et noradrénergique. Mais cette dernière s'exerce de façon réellement sélective, à la différence de tous les autres antidépresseurs. En effet, seuls les récepteurs post-synaptiques 5-HT₁ sont activés, la mirtazapine antagonisant les 5-HT₂ et les 5-HT₃ responsables des différents effets secondaires sérotoninergiques.

1. LOGIQUE DE MISE SUR LE MARCHE (10)

A la lueur des connaissances actuelles en psychopharmacologie, on peut essayer de dégager le profil pharmacologique attendu pour un nouveau type d'antidépresseur :

- une action sur le système noradrénergique sélective au niveau des récepteurs α_2 pré-synaptiques qui contrôlent l'activité noradrénergique et sérotoninergique par le biais d'un rétrocontrôle inhibiteur ;

- une action sérotoninergique sélective au niveau des récepteurs post-synaptiques 5-HT₁, sans effet sur les autres récepteurs de type 5-HT₂ et 5-HT₃ ;

- l'absence d'effet sur les autres systèmes de neurotransmission, en particulier cholinergique.

L'un des points fondamentaux actuel dans la recherche d'un nouvel antidépresseur est d'échapper à la notion d'inhibiteur de la recapture du ou des neuromédiateurs impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

En effet, le fait d'inhiber la recapture entraîne une augmentation de la stimulation de l'ensemble des récepteurs concernés, qu'ils soient présynaptiques ou post-synaptiques. Or, la stimulation des récepteurs présynaptiques est responsable d'une inhibition de la libération du neuromédiateur, rétrocontrôle inhibiteur qui va minorer en partie la stimulation post-

synaptique. D'autre part, la concentration accrue de neuromédiateur au niveau de la fente synaptique entraîne une non-sélectivité sur les effets du système impliqué. Dans le cas de la sérotonine par exemple, cette stimulation concernera l'ensemble des sous-types de récepteurs, qu'ils soient en rapport avec l'action antidépressive (5-HT1) ou non.

2. UNE NOUVELLE ACTION BIOCHIMIQUE (10)

La mirtazapine (NORSET[®]) est un antidépresseur appartenant à la famille des pipérazinoazépines n'ayant pas d'autre représentant parmi les psychotropes.

D'un point de vue pharmacologique, la mirtazapine possède la propriété de ne pas être un inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, mais d'avoir une activité antagoniste sur certains récepteurs spécifiques, à l'origine d'une stimulation de l'activité noradrénergique et d'une stimulation sélective sérotoninergique. La mirtazapine est le premier représentant d'une nouvelle classe, les antidépresseurs noradrénergiques et spécifiques sérotoninergiques (NaSSA).

2.1. STIMULATION NORADRENERGIQUE

L'activité noradrénergique est sous le rétrocontrôle des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques autologues qui, lorsqu'ils sont stimulés, vont inhiber la libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

La propriété antagoniste de la mirtazapine sur ces autorécepteurs présynaptiques α_2 -adrénergiques va être à l'origine d'une augmentation de la neurotransmission noradrénergique, responsable en partie de son efficacité clinique antidépressive.

2.2. STIMULATION DE LA NEUROTRANSMISSION SÉROTONINERGIQUE

Deux mécanismes complémentaires sont responsables de la stimulation sérotoninergique de la mirtazapine.

- On connaît, à l'heure actuelle, l'influence du système noradrénergique central sur l'activité sérotoninergique, via les récepteurs α 1-adrénergiques somatodendritiques situés sur les neurones sérotoninergiques.

La stimulation de ces récepteurs α 1 accroît la fréquence de décharge sérotoninergique au niveau synaptique. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la mirtazapine, via son action antagoniste sur les récepteurs α 2 présynaptiques, augmente la concentration en noradrépine. Il en résulte une augmentation de la libération de sérotonine au niveau de la fente synaptique.

A ce niveau, il faut noter une différence fondamentale avec ce que l'on observe avec les ISRS et les imipraminiques qui, initialement, par leur action sur les récepteurs présynaptiques 5-HT1-A, diminuent la décharge sérotoninergique, propriété qui pourrait expliquer, d'après la théorie d'Artigas et de Montigny, le délai d'action de ce type d'antidépresseurs.

- Le deuxième point d'impact de la mirtazapine se situe au niveau de son effet antagoniste sur les récepteurs présynaptiques α 2 adrénergiques hétérologues situés au niveau des terminaisons neuronales sérotoninergiques.

Ces hétérorécepteurs présynaptiques possèdent la propriété, lorsqu'ils sont stimulés, d'inhiber la libération de sérotonine dans la fente synaptique. L'action antagoniste de la mirtazapine sur ces récepteurs α 2-adrénergiques va donc, par inhibition du rétrocontrôle adrénérgique, accroître la libération de sérotonine.

2.3. STIMULATION SELECTIVE SUR LES RECEPTEURS 5-HT1

- A la différence des autres classes d'antidépresseurs, la mirtazapine possède une action sélective sur certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques.

Ses propriétés antagonistes, spécifiques des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3, font que, malgré la concentration accrue de sérotonine au niveau post-synaptique, seuls les récepteurs post-synaptiques 5-HT1 sont activés.

- Les données les plus récentes en neuropsychopharmacologie dissocient les effets pharmacologiques de ces différents sous-types de récepteurs à la sérotonine.

- C'est la stimulation des récepteurs 5-HT1 qui serait à l'origine de l'efficacité clinique antidépressive et anxiolytique. La stimulation des récepteurs 5-HT2 est associée aux problèmes d'insomnie, d'agitation et de nervosité rencontrés avec les autres antidépresseurs. Elle est également responsable des troubles de la sexualité, un effet secondaire fréquent des ISRS.

- La stimulation des récepteurs 5-HT3 est quant à elle responsable des troubles digestifs rencontrés avec les ISRS (nausées et vomissements).

2.4. INTERACTION DE LA MIRTAZAPINE AVEC LES AUTRES SYSTEMES DE NEUROTRANSMETTEURS

Différentes études de binding montrent une faible affinité de la mirtazapine pour les récepteurs muscariniques centraux et périphériques, ainsi que pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui s'est traduit lors des essais cliniques par de très faibles effets anticholinergiques et extrapyramidaux.

- La mirtazapine possède une affinité significative pour les récepteurs histaminiques H1 centraux et périphériques.

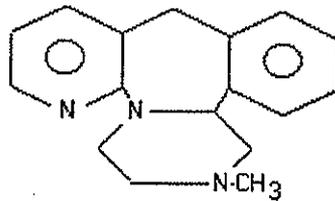
Cette propriété est à l'origine des effets orexigènes entraînant chez certains patients une prise de poids.

- L'effet sédatif transitoire attendu, en raison des propriétés antihistaminiques H1 de la mirtazapine, est contrebalancé par son effet stimulant sur la transmission noradrénergique, ainsi que par son absence significative d'antagonisme des récepteurs α 1-adrénergiques.

Cette quasi-absence d'effets sur les récepteurs α 1 explique également la rareté des cas d'hypotension orthostatique rapportés.

3. NORSET[®] : MIRTAZAPINE (21,33,35)

3.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION



NORSET[®] (mirtazapine)

3.1.1. FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimés : boîte de 30 comprimés à 15 mg
boîte de 30 comprimés à 30 mg

3.1.2. INDICATIONS

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

3.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement devra débuter à 15 mg / jour. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg / jour.

Il est nécessaire d'avaler les comprimés sans les croquer, au cours d'un repas, de préférence le repas du soir. L'administration de la dose journalière de mirtazapine est possible en une seule prise. Si nécessaire, la dose journalière pourra être administrée en deux prises, matin et soir.

3.3 PHARMACOCINETIQUE (Tab. 7.)

Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tabl. 7. Propriétés pharmacocinétiques de la mirtazapine (10).

Paramètres	Résultats
Absorption	Par voie orale, indépendante de la présence d'aliments
Biodisponibilité absolue	50% après prise unique ou répétée
Délai d'apparition du pic plasmatique	T max = 2 heures environ
Liaison aux protéines plasmatiques	85%
Linéarité	Cinétique linéaire aux doses recommandées par l'AMM (15 à 45 mg)
Métabolisme	Hépatique via les enzymes du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2D6 Egalement par le CYP1A2 en cas de délétion du gène 2D6
Type de métabolites	N-déméthyl mirtazapine via le CYP3A4 = 3 à 4 fois moins actif que la mirtazapine N-oxy mirtazapine via le CYP3A4 = inactif 8-hydroxy mirtazapine via le CYP2D6 et le CYP1A2 = inactif
Voie d'élimination	85% par voie urinaire dont 4% sous forme inchangée 15% par les fèces
Demi-vie d'élimination moyenne	20 à 40 heures
Délai pour atteindre l'état d'équilibre	3-4 jours

Les conséquences cliniques qui découlent de ces données cinétiques sont importantes à prendre en compte :

- la demi-vie d'élimination autorise une prise unique journalière, quel que soit le moment de la journée (de préférence au cours du repas du soir), la présence d'aliments n'influençant pas l'absorption de la mirtazapine ;

- la cinétique linéaire est à l'origine d'une proportionnalité étroite entre activité et posologie ;

- la métabolisme hépatique nécessitent une adaptation des posologies chez l'insuffisant hépatique, la clairance de la mirtazapine étant réduite d'environ 33 %. En raison de son élimi-

-nation urinaire à 85 %, l'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/mn) nécessite également une adaptation posologique, les concentrations plasmatiques de la mirtazapine et de ses métabolites étant significativement plus élevées ;

- malgré une demi-vie d'élimination plus élevée chez la femme que chez l'homme, phénomène retrouvé avec bon nombre d'antidépresseurs, cette variation ne nécessite pas d'adaptation posologique selon le sexe ;

- à la différence des antidépresseurs de la famille des ISRS qui présentent tous la propriété d'être de puissants inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, la mirtazapine ne possède qu'un faible potentiel inhibiteur sur les isoenzymes CYP 1A2, 2D6 et 3A4. Ainsi le risque d'interactions médicamenteuses avec la mirtazapine peut être considéré comme peu probable.

3.4. PHARMACOLOGIE

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5HT1, les récepteurs 5-HT2 et 5-T3 étant bloqués par la mirtazapine. On pense que les deux énantiomères de la mirtazapine interviennent dans l'activité antidépressive, l'un en bloquant les récepteurs α_2 et 5-HT2 et l'autre en bloquant les récepteurs 5-HT3.

Les propriétés sédatives de la mirtazapine seraient dues à son activité antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine.

La mirtazapine a une activité anticholinergique très faible.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement sont une augmentation de l'appétit, une prise de poids et une somnolence survenant généralement pendant les premières semaines de traitement.

Plus rarement, des élévations des enzymes hépatiques et une atteinte hématologique réversible à type de leucopénie, d'agranulocytose, neutropénie et de thrombopénie ont été rapportées.

Dans de rares cas, les effets suivants ont également été rapportés : hypotension orthostatique, accès maniaque, convulsions, tremblements, myoclonies, oedème avec prise de poids associée, exanthème, sécheresse de la bouche.

Le profil pharmacodynamique de la mirtazapine permet d'espérer :

- une efficacité antidépressive au moins aussi puissante que les antidépresseurs de référence, en raison d'une action duale noradrénergique et sérotoninergique. L'activité sérotoninergique sélective des 5-HT₁ explique l'effet anxiolytique rencontré en pratique avec la mirtazapine;

- un délai d'action raccourci en relation avec le maintien, dès le début du traitement, de la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques due à l'antagonisme des récepteurs α_2 , à la différence des ISRS et des imipraminiques ;

- une tolérance accrue par rapport aux derniers antidépresseurs commercialisés (ISRS et IRSNa), due à son mécanisme d'action tout à fait original, reposant non pas sur une inhibition de la recapture des neuromédiateurs, mais sur une action antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques et de certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques, les 5-HT₂ et les 5-HT₃.

Cette réelle sélectivité devrait ainsi mettre à l'abri des classiques effets secondaires sérotoninergiques en relation avec l'activation des 5-HT₂ (insomnie, anxiété et troubles sexuels) et des 5-HT₃ (effets digestifs).

L'expérience clinique devra confirmer les espoirs soulevés par l'innovation pharmacologique de ce premier représentant des antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA).

4. LE MODE D'ACTION DE LA MIRTAZAPINE

EN RESUME (Fig. g.) (19)

- La mirtazapine n'a aucune activité sur la recapture des neuromédiateurs, mais exerce avant tout une action antagoniste

- sur les récepteurs présynaptiques de type α_2 , avec un double retentissement sur les neurones noradrénergiques d'une part, et sur les neurones sérotoninergiques d'autre part.

- sur les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 qui sont responsables, lorsqu'ils sont stimulés, d'effets indésirables.

- La mirtazapine stimule les récepteurs 5-HT1 de façon sélective. Elle présente ici, une action antidépressive et anxiolytique.

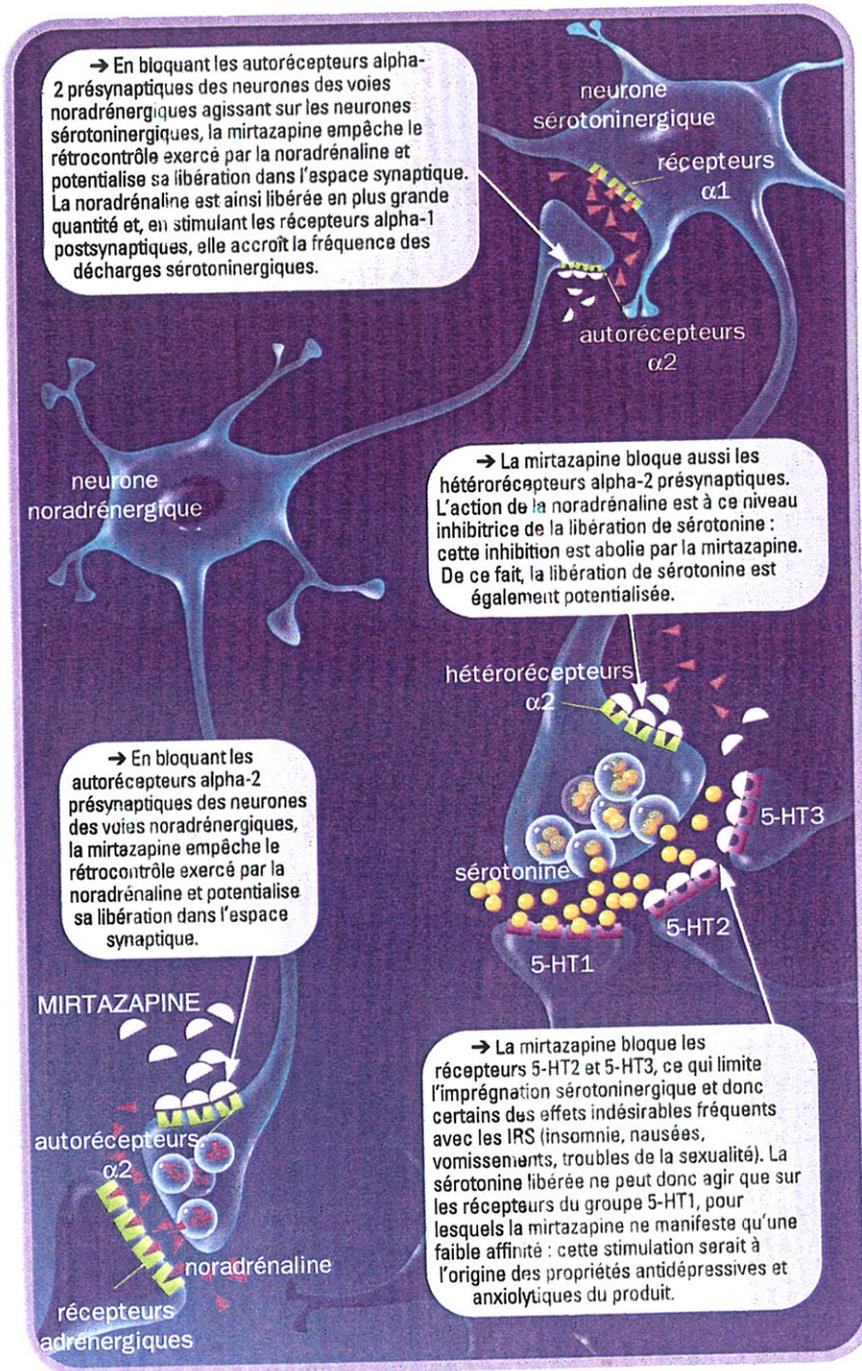


Fig. g. Mode d'action de la mirtazapine (19).

4^e partie :

**CONDUITE D'UN
TRAITEMENT
ANTIDEPRESSEUR
et
CONSOMMATION
MEDICAMENTEUSE**

CONDUITE D'UN TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

Le traitement idéal repose sur une monothérapie. Il est conduit en ambulatoire dans l'immense majorité des cas, du moins si la dépression est de sévérité modérée, si le contexte environnemental est chaleureux et réconfortant, si le risque suicidaire est bien maîtrisé et si le patient a confiance en son thérapeute. Les consultations doivent être nombreuses en début de traitement et le prescripteur doit veiller à ce que le patient ne dispose pas de quantités importantes de psychotropes (risque d'intoxication volontaire).

1. L'HOSPITALISATION (8,19)

Elle s'impose dans trois situations :

- une composante suicidaire très importante,
- un échec du traitement ambulatoire,
- le besoin d'isoler le patient de son milieu familial (dépressions réactionnelles notamment).

2. PRINCIPE DU TRAITEMENT (8,19)

Dans tous les cas, le traitement antidépresseur s'articule autour de trois étapes :

- le traitement de la crise dépressive a pour objectif d'obtenir une rémission partielle puis une rémission complète. Ce traitement vise à raccourcir au maximum la durée de l'épisode qui, en son absence, peut durer des années. Si cette rémission partielle n'évolue pas en rémission complète, il faut réviser la stratégie thérapeutique ;

- le traitement de consolidation a pour but de prévenir les rechutes ultérieures. Les rechutes se définissent comme la réapparition de la symptomatologie dépressive lors du même épisode après le deuxième mois de « guérison apparente » et avant le sixième mois. La durée spontanée d'un état dépressif est variable, habituellement de quatre à six mois. Il est

nécessaire de poursuivre le traitement antidépresseur une fois l'épisode aigu « guéri » pour éviter les éventuelles rechutes durant cette période ;

- le traitement de maintenance, dit aussi de prévention, doit prévenir les récurrences. Les récurrences d'un état dépressif correspondent à l'apparition d'un nouvel épisode dépressif après une période asymptomatique de plus de six mois. La prévention des récurrences s'adresse particulièrement aux troubles cycliques, c'est-à-dire à la maladie maniaco-dépressive bipolaire et unipolaire. Les thymorégulateurs trouvent là leur indication première. Ainsi, la maladie maniaco-dépressive bipolaire répond bien au traitement prophylactique et en particulier aux sels de lithium (TERALITHE®). La carbamazépine (TEGRETOL®), qui a une bonne efficacité dans les cycles rapides, est souvent utilisée en première intention ainsi que le valpromide (DEPAMIDE®). Les deux sont souvent prescrits en cas de contre-indication aux sels de lithium.

3. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT (8,19)

Le traitement est institué de façon progressive, par paliers de deux à trois jours, avec une surveillance étroite des effets indésirables. Il est cependant possible d'instituer directement la posologie supposée optimale avec les molécules récentes, mieux tolérées. L'évolution favorable se traduit par la régression des signes dépressifs. Les antidépresseurs ne sont efficaces qu'après un délai de l'ordre de 3 à 6 semaines.

4. CHOIX DU MEDICAMENT (8,16,19)

4.1. GENERALITES

Le choix du produit n'est pas univoque. Différents éléments sont à prendre en compte.

- Un ralentissement psychomoteur fait privilégier le recours à une molécule stimulante (désipramine, viloxazine...), alors qu'une anxiété ou des troubles du sommeil associés font préférer une molécule sédatrice (amitriptyline, miansérine, doxépine, évitant d'associer un neuroleptique type cyamémazine ou un hypnotique). Dans les autres cas une molécule plus neutre, « dite » intermédiaire (imipramine, clomipramine, ISRS, venlafaxine,

milnacipran, mirtazapine...), est prescrite.

- Une comorbidité psychiatrique associée oriente vers l'usage d'antidépresseur ayant des indications spécifiques : tricycliques dans le trouble panique, ISRS dans les troubles de conduite alimentaire (anorexie, boulimie) et l'alcoolisme, ...

- Une mauvaise observance ou le besoin de rassurer le patient justifient les formes injectables (sans avantage cinétique).

- La tolérance générale du traitement doit être excellente, tout particulièrement chez les patients suivis en ambulatoire et poursuivant leurs activités professionnelles. On privilégie dans cette optique les ISRS ou les nouvelles molécules d'action duale (IRSNa et NaSSA). Dans le cas contraire, certains effets (hypotension, xérostomie,...) sont corrigés par un traitement symptomatique ou un changement de molécule.

- Chez le sujet âgé, les doses doivent être diminuées souvent de moitié, surtout avec les tricycliques. D'une façon générale, les antidépresseurs récents sont mieux tolérés sur le plan cardiaque, ce qui justifie leur prescription chez la personne âgée.

Terrain	Conduite à tenir
Intolérance aux effets anticholinergiques (glaucome, adénome prostatique, troubles de la miction, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> - Grande prudence dans la prescription - Préférer sur terrain sensible une molécule atypique, un IRS ou une molécule d'action duale - Surveillance étroite avec les tricycliques (ophtalmologique, urologique)
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie du moclobémide réduite de un tiers ou de la moitié - Posologie des IRS et des molécules d'action duale adaptée
Insuffisance rénale	Pas de modification posologique sauf en cas d'insuffisance rénale majeure pour la plupart des molécules; adaptation notamment, pour le milnacipran, la venlafaxine et la mirtazapine
Sujet âgé	Posologie adaptée en fonction d'une insuffisance hépatique ou rénale, ou de la masse corporelle
Insuffisance coronaire non équilibrée	Une coronaropathie ischémique stabilisée ne représente pas une contre-indication au traitement antidépresseur, mais il demeure préférable de recourir à des molécules bien tolérées au plan cardiaque.
Bloc auriculoventriculaire complet	Nécessité d'appareiller le patient avant tout traitement par tricycliques
Epilepsie ou antécédents d'épilepsie	Les tricycliques abaissent le seuil épileptogène: surveillance étroite par l'EEG et rééquilibrage éventuel du traitement anticomitial. Les risques sont minimisés avec les molécules récentes
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter la prescription pendant le premier trimestre de la grossesse tout spécialement pour les produits innovants - L'existence d'un risque tératogène n'a pas été prouvée - Risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né dont la mère a utilisé des tricycliques très anticholinergiques pendant les six derniers mois de la grossesse (détresse respiratoire, hyperexcitabilité, convulsions, tachycardie, rétention urinaire, troubles digestifs, etc.)
Allaitement	<ul style="list-style-type: none"> - Passage des molécules dans le lait maternel - Contre-indication souvent posée d'une façon formelle ou en raison du caractère innovant de la molécule - Possibilité d'usage chez la femme allaitante prise en compte par l'Académie américaine de pédiatrie pour de nombreuses molécules

Tabl. 8. Adaptation de la prescription aux cas particuliers (19).

Chez la femme enceinte, la grande prudence est de rigueur pendant les six premiers mois de la grossesse.

Un échec à un antidépresseur prescrit à dose efficace, pendant un mois, nécessite un changement pour une molécule d'une classe différente.

4.2. LES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS EN PRATIQUE (21,35)

4.2.1. FLOXYFRAL® EN PRATIQUE

•Modalités de prise

La posologie est de 100 mg par jour, en une prise le soir, de préférence pendant le repas. Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

•Contre-indications absolues

Enfant de moins de 15 ans

Certaines associations :

- IMAO non sélectifs ou de type B :

IMAO \implies FLOXYFRAL® : délai de 15 jours,

FLOXYFRAL® \implies IMAO : délai de 7 jours,

- Sumatriptan.

Attention, FLOXYFRAL® peut diminuer le métabolisme hépatique de certaines substances (notamment les AVK).

•Cas particuliers

Utiliser avec prudence chez les épileptiques, conducteurs et utilisateurs de machines.

Utiliser avec prudence chez l'insuffisant hépatique.

L'utilisation est déconseillée lors de la grossesse et de l'allaitement.

Il est préférable d'associer un anxiolytique et/ou un hypnotique si la dépression est accompagnée d'anxiété ou d'agitation.

4.2.2. PROZAC® EN PRATIQUE

• Modalités de prises

Episodes dépressifs majeurs : 20 mg / jour chez la plupart des patients déprimés, y compris les sujets âgés.

TOC : 20 mg / jour. La posologie peut être augmentée à 40 mg, voire 60 mg / jour s'il y a lieu.

En cas d'insuffisance hépatique : 10 mg / jour, soit 1 gélule un jour sur deux ou 10 mg de la mesurette doseuse par jour.

Prise unique, matin ou soir, pendant ou entre les repas.

• Contre-indications absolues

Grossesse et allaitement

Enfant de moins de 15 ans

Certaines associations :

- IMAO non sélectifs et sélectifs B : IMAO \implies PROZAC® : délai = 2 semaines
PROZAC® \implies IMAO : délai = 5 semaines
- Sumatriptan : attendre 5 semaines après l'arrêt du PROZAC® pour instaurer le sumatriptan.

Attention à la longue demi-vie de PROZAC®.

• Cas particuliers

En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose), diminuer la posologie quotidienne de moitié.

Patient âgé (surtout si dénutrition ou hypovolémie) : surveillance clinique. Des cas d'hyponatrémie, réversibles sous restriction hydrique après traitement, ont été décrits.

Maladie de Parkinson : association à la sélégiline contre-indiquée.

Epilepsie (ou antécédents comitiaux) renforcer la surveillance clinique et électrique.

Diabète : surveillance de la glycémie. Les doses d'insuline ou d'hypoglycémiant oraux devront être adaptées à l'instauration ou à l'arrêt du traitement par PROZAC®.

4.2.3. DEROXAT[®] EN PRATIQUE

•Modalités de prise

Episodes dépressifs majeurs : 1 comprimé par jour (chez l'adulte et le sujet âgé), y compris chez l'insuffisant rénal et hépatique.

Prévention de l'attaque de panique avec ou sans agoraphobie :

- instauration : ½ comprimé par jour,
- ajustement : par palier de ½ comprimé par semaine, jusqu'à 3 comprimés par jour,
- posologie recommandée : 2 comprimés par jour.

Troubles obsessionnels compulsifs :

- instauration : 1 comprimé par jour,
- ajustement : par palier de ½ comprimé par semaine, jusqu'à 3 comprimés par jour,
- posologie recommandée : 2 comprimés par jour.

De préférence, le matin au petit déjeuner. L'absorption de DEROXAT[®] n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

•Contre-indications absolues

grossesse et allaitement

enfant de moins de 15 ans,

certaines associations :

- IMAO non sélectifs et sélectif B :

IMAO \implies DEROXAT[®] : délai = 2 semaines,

DEROXAT[®] \implies IMAO : délai = 1 semaine,

- Sumatriptan

•Cas particuliers

Insuffisance hépatique sévère ou rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : la posologie sera limitée aux doses thérapeutiques les plus faibles, soit 1 comprimé par jour.

Epilepsie (ou antécédents d'épilepsie) : renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil epileptogène ; la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

Utiliser avec grande prudence chez les patients sous AVK (risques de saignements) et les conducteurs de machine.

4.2.4. SEROPRAM® EN PRATIQUE

•Modalités de prises

Episodes dépressifs majeurs : la posologie usuelle est de 20 mg / jour,
soit 1 comprimé / jour.

Prévention des attaques de panique :

posologie de départ : 10 mg / jour, soit ½ comprimé / jour la première semaine,
puis : 20 mg / jour, soit 1 comprimé / jour les semaines suivantes
voire 30 mg / jour, soit 1 comprimé et demi / jour si nécessaire.

Les comprimés de citalopram peuvent être administrés en une seule prise journalière, à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

Posologie maximale : 60 mg / jour chez l'adulte,
40 mg / jour chez le sujet âgé,
30 mg / jour chez l'insuffisant hépatique.

•Contre-indications absolues

Enfants de moins de 15 ans.

Grossesse et allaitement.

Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml / min.

Certaines associations:

- IMAO non sélectifs et sélectif B :

IMAO ==> SEROPRAM® : délai de 15 jours,

SEROPRAM® ==> IMAO : délai de 7 jours,

- Sumatriptan.

•Cas particuliers

Utiliser à doses progressives (en augmentant par paliers de 10 mg par semaine).

Insuffisant hépatique : réduire la posologie (20 à 30 mg / jour).

Sujet de plus de 65 ans : réduire la posologie (20 à 40 mg / jour).

Utiliser avec prudence chez les épileptiques et les conducteurs de machines.

4.2.5. ZOLOFT® EN PRATIQUE

•Modalités de prise

La dose initiale recommandée est de 50 mg/jour. Cette posologie sera réévaluée après 3 semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée par paliers de 50 mg, jusqu'à 200 mg par jour, en fonction de la réponse clinique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, le matin ou le soir, au cours du repas.

•Contre-indications absolues

Enfants de moins de 15 ans.

Grossesse et allaitement.

Certaines associations :

- IMAO non sélectifs ou de type B :

IMAO \implies ZOLOFT® : délai de 15 jours,

ZOLOFT® \implies IMAO : délai de 7 jours,

- Sumatriptan.

•Cas particuliers

Utiliser avec prudence chez les épileptiques et les conducteurs de machines.

Réduire la posologie ou espacer les prises chez l'insuffisant hépatique.

La posologie peut si besoin être augmentée progressivement jusqu'à 200 mg par jour, en respectant les paliers de 50 mg toutes les 3 semaines.

4.2.6. IXEL® EN PRATIQUE

• Modalités de prises

Episodes dépressifs majeurs : la dose recommandée est de 100 mg par jour, répartie en 2 prises de 50 mg, soit 1 gélule le matin et 1 gélule le soir, à prendre de préférence au cours des repas. Dans ce cas, utiliser des gélules à 50 mg.

• Contre-indications absolues

Grossesse et allaitement

Enfant de moins de 15 ans

Obstacle à l'évacuation vésicale (hypertrophie prostatique notamment)

Certaines associations :

- IMAO non sélectifs et sélectifs B : IMAO \implies IXEL® : délai = 15 jours,

IXEL® \implies IMAO : délai = 7 jours,

- Sumatriptan.

• Cas particuliers

Utiliser avec prudence chez les patients hypertendus ou atteints de cardiopathies (surveiller la fréquence cardiaque).

Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale, selon la clairance de la créatinine. (si clairance < 60 ml / min).

Remarque : contrairement à la plupart des autres antidépresseurs, l'isoenzyme IID6 du cytochrome P450 responsable de la biotransformation de nombreux médicaments, n'a pas d'impact *in vivo* sur le métabolisme du milnacipran. De plus, le milnacipran n'interfère *pas in vivo* avec les autres iso-enzymes du cytochrome P450, ce qui restreint également le risque d'interaction d'ordre métabolique.

4.2.7. EFFEXOR® EN PRATIQUE

• Modalités de prises

Episodes dépressifs majeurs : en traitement ambulatoire, la posologie initiale est habituellement de 75 mg par jour (en 2 ou 3 prises). Après deux semaines, si nécessaire, elle peut être élevée jusqu'à 150 mg par jour (en 2 ou 3 prises).

Dépressions sévères avec hospitalisation : la posologie quotidienne recommandée est de 150 mg à 225 mg. Elle peut être élevée jusqu'à 350 mg par jour chez le malade hospitalisé. Dans ce cas, la posologie sera administrée en 3 prises quotidiennes et l'augmentation des doses se fera par palier, tous les 2 ou 3 jours, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

Remarque : - comprimés à 25 et 50 mg : en 2 à 3 prises aux repas,
- gélules à 37,5 mg LP : en une seule prise à un repas.

• Contre-indications absolues

Hypersensibilité connue au produit

Grossesse et allaitement

Sujet de moins de 18 ans

Certaines associations :

- IMAO non sélectifs et sélectifs B : IMAO \implies EFFEXOR® : délai = 15 jours,
EFFEXOR® \implies IMAO : délai = 7 jours.

- Sumatriptan.

• Cas particuliers

Utiliser avec prudence en cas d'antécédents convulsifs ou de pharmacodépendance.

Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

Surveiller la tension artérielle, en cas d'utilisation de fortes doses.

Administrer à doses progressives selon les posologies ci-dessus.

Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 ml / min.

4.2.8. NORSET® EN PRATIQUE

- **Modalités de prises**

Le traitement devra débuter à 15 mg / jour. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg / jour.

Il est nécessaire d'avaler les comprimés sans les croquer au cours d'un repas, de préférence le repas du soir. L'administration de la dose journalière de mirtazapine est possible en une seule prise. Si nécessaire, la dose journalière pourra être administrée en deux prises, matin et soir.

- **Contre-indications absolues**

Certaines associations :

IMAO \implies NORSET® : délai = 15 jours

- **Cas particuliers**

NORSET® peut potentialiser l'action dépressive de l'alcool sur le système nerveux central.

Les données *in vitro* suggèrent que la mirtazapine est un faible inhibiteur du cytochrome P450, mais les interactions cliniquement significatives sont peu probables avec la mirtazapine.

Au cours de la grossesse, la sécurité d'emploi de NORSET® n'a pas été établie, bien que la grossesse et l'allaitement ne soient qu'une contre-indication relative.

5. ARRET DU TRAITEMENT (11)

La rémission, d'abord partielle puis complète, est une période difficile à définir au plan clinique et au cours de laquelle le patient ne répond plus à l'ensemble des critères symptomatiques de l'épisode dépressif.

Le traitement est réduit progressivement au terme de six mois de traitement de consolidation, sous surveillance clinique étroite nécessaire pour garantir une détection précoce des signes de récurrence. Actuellement, on ne sait pas préciser la durée exacte de rémission au terme de laquelle il est possible de parler de « guérison ». En pratique, le traitement de consolidation est poursuivi pendant 4 à 6 mois à des posologies équivalentes aux posologies curatives. On peut ensuite arrêter progressivement le traitement antidépresseur, en veillant à l'absence de survenue d'un syndrome de sevrage. La rechute intervient alors que le patient est en rémission partielle. En revanche, la récurrence survient alors qu'il est en rémission complète ou « guéri ». Toutefois, entre 50 et 80 % des sujets ayant fait un épisode dépressif dans leur vie font un nouvel accès, dont 50 % dans les deux années suivant le premier épisode.

CONSOMMATION ET ABUS

L'EXPRESS , 1^{er} mars 2000 (6) :

« ... Ainsi au fil des temps, et après un siècle de tutelle médicale, la dépression est-elle devenue le paradigme de son époque. Elle est atteinte du complexe de l'ogre : à elle seule, elle a fini par absorber toutes les expressions de la souffrance psychique. Alors on dit d'elle n'importe quoi. On déclare qu'elle ne cesse d'augmenter. Comment le sait-on, par rapport à quelle époque, avec quelle définition et quelles statistiques ? On déclare qu'elle est la rançon de la trépidante vie urbaine. Pourquoi se suicide t-on donc dans les campagnes ? On répète que jamais les Français n'ont consommé tant de psychotropes. Le vin Mariani, les cigarettes au cannabis n'étaient-ils pas des psychotropes ?

Ce qui a changé, ce n'est pas le malheur intime, les deuils, les mues douloureuses, la recherche inlassable de l'euphorisant universel. Ce qui a changé, c'est que l'homme du XX^e siècle a tout bonnement cru pouvoir maîtriser la souffrance psychique, l'une des conditions de son évolution. Ce qui a changé, c'est qu'en ce tournant du XXI^e siècle, un vocabulaire d'épicier préside au traitement de la douleur morale. Dans les articles de vulgarisations médicales, Le Prozac® est devenu « le viagra de la déprime ». Tout un programme. »

La France est le pays d'Europe qui consomme le plus de psychotropes, toutes classes confondues. Un premier rapport portant sur l'utilisation des psychotropes, publié en 1996, avait mis l'accent sur le fait que la formation continue des médecins était insuffisante. Cette dernière est trop souvent centrée sur les bénéfices thérapeutiques, délaissant ainsi les données relatives aux risques thérapeutiques (dépendance, tentative de suicide médicamenteuse, risque cardiaque...), ce qui favoriserait des prescriptions de confort et une réponse systématiquement médicamenteuse face aux troubles psychologiques. Un second rapport sur les antidépresseurs, publié en 1998, a mis l'accent sur les prescriptions abusives, estimées à plus de 20 % des patients traités.

Parallèlement, dans un contexte de maîtrise des dépenses médicales, les psychotropes les plus coûteux, en l'occurrence les antidépresseurs, sont l'objet d'un intérêt tout particulier de la part des tutelles sanitaires, dans une perspective qui vise à diminuer globalement ces prescriptions.

En effet, depuis 10 ans, de nouveaux antidépresseurs, plus coûteux que les plus anciens, ont été mis sur le marché. Il s'agit surtout des inhibiteurs sélectifs ou mixtes de la recapture de la sérotonine. Comparés aux produits les plus anciens, ces antidépresseurs ont comme caractéristiques communes d'être tout aussi efficaces, de présenter moins d'effets secondaires, notamment anticholinergiques ou adrénolytiques, et moins de contre-indications (cardiopathie, hypertension artérielle, glaucome, uropathie obstructive). Ils ont donc été naturellement adoptés par les prescripteurs, notamment par les médecins généralistes qui prescrivent aujourd'hui 60 à 80 % des antidépresseurs. Au total, ils représentent à ce jour la majorité des prescriptions dans cette classe en France. La question se pose donc d'évaluer la consommation et la prescription des antidépresseurs en France.

1. AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS (3,9,17)

Depuis une dizaine d'années, on a pu observer une augmentation importante de l'utilisation des antidépresseurs en France. Le nombre d'unités vendues a augmenté de 38 % entre 1991 et 1996, et on estime que la population traitée par antidépresseurs est passée, en quelques années, de 2 % à plus de 3 %.

Trois explications peuvent être envisagées pour expliquer cette modification brutale :

- une augmentation de la fréquence de l'épisode dépressif majeur qui représente l'indication principale des antidépresseurs selon l'autorisation de mise sur le marché,
- un traitement plus fréquent par antidépresseurs des patients déprimés,
- une augmentation de l'utilisation en dehors des indications prévues par l'AMM ou selon des modalités différentes de celles recommandées en France.

2. AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DE LA DEPRESSION (3,9,17)

Les travaux, réalisés en Europe et en Amérique du Nord, sur l'évolution de la dépression tendent à montrer qu'il y a une réelle augmentation de la prévalence de cette affection. Ce phénomène s'expliquerait en partie par une augmentation de la fréquence des dépressions précoces et des dépressions récurrentes (augmentation du risque de rechute).

On ne dispose pas de donnée spécifique permettant d'affirmer que ce phénomène d'augmentation intéresse également la France. Mais, plusieurs arguments suggèrent l'absence d'une « exception française », comme l'augmentation du taux de suicide ou l'absence de spécificités cliniques ou épidémiologiques concernant la dépression. Ainsi, sur 1 an, la prévalence de l'épisode dépressif majeur est en France (4-5 %) comparable à ce qui est observé dans d'autres pays occidentaux.

D'autre part, la population française est plus exposée aujourd'hui qu'il y a 20 ans à certains facteurs de risque reconnus de dépression comme le divorce et les difficultés socio-économiques.

L'explication de ce phénomène d'augmentation globale de la prévalence de la dépression serait ainsi liée à la fois à un effet période, du fait de la crise économique, et à un effet « cohorte » ou « génération » pour les adolescents, auxquels s'ajoute un effet âge du fait d'un vieillissement de la population.

3. AUGMENTATION DU TRAITEMENT DE LA DEPRESSION (3,9,17)

En population parisienne, on a observé une augmentation du traitement des déprimés par antidépresseurs, passant de moins de 20 % en 1987 à 35 % en 1991.

On ne dispose actuellement que d'une seule étude menée sur un échantillon national, ce qui ne permet pas de vérifier cette tendance sur l'ensemble de la population. Celle-ci conclut à un taux de déprimés traités de 17 %, ce qui est plus bas que l'étude la plus récente menée en population urbaine (35 %). Cette différence entre les deux études est probablement liée à un recours au soin plus faible en milieu rural qu'en milieu urbain.

Cette apparente augmentation du traitement des déprimés par antidépresseurs pourrait s'expliquer par une amélioration du repérage diagnostique de la dépression. En effet, deux études récentes, réalisées à 6 ans d'intervalle auprès de médecins généralistes, suggèrent que le taux de patients déprimés effectivement identifiés par les médecins est passé de 15 % en 1991 à 26 % en 1996-1997.

4. UTILISATION DES ANTIDEPRESSEURS HORS AMM ET RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE (3,9,14)

Deux études, réalisées en 1994 et 1996 auprès de sujets sous antidépresseurs, montrent que respectivement 61 % et 48 % des prescriptions intéressent des sujets présentant effectivement un épisode dépressif majeur, suggérant une augmentation des traitement non conformes à l'AMM et aux recommandations de bonne pratique.

Cependant, si l'on considère certaines indications psychiatriques possibles des antidépresseurs (trouble obsessionnel compulsif, prévention de l'attaque de panique, dysthymie), 20 % des antidépresseurs étaient prescrits dans au moins une de ces indications (et 3 % dans la boulimie) en 1994 et 23 % en 1996 (la boulimie n'a pas été considérée dans cette deuxième étude).

Par ailleurs, les prescriptions hors indication réglementaire (AMM française) ne concernent, d'après ces études, pas plus les nouveaux antidépresseurs que les autres.

Pour ce dernier point, précisons que le champ des indications des antidépresseurs est plus étroit en France que pour d'autres pays européens ou d'Amérique du nord. Ainsi, par exemple, en France, aucun antidépresseur n'a d'indication pour la boulimie, la dysthymie, ou la prévention des récurrences des dépressions récurrentes ou des troubles bipolaires, alors que certains antidépresseurs ont montré une efficacité sur ces affections.

Enfin, une prescription d'antidépresseur sur 4 intéresse des sujets n'ayant aucun des troubles psychiatriques les plus fréquents, ceci n'ayant pas évolué entre 1994 et 1996 (respectivement 22 et 24 %).

La durée des traitements antidépresseurs est généralement plus longue que celle préconisée, la moitié des patients étant traités un an ou plus, alors que ce n'est pas recommandé pour les formes cliniques les plus fréquentes. Notons cependant que des travaux ont montré que des traitements poursuivis plusieurs années diminuent le risque de récurrence dépressive dans le cas de dépressions récurrentes.

La durée longue des traitements antidépresseurs pourrait expliquer en partie l'augmentation de l'utilisation des antidépresseurs si les nouveaux produits sont prescrits plus longtemps que les anciens. Ceci est difficile à estimer aujourd'hui du fait d'un manque de recul dans le temps.

5. CONCLUSION

L'EXPRESS, 1^{er} mars 2000 (6) :

« Des estimations gonflées :

Selon les toutes dernières estimations du CREDES, 15 % des Français seraient déprimés. Le pourcentage en lui-même n'a rien de surprenant si on le compare aux résultats des autres enquêtes épidémiologiques menées en Europe, qui varient de 9 à 24 %.

En revanche, quand on se penche non plus sur les résultats mais sur la logique de raisonnement, le vertige menace.

Pour sélectionner les sujets dépressifs, les enquêteurs ont combiné deux méthodes. La première, subjective, consistait à demander aux personnes sondées si elles se trouvaient déprimées et si elles prenaient des médicaments. La seconde, objective, reposait sur les réponses apportées à un questionnaire très sommaire de 10 questions recensant les principaux symptômes d'une dépression : tristesse, perte d'intérêt, fatigue, modifications de l'appétit, troubles du sommeil, manque de confiance, culpabilité, idées suicidaires, difficultés de concentration, indécision. Si la réponse était positive pour quatre items, la personne était considérée comme déprimée.

Résultats : 6,3 % des sujets interrogés se disent spontanément déprimés, mais seuls 3,8 % d'entre eux ont un test positif.

A lui seul, le test trouve 12 % de déprimés, dont 8 % n'avaient pas conscience de l'être. Enfin, 0,5 % des sujets ne se trouvaient pas déprimés, ne l'étaient pas selon le test, mais prenaient quand même des antidépresseurs. Que fait alors le CREDES ? Il touille le tout, ajoute au lieu de retrancher, et annonce 15 % de déprimés.

Donc, sont dits « déprimés » aujourd'hui ceux qui disent l'être, ceux qui le sont, ceux qui disent l'être sans l'être, ceux qui le sont sans le dire et, par dessus le marché, ceux qui ne disent pas l'être et ne le sont pas mais prennent quand même des antidépresseurs. A ce compte-là, reste à comprendre comment 85 % des Français arrivent à échapper à la dépression. »

La réponse à la question de la sur-prescription des antidépresseurs en France n'est pas simple. L'utilisation des antidépresseurs hors AMM en France peut s'expliquer par une tentation des médecins de prescrire dans les indications reconnues à l'étranger, sans tenir compte des recommandations nationales. Une réflexion pourrait être menée par les experts français pour, d'une part, examiner l'intérêt potentiel de l'élargissement des indications et pour, d'autre part, analyser l'impact de reconnaissance officielle de ces indications dans les autres pays.

D'un point de vue de santé publique, il importe de considérer non seulement le risque lié à des prescriptions d'antidépresseurs chez des sujets ne relevant pas de ce traitement mais aussi celui du non traitement des déprimés qui est notamment un risque de suicide.

CONCLUSION

La clinique et les techniques médicales ont profondément évolué. En raison des progrès de dépistage précoce et des moyens thérapeutiques, les praticiens rencontrent très souvent des formes débutantes ou atténuées. La découverte des antibiotiques a permis de triompher de la plupart des processus infectieux ; la mise au point d'agents anticancéreux et antiviraux de plus en plus perfectionnés permet de ralentir et d'inhiber les multiplications virales et tumorales ; l'utilisation optimale de l'insuline et des médicaments antidiabétiques oraux peut désormais prévenir les grandes complications du diabète...

La médecine de demain sera une médecine de dépistage et de prévention.

Ces progrès thérapeutiques considérables et ces mutations concernent aussi les maladies mentales. Depuis l'introduction des grandes classes de médicaments psychotropes, les tableaux dépressifs sévères d'intensité mélancolique et les grands états d'agitation maniaques se sont raréfiés. On ne laisse plus se développer des pathologies sans intervenir et de nouveaux tableaux cliniques font leur apparition, avec une symptomatologie atténuée, parfois chronique, mais non moins invalidante, où les facteurs iatrogéniques peuvent dans certains cas jouer un rôle de premier plan. Des changements dans la nature même de la maladie sont intervenus avec le temps. La maladie dépressive a actuellement tendance à débiter à un âge plus précoce, avec une augmentation du risque sur la vie. La prévalence de la dépression augmente et les différences liées au sexe s'estompent.

Toute une série de difficultés qui, il y a quarante ans, à la naissance de la psychopharmacologie, ne motivaient pas une demande de soins poussent aujourd'hui à consulter. C'est un nouveau champ de la souffrance psychique. L'abord de ces formes mineures de dépressions, et des pathologies aux frontières de la maladie dépressive, à la limite du normal et du

sions, et des pathologies aux frontières de la maladie dépressive, à la limite du normal et du pathologique, objective le progrès de notre société en santé publique. C'est aussi une voie d'ouverture vers une meilleure connaissance et une meilleure compréhension des déprimés.

La dépression est en effet, une maladie qui n'est pas totalement comprise et maîtrisée, que ce soit du côté du soignant ou souffrant. Aussi, la classification et la comparaison des nouveaux antidépresseurs (ISRS, IRSNa et NaSSA) entre eux, permet au pharmacien, dans son rôle de conseiller, voire de premier interlocuteur, d'informer, d'aider le patient dans la prise en charge thérapeutique d'une éventuelle dépression. Et ceci, grâce à l'établissement d'une politique d'utilisation de ces nouvelles classes médicamenteuses, plus rationnelle.

L'observation attentive des déprimés qui ne répondent pas exactement aux cadres classiques de la nosographie psychiatrique ou aux critères officiels des classifications internationales devrait nous amener à réfléchir sur la manière de développer de nouveaux moyens thérapeutiques, chimiothérapeutiques et/ou psychothérapeutiques.

La poursuite de la recherche et de la définition de critères cliniques et paracliniques (biologiques, génétiques, d'imagerie cérébrale), susceptibles de mieux différencier les états pathologiques de ceux qui doivent être considérés comme non pathologiques, permettra à l'avenir d'éviter les critiques et les interrogations concernant un usage abusif des antidépresseurs...

« La DEPRIME, c'est une overdose d'illusions perdues. »

« La DEPRESSION, c'est une overdose de lucidité aiguë. »

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BONNET, FORME., BRECHOTEAU, S., BOUIN, V.
Le point sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
Le pharmacien hospitalier, 1997, 129, 27-40.
- 2 - BOUGEROL, T.
Antidépresseurs de génération récente.
La revue du praticien, 1994, 44, 17, 2293-2298.
- 3 - BOURIN, M.,
Quel avenir pour les antidépresseurs ?
La lettre du pharmacologue, 1994, 8, 4, 99-102.
- 4 - BOURIN, M., THIEBOT, M.H., URICHUK, L.J., BAKER, G.B.
Un nouvel antidépresseur : la venlafaxine.
La lettre du pharmacologue, 1998, 12, 7, 40 p.
- 5 - BUXERAUD, J., COMBY, F., OUDART, N.
Les antidépresseurs ou thymo-analeptiques.
Les actualités pharmaceutiques, 1996, 341, 35-45.
- 6 - CASTERET, A.M.
Dépression : vérités et mensonges.
L'express, 2000, 2538, 79-84.
- 7 - CREMNITER, D., DESPIERRE, P.G., BATISTA, G.
Le risque suicidaire.
La presse médicale, 1998, 27, 40, 2151-2156

- 8 - D'AMATO, T., DUMAS, P.
Pour la pratique.
La revue du praticien, 1999, 49, 7, 745-748.
- 9 - GUELFY, J.D., FALISSARD, B., LELLOUCH, JOUR.
Prescrit-on trop d'antidépresseurs en France ?
La presse médicale, 1998, 27, 40, 2126-2128.
- 10 - GURY, Ch.
Les antidépresseurs noradrénergiques et spécifiques sérotoninergiques (NaSSA) : une nouvelle génération d'antidépresseurs.
Impact pharmacien, 1999, 40, 54-60.
- 11 - LEPINE, J.P., MAHIEU, E.
Quelle doit être la durée d'un traitement antidépresseurs ?
La revue du praticien, 1994, 44, 17, 2302-2304.
- 12 - LOO, H., GALLARDA, T.
La maladie dépressive.
Paris : Flammarion, 1997.- 128 p.
- 13 - MARIE-CARDINE, M., CHAMBON, O.
Psychothérapies de la dépression.
La revue du praticien, 1999, 49, 7, 739-743.
- 14 - PEYRE, F.
Les antidépresseurs en dehors de la dépression .
La revue du praticien, 1994, 44, 17, 2299-2301.
- 15 - PHAM, E., LÉBOUCHER, G.
La paroxétine : un nouvel antidépresseur.
Lyon pharmaceutique, 1996, 47, 2, 91-95.
- 16 - PHAM-SCOTTEZ, A.
Le choix d'un traitement antidépresseur.
La presse médicale, 1998, 27, 40, 2145-2150.

17 - RAFFAITIN, F., ANDRE, CH., BOUVARD, M.

Le livre blanc de la dépression.

Toulouse : Editions Privat, 1997.- 192 p.

18 - ROURE, L.

La dépression : séméiologie, psychologies, environnement, aspects légaux, traitement.

Paris : marketing S.A., 1999.- 126 p.

19 - SCHENKERY, J.

La dépression.

Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1999, cahier II, 2323, 16p.

20 - STOKES, P.E.

Fluoxétine : revue de cinq années d'utilisation.

Nervure, journal de psychiatrie, 1993-94, 10, 20 p.

OUVRAGES CONSULTÉS

- 21 - Le dictionnaire VIDAL 2000.
- 22 - Manuel de Diagnostics et de Statistiques de l'Association Américaine de Psychiatrie, 4^e édition.
- 23 - SCHORDERET, M.
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Paris : ed Frison-Roche, 1998.- 1014 p.
- 24 - L' encyclopédie médico-chirurgicale (EMC) 1994, 1995, 1996.
- 25 - Le moniteur des pharmacies et des laboratoires : informatios communiquées par ORGANON & RIOM laboratoires en psychiatrie.
Les troubles dépressifs et la mirtazapine.
- 26 - Dossier scientifique ZOLOFT[®] des laboratoires Pfizer.
- 27 - Dossier scientifique SEROPRAM[®] des la boratoires Lundbeck.
- 28 - Dossier scientifique FLOXYFRAL[®] des laboratoires Solvay Pharma.
- 29 - Dossier scientifique PROZAC[®] des laboratoires Lilly.
- 30 - Dossier scientifique DEROXAT[®] des laboratoires Smithkline Beecham.
- 31 - Dossier scientifique IXEL[®] des laboratoires Pierre Fabre.
- 32 - Dossier scientifique EFFEXOR[®] des laboratoires Wyeth Lederle.
- 33 - Dossier scientifique NORSET[®] des laboratoires Organon.
- 34 - CROGUENNEC, Arnaud
Etude des médicaments psychotropes et de leur consommation en France.- 159f
Th. D : Pharmacie : Limoges : 1998 ; 318.
- 35 - Le guide pratique des médicaments, DOROSZ 2000.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	12
<u>1^e partie : LA DEPRESSION.....</u>	14
1. DEFINITION DE LA DEPRESSION.....	15
2. DEPRESSION ET SANTE PUBLIQUE.....	16
3. ETIOLOGIES DE LA DEPRESSION.....	17
3.1. ETIOLOGIES AFFECTIVES.....	17
3.2. ETIOLOGIES BIOLOGIQUES.....	17
4. CLASSIFICATION DES DEPRESSIONS.....	17
5. SIGNES ET SYMPTOMES DE LA DEPRESSION.....	19
5.1. LE SYNDROME DEPRESSIF CLASSIQUE.....	19
5.1.1. L'HUMEUR DEPRESSIVE.....	19
5.1.5. LE RALENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR.....	20
5.1.3. L'ANXIETE.....	20
5.1.4. LES TROUBLES SOMATIQUES.....	20
5.2. DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE DEPRESSION.....	21
5.2.1. LES FORMES ANXIEUSES.....	21
5.2.2. LES FORMES MELANCOLIQUES.....	21

5.2.3. LES FORMES DELIRANTES	22
5.3. DEPRESSIONS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT.....	22
5.4. DEPRESSIONS DU SUJET AGE.....	22
5.5. DEPRESSIONS DE LA FEMME.....	22
6. EVOLUTION	23
6.1. L'EPISODE DEPRESSIF.....	23
6.2. DEPRESSIONS RECURRENTES.....	23
6.3. DEPRESSIONS CHRONIQUES.....	23
<u>2e partie</u> : LES ANTIDEPRESSEURS DE 1e GENERATION.....	24
1. HISTORIQUE.....	25
2. CLASSIFICATION.....	27
2.1. CLASSIFICATION BIOCHIMIQUE.....	27
2.1.1. DERIVES IMPRAMINIQUES.....	27
2.1.2. INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE (IMAO).....	28
2.1.3. INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS).....	28
2.1.4. INHIBITEURS MIXTES DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA).....	29
2.1.5. ANTIDEPRESSEUR SPECIFIQUE NORADRENERGIQUE ET SEROTONINERGIQUE (NASSA).....	29

2.1.6. MOLECULES ATYPIQUES.....	29
2.2. CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE.....	30
3. ACTION PHARMACOLOGIQUE.....	31
3.1. LES IMIPRAMINIQUES (Fig. b.).....	32
3.2. LES IMAO (Fig. c.).....	32
3.3. LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS.....	34
4. EFFETS THERAPEUTIQUES.....	35
5. CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	36
5.1. LES IMIPRAMINIQUES.....	36
5.2. LES IMAO.....	36
5.3. LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS.....	37
<u>3^e partie</u> : LES ANTIDEPRESSEURS DE 2^e GENERATION.....	39
• LES ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).....	41
1. INTRODUCTION.....	41
2. MODE D'ACTION.....	41
2.1. LA TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE.....	41
2.2. ACTION DES ISRS (Fig. e).....	42
3. LES IDEES SUICIDAIRES.....	44
4. INDICATIONS.....	44
5. EFFETS INDESIRABLES.....	45

6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS.....	48
6.1. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	48
6.2. CONTRE-INDICATIONS.....	50
7. SYNDROME SEROTONINERGIQUE.....	50
8. LES DIFFERENTES MOLECULES.....	51
8.1. FLOXYFRAL® : FLUVOXAMINE.....	51
8.1.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION	51
8.1.1.1. FORME ET PRESENTATION	51
8.1.1.2. INDICATIONS	51
8.1.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	51
8.1.2. PHARMACOCINETIQUE.....	52
8.1.2.1. ABSORPTION.....	52
8.1.2.2. DISTRIBUTION.....	52
8.1.2.3. BIOTRANSFORMATION	52
8.1.2.4. ELIMINATION	52
8.2. PROZAC® : FLUOXETINE	53
8.2.1. INTRODUCTION	53
8.2.2. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION	54
8.2.2.1. FORMES ET PRESENTATIONS.....	54

8.2.2.2. INDICATIONS.....	54
8.2.2.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	54
8.2.2. PHARMACOCINETIQUE.....	55
8.2.2.1. ABSORPTION.....	55
8.2.2.2. DISTRIBUTION.....	55
8.2.2.3. BIOTRANSFORMATION.....	55
8.2.2.4. ELIMINATION.....	55
8.3. DEROXAT® : PAROXETINE.....	56
8.3.1.FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION.....	56
8.3.1.1. FORME ET PRESENTATION.....	56
8.3.1.2. INDICATIONS.....	56
8.3.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	56
8.3.2. PHARMACOCINETIQUE.....	57
8.3.2.1. ABSORPTION.....	57
8.3.2.2. DISTRIBUTION.....	57
8.3.2.3. BIOTRANSFORMATION.....	57
8.3.2.4. ELIMINATION.....	58
8.4. SEROPRAM® : CITALOPRAM.....	59
8.4.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION.....	59

8.4.1.1. FORME ET PRESENTATION	59
8.4.1.2. INDICATIONS	59
8.4.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	59
8.4.2. PHARMACOCINETIQUE.....	60
8.4.2.1. ABSORPTION.....	60
8.4.2.2. DISTRIBUTION.....	60
8.4.2.3. BIOTRANSFORMATION	60
8.4.2.4. ELIMINATION	60
8.5. ZOLOFT® : SERTRALINE	61
8.5.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION	61
8.5.2.1. FORME ET PRESENTATION	61
8.5.2.2. INDICATIONS	61
8.5.2.3. POSOLOGIES ET MODE D'ADMINISTRATION	61
8.5.2. PHARMACOCINETIQUE.....	62
8.5.2.1. ABSORPTION.....	62
8.5.2.2. DISTRIBUTION.....	62
8.5.2.3. BIOTRANSFORMATION	62
8.5.2.4. ELIMINATION	62
9. LE POINT SUR LES ISRS.....	63
9.1. PRESENTATION DES ISRS.....	63

9.2. PHARMACOLOGIE DES ISRS (Tab. 4.)	64
9.3. PHARMACOCINETIQUE DES ISRS	66
9.4. EFFICACITE DES ISRS (Tab. 5.)	67
9.5. EFFETS INDESIRABLES DES ISRS (Tab. 6.)	69
10. LIMITES DU TRAITEMENT PAR LES ISRS	70

• LES IRSNA (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

et de la noradrénaline.	71
1. LOGIQUE DE MISE SUR LE MARCHÉ	71
2. MODE D'ACTION	72
3. LES DIFFERENTES MOLECULES	73
3.1. IXEL® : MILNACIPRAN	73
3.1.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION	73
3.1.2. PHARMACOCINETIQUE	74
3.1.3. PHARMACOLOGIE	75
3.2. EFFEXOR® : VENLAFAXINE	76
3.2.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION	76
3.2.2. PHARMACOCINETIQUE	77
3.2.3. PHARMACOLOGIE	78

4. LIMITES DU TRAITEMENT PAR LES ISRSNA.....	79
• LES NaSSA (Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques)	80
1. LOGIQUE DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	80
2. UNE NOUVELLE ACTION BIOCHIMIQUE.....	81
2.1. STIMULATION NORADRENERGIQUE.....	81
2.2. STIMULATION DE LA NEUROTRANSMISSION SEROTONINERGIQUE	81
2.3. STIMULATION SELECTIVE SUR LES RECEPTEURS 5-HT1.....	82
2.4. INTERACTION DE LA MIRTAZAPINE AVEC LES AUTRES SYSTEMES DE NEUROTRANSMETTEURS	83
3. NORSET® : MIRTAZAPINE.....	84
3.1. FORMES, INDICATIONS, POSOLOGIES, MODE D'ADMINISTRATION.....	84
3.1.1. FORMES ET PRESENTATIONS.....	84
3.1.2. INDICATIONS.....	84
3.1.3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	84
3.3 PHARMACOCINETIQUE (Tab. 7.).....	85
3.4. PHARMACOLOGIE.....	86

4. LE MODE D'ACTION DE LA MIRTAZAPINE EN RESUME (Fig. 9.).....	88
--	----

4^e partie : CONDUITE D'UN TRAITEMENT ANTIDEPRESSEURS ET CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE.....	90
--	-----------

• Conduite d'un traitement antidépresseur.....	91
---	-----------

1. L'HOSPITALISATION.....	91
---------------------------	----

2. PRINCIPE DU TRAITEMENT.....	91
--------------------------------	----

3. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT.....	92
-------------------------------------	----

4. CHOIX DU MEDICAMENT.....	92
-----------------------------	----

4.1. GENERALITES.....	92
-----------------------	----

4.2. LES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS EN PRATIQUE.....	94
--	----

4.2.1. FLOXYFRAL® EN PRATIQUE.....	94
------------------------------------	----

4.2.2. PROZAC® EN PRATIQUE.....	95
---------------------------------	----

4.2.3. DEROXAT® EN PRATIQUE.....	96
----------------------------------	----

4.2.4. SEROPRAM EN PRATIQUE.....	98
----------------------------------	----

4.2.5. ZOLOFT® EN PRATIQUE.....	99
---------------------------------	----

4.2.6. IXEL® EN PRATIQUE.....	100
-------------------------------	-----

4.2.7. EFFEXOR® EN PRATIQUE.....	101
----------------------------------	-----

4.2.8. NORSET® EN PRATIQUE.....	102
---------------------------------	-----

5. ARRET DU TRAITEMENT.....	103
-----------------------------	-----

• Consommation et abus.....	104
------------------------------------	------------

1. AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS.....	105
---	-----

2. AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DE LA DEPRESSION.....	106
3. AUGMENTATION DU TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.....	107
4. UTILISATION DES ANTIDEPRESSEURS HORS AMM ET RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE.....	107
5. CONCLUSION.....	109
CONCLUSION.....	111

BON A IMPRIMER N° 309

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROBIN (Olivier). — Les antidépresseurs : le point sur les nouvelles molécules. — 127 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

La dépression est un réel problème en terme de santé publique, en raison de sa fréquence et des répercussions médico-sociales qu'elle entraîne. Aussi, le traitement médicamenteux de cette maladie a bénéficié ces dix dernières années du développement de nouveaux antidépresseurs.

L'arrivée successive des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et des antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA) permet, aujourd'hui, de soigner un grand nombre de patients à doses efficaces. Ceci les différencie des nombreux antidépresseurs de première génération, qui sont moins bien tolérés.

Par conséquent, l'élaboration d'un choix thérapeutique et l'utilisation optimale de ces médicaments nécessitent une classification et la comparaison de ces molécules entre elles. D'autre part, l'acquis indiscutable des antidépresseurs de deuxième génération explique en partie la plus grande facilité de leur prescription, et soulève le problème de la surconsommation médicamenteuse.

MOTS CLES :

- Dépression.
- Antidépresseur.
- Fluoxétine.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.
Juges : Monsieur Francis COMBY.
Madame Voahirana RATSIMBAZAFY.
Monsieur Olivier DARON.