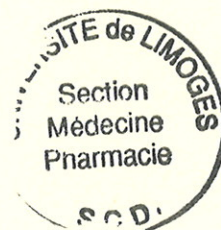


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 3314 M

**SYNDROME DE SEVRAGE AUX
ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE LA
RECAPTURE DE LA SEROTONINE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du**

**MEMOIRE
Du Diplôme d'Etude Spécialisées de Pharmacie Industrielle et Bio-Médicale**

présenté et soutenu publiquement
le 25 Avril 2008 à 14 heures

par

Philippe BENKEMOUN
Né le 19 novembre 1975 à Marseille



JURY

**M. le professeur Gérard LACHATRE
M. le professeur Louis MERLE
M. le docteur maître de conférence Philippe CESTAC
M. le docteur Franck SAINT-MARCOUX**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA
ASSESEUR : Monsieur le Professeur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Albert	PHARMACOTECHNIE
CHULIA Dominique	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DELAGE Christiane	PHYSIOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
DUROUX Jean-Luc	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
HABRIOUX Gérard	TOXICOLOGIE
LACHATRE Gérard	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
MOESCH Christian	PHARMACODYNAMIE
LOUDART Nicole	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ROGEZ Sylvie	

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LATIRGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	PHARMACOTECHNIQUE
	BIOMATHÉMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

COURTIOUX Bertrand

LEJEUNE Anne-Hélène

MOUSSEAU Yoanne

SAMARA Maha

YAHIAOUI Samir

Scce M. le Prof. BOTINEAU

Scce M. le Prof. DREYFUSS

Scce M. le Prof. BOTINEAU

Scce M. Les Prof. DREYFUSS et MOESCH

Scce Mme le Prof. OUDART

Scce M. le Prof. BUXERAUD

PLAN

CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	8
CHAPITRE 2 GENERALITES SUR LES TROUBLES MENTAUX.....	11
INTRODUCTION.....	11
POINT SUR LA MESURE DE LA CHARGE MONDIALE DE MORBIDITE (CMM).....	15
QUELQUES NOTIONS SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS.....	16
COMORBIDITE.....	18
CHAPITRE 3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION.....	19
APPROCHES PSYCHOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE.....	19
APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
CHAPITRE 4 LES ANTIDEPRESSEURS.....	33
HISTORIQUE.....	33
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE.....	35
PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	45
CHAPITRE 5 PHARMACOLOGIE DE L'ABUS DE DROGUE.....	60
TERMINOLOGIE.....	60
VOIE DOPAMINERGIQUE MESOLIMBIQUE.....	61
NEUROBIOLOGIE DE L'ABUS.....	61
STIMULANTS : COCAÏNE ET AMPHETAMINE.....	62
HALLUCINOGENES.....	63
CHAPITRE 6 SYNDROME DE SEVRAGE AUX ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS).....	65
PRESENTATION DU PROBLEME.....	65
HISTORIQUE DU SYNDROME DE SEVRAGE AVEC LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES ET LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE.....	69
DEFINITION DU SYNDROME.....	73
REVUE DES CAS DE SYNDROME POUR CHAQUE IRS.....	85
EVALUATION DE L'INCIDENCE/PREVALENCE.....	112
MECANISME D'ACTION SUPPOSE.....	120
CONDUITE A TENIR POUR EVITER CE SYNDROME.....	126
CHAPITRE 7 CONCLUSION CONTROVERSES ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.....	130
SYNDROME DE DISCONTINUATION OU SYNDROME DE SEVRAGE ?.....	130
ANTIDEPRESSEURS ET DEPRESSION AUJOURD'HUI.....	133
BIBLIOGRAPHIE.....	138
TABLE DES MATIERES.....	162

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

L'avènement de la thérapie médicamenteuse à visée psychotrope a connu un essor conséquent au milieu du vingtième siècle : en moins de dix ans toutes les grandes classes de médicaments psychotropes ont été découvertes.

En ce qui concerne la classe des neuroleptiques, en 1952, Henri Laborit, chirurgien militaire, avait remarqué que la chlorpromazine, destinée à limiter le « choc post-opératoire » plongeait les patients dans un état de douce quiétude et d'indifférence béate. Il eut l'idée de proposer ce produit en psychiatrie pour calmer les agités. Pierre Deniker et l'équipe de Jean Delay à l'hôpital Sainte-Anne à Paris essayèrent alors systématiquement la chlorpromazine et décrivirent ses principales propriétés sur l'agitation motrice, l'excitation psychique et les manifestations délirantes. Il fallut un certain nombre d'années pour que la communauté médicale admette les propriétés symptomatiques de la chlorpromazine et reconnaisse qu'elle pouvait agir dans les formes sévères des psychoses. L'engouement fut immense et la chlorpromazine, administrée dans de très nombreuses pathologies, avec des succès divers, fut finalement consacrée chef de file des neuroleptiques (1).

La classe thérapeutique des antidépresseurs, qui nous intéressera au cours de ce travail, fut découverte dans les années 1957-1958. Roland Kuhn, psychiatre suisse, s'était vu confier en expérimentation un analogue chimique de la chlorpromazine pour l'essayer chez des malades délirants. Devant l'insuccès du produit, l'imipramine, il décida de s'adresser à une autre catégorie de patients, des déprimés. Miracle, il obtint rapidement des « guérisons ». L'imipramine devint le premier médicament antidépresseur de la série chimique des tricycliques, autrement appelée imipraminiques. Toujours en 1957-1958, Nathan Kline, psychiatre, est alerté par des collègues chirurgiens qui soignent des malades atteints de tuberculose osseuse. Un antituberculeux qui leur est administré, l'iproniazide, a de curieuses propriétés psychotropes : il stimule les patients et les rend euphoriques. Pourquoi ne pas essayer cet antibiotique chez les déprimés ? Un autre type d'antidépresseur vient d'être découvert, inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) qui dégrade les amines stimulantes dont la noradrénaline. L'avènement de la classe des anxiolytiques hypnotiques se situe aussi dans les années cinquante. La recherche de substances sédatives était très importante. L'avantage d'un sédatif, c'est qu'il calme les agités, les anxieux, les insomniaques. L'inconvénient, c'est qu'il risque de dépasser le but recherché et endormir purement et

simplement. On élimine ainsi lors des essais en laboratoire les molécules trop soporifiques chez l'animal. Une série chimique a ainsi été testée aux Laboratoires Roche® et est sur le point d'être écartée. On décide d'arrêter les études lorsqu'un chercheur, Reader, demande que l'on teste la dernière molécule de la série : le chlordiazépoxyde. Cette molécule, commercialisé en 1961 sous le nom de Librium® inaugure la saga des benzodiazépines.

Pour les thymorégulateurs, un australien, John Cade, psychiatre, qui faisait des recherches chez l'animal sur les propriétés de l'acide urique, découvre que le solvant de l'acide urique qui contient du lithium ralentit les rats et les calme. Il vérifie que c'est bien le lithium seul qui produit cet effet et l'administre à des patients agités et euphoriques en proie à un état maniaque. En une semaine, ils se calment. Cade tente de faire connaître sa découverte, mais le lithium s'avère toxique et son utilisation tombe en désuétude, d'autant que les neuroleptiques ont fait leur apparition en 1952. C'est beaucoup plus tard, qu'une équipe danoise, animée par Mogens Schou, fait deux découvertes fondamentales : tout d'abord, le lithium n'est dangereux que si on en absorbe trop. Des concentrations sanguines de 0,5 à 1 mmol/l sont efficaces et sans danger. Ensuite, le lithium est un traitement curatif des états d'excitation maniaque, mais surtout il prévient les rechutes aussi bien dépressives que maniaques de la psychose maniaco-dépressive. C'est seulement dans les années 1970 qu'au Japon, on a découvert par hasard qu'un médicament, utilisé depuis longtemps dans certaines formes d'épilepsie et dans les névralgies faciales, possédait les mêmes propriétés que le lithium. La carbamazépine commercialisée sous le nom de Tegretol® commence ainsi une nouvelle carrière (2).

Il est d'intérêt de souligner que les médicaments à visée psychotrope ne sont pas dénués d'une certaine toxicité, comme on a pu le constater avec l'usage du Lithium, même si celui demeure un élément minéral en regard des molécules utilisées, toutes produites par synthèse. L'usage des benzodiazépines, molécules largement représentées sur le marché du médicament, n'est pas sans entraîner la mise en place d'une dépendance physique et psychique qui est un réel problème de Santé Publique à l'heure actuelle, notamment pour le sevrage des personnes âgées. Pour les antidépresseurs, on a pu constater, au fil des années, tout d'abord la toxicité des IMAO liée à un effet hypertensif important, communément appelé effet fromage, et celle des antidépresseurs tricycliques, présentant déjà un large panel d'effets indésirables (sédation liée aux propriétés antihistaminiques H₁, hypotension orthostatique liée à des propriétés alphabloquantes α_1 , bouche sèche, rétention urinaire, troubles de la vision, tachycardie, constipation et confusion liés à des propriétés anticholinergiques, convulsions et manie). Ils se sont révélés être d'une dangerosité telle que s'ils étaient ingérés à des doses

excessives, les effets cardiaques (tachycardie par effet anticholinergique et augmentation des effets noradrénergiques type $\beta+$, ainsi que troubles du rythme quinidine-like) pouvaient entraîner le décès de la personne intoxiquée, limitant petit à petit leur prescription. Ainsi, la fin des années quatre-vingt verra le développement de la fluoxétine, chef de file d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs « sélectifs » de la recapture de la sérotonine, qui sont dorénavant largement prescrits et sujets à controverse (passage à l'acte suicidaire chez l'adolescent traité, dépendance relative...).

Dans le travail que nous nous proposons d'effectuer, nous nous intéresserons principalement à la classe pharmacologique des antidépresseurs et tout en mettant en exergue les mécanismes d'action des différentes classes, nous insisterons particulièrement sur les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et apparentés.

Le but de cette thèse est d'essayer de comprendre du point de vue pharmacologique les mécanismes mis en œuvre, que ce soit au niveau des effets désirés, répondant aux différentes indications des autorisations de mise sur le marché, mais aussi des effets indésirables, découlant ou pas des propriétés pharmacologiques connues. Ceci nous permettra d'élargir la discussion, de poser et de répondre à un certain nombre de questions, notamment quant à la physiopathologie de la dépression et des différentes théories encadrant cette physiopathologie. Nous focaliserons notre travail sur le syndrome de sevrage survenant chez les patients traités par ces IRS, de découverte relativement récente, communément appelé en anglais « discontinuation syndrome ». Nous essayerons de répondre à la question, pourquoi ce discontinuation syndrome est (ou n'est pas) un syndrome de sevrage et s'il existe (ou non) une dépendance physique aux antidépresseurs IRS.

CHAPITRE 2

GENERALITES SUR LES TROUBLES MENTAUX

INTRODUCTION

Les troubles mentaux et du comportement sont définis dans la *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10)*. Leurs symptômes varient, mais consistent généralement en un certain dysfonctionnement des pensées, des émotions, du comportement et/ou des relations avec les autres. On peut citer comme exemples la schizophrénie, la dépression, le retard mental et les troubles dus à l'usage de substances psychoactives. La dissociation artificielle entre, d'une part, les facteurs biologiques et, d'autre part, les facteurs psychologiques et sociaux ont constitué jusqu'ici un redoutable obstacle à la bonne compréhension des troubles mentaux et du comportement. Ces troubles sont en réalité le résultat d'une interaction complexe entre tous ces facteurs, ce en quoi ils sont semblables à de nombreuses maladies physiques.

La science moderne permet de penser que les troubles mentaux et du comportement pourraient être dus à la fois aux effets de la génétique et de l'environnement ou, en d'autres termes, à l'interaction de la biologie avec des facteurs psychologiques et sociaux. Le cerveau ne se contente pas de refléter le déroulement de programmes génétiques complexes conformément à une logique déterministe, et le comportement humain n'est pas simplement le résultat d'un déterminisme environnemental. Au stade prénatal et pendant toute l'existence, les gènes et l'environnement sont inextricablement mêlés dans une série d'interactions qui ont une incidence décisive sur la survenue et l'évolution des troubles mentaux et du comportement. L'exposition à des facteurs de stress, pendant les premiers stades du développement, est associée à une hyperactivité cérébrale persistante et à un risque accru de dépression dans la suite de l'existence (3).

Fort heureusement, la thérapie comportementale appliquée au traitement des troubles obsessionnels entraîne des modifications de la fonction cérébrale observables par les techniques d'imagerie et équivalentes à celles que l'on obtient par la chimiothérapie (4). S'il reste encore beaucoup à apprendre sur les causes précises de ces troubles, les neurosciences, la génétique, la psychologie et la sociologie, notamment, ont largement contribué à faire progresser notre compréhension de ces relations complexes.

Facteurs biologiques

Les troubles mentaux et du comportement sont en rapport avec l'âge et le sexe. On a montré par ailleurs que ces troubles sont associés à des perturbations des communications nerveuses à l'intérieur de certains circuits. Dans le cas de la schizophrénie, des anomalies dans la maturation des circuits nerveux peuvent produire des modifications anatomopathologiques détectables aux niveaux cellulaire et tissulaire, ce qui a pour effet un traitement de l'information inapproprié ou mal adapté (5). Dans la dépression, toutefois, il est possible que des anomalies anatomiques distinctes se produisent ; le risque de maladie pourrait être dû en fait à des variations de la réactivité des circuits nerveux (6), qui elles-mêmes refléteraient de subtiles variations de la structure, de la localisation ou des niveaux d'expression de protéines essentielles à une fonction normale. Certains troubles mentaux, tels que la dépendance à l'égard de substances psychoactives, peuvent être considérés dans une certaine mesure comme dus à une plasticité synaptique mal adaptée, c'est-à-dire à des altérations des connections synaptiques, du fait de la drogue ou de certaines expériences, d'où résultent des altérations à long terme du raisonnement, des affects et du comportement. Cette plasticité synaptique modifie littéralement la structure physique du cerveau. De nouvelles synapses peuvent se créer, d'anciennes disparaître et les synapses existantes être renforcées ou affaiblies. Le résultat est que le traitement de l'information à l'intérieur du circuit est modifié pour tenir compte de la nouvelle expérience. Comme nous l'avons déjà stipulé, au stade prénatal et pendant la vie adulte, les gènes et l'environnement sont impliqués dans une série d'interactions d'une complexité inextricable, ainsi, chaque acte d'apprentissage – processus qui dépend à la fois des circuits concernés et de la régulation de certains gènes – modifie les caractéristiques physiques du cerveau. Le succès remarquable du cerveau humain tout au long de l'évolution est dû au fait qu'il demeure, dans certaines limites, capable de se modifier pendant la vie entière. On a découvert que la plasticité synaptique se maintient pendant toute l'existence, ce qui bouleverse les anciennes théories qui attribuaient au cerveau une structure statique. Ainsi, après la naissance et pendant toute la vie, tous les types d'expérience ont le pouvoir, non seulement d'induire une communication immédiate entre les neurones, mais aussi de déclencher des processus moléculaires qui remodelent les connexions synaptiques (7).

Facteurs psychologiques

Des facteurs psychologiques particuliers sont également associés à la survenue de troubles mentaux et du comportement. Tout d'abord, l'importance primordiale des relations, pendant les premières années, avec les parents ou autres responsables de l'enfant implique que lorsque les enfants ne sont pas convenablement élevés par ceux qui en ont la charge, ils risquent davantage de présenter des troubles mentaux et du comportement au cours de l'enfance ou dans la suite de l'existence. Autre observation fondamentale : le comportement humain est en partie déterminé par les interactions avec l'environnement naturel ou social qui peuvent avoir pour l'individu des conséquences favorables ou indésirables. En principe, une personne a davantage tendance à adopter les comportements les plus gratifiants socialement que ceux qui sont ignorés ou sanctionnés par son milieu. Les troubles mentaux et du comportement peuvent donc être considérés comme un comportement inadapté acquis – directement ou par l'observation d'autrui – au cours de l'existence. Enfin, la recherche psychologique montre que certains types de troubles mentaux et du comportement, tels que l'anxiété et la dépression, peuvent résulter de l'inaptitude à s'adapter aux conséquences d'un événement traumatisant. D'une manière générale, les gens qui essaient d'éviter de penser ou de faire face à un facteur de stress risquent davantage d'éprouver de l'anxiété ou de subir une dépression, tandis que ceux qui font part de leurs problèmes à d'autres et tentent de trouver un moyen de surmonter les événements stressants apprennent peu à peu à mieux réagir (8).

Facteurs sociaux

Des facteurs sociaux tels que l'urbanisation, la pauvreté et le progrès technologique ont été associés à la survenue de troubles mentaux et du comportement. Toutefois, on ne saurait en déduire que les effets des changements sociaux sur la santé mentale sont les mêmes pour tous les membres d'une société donnée. Ils diffèrent généralement selon la situation socio-économique, le sexe, la race et l'ethnie (9). En 1950, les populations de Mexico et de São Paulo étaient respectivement de 3,1 millions et de 2,8 millions d'habitants, mais elles atteignaient toutes deux un total estimatif de 10 millions d'habitants en l'an 2000. L'urbanisation moderne peut nuire à la santé mentale en aggravant les facteurs de stress et les situations défavorables : surpeuplement et pollution de l'environnement, pauvreté et dépendance à l'égard d'une économie monétaire, incidence élevée de la violence, réduction des soutiens sociaux, etc. (10). La moitié environ de la population urbaine des pays à bas et

moyen revenu vit dans la misère et des dizaines de millions d'adultes et d'enfants sont sans logis. Dans certaines régions, le développement économique force un nombre croissant d'habitants à émigrer vers les villes en quête de moyens de subsistance. Or, ces migrations n'apportent généralement pas une amélioration du bien-être social mais ont souvent pour effet d'accroître le chômage et de placer les migrants dans des conditions de vie misérables où ils sont exposés à un stress social et à un risque accru de troubles mentaux en raison de l'absence de réseaux sociaux de soutien. Pour bien des gens, la vie rurale est une source de difficultés. L'isolement, l'absence de transports et de communications ainsi que l'insuffisance des moyens éducatifs et économiques sont des problèmes courants. La relation entre la pauvreté et la santé mentale est complexe. La pauvreté, au sens le plus strict, est le manque d'argent et de biens matériels. Dans une acception plus large, qui convient peut-être mieux à un débat sur les troubles mentaux et du comportement, ce terme pourrait désigner l'absence de ressources suffisantes, y compris dans le domaine social ou éducatif. La misère et les maux qui y sont associés : chômage, faible niveau d'instruction, privations et absence de domicile fixe ne sont pas seulement largement répandus dans les pays pauvres ; ils touchent aussi une importante minorité dans les pays riches. Les pauvres et les démunis présentent plus souvent des troubles mentaux et du comportement, notamment du fait de l'usage de substances psychotropes. Cette prévalence accrue peut s'expliquer à la fois par la présence d'un plus grand nombre de facteurs de troubles chez les pauvres et par le fait que les malades mentaux sont plus exposés à la misère. Quant à savoir quel est celui de ces deux mécanismes qui provoque la plus forte prévalence chez les pauvres, c'est là une question très controversée, mais il semblerait que les deux jouent un rôle.

L'explication basée sur les facteurs de risque s'applique davantage à l'anxiété et aux dépressions, tandis que la théorie de l'appauvrissement explique mieux la prévalence accrue des troubles psychotiques et des problèmes de toxicomanie chez les pauvres. Toutefois, les deux ne s'excluent pas mutuellement ; certains sujets peuvent être prédisposés à des troubles mentaux en raison de leur situation sociale et ceux qui souffrent de troubles peuvent, du fait de leur maladie, être exposés à d'autres handicaps qui vont d'un faible degré d'instruction au chômage et, dans les cas extrêmes, à l'absence de domicile fixe. Les troubles mentaux peuvent provoquer des incapacités graves et durables, y compris l'inaptitude au travail. Si le patient ne bénéficie pas d'un soutien social suffisant, ce qui est souvent le cas dans les pays en développement où le système de sécurité sociale est rudimentaire, la misère survient rapidement (11).

Le racisme soulève lui aussi des questions importantes. Si l'on répugne, dans certains milieux, à parler des effets de la discrimination raciale et ethnique sur la santé mentale, des recherches psychologiques, sociologiques et anthropologiques montrent que le racisme est lié à la persistance de problèmes mentaux. Les observations dont on dispose montrent que des personnes longtemps victimes du racisme risquent davantage de présenter des problèmes de santé mentale ou de subir une aggravation de problèmes existants. Quant aux personnes qui pratiquent et perpétuent le racisme, il apparaît qu'elles présentent ou développent elles-mêmes certains types de problèmes mentaux. Des psychiatres ayant examiné la relation entre racisme et santé mentale dans des sociétés où le racisme est courant observent, par exemple, que le racisme peut aggraver la dépression. Au cours d'une analyse récente de 10 études portant sur divers groupes raciaux en Amérique du Nord et englobant un total de plus de 15 000 enquêtés, on a pu fermement établir une relation directe entre l'expérience du racisme et la détresse psychologique (12).

L'ampleur et le rythme spectaculaires de l'évolution technologique à la fin du XXe siècle sont aussi associés à l'apparition de troubles mentaux et du comportement. Cette évolution, notamment l'extraordinaire essor des communications, offre de puissants moyens qui faciliteront la diffusion de l'information et accroîtront la capacité d'action des usagers. La télémédecine permet aujourd'hui de soigner les gens à distance. Toutefois, ces progrès ont aussi des inconvénients. Il semblerait que les images diffusées par les médias aient une incidence sur l'augmentation de la violence, le comportement sexuel et le goût pour la pornographie, tandis que la violence des jeux vidéo favorise l'agressivité (13). Dans l'ensemble du monde, le taux d'augmentation des dépenses consacrées à la publicité est supérieur d'un tiers au taux de croissance de l'économie mondiale. Une promotion commerciale accrocheuse joue un rôle non négligeable dans la mondialisation de l'usage de l'alcool et du tabac chez les jeunes, ce qui accroît le risque de troubles liés à la toxicomanie et de maladies physiques dues à l'usage de ces substances (14).

POINT SUR LA MESURE DE LA CHARGE MONDIALE DE MORBIDITE (CMM)

La mesure des indices d'incidence, prévalence et de morbidité, mortalité s'applique bien pour les maladies aiguës qui se soldent soit par un décès, soit par une guérison complète, mais s'appliquent mal aux maladies chroniques et invalidantes. Dans le cas de la dépression, l'évolution de cette pathologie se traduit bien plus souvent par une incapacité que par un

décès prématuré. Ainsi En 1993, la Harvard School of Public Health, en collaboration avec la Banque mondiale et l’OMS, a évalué la charge mondiale de morbidité (CMM). Cette étude a inauguré un nouvel indice : l’ AVCI (Années de Vie Corrigées par l’Incapacité). L’AVCI se définit comme une année de vie en bonne santé perdue, et la charge de morbidité comme l’écart entre la situation sanitaire réelle et une situation idéale où chacun atteindrait un âge avancé sans maladie ni incapacité. Les AVCI calculées pour une maladie sont la somme des années de vie perdues à la suite des décès prématurés survenus dans la population et des années perdues pour cause d’incapacité (AVI) pour les cas incidents de la maladie en question. L’AVCI, unité qui mesure un écart, élargit la notion d’années potentielles de vie perdues par mortalité prématurée pour y inclure les années de vie en bonne santé perdues en raison d’un état de santé qui n’est pas optimal, que l’on désigne par le terme général d’incapacité (8).

QUELQUES NOTIONS SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS

La dépression se manifeste par une tristesse de l’humeur, une perte d’intérêt pour toute activité et une baisse de l’énergie. Les autres symptômes sont une diminution de l’estime de soi et de la confiance en soi, une culpabilité injustifiée, des idées de mort et de suicide, des difficultés à se concentrer, des troubles du sommeil et une perte d’appétit. La dépression peut aussi s’accompagner de symptômes somatiques. Les états dépressifs sont courants, surtout après une épreuve douloureuse, mais on ne diagnostique un trouble dépressif que si les symptômes atteignent un certain seuil et durent au moins deux semaines. La dépression a différents degrés de gravité, qui vont de léger à grave.

Elle est le plus souvent épisodique, mais peut être aussi récurrente ou chronique. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. D’après les estimations de la CMM en 2000, la prévalence ponctuelle des épisodes dépressifs unipolaires est de 1,9 % chez les hommes contre 3,2 % chez les femmes, et quelque 5,8 % des hommes et 9,5 % des femmes auront un épisode dépressif sur une période de 12 mois. Les chiffres diffèrent selon les populations et sont parfois plus élevés chez certaines.

L’analyse de la CMM en 2000 montre aussi que les troubles dépressifs unipolaires sont un énorme fardeau pour la société et se placent au cinquième rang des causes de morbidité, avec 4,4 % des AVCI. Dans la tranche d’âges 15-44 ans, c’est la deuxième cause de morbidité, avec 8,3 % des AVCI. Déjà considérable aujourd’hui, comme le montrent sans ambiguïté ces estimations, la charge de morbidité imputable à la dépression devrait s’accroître

encore à l'avenir. En 2020, si la transition démographique et épidémiologique observée actuellement se poursuit, elle représentera 5,7% de la charge totale de morbidité et deviendra la deuxième cause d'AVCI dans le monde, après les maladies cardio-vasculaires ischémiques, chez les deux sexes. Dans les pays développés, elle viendra en tête des causes de morbidité (8).

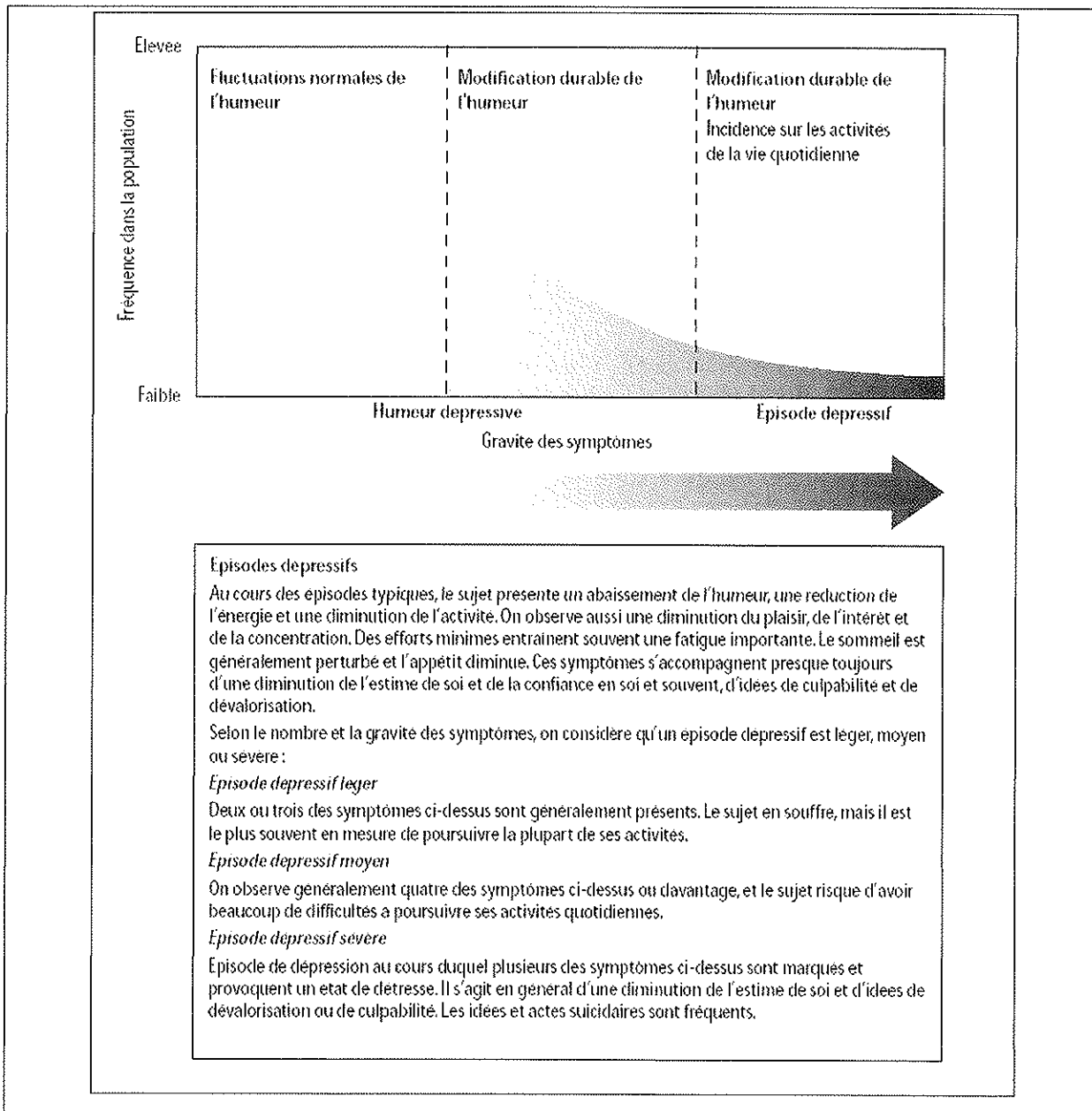


Tableau 2-1 Continuum des syndromes dépressifs dans la population (8)

La dépression peut survenir à tout moment de l'existence, mais son incidence est maximum dans les classes d'âge moyennes. Toutefois, on prend de plus en plus conscience du problème chez les adolescents et les jeunes adultes (15). Il s'agit d'un trouble essentiellement caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs qui durent quelques mois, voire

quelques années, et entre lesquels le sujet est normal. Dans quelque 20 % des cas, cependant, la dépression suit une évolution chronique sans rémission (16), surtout en l'absence de traitement adéquat. Le taux de récurrence est de 35 % environ pendant les deux années qui suivent le premier épisode, et de 60 % environ sur 12 ans. Il est plus élevé chez les plus de 45 ans. L'issue la plus tragique est le suicide. Près de 15 à 20 % des dépressifs mettent fin à leurs jours. Le suicide demeure une issue fréquente et pourtant évitable de la dépression.

Le trouble affectif bipolaire est une maladie dépressive s'accompagnant d'épisodes maniaques caractérisés par une élévation de l'humeur, une augmentation de l'activité, une surestimation de soi et une diminution de la concentration. D'après les estimations de la CMM en 2000, sa prévalence ponctuelle se situe aux alentours de 0,4 % (8).

COMORBIDITE

Il arrive souvent qu'un individu soit atteint de plusieurs troubles mentaux à la fois, comme il peut l'être de plusieurs affections physiques, dont la présence simultanée est aussi bien trop fréquente pour être une simple coïncidence. Ce phénomène devient plus fréquent avec l'âge, quand un certain nombre de troubles physiques et mentaux coexistent. Une comorbidité physique peut non seulement accompagner des troubles mentaux comme la dépression, mais aussi influencer sur la survenue et la persistance de cette dépression (17).

L'anxiété et les troubles dépressifs se conjuguent chez la moitié environ de tous les sujets concernés (18). Autre cas de figure courant : la présence de troubles mentaux associés à l'utilisation de substances et à la pharmacodépendance. Entre 30 et 90 % des personnes qui consultent les services d'aide aux alcooliques et aux toxicomanes présentent une « double pathologie » (19). Inversement, les troubles liés à l'alcoolisme sont fréquents parmi les patients des services de santé mentale, de même que chez les schizophrènes (12 à 50 %) (20). La coexistence de troubles prononcés a d'importantes répercussions sur le diagnostic, le traitement et la réadaptation ; elle aggrave d'autant l'incapacité du malade et le fardeau qui incombe à la famille.

CHAPITRE 3

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION

Les premières descriptions médicales des troubles dépressifs remontent à l’Egypte antique, le papyrus d’Ebers mentionnant des états d’abattement et de découragement assez comparables à la séméiologie moderne des états dépressifs. De même, on connaît par l’Ancien Testament les périodes dépressives du roi Saül au VIII^e siècle avant JC, caractérisée par une culpabilité et une incapacité à agir. C’est avec Hippocrate qu’est introduite la notion de « mélancolie », née de la théorie des humeurs qui attribuait à la bile noire (melas kholé) la responsabilité de la tristesse de l’humeur. Puis l’histoire médicale du concept se confond avec celle de la philosophie ou de la littérature. Bon nombre de pathologies sont alors qualifiées de mélancoliques et regroupées, depuis la Renaissance, dans les « folies partielles » par opposition aux perturbations plus générales de l’intelligence. Au début du XIX^e siècle, Esquirol distingue de ces « folies partielles » une « monomanie expansive » et une « monomanie triste » ou lypémanie, celle-ci s’avérant encore une catégorie hétérogène puisque Morel en extraira ultérieurement la psychonévrose obsessionnelle et Delasiauve la confusion mentale. La fin du XIX^e siècle verra la consécration du concept de « psychose maniaco-dépressive » (Kraepelin 1899), pressenti par Baillarger (folie à double forme) ou par Falret (folie circulaire) dès 1854. La mélancolie fera l’objet d’études psychanalytiques par Abraham puis Freud (21).

APPROCHES PSYCHOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Ces théories s’intéressent aux mécanismes psychologiques par lesquels des expériences de vie récentes ou anciennes peuvent conduire à des troubles dépressifs.

Théorie psychanalytique

La théorie psychanalytique de la dépression remonte à un article d’Abraham de 1911 et a été développée par Freud en 1917 dans un article appelé « Deuil et mélancolie ». Ce dernier attirait l’attention sur la ressemblance entre le phénomène de deuil et les symptômes de la dépression, suggérant que les causes puissent être les mêmes.

Il est important de noter que Freud ne supposait pas que tous les troubles dépressifs aient nécessairement la même cause. Ainsi, observait-il que « certains troubles évoquaient une affection somatique plutôt que psychogène », et il indiquait que ces idées n'étaient à appliquer qu'à ceux pour lesquels « la nature psychogène était indiscutable ». Il suggérait qu'à l'image du deuil résultant d'une perte par décès, la mélancolie serait le résultat de la perte d'autre chose. Comme il était évident que tous les patients dépressifs n'avaient pas eu à souffrir une perte réelle, il fut nécessaire de poser le postulat de la perte de certaines « abstractions » ou de représentations internes, pour reprendre les termes de Freud, de la perte « d'objets ».

Freud précisait que les patients dépressifs se montraient souvent critiques envers eux-mêmes et il proposa que cette auto-accusation fût réellement une accusation masquée à l'encontre de quelqu'un d'autre pour lequel le patient « avait de l'affection ». En d'autres termes, la dépression semblait apparaître alors que les sentiments d'amour et d'hostilité étaient présents au même moment (ambivalence). Lorsqu'un « objet » aimé est perdu, le patient ressent du désespoir. Au même moment, tout sentiment hostile envers cet « objet » est renvoyé sur le patient lui-même sous forme d'autoreproches. Freud parlait lui aussi de facteurs prédisposants. Il émit l'hypothèse que les patients déprimés régressaient à un stade plus précoce du développement, le stade oral, dans lequel les sentiments sadiques sont puissants, et qu'une fixation à ce stade prédisposait d'une certaine manière à la dépression dans la vie future (22). Klein (1934) définit un stade d'apprentissage appelé « position dépressive » qui, s'il n'était pas traversé avec succès, entraînerait chez l'enfant une susceptibilité de développer une dépression lors d'une perte à l'âge adulte. D'importantes modifications de la théorie freudienne ont ensuite été faites par Bribing et Jacobson (1953) qui ont suggéré que la perte de l'estime de soi a un rôle central dans les troubles dépressifs.

Théorie cognitive

La théorie de Beck (1967) est mentionnée comme la théorie cognitive de la dépression. Il a été énormément influencé par son expérience clinique et les études qu'il avait faites vers la fin des années cinquante. Ainsi, il a découvert que les dépressifs se caractérisent par un mode de pensée spécifique ; ils ont tendance à se considérer comme des « perdants » et sont toujours « frustrés », « privés » et « contrariés ». Leurs perspectives pour l'avenir, comme ils les estiment, sont d'habitude sombres et pessimistes et ils se sentent presque incapables d'améliorer leur sort. Il a aussi observé que les dépressifs s'emmêlent dans une façon de penser négative, typiquement stable, concernant eux-mêmes et leur avenir. En dehors

de la façon négative de penser, Beck a constaté que les dépressifs commettent certaines erreurs logiques et a conclu que les cognitions négatives, qui caractérisent typiquement le dépressif, ainsi que la tendance à interpréter négativement les événements, se trouvent probablement à l'origine de l'humeur dépressive (23). L'évolution récente des théories cognitives inclut l'idée selon laquelle les distorsions des processus cognitifs liées à l'humeur refléteraient des changements au sein des modèles mentaux que nous utilisons tous pour donner sens à notre expérience. Parce que la dépression est associée à son propre modèle mental, la dépression chez un sujet fait qu'il habite un autre monde cognitif et émotionnel. Bien que cette idée surprenante ne soit pas facile à vérifier, elle correspond bien à la façon dont les patients dépressifs décrivent leur expérience une fois qu'ils sont guéris.

APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Hypothèses biologiques des maladies mentales

L'introduction de molécules relativement sélectives et efficaces pour la prise en charge des patients atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires a encouragé la formulation de concepts biologiques pour la pathogenèse de ces maladies mentales majeures. De plus, d'autres agents ont montré des propriétés semblables à certains symptômes de maladies mentales. Ceux-ci incluent le LSD, qui induit des hallucinations et une altération des états émotionnels, des agents antihypertenseurs comme la réserpine qui peut induire une dépression et les stimulants qui peuvent entraîner des états maniaques ou psychotiques quand ils sont pris en excès. Ainsi, une hypothèse, devenue l'hypothèse principale, qui émergea de ces considérations fut celle que les antidépresseurs devaient relancer l'activité biologique des neurotransmetteurs monoaminergiques dans le système nerveux central (SNC) et que les composés antiadrénergiques devaient induire une dépression. Ces observations ont généré les spéculations, d'une part, qu'une déficience dans la transmission monoaminergique dans le SNC causerait la dépression, tandis qu'un excès dans cette transmission entraînerait une manie. Pour aller plus loin, les agents antipsychotiques et les agents contre les manies, qui sont des antagonistes des actions de la dopamine dans la majeure partie du cerveau, suggèrent pour la schizophrénie ou la manie un possible état d'hyperactivité dopaminergique dans le système limbique ou le cortex cérébral. D'une autre façon, une molécule psychotonique

devrait être produite de façon unique ou bien excessive chez les patients psychotiques. Cette approche centrée sur la pharmacologie et la construction d'hypothèses était attrayante et a obtenu beaucoup d'encouragements grâce aux nombreuses études sur l'action des molécules antipsychotiques et antidépressives qui ont été développées. Le caractère plausible de telles hypothèses biologiques a suscité l'intérêt de nombreuses études cliniques et biochimiques. Mais, malgré de nombreux efforts, les essais tentant de vérifier les changements métaboliques prévus par ces hypothèses n'ont pas révélé de corroborations suffisamment consistantes. De plus, les résultats d'études génétiques ont démontré que l'hérédité comptait seulement pour une partie dans la survenue des maladies mentales, laissant la place à des hypothèses environnementales et psychologiques (24).

Anomalies de la neurotransmission monoaminergique dans la dépression

Fonction sérotoninergique

Tryptophane plasmatique

La synthèse de sérotonine (5-HT) cérébrale dépend de son acide aminé précurseur, le tryptophane. Les taux de tryptophane plasmatique sont diminués chez les patients dépressifs non traités, en particulier chez ceux qui ont une dépression mélancolique. Des études chez le sujet sain ont montré que la perte de poids lors d'un régime pouvait diminuer le tryptophane plasmatique, et ce facteur semble constituer l'une des explications (mais pas la totalité) de la réduction des taux plasmatiques observée dans la dépression. La diminution du tryptophane dans le plasma contribuerait à la dégradation des fonctions 5-HT cérébrales retrouvée chez les patients déprimés, mais elle n'est probablement pas un facteur causal (25).

Etudes du liquide céphalorachidien

Des preuves indirectes concernant la fonction 5-HT cérébrale chez les patients déprimés ont été obtenues par l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). De nombreuses études ont été menées, mais leur résultat global n'est pas en faveur d'une diminution dans le LCR des concentrations en acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), principal métabolite de la 5-HT produit au niveau cérébral, chez les patients souffrant de dépression majeure non traités par médicaments. Toutefois, un plus grand nombre de preuves solides montrent que les patients dépressifs qui ont fait une tentative de suicide ont effectivement des taux de 5-HIAA abaissés dans le LCR. Cette découverte ne se limite pas aux sujets déprimés. Le même

phénomène a été également observé, par exemple, chez les sujets schizophrènes et chez les sujets ayant un trouble de la personnalité avec antécédent de comportement agressif envers eux-mêmes ou autrui. La diminution des taux de 5-HIAA dans le LCR, phénomène non spécifique à la dépression, serait associée, chez un individu donné, à la tendance à répondre de façon impulsive et hostile aux difficultés de la vie (26).

Etudes du cerveau post-mortem

La 5-HT et le 5-HIAA ont été dosés dans le cerveau de patients déprimés décédés, en général par suicide. Bien qu'il s'agisse d'un test direct de l'hypothèse monoaminergique, les résultats sont difficiles à interpréter, et ce, pour deux raisons. Premièrement, les changements observés ont pu avoir lieu après la mort. Deuxièmement, ils peuvent certes avoir été provoqués avant la mort, mais par des facteurs autres que le trouble dépressif, comme l'anorexie ou les médicaments utilisés dans le traitement ou pris pour se suicider. En définitive, il y a peu de preuves consistantes permettant d'affirmer que les patients déprimés morts d'une cause naturelle ou par suicide ont des concentrations en 5-HT ou en 5-HIAA diminuées au niveau cérébral (27).

L'observation selon laquelle les patients décédés par suicide n'avaient pas une diminution marquée du taux cérébral de 5-HIAA est en désaccord avec l'observation d'un taux de 5-HIAA abaissé dans le LCR des patients qui ont fait une tentative de suicide. Cela pourrait être dû au fait que les taux de 5-HIAA du tronc cérébral et du LCR ne sont pas étroitement corrélés. Une autre possibilité est que la diminution du taux de 5-HIAA peut être trouvée plus spécifiquement chez les patients dont le comportement suicidaire est de nature impulsive ou violente (26). Par ailleurs, si l'on classe ensemble tous les types de comportements suicidaires, on masquera une anomalie portant sur un sous-groupe.

Une multitude de récepteurs 5-HT ont été décrits récemment dans le cerveau des mammifères. Nombre d'études montrent que la densité des récepteurs 5-HT₂ dans certaines régions corticales est augmentée chez les patients morts par suicide, particulièrement si des moyens violents ont été utilisés. Mais il existe aussi des études négatives (27).

Etudes d'imagerie cérébrale neurochimiques

Des progrès récents dans l'imagerie cérébrale à l'aide de radioligands sélectifs ont permis l'évaluation in vivo de certains sous-types de récepteurs 5-HT. A l'opposé des études post-mortem chez les victimes de suicide, la densité de la liaison aux récepteurs 5-HT₂ tend vers une diminution chez les dépressifs ne recevant aucun médicament. Il existe également

des preuves d'une diminution chez des dépressifs ne recevant aucun médicament. Il existe également des preuves d'une diminution modeste de la liaison aux récepteurs 5-HT_{1A} dans toutes les régions corticales et sous corticales (28). Pour finir, il existe une diminution des sites de capture de la 5-HT dans le tronc cérébral chez les sujets déprimés, allant de pair avec une diminution de la densité en corps cellulaire (29).

Tests neuro-endocriniens

L'activité fonctionnelle des systèmes sérotoninergiques cérébraux a été évaluée en donnant des substances qui stimulent la fonction 5-HT, tout en mesurant la réponse endocrinienne – habituellement la libération de prolactine, d'hormone de croissance ou de cortisol – sous le contrôle des voies sérotoninergiques. L'avantage des tests neuro-endocriniens dynamiques est qu'ils mesurent un aspect de la fonction 5-HT cérébrale. Cependant, les synapses 5-HT impliquées sont vraisemblablement localisées dans l'hypothalamus, ce qui signifie que des changements importants des voies 5-HT d'autres régions cérébrales peuvent échapper. De nombreuses substances ont été utilisées pour les tests neuro-endocriniens dynamiques afin d'augmenter la fonction 5-HT cérébrale.

Les études chez les patients non traités ont montré de manière convaincante que les réponses endocriniennes dépendant de la sérotonine sont émoussées chez les patients dépressifs. Dans la plupart des études, on observe une disparition de ces anomalies lors de la guérison, ce qui suggère que l'atteinte de la fonction neuroendocrinienne 5-HT cérébrale est réversible et est corrélée à la présence d'un état dépressif. On n'en connaît pas encore le mécanisme sous-jacent, mais d'après une hypothèse intéressante, l'atteinte de la fonction 5-HT cérébrale dans la dépression serait une conséquence d'une hypersécrétion de cortisol (27).

Déplétion en tryptophane

Bien que les résultats exposés ci-dessus fournissent de solides preuves de l'anomalie de certains aspects de la neurotransmission 5-HT, ils ne précisent pas si ces changements sont au centre de la physiopathologie ou s'ils représentent plutôt une sorte d'épiphénomène. Pour le savoir, il est nécessaire d'étudier les conséquences psychologiques d'une diminution de la fonction 5-HT cérébrale chez des sujets sains et des sujets à risque pour un trouble de l'humeur. Comme nous l'avons dit, la synthèse de 5-HT dépend de la disponibilité de son acide aminé précurseur, le tryptophane. Il est possible de provoquer une diminution transitoire du tryptophane plasmatique et de la fonction 5-HT cérébrale durant quelques heures en administrant un mélange d'acides aminés dépourvu de tryptophane. Cette procédure, nommée déplétion en tryptophane, n'a que des effets faiblement mesurables sur l'humeur des sujets

sans antécédent personnel ni familial de troubles de l'humeur, et ne provoque assurément pas une symptomatologie dépressive clinique significative. A l'inverse, les patients euthymiques non traités, ayant des antécédents personnels de troubles de l'humeur présentent une rechute dépressive rapide mais temporaire lorsqu'ils sont soumis à une déplétion en tryptophane (30). Cette expérience permet de tirer les conclusions suivantes :

(i) une fonction 5-HT cérébrale diminuée n'est pas suffisante pour provoquer une dépression, car la déplétion en tryptophane ne parvient pas à modifier l'humeur des sujets non vulnérables vis-à-vis d'un trouble de l'humeur, (ii) chez les sujets vulnérables pour un trouble de l'humeur, l'abaissement de la fonction 5-HT cérébrale produit une symptomatologie clinique de dépression, (iii) une fonction 5-HT cérébrale diminuée interagit avec d'autres facteurs de vulnérabilité pour provoquer un trouble dépressif chez les sujets à risque. La nature de ces autres facteurs de vulnérabilité reste conjecturale. Il est possible que les voies 5-HT de sujets vulnérables réagissent anormalement à un déficit en précurseur (31). De plus, il pourrait y avoir des déficits préalables du circuit central régulant l'humeur, qui seraient révélés par des états où la 5-HT cérébrale serait abaissée (32).

Fonction noradrénergique

Métabolisme et récepteurs

Il n'y a pas de preuve solide d'une altération des concentrations cérébrales ou dans le LCR de la noradrénaline, ni du 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylène glycol (MHPG), son principal métabolite, chez les patients déprimés (33). De la même façon que pour les récepteurs 5-HT, les récepteurs cérébraux de la noradrénaline peuvent être divisés en de nombreuses sous-classes. Il existe un certain nombre de preuves d'une diminution de la liaison au récepteur adrénergique α_1 dans certaines régions du cerveau de patients dépressifs, morts de cause naturelle ou par suicide, bien que les différentes études aient porté sur des régions cérébrales différents (27).

Tests neuro-endocriniens

En augmentant la fonction noradrénergique cérébrale, on augmente les concentrations plasmatiques de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), du cortisol et de l'hormone de croissance. Il existe d'assez bonnes preuves que la réponse de cette dernière à la fois à la désipramine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, et à la clonidine, un agoniste des récepteurs de la noradrénaline, soit émoussée chez les patients souffrant d'une dépression mélancolique (34). La clonidine agit directement sur les récepteurs adrénergiques α_2

postsynaptiques au niveau de l'hypothalamus en augmentant le taux plasmatique d'hormone de croissance et, par conséquent, une réponse émoussée chez les patients déprimés suggère une diminution de la réactivité de ces récepteurs adrénergiques α_2 postsynaptiques ou des mécanismes qui leur sont liés. D'autres réponses biochimiques et comportementales à la clonidine, dont les modifications du MHPG plasmatique et la sédation, ne sont pas altérées chez les patients dépressifs, ce qui signe un déficit de la fonction adrénergique α_2 probablement circonscrit à l'hypothalamus. L'altération de la réponse de l'hormone de croissance à la clonidine semble persister chez les patients guéris ; ce pourrait donc être un trait anormal (34).

Déplétion en catécholamines

Il est possible de diminuer la synthèse des catécholamines en inhibant une enzyme la tyrosine hydroxylase qui catalyse la transformation d'un acide aminé, la tyrosine, en L-DOPA, un précurseur à la fois de la noradrénaline et de la dopamine. La molécule dont on se sert pour obtenir cet effet est l' α -methyl-para-tyrosine (AMPT). Chez les sujets sains, elle induit une sédation mais pas de syndrome dépressif significatif. En revanche, comme on le voit avec la déplétion en tryptophane, l'AMPT administrée à des patients dépressifs guéris ne recevant plus de traitement provoque une réapparition clinique spectaculaire de la symptomatologie dépressive (35). Cela semble être dû soit à la diminution de la fonction dopaminergique ou noradrénergique, soit à l'inhibition combinée de ces deux systèmes de neurotransmission. Ces résultats font supposer que les sujets à risque vis-à-vis d'un trouble de l'humeur sont vulnérables à une diminution de la neurotransmission 5-HT et catécholaminergique. Cela est en accord avec les preuves cliniques d'efficacité antidépressive des substances qui agissent sélectivement sur les voies 5-HT ou noradrénergiques.

Fonction dopaminergique

La fonction dopaminergique dans la dépression a été moins étudiée que celle des fonctions 5-HT ou noradrénergique. Il existe pourtant un certain nombre de raisons de penser que les neurones dopaminergiques sont impliqués dans la physiopathologie des états dépressifs : (i) les neurones dopaminergiques du système limbique jouent un rôle central dans le comportement de motivation et de récompense, processus qui s'interrompt dans la dépression, en particulier dans les états mélancoliques, (ii) les traitements antidépresseurs augmentent chez l'animal l'expression des récepteurs de la dopamine dans une région du système mésolimbique appelée noyau accumbens. Il existe d'autres preuves d'une anomalie

de la fonction dopaminergique dans la dépression : (i) dans le LCR, les taux du métabolite de la dopamine, l'acide homovanillique (HVA) sont invariablement bas chez les patients déprimés, (ii) certaines études d'imagerie cérébrales chez des patients déprimés ont trouvé une augmentation du marquage des récepteurs dopaminergiques D₂/D₃ dans les régions striatales, on attribue ce phénomène à une moindre libération présynaptique de dopamine (27).

Anomalies endocriniennes

Pathologie endocrinienne et dépression

Environ la moitié des patients atteints d'un syndrome de Cushing souffrent de dépression majeure, qui guérit habituellement avec la correction de l'hypersécrétion de cortisol (34). Une dépression peut également survenir dans la maladie d'Addison, l'hypothyroïdie et l'hyperparathyroïdie. Des changements endocriniens pourraient expliquer les troubles dépressifs prémenstruels et ceux qui surviennent lors de la ménopause ou dans le post-partum.

Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)

Beaucoup d'efforts de recherche ont porté sur les anomalies du contrôle du cortisol dans les troubles dépressifs. Chez environ la moitié des patients dont la dépression est au moins modérément sévère, la sécrétion du cortisol plasmatique est augmentée au cours du cycle des 24 heures. Dans les études de patients déprimés, on a beaucoup utilisé le test suppression à la dexaméthasone, qui abaisse les taux de cortisol via la libération d'ACTH au niveau hypophysaire. On ne retrouve pas, chez environ la moitié des malades hospitalisés, la suppression normale de cortisol induite par 1 mg de dexaméthasone (corticostéroïde de synthèse). Cependant, tous les patients dont la sécrétion de cortisol est excessive ne sont pas résistants à la dexaméthasone. La non suppression par la dexaméthasone est plus fréquente chez les patients déprimés mélancoliques, mais elle n'a pas été reliée à des caractéristiques psychopathologiques plus spécifiques (27). Toutefois, les anomalies du test de suppression à la dexaméthasone ne se limitent pas aux troubles de l'humeur ; on les retrouve dans les manies, la schizophrénie chronique et la démence. Cette absence de spécificité diagnostique a limité les premiers espoirs que ce test puisse être utilisé comme marqueur dans le diagnostic de la dépression mélancolique. Néanmoins, il prédit une faible réponse au traitement placebo

dans les essais cliniques et un taux de rechute élevé chez les patients apparemment guéris (36).

Les causes de l'hypersécrétion de cortisol chez les patients déprimés restent relativement obscures. Il semblerait y avoir des anomalies en différents points de l'axe HHS, parmi lesquelles : (i) une augmentation de la sécrétion de cortisol par les surrénales sous l'action de l'ACTH, (ii) une augmentation des nombre d'épisodes sécrétoires d'ACTH, (iii) un émoussement de la sécrétion d'ACTH après stimulation par la corticotropin-releasing hormone (CRH). D'après certains auteurs, l'ensemble de ces anomalies de la régulation du cortisol dans la dépression pourrait être expliqué par une hypersécrétion de CRH au niveau hypothalamique, à l'origine d'une augmentation de la sécrétion d'ACTH et de cortisol. De plus, l'ACTH est une hormone trophique qui augmente la capacité de réponse des surrénales. Conséquence supplémentaire, le cortisol sera sécrété lorsque ces dernières seront stimulées. On explique l'émoussement de la sécrétion d'ACTH lors de la stimulation par la CRH par une désensibilisation des récepteurs de la CRH secondaire à l'augmentation de la libération de CRH endogène (27).

En général les modifications de l'axe HHS chez les déprimés ont été considérés comme des anomalies état, c'est-à-dire qu'elles disparaissent lorsque les patients guérissent. Il existe toutefois quelques preuves en faveur de la persistance de changements subtils dans la fonction de l'axe HHS chez les déprimés guéris. Cela suggère, chez certains sujets vulnérables, l'existence d'anomalies de la régulation de l'axe HHS assez bien tolérées (37). De façon intéressante, dans la recherche chez l'animal, des expériences traumatiques précoces induisent des modifications au long cours de la régulation de l'axe HHS, indiquant un possible mécanisme neurobiologique par lequel un traumatisme dans l'enfance pourrait se traduire en une vulnérabilité accrue vis-à-vis d'un trouble de l'humeur. Des études récentes confirment que des adultes ayant subi un abus sexuel durant l'enfance ont une plus grande réponse de l'axe HHS au stress (3).

CRH et dépression

En plus de ses effets sur la sécrétion de cortisol, la CRH jouerait un rôle plus direct dans l'étiologie de la dépression. Il est bien établi que la CRH joue un rôle de neurotransmetteur au niveau des régions limbiques cérébrales où il est impliqué dans la régulation des réponses biochimiques et comportementales au stress. En administrant de la CRH à des animaux on provoque des modifications de la régulation neuro-endocrinienne, du sommeil et de l'appétit, comparables à celles que l'on trouve chez les patients déprimés. De

plus, les taux de CRH seraient augmentés dans le LCR des patients dépressifs. Par conséquent, il est possible qu'une hypersécrétion de CRH soit impliquée dans la physiopathologie de l'état dépressif et que les antagonistes non peptidergiques des récepteurs de la CRH soient efficaces comme agents antidépresseurs (38).

Cortisol, fonction monoaminergique et toxicité neuronale

Un récent travail a montré que les corticostéroïdes régulent l'expression génomique et les fonctions d'un certain nombre de récepteurs des monoamines au niveau cérébral. On a, par exemple, montré que les corticostéroïdes diminuaient l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques dans l'hippocampe. Cette découverte a conduit à penser qu'une sécrétion excessive de cortisol pouvait déclencher des états dépressifs par la diminution de la neurotransmission 5-HT. Des études expérimentales chez l'animal ont également associé une sécrétion excessive de cortisol à l'atteinte des neurones de l'hippocampe, l'ensemble de ces phénomènes suggérant qu'une hypersécrétion chronique de cortisol pourrait être associée à une altération cognitive, qui serait une caractéristique particulière de la dépression chronique (39-40).

Fonction thyroïdienne

Les taux plasmatiques circulants de thyroxine libre semblent normaux chez les patients déprimés, mais ceux de tri-iodothyronine libre peuvent être diminués. Environ un tiers des déprimés hospitalisés ont une réponse émoussée de la thyrotropin-stimulating hormone (TSH) à la stimulation intraveineuse par la thyrotropin-releasing hormone (TRH). Cette anomalie n'est pas spécifique de la dépression et peut être aussi rencontrée dans l'alcoolisme et le trouble panique (34). Comme la CRH, la TRH joue un rôle au niveau de la neurotransmission cérébrale. On la trouve dans les neurones cérébraux, co-localisée avec les neurotransmetteurs monoaminergiques classiques tels que le 5-HT. Par conséquent, il est possible de supposer que les anomalies de la fonction thyroïdienne retrouvées chez les patients déprimés puissent être associées à des modifications de la régulation centrale de la TRH.

Mélatonine

La sécrétion nocturne de mélatonine, l'hormone épiphysaire, a été étudiée dans la dépression selon deux axes principaux : (i) comme mesure de la fonction β -adrénergique au

niveau des adrénorécepteurs β postsynaptiques épiphysaires et (ii) en tant que marqueur des rythmes circadiens. Bien que d'après certaines études, la sécrétion de mélatonine soit diminuée chez des patients dépressifs, une étude contrôlée montre des taux normaux, si bien que le doute demeure à ce sujet (41).

Dépression et système immunitaire

Il y a de plus en plus de preuves que les patients souffrant de dépression manifestent toutes sortes de perturbation de la fonction immunitaire. Des études déjà anciennes ont trouvé une diminution des réponses de l'immunité cellulaire par les lymphocytes dans cette population (42), mais des travaux plus récents ont apporté la preuve d'une activation immunitaire avec, en particulier, l'augmentation de la libération de certaines cytokines (IL-1 et IL-6). On sait que les cytokines provoquent l'activation de l'axe HHS et il est par conséquent possible que des changements au niveau de la régulation de l'immunité puissent participer au dysfonctionnement de l'axe HHS dans la dépression. Il se peut également que les changements observés soient secondaires à d'autres caractéristiques dépressives, comme un moindre apport alimentaire et une diminution à la capacité de se prendre en charge. Toutefois, le fait de l'administration de certaines cytokines (interféron et TNF) provoque des symptômes dépressifs témoigne que, dans certaines situations, des modifications de la fonction immunitaire pourraient avoir le rôle le plus direct dans la décompensation de troubles de l'humeur (27).

Perturbations du sommeil dans la dépression

La perturbation du sommeil est une caractéristique de la dépression. Des enregistrements EEG du sommeil (polysomnographie) ont révélé un certain nombre d'anomalies de l'architecture du sommeil chez les patients souffrant de dépression majeure : (i) atteinte de la continuité et de la durée du sommeil, (ii) diminution du sommeil profond (stades 3 et 4), (iii) diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal (SP) et (iv) augmentation de la proportion de SP dans la première partie de la nuit.

La diminution de la latence du SP est intéressante dans une perspective étiologique car on sait qu'elle persiste chez des patients guéris, indiquant ainsi une vulnérabilité vis-à-vis d'une rechute. Un autre lien entre SP et dépression provient du fait que de nombreux médicaments antidépresseurs efficaces diminuent la durée et la latence d'apparition du SP. De plus, une privation de sommeil totale, ainsi qu'une privation sélective de SP sont susceptibles

d'induire un soulagement temporaire de l'humeur des patients déprimés (43). On ne connaît pas les mécanismes neurochimiques liant les modifications du SP et l'humeur. Les anomalies du SP des patients dépressifs seraient attribuables à une sensibilité excessive des récepteurs cholinergiques muscariniques (27).

Imagerie cérébrale des troubles de l'humeur

Imagerie cérébrale structurale

Changements du volume cérébral

Le scanner et l'imagerie de résonance magnétique (IRM) ont révélé un certain nombre d'anomalies chez les patients atteints de dépression majeure, en particulier ceux qui souffrent des troubles les plus sévères et chroniques (44). Les résultats les plus cohérents sont : (i) des ventricules latéraux plus larges, (ii), une perte de volume des lobes frontaux et temporaux, (iii) une diminution du volume de l'hippocampe, (iv) une diminution du volume des structures des ganglions de la base.

Une autre découverte qui a suscité beaucoup d'intérêt est la diminution du volume de la substance grise du cortex préfrontal sous-genouillé, car cette anomalie a été rapprochée de la réduction de la perfusion préfrontale, retrouvée dans les explorations par tomographie par émission de positons (PET), et de la diminution du nombre de cellules gliales dans les études post-mortem (45). Les modifications de cette aire cérébrale pourraient représenter un facteur de vulnérabilité à long terme vis-à-vis du développement de troubles de l'humeur. Une autre possibilité serait que des stress répétés et la dépression altéreraient par eux-mêmes la structure du cerveau.

Hyperintensité de la substance blanche et de la substance grise

Des signaux hyperintenses en IRM peuvent être détectés dans de nombreuses régions, à la fois chez des sujets âgés normaux et chez des patients atteints de dépression majeure. Les sites habituels se trouvent dans la substance blanche profonde et la substance grise sous-corticale. Dans la dépression majeure, une hyperintensité de la substance blanche profonde est associée à : (i) un début tardif du trouble dépressif, (ii) une plus grande sévérité de la maladie et une moindre réponse au traitement, (iii) une apathie, un ralentissement psychomoteur et une lenteur, (iv) la présence de facteurs de risques cardiovasculaires. Certains ont avancé que la dépression majeure présentant ces caractéristiques cliniques et radiologiques serait vraisemblablement d'origine vasculaire (44).

Débit sanguin et métabolisme cérébraux

Le débit sanguin cérébral peut être mesuré de nombreuses façons, comme par exemple la tomographie par émission monophotonique (SPET) ou le PET. Cette dernière permet également de mesurer le métabolisme cérébral. De nombreuses études ont porté sur le métabolisme et le débit sanguin cérébraux dans des groupes de patients dépressifs. Les résultats ont souvent été contradictoires, néanmoins il existe un consensus autour de l'existence certaine, d'une atteinte du débit sanguin et du métabolisme cérébraux dans les régions suivantes : cortex préfrontal, cortex cingulaire et antérieur, amygdale et thalamus, puis noyau caudé (27).

CHAPITRE 4

LES ANTIDEPRESSEURS

Le développement des agents psychotropes s'est déroulé conjointement aux études de système récepteur-effecteur, de la biosynthèse et du métabolisme des neurotransmetteurs monoaminergiques (catécholamines et sérotonine). Les interprétations mécanistiques de l'efficacité des molécules psychotropes au niveau du SNC ont propulsé la recherche sur les causes des maladies mentales. Les antidépresseurs comme les neuroleptiques et les thymorégulateurs ont eu un impact sur les pratiques et la théorie psychiatrique, un impact révolutionnaire (24).

HISTORIQUE

IMAO

En 1951, l'isoniazide et son dérivé isopropyl, l'iproniazide, furent développés pour le traitement de la tuberculose. L'iproniazide, un dérivé de l'hydrazine, a montré des effets d'augmentation de l'humeur chez les patients tuberculeux, cependant à cause de son hépatotoxicité, son utilisation fut abandonnée. En 1952, Zeller et al ont montré que l'iproniazide, contrairement à l'isoniazide inhibait la monoamine oxydase (MAO). Des investigations furent poursuivies par Kline et Crane dans le milieu des années 50, l'iproniazide y était utilisé pour traiter les patients déprimés ; d'un point de vue historique ce fut le premier antidépresseur à être utilisé en clinique (2). Deux autres dérivés de l'hydrazine, inhibiteurs de la MAO, la phénelzine (analogue structurel de la phénéthylamine, une catécholamine endogène) et l'isocarboxazide furent successivement introduits dans la pratique clinique. La tranylcypromine, structurellement reliée à l'amphétamine, fut le premier inhibiteur de la MAO non relié à l'hydrazine à être mis sur le marché. Le développement des inhibiteurs sélectifs et réversibles avec d'autres utilisations potentielles (Parkison et moclobémide) fut stimulé par la compréhension que les premiers inhibiteurs possédaient un mécanisme irréversible et non sélectif des deux isoenzymes A et B de la MAO, responsables des métabolismes de la sérotonine, noradrénaline et de la dopamine dans les tissus neuronaux. Trois autres inhibiteurs de la MAO sont : furazolidone (anti-infectieux), procarbazine (maladie de Hodgkin) et linézolide (antibiotique).

ATC et IRS

Häfliger et Schindler, vers la fin des années 40, ont synthétisé plus de 40 dérivés de l'iminodibenzyl pour une utilisation possible comme antihistaminique, sédatif, analgésique et antiparkinsonien. L'une de ces molécules synthétisée était l'imipramine, un composé type dibenzazépine, qui diffère des phénothiazines par le remplacement du soufre par un pont éthylénique et produit un anneau central à 7 côtés. Après des tests chez l'animal, peu de composés, incluant cependant l'imipramine, furent sélectionnés pour une utilisation chez l'homme lors d'essais thérapeutiques sur la base de leurs propriétés sédatives ou hypnotiques. Durant l'investigation clinique de ces analogues des phénothiazines, Kuhn (1958), trouva que contrairement aux autres phénothiazines, l'imipramine ne possédait aucune capacité à calmer les patients agités, mais possédait un effet remarquable chez les patients déprimés. Depuis, des preuves de son efficacité dans la dépression majeure ont été accumulées.

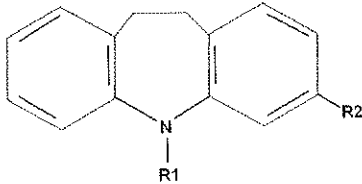
Les anciens tricycliques avec une chaîne possédant une amine tertiaire (amitriptyline, doxépine et imipramine) bloquent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tandis que la clomipramine est un dérivé relativement sélectif de la sérotonine. En suivant cette voie, des inhibiteurs de recapture encore plus sélectifs de la sérotonine furent développés dans le courant des années 1970. À partir d'observations de Carlsson sur les antihistaminiques, incluant la chlorphénoramine et la diphenhydramine, qui inhibaient le transport de la sérotonine et de la noradrénaline, les modifications chimiques amenèrent au premier inhibiteur sélectif de la sérotonine, la zimélidine, suivie de près par le développement de la fluoxétine et de la fluvoxamine (46-47).

Bien que première à être mise sur le marché, la zimélidine fut retirée à cause de l'apparition d'hypersensibilité type maladie fébrile et de syndrome de Guillain-Barré. Ainsi, la fluoxétine et la fluvoxamine furent les premiers inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) à être largement utilisés sur le marché.

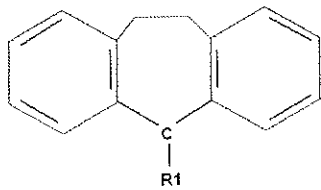
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

Chimie

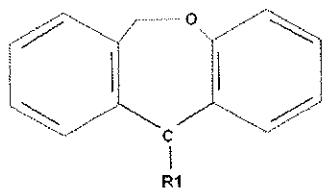
Antidépresseurs tricycliques



Imipramine	R1 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ R2 : H
Désipramine	R1 : $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$ R2 : H
Clomipramine	R1 : $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ R2 : -Cl
Trimipramine	R1 : $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$ R2 : H



Amitriptyline	R1 : $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Nortriptyline	R1 : $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$

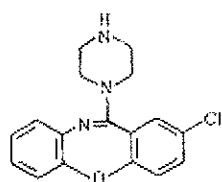


Doxépine	R1 : $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
----------	---

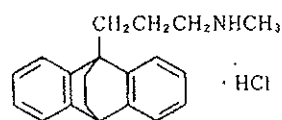
Antidépresseurs hétérocycliques de seconde et de troisième génération

Seconde génération

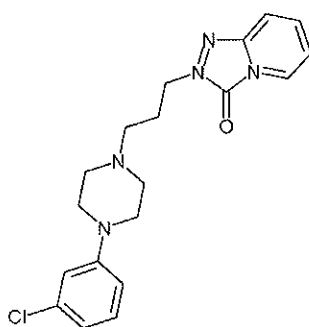
Entre 1980 et 1996, de nombreux antidépresseurs « hétérocycliques », dits de seconde génération ont été introduits sur le marché. L'amoxapine et la maprotiline ont une structure qui ressemble à celle des ATC alors que la trazodone et le bupropion sont différents. En terme d'activité, ils ne sont guère différents des plus anciens produits.



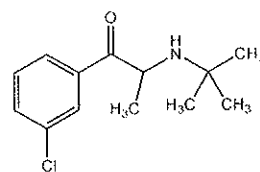
Amoxapine



Maprotiline



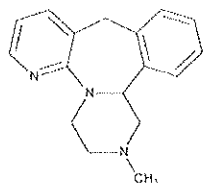
Trazodone



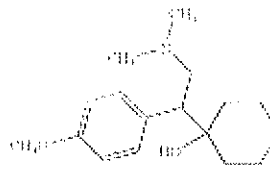
Bupropion

Troisième génération

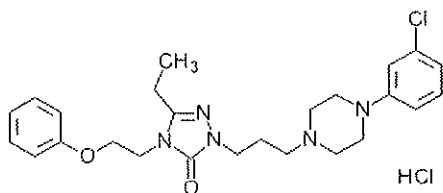
Depuis 1990, ont été commercialisés la venlafaxine, la mirtazapine analogue de la miansérine et la nefazodone, développée à partir de la trazodone. Un tout dernier composé, non encore commercialisé en France est la duloxétine. En terme d'activité, ils sont reliés aux IRS



Mirtazapine

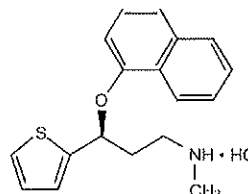


Venlafaxine



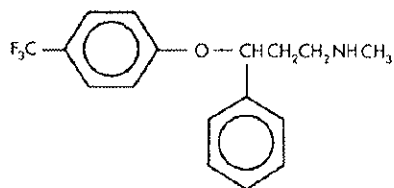
D00819

Nefazodone

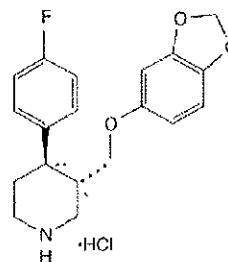


Duloxétine

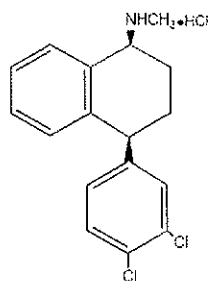
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine



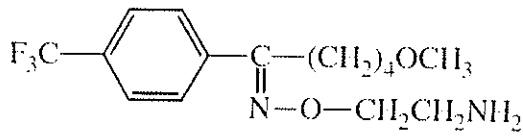
Fluoxétine



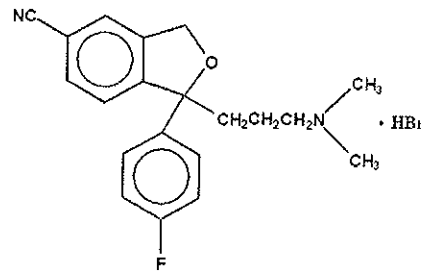
Paroxétine



Sertraline



Fluvoxamine



Citalopram

Toutes ces molécules ont des structures nettement distinctes des médicaments tricycliques (48).

Pharmacocinétique

ATC

La plupart des antidépresseurs imipraminiques sont résorbés de façon incomplète et subissent un effet de premier passage hépatique notable. En raison d'une fixation élevée aux protéines plasmatiques et d'une liposolubilité relativement forte, les volumes de distribution tendent à être très importants. Les imipraminiques sont métabolisés selon 2 voies majeures : transformation du noyau tricyclique et de la chaîne latérale aliphatique. La monodéméthylation des amines tertiaires aboutit à des métabolites actifs tels que la désipramine et la nortriptyline (qui sont eux-mêmes disponibles comme médicaments). Les caractéristiques pharmacocinétique des antidépresseurs sont résumés dans le tableau 4-1 (48).

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	P _{1/2} plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale	1/2 vie élimination (h)	Nombre de prises/j	Précaution Foie	Précaution Reins
Imipraminiques	Clomipramine	PC IM, IVL	35-55% x 2	2 à 9 h	99%	oui	oui	70%	21	1	oui	oui
	Amoxapine	PC		2 à 9 h	90%	oui	oui	70%	6-30	3	oui	oui
	Amitriptyline	PC IM, IVL	25-55% x 2	2 à 9 h	90%	oui	oui	90%	22-40	1	oui	oui
	Maprotiline	PC	45-95%	2 à 9 h	90%	oui	oui	70%	45	1	oui	oui
	Dosulépine	PC		2 à 9 h	90%	oui	oui	oui	20	1	oui	oui
	Doxépine	PC IM, IVL		2 à 9 h	60%	oui	non	90%	10	2	oui	oui
	Trimipramine	PC	30-50%	2 à 9 h	85%	oui	oui	oui	24	1	oui	oui
	Imipramine	PC	25-50%	2 à 9 h	85%	oui	oui	90%	9-20	1	oui	oui
ISRS	Citalopram	PC IVL	80% 100%	2 à 4 h	< 90%	non	oui	15%	33	1	oui	oui
	Escitalopram	PC	80%	4 h	60%	non	oui	majoritaire	30	1	oui	oui
	Fluoxétine	PC		8 à 9 h	95%	oui	oui	90%	4 à 8 j	1	oui	oui
	Fluvoxamine	PC	83%	3 à 9 h	80%	oui	non	90%	17-22	1 à 2	oui	oui
	Paroxétine	PC		2 à 9 h	95%	oui	non	70%	24	1	oui	oui
	Sertraline	PC		5 à 9 h	99%	oui	non	50%	28	1	oui	non
IRSN	Milnacipran	PC	85%	2 h	13%	non	non	90%	8	2	non	oui
	Venlafaxine	PC		2-4 h	30%	oui	oui	95%	6	2 à 3	oui	oui
	Venlafaxine LP	PC		6 h	30%	oui	oui	95%	15	1	oui	oui
	Duloxétine	PC	32-60%	8 à 10 h	99%	oui	non	oui	6-17	1	oui	oui
IMAO	Moclobémide	PC	80%	1 h	50%	oui	oui	95%	2-4	2-3	oui	non
« Autres antidépresseurs »	Miansérine	PC	20%	2-3 h	60%	non	non	70%	17	1-2	non	non
	Mirtazapine	PC	60%	2 h	85%	non	oui	oui	20 à 40	1-2	oui	oui
	Tianeptine	PC	95%	1 h	84%	oui	non	95%	2 h 30	3	non	oui

Tableau 4-1: Paramètres pharmacocinétiques de différents antidépresseurs (49)

Antidépresseurs hétérocycliques

La pharmacocinétique de ces médicaments est semblable à celle des imipraminiques. Certains peuvent avoir des métabolites actifs. La trazodone et la venlafaxine ont les demi-vies plasmatiques les plus courtes ce qui oblige en début de traitement à un fractionnement des doses dans la journée, même si plus tard une seule administration quotidienne est possible. Les formes à libération prolongée de bupropion et de venlafaxine permettent une administration quotidienne unique chez certains patients (48).

IRS

Les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments sont résumés dans le tableau 4-1. La fluoxétine est très connue pour sa longue demi-vie et son métabolite actif, la norfluoxétine (7 à 9 jours sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre). La fluoxétine inhibe différentes enzymes du métabolisme des xénobiotiques, ce qui implique de nombreuses interactions avec d'autres antidépresseurs et également d'autres médicaments. La sertraline et la paroxétine ont des paramètres pharmacocinétiques identiques à ceux des antidépresseurs imipraminiques. Le citalopram et la fluvoxamine ressemblent à la fluoxétine (48).

IMAO

Les IMAO sont rapidement résorbés à partir du tube digestif. La phénelzine est acétylée par le foie et présente des différences d'élimination dépendantes du phénotype

individuel d'acétylation. Cependant, l'inhibition de la MAO persiste même lorsque les médicaments ne sont plus détectables dans le plasma. De ce fait, les paramètres pharmacocinétiques conventionnels ne sont pas d'une grande utilité pour guider la posologie. La mesure de l'activité inhibitrice de la MAO a été utilisée à leur place pour prédire le niveau de l'effet. En pratique, il est prudent, après arrêt du médicament, de tableur sur une persistance de l'effet pendant 7 jours pour la tranylcypromine et de 2 à 3 semaines pour la phénelzine (48).

Pharmacodynamie

Les antidépresseurs ATC et IRS inhibent la recapture des monoamines au niveau du neurone présynaptique. Chaque molécule possède une affinité différente pour chaque transporteur, y compris celui de la dopamine. Les différentes affinités sont regroupées dans le tableau suivant :

Principe actif	Blocage de la recapture		
	Sérotonine	Noradrénaline	Dopamine
Amitriptyline	+++	++	0
Amoxapine	+	++	+
Bupropion	+, 0	+, 0	+
Citalopram, Escitalopram	+++	0	0
Clomipramine	+++	+++	0
Désipramine	0	+++	0
Doxépine	++	+	0
Fluoxétine	+++	0, +	0, +
Fluvoxamine	+++	0	0
Imipramine	+++	++	0
Maprotiline	0	+++	0
Mirtazapine ¹	0	0	0
Nefazodone	+, 0	0	0
Nortriptyline	+++	++	0
Paroxétine	+++	0	0
Protriptyline	?	+++	?
Sertraline	+++	0	0, +
Trazodone	++	0	0
Venlafaxine	+++	++	0, +

0 = non ; + = léger ; ++ = modéré ; +++ = fort ; ? = incertain
1 = Antagonisme significatif de l'adrénorécepteur α_2

Tableau 4-2 Différences au sein des antidépresseurs au niveau du blocage de la recapture (48)

En plus de ces effets sur les transporteurs, les antidépresseurs, de part leur structure, possèdent différentes affinités pour certains récepteurs (voir le tableau 4-3). Ces données (K_i en nM) reflètent la capacité des antidépresseurs à entrer en compétition avec un radioligand sélectif des récepteurs cholinergiques muscariniques (M), histaminiques (H_1) et adrénergiques (α_1). Les propriétés antagonistes sur ces différents récepteurs contribuent à de nombreux effets sur le système nerveux autonome. Le potentiel antimuscarinique est particulièrement fort pour : amitriptyline, protriptyline, clomipramine, trimipramine, doxépine, imipramine et paroxétine. Il est le plus faible avec : venlafaxine, trazodone, bupropion, fluvoxamine et nefazodone. Le potentiel antihistaminique est le plus fort avec la plupart des dérivés relativement sédatifs : mirtazapine, doxépine, trimipramine et amitriptyline ; il est plus faible avec : venlafaxine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine. Le potentiel anti- α_1 est le plus fort avec : doxépine, trimipramine, nefazodone, amitriptyline, trazodone, clomipramine, amoxapine, nortriptyline, imipramine et maprotiline et particulièrement faible pour : paroxétine, venlafaxine, fluvoxamine et fluoxétine (27).

Principe actif	Type de récepteur		
	M	H ₁	α ₁
Amitriptyline	17.9	1.10	27.0
Amoxapine	1000	25.0	50.0
Bupropion	40000	6700	4550
Citalopram	1800	380	1550
Escitalopram	1240	1970	3870
Clomipramine	37.0	31.2	38.5
Désipramine	196	110	130
Doxépine	83.3	0.24	23.8
Duloxétine	3000	2300	8300
Fluoxétine	2000	6250	5900
Fluvoxamine	24000	> 100000	7700
Imipramine	90.9	11.0	90.9
Maprotiline	560	2.00	90.9
Mirtazapine	670	0.14	500
Nefazodone	11000	21.3	25.6
Nortriptyline	149	10.0	58.8
Paroxétine	108	22000	> 100000
Protriptyline	25.0	25.0	130
Sertraline	625	24000	370
Trazodone	> 100000	345	35.7
Trimipramine	58.8	0.27	23.8
Venlafaxine	> 100000	> 100000	> 100000

Tableau 4-3 : Affinité des antidépresseurs pour les récepteurs H₁, α₁ et M (27)

Récepteurs et effets post-récepteurs

Une attention considérable a été portée aux effets postsynaptiques ultimes liés à l'augmentation de la concentration des neuromédiateurs dans les synapses. Dans les tests permettant d'évaluer l'activité postsynaptique, les concentrations d'AMP_c sont uniformément diminuées plus qu'augmentées. De plus, le nombre d'adrénorécepteurs β postsynaptiques diminue également de façon notable, avec une évolution différée semblable à l'amélioration clinique constatée chez les malades. Ainsi, l'augmentation initiale des neuromédiateurs dans la synapse semble produire, à terme, une diminution compensatrice de l'activité des récepteurs, c'est-à-dire exercer un rétrocontrôle négatif (« down-regulation ») sur les récepteurs. On a pu mettre en évidence des diminutions de la production d'AMP_c provoquée par la noradrénaline et des diminutions de la capacité de fixation des adrénorécepteurs β avec les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline, sélectifs ou mixtes, les IMAO et les électrochocs. De tels faits n'ont pas été de façon concluante avec les IRS, avec les antagonistes des récepteurs α₂ et les antagonistes mixtes de la sérotonine.

L'attention a été aussi attirée sur le fait que l'augmentation de la transmission sérotoninergique, déclenchée par des mécanismes différents, puisse être à long terme, le plus fréquent des mécanismes. Une hypothèse actuelle défend l'idée que l'augmentation de la stimulation ou de la sensibilité des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} est importante pour l'action des antidépresseurs. Plus récemment, on a considéré comme probablement en cause dans le mécanisme antidépresseur des changements intracellulaires à long terme impliquant la phosphorylation de différents éléments régulateurs, dont ceux inclus dans le noyau. Il est possible que les effets de certains facteurs neurotrophiques, facteurs critiques pour maintenir la survie et la fonction des neurones dans le système nerveux de l'adulte puissent être au cœur de l'action des antidépresseurs (48).

ATC et IMAO

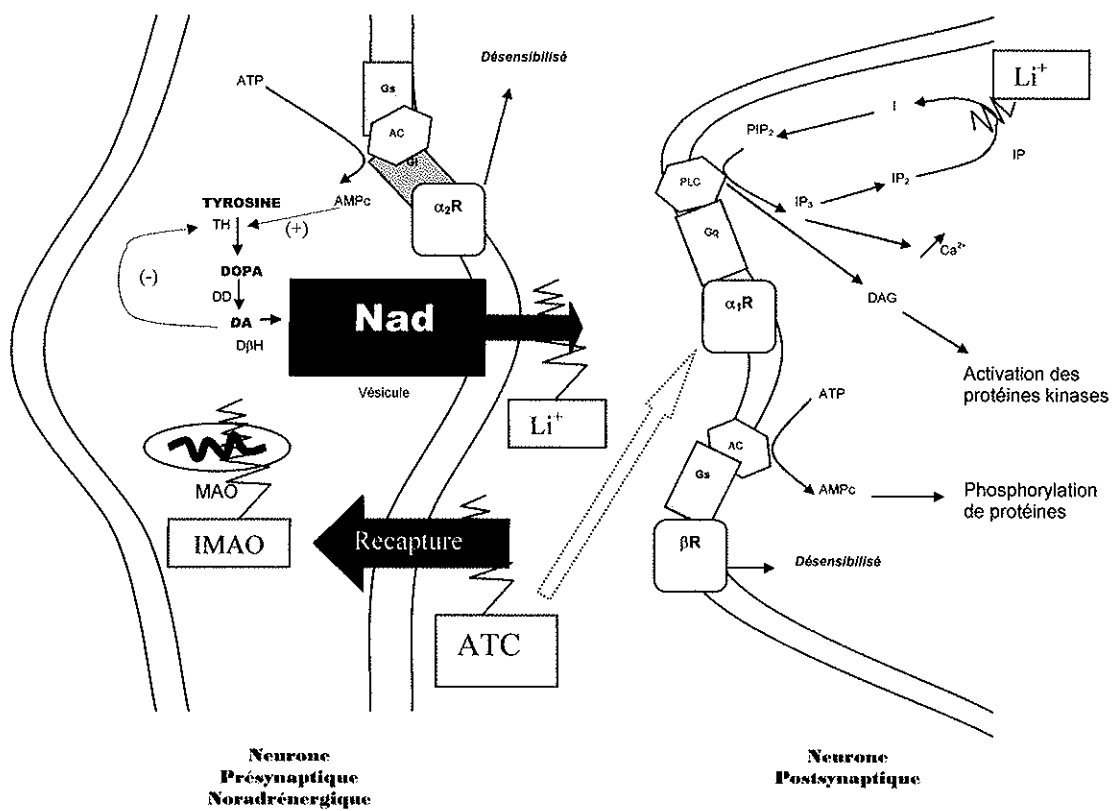
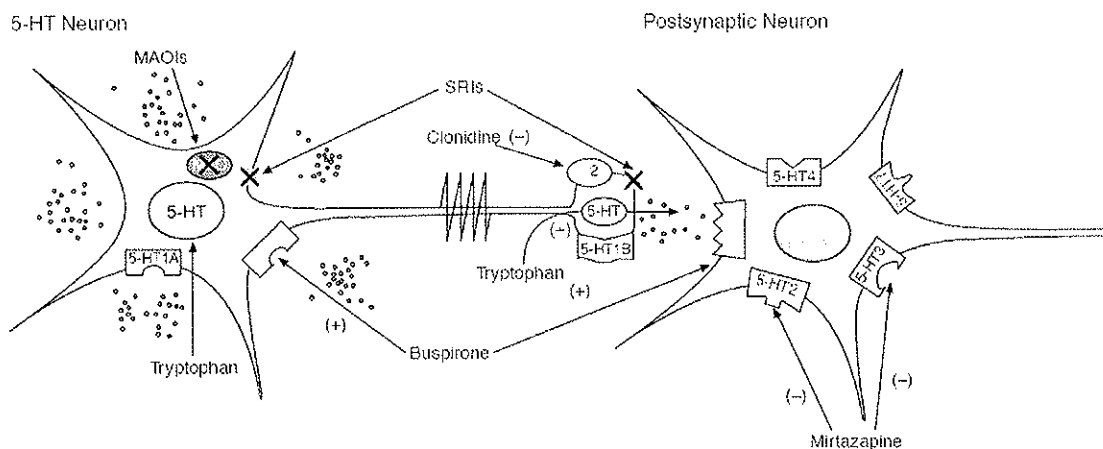


Figure 4-1 Site d'action des antidépresseurs imipraminiques, d'après (27)

Dans les terminaisons des neurones des voies noradrénergiques, la tyrosine est oxydée en L-DOPA (dihydroxyphenylalanine) par la tyrosine hydroxylase (TH) et décarboxylée en

dopamine (DA) par la L-DOPA décarboxylase (DD) puis stockée dans des vésicules ou une oxydation de la chaîne latérale par la dopamine β -hydroxylase (D β H) convertit la DA en noradrénaline (Nad). Suivant l'exocytose provoquée par la dépolarisation en présence de Ca^{2+} (inhibition par le lithium), la Nad interagit avec les différents sous-types de récepteurs α et β adrénergiques (R) post et présynaptiques (α_2). La régulation de la libération de Nad par les récepteurs α_2 se déroule principalement par l'atténuation des courants calciques et l'activation des courants potassiques. L'inactivation de la communication au travers de la synapse se déroule principalement par un transport actif nommé recapture dans la terminaison présynaptique, site d'action des ATC, avec une désamination secondaire (par la MAO mitochondriale, bloquée par les IMAO). Le blocage de l'inactivation de la Nad par les ATC entraîne initialement, via les récepteurs α_2 , à une diminution de l'activité métabolique et de la libération de la Nad, de façon graduelle, cependant la réponse des autorécepteurs α_2 s'amenuise. Au niveau postsynaptique, les récepteurs β adrénergiques activent l'adenylyl cyclase (AC) transformant l'ATP en AMP_c. Les récepteurs α_1 activent la phospholipase C (PLC) couplée à la rhodopsine-Gq-IP3 entraînant une modulation intracellulaire des concentrations de calcium et l'activation de protéines kinases (27).

IRS et antidépresseurs à visée sérotoninergique



Les petits paquets représentent les molécules de sérotonine étant libérées au niveau des corps cellulaires et des terminaisons axonales. Les pics sur l'axone, représentent les potentiels d'action, plus leur nombre est grand plus nombreuses seront les quantités de sérotonine libérée. Les signes (+) et (-) représentent respectivement des signes activateur et inhibiteur. Les récepteurs 5-HT_{1A} exercent une action inhibitrice sur l'activité de libération, alors que les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ et 5-HT₇ ont un rôle excitateur. (MAOIs = IMAO et SRTs = IRS)

Figure 4-2 Site d'action des antidépresseurs IRS, d'après (50)

Le mécanisme reste encore peu clair. Là encore, le même principe de désensibilisation des récepteurs inhibiteurs de la libération semblerait expliquer les effets au long cours résultant de l'administration des IRS.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Indications

Seules les indications figurant dans l'AMM seront retenues ici, d'après (49):

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
Impriminiques	Clomipramine Anafranil [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé).	75	75-150
	Amoxapine Défanyl [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)	100	100-400
	Amitriptyline Elavil [®] Laroxyl [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Maprotiline Ludionil [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Doxépine Quitaxon [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)	75	75-150
	Trimipramine Surmontil [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	Imipramine Tofranil [®]	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séopram [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-60
	Escitalopram Seroplex [®]	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	10	10-20
	Fluoxétine Prozac [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	20	20-60
	Fluvoxamine Fioxyral [®]	- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).	50-100	100-300
	Paroxétine Deroxat [®] Divarius [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-50
	Sertraline	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	50	50-200

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
	Zoloft [®]	- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.		Prévention des récurrences : 50
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Milnacipran Ixel [®]	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.		100
	Venlafaxine Effexor [®] Effexor LP [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.	75	75-150 EDM sévère : 150-225 : jusqu'à 375 mg/j à l'hôpital. Prévention des récurrences : même posologie qu'en phase aigüe
IMAO non sélectif	Iproniazide Marsild [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention	Posologie progressive jusqu'à une dose d'attaque de 50-100-150 mg/j	25-50 mg/jour ou tous les deux jours
	sélectif A	Moclobémide Moclanine [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	300-450 300-600
« Autres antidépresseurs »	Miansérine Athyxil [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	30	30-90
	Mirtazapine Norset [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	15 ou 30	15-45
	Tianeptine Stablon [®]	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		37,5

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil [®]	- Troubles obsessionnels compulsifs.	25	75-150	250
ISRS	Fluoxétine Prozac [®]	- Troubles obsessionnels compulsifs.	20	20-60	
	Fluvoxamine Floxyfral [®]	- Troubles obsessionnels compulsifs.	50	100-300	300
	Paroxétine Deroxat [®] Divarus [®]	- Troubles obsessionnels compulsifs.	20	20-40	60
	Sertraline Zoloft [®]	- Troubles obsessionnels compulsifs.	50	50-200	
TROUBLE PANIQUE (TP)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Imipraminiques	Clomipramine Anafranil [®]	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé).	25	25-150	
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram Séropram [®]	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour les formes comprimé et solution buvable).	10	20-30	60
	Escitalopram Seroplex [®]	- Traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.	5	10	20
	Paroxétine Deroxat [®] Divarus [®]	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.	10	20-40	60
TROUBLE ANXIEUX GENERALISE (TAG)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Escitalopram Seroplex [®]	- Traitement du trouble anxiété généralisée	10	5-20	
	Paroxétine Deroxat [®] Divarus [®]	- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.	20	20-50	
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Venlafaxine Effexor LP [®]	- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.	75	75-150	
PHOBIE SOCIALE (PS)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Paroxétine Deroxat [®] Divarus [®]	- Trouble anxiété sociale / phobie sociale	20	20-50	
	Escitalopram Seroplex [®]	- Trouble anxiété sociale « phobie sociale »	10	5-20	
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Venlafaxine Effexor LP [®]	- Trouble anxiété sociale « phobie sociale »	75	75	
ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	Paroxétine Deroxat [®] Divarus [®]	- Etat de stress post-traumatique.	20	20-50	

Tableau 4-4 : Récapitulatif des données posologiques et des indications de l'AMM des différents antidépresseurs sur le marché français (49)

Interactions médicamenteuses

Interactions pharmacodynamiques

Les effets sédatifs peuvent s'additionner avec ceux d'autres sédatifs, en particulier l'alcool. Les IMAO, en augmentant le stockage des catécholamines, sensibilisent le malade aux sympathomimétiques tels que la tyramine, que l'on trouve dans de nombreux aliments et boissons fermentées, et aux médicaments sympathomimétiques tels que l'amfépramone (bupropion) et la phénylpropanolamine, ou aux produits d'origine végétale contenant de l'éphédrine. Une telle sensibilisation peut entraîner des crises hypertensives dangereuses et, rarement, fatales. L'interaction entre les IMAO et les IRS entraîne un syndrome sérotoninergique qui sera développé dans les effets indésirables (48).

Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques les plus vraisemblables s'exercent entre les puissants cytochromes P450-2D6, paroxétine et fluoxétine, et les quelques médicaments dépendants de cette voie d'élimination. L'inhibition du cytochrome P450-3A4 pourrait survenir à des concentrations élevées de nefazodone ou de fluvoxamine et bloquer le métabolisme des substrats de cette isoforme (48).

Antidépresseur	Isoenzyme inhibé	Médicaments				
Citalopram	1A2, 2D6, 2C19 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Fluoxétine	2D6 2C9	Alprazolam ^a Amitriptyline ^c Asthémizole ^a	Désipramine ^{b,c}	Flecainide ^a Halopéridol ^c	Midazolam ^b Nortriptyline ^{a,c}	Terfenadine ^a Thiondazone ^c Timolol ^c
(Norfluoxétine)	(2D6) (3A3/4)	Carbamazépine ^c Cisapride ^a	Diazépan ^c Doxépine ^a	Imipramine ^b Labétalol ^c Métoprolol ^c Mexilétine ^a	Perphénazine ^c Phénytoïne ^a Pindolol ^c Propafénone ^a Propranolol ^c Rispédone ^c	Trazadone ^c Trazolam ^c S-warfarine ^d (active)
Fluvoxamine	1A2 3A3/4	Alprazolam ^a Amitriptyline ^c Carbamazépine ^c Cisapride ^a Clomipramine ^c Clozapine ^c	Désipramine ^c	Halopéridol ^c Imipramine ^b Midazolam ^b		Theophylline ^d Trazolam ^c Warfarine ^d (active)
Mirtazapine	1A2	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Moclobémide	Aucun	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Néfazodone	3A3/4	Alprazolam ^a Asthémizole ^a Carbamazépine ^c Cisapride ^a			Midazolam ^b	
Paroxétine	2D6	Amitriptyline ^c Désipramine ^c	Doxépine ^b Flecainide ^a	Halopéridol ^c Imipramine ^b Labétalol ^c Métoprolol ^c Mexilétine ^a	Nortriptyline ^a Perphénazine ^c Pindolol ^c Propafénone ^a Propranolol ^c	Thiondazone ^c Timolol ^c Trazadone ^c
Sertraline	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Venlafaxine	2D6 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque				

a évaluer la réponse à dose c surveiller les effets d mesurer les concentrations plasmatiques

Tableau 4-5 : interactions médicamenteuses (49)

Contre-indications

ANTIDEPRESSEURS	ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES
IMAOs	
IMAOs non sélectifs	Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline* Antidépresseurs sérotoninergiques mixtes : cimipramine, imipramine, amitriptyline* Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques : milnacipran, venlafaxine* Dextrométhorphan Guanéthidine (voie IV) Péthidine, tramadol* Résérpine Sibutramine* Sympathomimétiques alpha : fénoxazoline, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine. prédnazoline, syncéphrine, tétryzoline, tymazoline (voies orale et locale) Sympathomimétiques indirects : amphétamines et dérivés : anorexigènes, psychostimulants (méthylphénidate), éphédrine et apparentés (phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine) Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
IMAOs sélectifs	Bupropion Dextrométhorphan* Péthidine, tramadol* Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
IMPRAMINIQUEs	
Imipraminiques noradrénergiques	Sultopride (neuroleptique benzamide)
Imipraminiques mixtes	IMAOs non sélectif*
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	IMAO non sélectif (proniazide)*
Fluoxétine/paroxétine	Métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque)
AUTRES	
Tianeptine	IMAO non sélectif (proniazide)*

* risque d'aggravation d'un syndrome sérotoninergique

Tableau 4-6 : Associations médicamenteuses contre-indiquées (49)

Effets indésirables

Les propriétés pharmacologiques des différentes molécules, vues précédemment, permettent de suspecter la survenue de différents effets indésirables (51):

Propriétés	Conséquences cliniques possibles
Blocage de la recapture de la Nad	Tremblements, tachycardie, dysfonctions érectiles et éjaculatoires, augmentation des effets presseurs des amines sympathomimétiques
Blocage de la recapture de la 5-HT	Perturbations gastro-intestinales, augmentation ou diminution (dose dépendante) de l'anxiété, dysfonction sexuelle, effets extrapyramidaux
Blocage de la recapture de la DA	Activation psychomotrice, effet antiparkinsonien, aggravation des psychoses
Blocage des récepteurs H1	Potentialisation de l'effet dépressur central, sédation, prise de poids, hypotension
Blocage des récepteurs muscariniques	Vision floue, bouche sèche, tachycardie sinusale, constipation, rétention urinaire, troubles de la mémoire
Blocage des récepteurs α_1	Potentialisation des effets antihypertenseurs du labetalol, hypotension orthostatique, vertiges, tachycardie réflexe
Blocage des récepteurs D2	Troubles extrapyramidaux, désordre endocriniens, dysfonction sexuelle (male)

Tableau 4-7 : Propriétés pharmacologiques et leurs conséquences cliniques (51)

ATC

Surdosage

Les symptômes du surdosage incluent une excitation et une infatigabilité avec des effets antimuscariniques marqués : sécheresse de la bouche, mydriase, tachycardie, rétention urinaire et stase intestinale. Les symptômes sévères incluent perte de connaissance, convulsions et myoclonies, hyperréflexie, hypothermie, hypotension, acidose métabolique, dépression cardiorespiratoire et des arythmies cardiaques mettant en jeu le pronostic vital qui peuvent réapparaître même après un rétablissement apparent. Délire avec confusion, agitation et hallucinations sont communs pendant la phase de rétablissement (52).

Effets hématologiques

Suivant un cas d'agranulocytose relié à l'imipramine, une revue de la littérature a suggéré que les agranulocytoses associées avec l'utilisation des ATC est une condition rare, idiosyncrasique, résultant d'un effet toxique direct plutôt que d'un mécanisme allergique, affectant particulièrement les personnes âgées, survenant dans les 4 à 8 semaines après le début du traitement (53). Entre 1963 et 1993 le CSM (Committee on Safety of Medicines) a reçu 912 rapports d'agranulocytoses médicamenteuses dont 38 étaient dues à des ATC (12 fatales) et 1499 cas de neutropénies dont 46 étaient dues à des ATC. 11 cas étaient dus à la dosulépine (54). Une neutropénie rapportée chez un patient après des expositions à l'imipramine et à la nortriptyline, indique qu'il existerait une tolérance croisée entre les ATC et si une neutropénie était rencontrée en cours de traitement, tout le groupe des ATC devrait être évité (55).

Effets sur le système cardiovasculaire

Cardiotoxicité

Le potentiel cardiotoxique des ATC après un surdosage est largement connu ; les symptômes incluent arythmie, défaut de conduction et hypotension. Depuis l'introduction des ATC, quelques rapports, souvent anecdotiques, ont été publiés. Hypertension maligne, cardiomyopathie, prolongation du QT, défaillance cardiaque sur une pathologie cardiaque préexistante et deux cas de décès d'enfants furent rapportés. En 1983-1984, des réévaluations conclurent que les seuls effets cardiovasculaires significatifs ou sérieux rencontrés chez des

patients sans antécédents de pathologie cardiovasculaire à des doses thérapeutiques d'ATC étaient hypotension orthostatique et tachycardie et que ces effets seraient particulièrement gênant chez les sujets âgés. Cependant, une étude récente (56) montre que des prolongations du QT peuvent arriver chez des sujets non à risques traités par les ATC.

Chez les patients atteints de pathologie cardiaque, un risque plus grand a été considéré chez les patients avec des anomalies dans la conduction intraventriculaire. Chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine, mais sans défaut de conduction, l'utilisation des ATC apparaît être principalement limitée par le degré et la fréquence d'apparition d'hypotension orthostatique. Dans une réévaluation de la balance bénéfice/risque des ATC chez des patients avec une maladie cardiaque d'origine ischémique aucun consensus n'a été atteint. En pratique, les auteurs ont utilisé en première intention les IRS, les ATC étant réservé aux patients ne répondant pas au traitement par les IRS ou avec des dépressions sévères. Plus récemment, un risque accru d'infarctus du myocarde chez des patients prenant des ATC (mais pas les IRS) et un traitement concomitant pour une pathologie cardiaque a été montré (57). Les résultats d'une étude examinant les risques d'ischémies cardiaques supportent ces vues (58). Quand le risque était calculé pour les ATC, seul un risque de maladie cardiaque ischémique, montre une relation dose-réponse pour la dosulépine (52).

Effets sur la circulation périphérique

Des spasmes vasculaires douloureux, caractérisés par des mains et des pieds froids et bleus, apparurent chez une femme à chaque fois suivant la prise quotidienne de 150 mg d'imipramine puis avec l'amitriptyline, uniquement lorsque la dose était augmentée à 200 mg (59). Un autre cas d'acrocyanose au niveau des mains et des pieds a été rapporté chez un enfant recevant de l'imipramine pour de l'énurésie nocturne (60).

Effets sur le système endocrinien

Des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec hyponatrémie ont été rapportés chez des patients recevant des ATC. Les ATC pourraient affecter la sécrétion de prolactine en perturbant l'équilibre de l'inhibition catécholaminergique et la stimulation sérotoninergique. La clomipramine et la nortriptyline ont été rapportées comme stimulant la sécrétion de prolactine tandis que l'amitriptyline, la désipramine et l'imipramine ont été rapportées sans effets. Une telle stimulation pourrait expliquer les symptômes d'aménorrhée et de galactorrhée rapportés avec certains ATC (52).

Effets gastro-intestinaux

Quelques cas d'iléus et de pseudo-obstruction ont apparemment résultés des effets antimuscariniques des ATC (52).

Effets sur le système urinaire

Un cas d'hématurie a été rapporté chez un patient recevant de l'amitriptyline et de la carbamazépine, la carbamazépine était prise depuis longtemps sans produire ce symptôme. L'amitriptyline pourrait avoir entraîné une coloration bleu verte de l'urine (52).

Effets hépatiques

Dans un rapport de 91 cas d'hépatites dues à une thérapie antidépressive, 63 arrivèrent chez des patients recevant l'amineptine, parfois avec d'autres drogues. Dans approximativement 50% des cas dus à l'amineptine, les benzodiazépines étaient prises et il a été postulé que les benzodiazépines auraient augmenté la métabolisation de l'amineptine en un métabolite toxique. La plupart des patients ont présenté des douleurs abdominales, et un dommage hépatique mixte avec une prédominance pour la cholestase. L'un d'entre eux mourut d'infarctus du myocarde. Le dosage moyen quotidien était de 200 mg. En comparaison, peu de cas ont été rapportés aux autres ATC : amitriptyline (N = 4), clomipramine (N = 3). Une hépatotoxicité croisée a été chez un patient entre l'amineptine et la clomipramine (52).

Effets sur le système nerveux

Les effets des ATC sur le système nerveux incluent la somnolence (surtout ceux avec des propriétés antihistaminiques), neuropathie périphérique, tremblement, ataxie, confusion et délire. Des effets plus particulièrement gênants comme un abaissement du seuil épileptique, les effets extrapyramidaux et le syndrome malin des neuroleptiques sont développés ci-après.

Effets épileptogènes

Des crises convulsives ont été rapportées après des doses thérapeutiques d'ATC tout aussi bien qu'après des surdosages, bien que le mécanisme par lequel survient la crise reste incertain. Les crises convulsives apparaissent peu de jours après le début du traitement ou un changement pour une posologie plus forte, elles ont une incidence de 1 pour 1000 (61). Dans

une analyse rétrospective de 1313 cas de surdosage impliquant les ATC, les crises convulsives arrivèrent plus fréquemment avec l'amoxapine (24.5%) et la désipramine (17.9%), ainsi que la maprotiline (12.2%) (62).

Effets extrapyramidaux

Des mouvements d'athétose et des dyskinésies ont été attribués au traitement par les ATC. Akathisie, dysarthrie, tremblements et dystonies ont été rapportés (52).

Syndrome malin des neuroleptiques

Différents cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'amitriptyline, la clomipramine ou l'amoxapine (52).

Effets sur la fonction sexuelle

Perte de la libido et impuissance sont communes dans la dépression rendant le rôle des molécules difficile à établir. Cependant, la sédation due aux ATC peut entraîner une perte de la libido et de nombreux ATC ont causé une impuissance. Des cas de retards à l'éjaculation, voire une absence d'éjaculation, ont été rapportés. Chez la femme, des cas d'anorgasmie ou retard à l'orgasme ont été rapportés (52).

Effets cutanés

Les réactions d'hypersensibilité aux ATC ne sont pas communes. Urticaire et angioedème ont été rapportés, l'urticaire se résolvant sans l'arrêt du médicament. Le prurit est aussi peu commun et peut être associé à un érythème passager. Les réactions de photosensibilisation moins fréquentes qu'avec les phénothiazines ; la proprityline a été la plus impliquée. Pigmentation, purpura, lichen plan et dermite exfoliative ont été rapportés. Un rapport de nécrolyse épidermique toxique a été rapporté chez un patient 2 semaines après le début d'un traitement avec l'amoxapine. Les réactions d'hypersensibilité aux ATC arrivent dans les 14 à 60 jours après le début du traitement (52).

IRS

Effets sur le système nerveux

Troubles du mouvement

Les symptômes extrapyramidaux (akathisie, dystonie, dyskinésie, dyskinésie tardive, parkinsonisme et bruxisme) ont été rapportés avec l'usage des IRS, surtout en présence de

facteurs prédisposants (63). Les données suggèrent que les IRS devraient être utilisés avec prudence chez les patients atteints de parkinsonisme. Un traitement concomitant avec des neuroleptiques ainsi que de fortes concentrations en IRS semblent prédisposer aux symptômes extrapyramidaux. Les patients âgés et les femmes sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable.

Les IRS entraîneraient des troubles du mouvement en facilitant les actions inhibitrices de la sérotonine sur les voies dopaminergiques. La sertraline dispose d'une certaine affinité pour le site de recapture de la dopamine ; pour cette raison elle serait susceptible d'entraîner moins de troubles du mouvement que les autres antidépresseurs. Cependant, peu de preuves cliniques supportent cette idée et un cas de parkinsonisme induit par la sertraline a été rapporté (64).

L'utilisation des IRS est associée à de nombreux troubles du mouvement, dont le plus fréquent est l'akathisie. Le traitement concomitant avec des neuroleptiques ou le lithium, tout comme un dommage cérébral préexistant, prédispose au développement de troubles du mouvement (65). D'après une analyse, assurée par la fondation de pharmacovigilance des Pays-Bas, sur des notifications spontanées de 1985 à 1999, les IRS seraient associés à de plus grands risques de produire des troubles extrapyramidaux que les autres antidépresseurs. Il résulte de l'arrêt des IRS une rémission des troubles extrapyramidaux (66). De façon occasionnelle, les IRS peuvent révéler une susceptibilité à la maladie de Parkinson et peuvent aussi aggraver une maladie de Parkinson préexistante (67).

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une complication bien connue du traitement par les IRS (66) et se manifeste par l'apparition éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes : psychiques (agitation, confusion, hypomanie), végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), ou digestifs (diarrhée). Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique. Celui-ci est souvent secondaire à un surdosage médicamenteux ou à certaines associations médicamenteuses (en particulier lors de l'association IMAO-lithium). Il survient plus souvent lors d'une prescription *de novo*. La survenue d'un syndrome sérotoninergique justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter une hospitalisation. Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention du syndrome sérotoninergique (49).

Sommeil

Les IRS peuvent induire une insomnie et une somnolence diurne. Cependant, ces symptômes semblent refléter un trouble du cycle réveil-éveil. Des perturbations de la sécrétion de mélatonine sembleraient être impliquées dans la physiopathologie des symptômes, particulièrement un retard dans la chute des concentrations plasmatiques matinales. En effet, la fluvoxamine qui est l'IRS le plus susceptible d'entraîner des perturbations du sommeil, augmente la quantité de mélatonine, contrairement aux autres IRS (68).

Effets épileptogènes

Des cas de convulsions généralisés ont été rapportés chez 2 patients sans antécédents de crises convulsives suivant l'initiation d'un traitement par la fluoxétine. Bien que des convulsions aient été rapportées chez des patients recevant de la fluvoxamine, une étude clinique impliquant 35 patients épileptiques n'a trouvé aucun changement dans la nature et le nombre de crises convulsives lorsque la fluvoxamine était administrée à des doses quotidiennes supérieures à 200 mg (52).

Effets sur l'œil

Comme nous l'avons vu les ATC entraînent des glaucomes aigus via les effets anticholinergiques. Il existe de nombreux rapports aussi pour les IRS. La sérotonine a un rôle dans le contrôle de la pression intraoculaire (PIO) et des preuves sont faites que des modifications de la PIO surviennent lors de l'administration d'IRS, même si les manifestations restent asymptomatiques, il en résulterait un risque sous-estimé (69).

Effets psychiatriques

Les IRS sont associés à la survenue d'épisodes maniaques, même chez les patients présentant une absence d'antécédents de troubles bipolaires. Des arguments vont dans le sens d'une prédisposition des patients aux troubles bipolaires. Dans une revue rétrospective de 167 patients atteints de troubles anxieux, 5 patients présentèrent des épisodes maniaques dans les trois mois suivant le début du traitement (70). Vu que les patients présentaient des troubles de la personnalité, il serait plausible que la manie ne survienne que chez des patients présentant des prédispositions sous-jacentes.

Des hallucinations visuelles ont rarement été décrites durant un traitement par IRS. Cependant, un homme de 38 ans a développé au réveil des hallucinations visuelles (formes géométriques) après un traitement par sertraline et par fluoxétine. Un traitement par nefazodone fut donné en remplacement et ne donna pas d'hallucinations (71). Un autre cas avec la sertraline est rapporté (72). De nombreuses drogues qui ont des propriétés agonistes des récepteurs 5-HT₂ entraînent des hallucinations visuelles (LSD). Il est possible que chez ce patient la fluoxétine et la sertraline aient entraîné une activation suffisante de ces récepteurs. En revanche, la nefazodone qui est un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ n'a pas produit cet effet (66).

Effets sur le système endocrinien

Aménorrhée, galactorrhée et hyperprolactinémie

Les voies métaboliques de la sérotonine sont impliquées dans la régulation de la sécrétion de prolactine. Aménorrhée, galactorrhée et hyperprolactinémie ont été rapportés chez des patients prenant des IRS. Aménorrhée et galactorrhée entraînent une interruption du traitement, tandis que l'hyperprolactinémie est nettement moins facilement perçue, et donc rapportée. Il reste à savoir si des élévations minimales de la prolactine ont un impact sur les fonctions gonadiques avec des effets conséquents sur la fertilité et la densité osseuse (73).

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Ce syndrome est un effet indésirable possible des IRS (74-75). Le mécanisme n'est pas connu. La plupart des patients affectés ont été des personnes âgées.

Hyponatrémie

Cet effet indésirable peut être associé au SIADH. Dans une étude contrôlée de la survenue d'hyponatrémie induite par les antidépresseurs chez 39071 patients hospitalisés en psychiatrie, l'incidence de celle-ci était de 2.1 %. Les patients traités par les IRS ont trois fois plus de risques de développer une hyponatrémie que ceux utilisant les autres antidépresseurs (76). L'hyponatrémie est probablement plus commune avec les IRS qu'avec les ATC et touche d'une façon prédominante, mais pas de façon exclusive, les sujets âgés. La plupart des rapports impliquent la fluoxétine. Tous les IRS et apparentés peuvent entraîner cet effet. Le début de l'hyponatrémie est en moyenne de 13 jours. Les symptômes, comme la léthargie et la confusion, ne sont pas spécifiques (66).

Effets hématologiques

Les IRS ont été, dans de rares cas, impliqués dans la survenue de saignements, d'un temps de saignement prolongé, d'une augmentation du taux de prothrombine (TP) et d'autres anomalies hématologiques. Le mécanisme suggéré est une diminution du stockage granulaire de la sérotonine dans les plaquettes, entraînant des dérèglements dans les fonctions cellulaires, surtout chez les patients prédisposés (77). Un autre mécanisme est une augmentation de la fragilité capillaire. Certains patients apparaissent avoir une susceptibilité préexistante, voire un traitement médicamenteux prédisposant au saignement. 5 enfants, âgés de 8 à 15 ans, ont développé des saignements ou des épistaxis 1 à 12 semaines après le début d'un traitement par un IRS. Dans chaque cas, les troubles régressaient lorsque l'IRS était arrêté ou la dose diminuée (78). Dans une revue de 30 cas de troubles du saignement induits par les IRS, les événements les plus fréquents étaient contusions, pétéchies, purpura et épistaxis, bien qu'une hémorragie intestinale ait été rapportée. L'âge moyen des patients affectés était 42 ans et le rapport femme/homme était de 3/4. Les symptômes étaient parfois associés d'une augmentation du temps de saignement ou d'anomalie de l'agrégation plaquettaire (79).

Effets gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les plus désavantageux. Le plus commun est la nausée, son incidence est de plus de 20 % avec la paroxétine (80-81), la sertraline (82), la fluvoxamine (83), la fluoxétine (84) et le citalopram. Bien que la nausée puisse amener à l'arrêt du traitement, elle disparaît en générale au bout de quelques semaines. D'autres effets indésirables qui arrivent de façon courante avec la fluoxétine et la sertraline sont la diarrhée et l'augmentation du bol fécal (82-84), tandis que la constipation a été rapportée plus souvent avec la paroxétine (80-81) et la fluvoxamine (83).

Dans une étude contrôlée, l'exposition au IRS a été associée avec un risque accru de saignements gastro-intestinaux. Ce risque était augmenté chez les patients prenant des IRS et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, un risque accru de saignement a été noté avec la trazodone, qui n'est pas un inhibiteur de recapture de la sérotonine (85).

Effets sur les cheveux

Un rapport faisant état d'une perte de cheveux chez deux patients au cours d'un traitement par la fluoxétine ont noté 4 autres cas publiés et rapportent que jusqu'à la fin 1991, les fabricants états-uniens ont rapporté 498 cas d'alopécie due à la fluoxétine (86).

Effets sur le foie

7 cas d'hépatites aiguës ont été rapportés après plusieurs mois de traitement avec la fluoxétine. Des tests hépatiques anormaux ont été rapportés chez un patient après une tentative de suicide avec de la sertraline et de la cephalexine. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés avec la paroxétine (52).

Effets sur la fonction sexuelle

Il a été considéré que les dysfonctions sexuelles apparaissent chez 1.9% des patients traités par la fluoxétine, avec une impuissance ou des problèmes d'éjaculation chez au moins 1% des patients (52). Dans une revue plus récente de la littérature, l'incidence est estimée de 10 à 75% (87). La fréquence des dysfonctions sexuelles est en général plus forte chez les hommes prenant des IRS que chez les femmes ; les problèmes incluent diminution ou perte de libido, éjaculation retardée, difficultés érectiles ou anorgasmie. Cependant, la perte de libido, le retard à l'orgasme ou l'anorgasmie ont été rapportés chez les femmes.

Différentes stratégies ont été évoquées pour contenir ces effets : diminuer le dosage de l'IRS, changer le moment de prise des doses ou changer d'antidépresseur. Des preuves d'efficacité par des traitements médicamenteux sont anecdotiques. La cyproheptadine semble avoir été le plus souvent essayée, au risque de diminuer l'efficacité des IRS. Les effets des IRS sur la fonction sexuelle ont été étudiés en vue d'une potentielle utilisation chez l'homme pour l'éjaculation précoce (52).

Effets cutanés

Ces effets ont été rapportés, notamment un syndrome de Stevens Johnson (88) imputé à la sertraline, des rashes survenant à l'occasion d'un traitement par fluoxétine (89). Un cas de nécrose épidermique toxique a été rapporté chez une fille de 16 ans, 8 jours après le début d'un traitement par la fluvoxamine. Cependant d'autres médicaments incluant

métoclopramide, clorazébate et clomipramine ont été imputés (90). L'amitriptyline et la fluoxétine ont été impliquées dans le développement d'hyperplasies lymphoïdes cutanées atypiques chez 8 patients. 7 de ces patients souffraient d'une maladie systémique immunodépressive et étaient traités par un traitement immunosuppresseur. Les lésions se sont améliorées ou ont disparus à l'arrêt de l'antidépresseur, bien que, chez certains patients, d'autres facteurs aient contribué à l'amélioration (91). Un pemphigoïde bulleux induit par la fluoxétine a été rapporté chez une femme de 75 ans. Une résolution spontanée des symptômes apparut 3 semaines après l'arrêt du traitement (92).

Effets sur le système reproducteur

Des saignements vaginaux et des ménorragies ont été rarement rapportés avec l'utilisation des IRS et le mécanisme est incertain. Les IRS ont une propension à entraîner des saignements ce qui pourrait expliquer la survenue de ces effets. Une autre possibilité est l'action au niveau des voies métaboliques de la sérotonine sur la régulation de la libération de gonadotrophine. Plusieurs cas ont été rapportés. Une femme de 67 ans a développé des saignements vaginaux après une prise de 25 mg de sertraline pendant trois jours. Le médicament a été arrêté et les effets ont cessé dans les 48 heures suivant l'arrêt (93). Une femme de 41 ans, en aménorrhée, a développé des saignements 7 jours après le début d'un traitement par venlafaxine (75 mg par jour). Le saignement stoppa dans les 24 heures suivant l'arrêt de la molécule et recommença lors de la reprise de celle-ci (94).

Décès

Une analyse des données tirées de la base de données de Santé Canada sur les effets indésirables des IRS de 1986 à 1996 montre que la cause de décès la plus répandue chez les patients qui prennent des IRS est le surdosage intentionnel (N = 65 ; 74,7 %), qui a été déclarée chez 47 (72,3 %) femmes et 18 (27,7 %) hommes. Les médicaments pris le plus fréquemment avec les IRS chez les patients décédés de surdosage intentionnel sont les benzodiazépines, les ATC, les narcotiques, l'alcool et les diphénhydramines. Les patients qui avaient des EI graves ou mortels étaient plus susceptibles de prendre un IRS avec deux autres médicaments ou plus, y compris l'alcool. Les combinaisons médicamenteuses incluant un autre substrat du cytochrome P- 450 étaient particulièrement problématiques. Il y a eu 3 décès causés par un syndrome malin des neuroleptiques qui peuvent avoir été confondus avec un syndrome sérotoninergique (95). Cette étude montre que les cause majeurs de décès chez les

patients prenant des IRS sont reliées aux risques de la dépression, la dépréciation de soi en particulier. Les IRS eux-mêmes sont relativement peu dangereux (66).

CHAPITRE 5

PHARMACOLOGIE DE L'ABUS DE DROGUE

Dans ce chapitre, nécessaire avant de débiter le chapitre suivant, sur le syndrome de sevrage lié à l'utilisation des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine, nous tenterons de définir, d'une façon générale, les termes utiles à la compréhension de ce même chapitre. Aussi, nous aborderons les drogues dites stimulantes et hallucinogènes puisqu'elles utilisent les voies catécholaminergiques et sérotoninergiques.

TERMINOLOGIE

Usage versus abus

Lorsqu'une drogue est utilisée d'une manière qui diffère avec l'usage approuvé dans la culture, on parle d'abus. L'usage et l'abus sont définis par la culture et non au travers des mécanismes psychopharmacologiques. L'abus est défini par l'auto-administration de n'importe quelle drogue, mais d'une façon culturellement reprobée et entraînant des conséquences défavorables. Il est beaucoup plus facile de définir et d'identifier les conséquences psychopharmacologiques défavorables liées à l'usage de drogue que d'arriver à un consensus sur ce qu'est la « désapprobation culturelle » (96).

Addiction, dépendance, rebond et sevrage

On confond fréquemment addiction et dépendance. Il est difficile de définir l'addiction, terme qui fait peu l'objet de consensus et qui, en fait, n'apparaît pas dans le DSM-IV. Habituellement, on fait plutôt référence à un ensemble de comportements caractérisés par une préoccupation débordante envers l'utilisation de la drogue (usage compulsif) et son approvisionnement, ainsi qu'à une forte tendance à la rechute après avoir cessé d'en prendre. La dépendance est plus facile à définir, c'est un état physiologique de neuroadaptation produit par l'administration répétée d'une drogue, avec nécessité de poursuivre la prise de produit pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage. Lorsqu'un individu est devenu dépendant d'une drogue et cesse brutalement l'usage, un syndrome de sevrage et un phénomène de rebond peuvent alors survenir. Le sevrage est le terme consacré pour les réactions psychologiques et physiques désagréables qui se produisent à l'arrêt brusque d'une drogue. La tolérance est un phénomène qui se développe après une administration répétée

d'une drogue, consistant en la nécessité d'augmenter la dose pour augmenter le même effet qu'au début. Le rebond est une manifestation exagérée de l'état initial, parfois subie par le patient immédiatement après l'arrêt d'un traitement efficace (96).

VOIE DOPAMINERGIQUE MESOLIMBIQUE

La voie finale serait la voie dopaminergique mésolimbique. Certains la considèrent comme le « centre du plaisir », tandis qu'ils voient dans la dopamine le « neurotransmetteur du plaisir ». Les afférences de cette voie qui en sont responsables impliquent : les endorphines (ligand physiologiques des récepteurs aux opioïdes), l'anandamide (ligand endogène du système cannabinoïde), l'acétylcholine, la cocaïne et l'amphétamine (via la dopamine). Les nombreuses drogues trouvées dans la nature ont, elles aussi, une voie finale commune provoquant la libération de dopamine par la voie mésolimbique, mais de manière souvent plus explosive et agréable que ce qui se produit physiologiquement (96).

NEUROBIOLOGIE DE L'ABUS

Beaucoup de drogues qui font l'objet d'une utilisation abusive agissent par l'intermédiaire de récepteurs liés à une protéine G, comme les récepteurs aux opioïdes, aux cannabinoïdes et les récepteurs dopaminergiques. Ces protéines G sont fréquemment couplées à l'AMPc comme système de second messenger ; une cascade de modification survient dans le cytoplasme et le noyau, grâce à la phosphorylation de protéines intracellulaires variées. Les gènes d'expression immédiate tels que c-fos et c-jun sont activés ce qui entraîne une régulation d'autres gènes avec des effets plus durables sur la transcription protéique, qui aboutit à une réduction (rétrocontrôle négatif ou down-regulation) du nombre des récepteurs et à une augmentation (rétrocontrôle positif ou up-regulation) des systèmes de seconds messagers. La down-regulation correspond à une séquestration des récepteurs intracellulaires après exposition à un agoniste qui entraîne initialement une désensibilisation se traduisant par un découplage entre le récepteur et la protéine G ; la up-regulation correspond à une augmentation des récepteurs à la surface membranaire lors de l'exposition cellulaire à un antagoniste (48).

STIMULANTS : COCAÏNE ET AMPHÉTAMINE

Cocaïne

La cocaïne possède deux propriétés majeures puisqu'elle est à la fois anesthésique local ainsi qu'un inhibiteur des transporteurs des monoamines, en particulier de la dopamine. Elle possède un effet similaire, quoique moins important, sur le transporteur de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle libère donc de la dopamine (ou la Nad ou de la 5-HT) en éjectant le neurotransmetteur du neurone présynaptique via l'action du transporteur de la monoamine. A forte doses, la cocaïne induit des effets indésirables parmi lesquels on retrouve tremblement, labilité émotionnelle, impossibilité de rester en place, irritabilité, paranoïa, panique et comportement stéréotypé. A plus fortes doses encore, elle peut induire anxiété intense, des hallucinations, une hypertension, une tachycardie, des troubles ventriculaires, une hyperthermie et une dépression respiratoire. En cas de surdosage, elle peut provoquer une défaillance cardiaque aiguë, attaque et crise comitiale. En cas d'intoxication aiguë, ces divers signes cliniques sont fonction de la dose. Ils dépendent de l'inhibition du transporteur de la dopamine, et secondairement des effets de l'excès d'activités dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique au niveau synaptique. Une intoxication répétée par la cocaïne produit une adaptation complexe du système neuronal dopaminergique. On observe alors une réaction comportementale pouvant prendre la forme d'une psychose paranoïde aiguë qu'on ne peut pratiquement pas différencier d'une schizophrénie paranoïde (d'ailleurs l'hypothèse majeure de l'étiologie des symptômes positifs de la psychose est celle d'un excès d'activité dopaminergique de cette même voie mésolimbique). Les récepteurs D₂ deviennent sensibilisés et il en résulte l'induction d'une hyperactivité de la voie mésolimbique. Au cours de l'intoxication chronique, les récepteurs dopaminergiques sont désensibilisés et l'abstinence se traduit par un syndrome de sevrage pénible. Une expérience subjective qui peut succéder à l'euphorie est une impression de chute caractérisée par une tolérance associée à une agitation, une anxiété qui entraînent une fatigue, un épuisement, une dépression, une hypersomnolence et une hyperphagie. Ils peuvent ressentir jusqu'à une anergie, une perte d'intérêt et une anhédonie. Ces derniers symptômes ressemblent fort à ceux de la dépression majeure (96).

Amphétamine

Les amphétamines, en particulier la d-amphétamine et la métamphétamine, ont également de puissants effets pharmacologiques sur les neurones dopaminergiques. Elles

provoquent aussi la libération de dopamine. L'amphétamine et ses dérivés ont en plus une puissante action de libération de noradrénaline au niveau synaptique. Certains dérivés amphétaminiques libèrent également la sérotonine. On a découvert un nouveau neurotransmetteur appelé Cocaine and Amphetamine Regulated transcript (CART) peptide. Il s'agit d'un système de neurotransmission peptidergique, identifié d'abord comme un ARNm qui augmentait après l'administration de la cocaïne ou de l'amphétamine. Maintenant que l'on connaît le peptide pour lequel l'ARN est codant, il semblerait que ce CART peptide aurait un rôle dans l'abus de drogue ainsi que dans le contrôle du stress et du comportement alimentaire. Les effets cliniques de l'amphétamine et de ses dérivés sont très semblables à ceux de la cocaïne, mais l'euphorie qu'ils produisent est moins intense et plus durable. Les signes d'une intoxication, d'une toxicité, d'un surdosage ou d'une sensibilisation par amphétamine (psychose paranoïde et syndrome de sevrage) sont semblables à ceux de la cocaïne (96).

HALLUCINOGENES

L'intoxication par des hallucinogènes induit des hallucinations visuelles à type de traînées lumineuses (l'image est striée de raies lorsqu'on la suit du regard), une macropsie ou une micropsie, une labilité émotionnelle et thymique, une impression subjective de ralentissement du temps, l'impression d'entendre les couleurs et de voir les sons, un plus grande acuité auditive, une dépersonnalisation et une déréalisation. Tout cela peut survenir alors que le sujet conserve une vigilance parfaite. Il peut y avoir d'autres changements, à type de troubles du jugement, peur de perdre l'esprit, nausée, anxiété, tachycardie, augmentation de la pression artérielle et fièvre. Il n'est d'ailleurs pas surprenant de constater que cette liste de symptômes est comparable à celle des attaques de panique. Si l'intoxication s'intensifie, il peut se produire une confusion aiguë avec désorientation et agitation, appelée delirium, qui peut évoluer vers une psychose franche avec délire et paranoïa.

Les hallucinogènes les plus communs appartiennent à deux familles de produits. Dans la première on retrouve les indolalkylamines qui ressemblent à la sérotonine. Ce sont les hallucinogènes classiques comme l'acide Lysergique (LSD), la psilocybine et la dimethyltryptamine (DMT). Les produits de la deuxième famille sont apparentés aux amphétamines et comprennent la mescaline, la 2,5-dimethoxy-4-methylamphétamine (DOM) ainsi que d'autres substances. Plus récemment, des « drogues de synthèse » sont apparues comme la 3,4-methylenedioxyamphétamine (MDMA). Il existe d'autres stimulants et

hallucinogènes appelés « ecstasy », qui provoquent un état subjectif complexe. Ses effets incluent euphorie, désorientation, confusion, meilleur contact social, augmentation de l'empathie. Les hallucinogènes ont des interactions complexes avec les systèmes de neurotransmission, mais l'un de leurs effets prépondérants est une action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}. Ils ont certainement des effets supplémentaires sur d'autres récepteurs 5-HT (plus spécialement les autorécepteurs 5-HT_{1A}) et au niveau des systèmes de neurotransmission noradrénergique et dopaminergique. Toutefois l'effet prépondérant reste la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A}.

CHAPITRE 6

SYNDROME DE SEVRAGE AUX ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS)

PRESENTATION DU PROBLEME

Doit-on parler de syndrome de sevrage ou de syndrome de discontinuation est la principale question à laquelle il conviendra de répondre à la fin de ce chapitre. Selon l'origine des publications, la distinction est déjà faite. Majoritairement, d'après les articles américains, il est question de syndrome de discontinuation car, au contraire de l'alcool et des opiacés, les antidépresseurs n'entraînent pas d'effets addictifs.

Cette distinction est évoquée la première fois lors d'une conférence de consensus (97), elle est ensuite réaffirmée par Haddad. D'après lui, il ne convient pas de parler de sevrage car « le sevrage implique une dépendance et les antidépresseurs sont des molécules qui n'entraînent ni dépendance, ni addiction » (97). Haddad encore (98), au sens de la définition d'addiction trouvée dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV), elle-même en accord avec la définition de l'OMS (99), affirme que les antidépresseurs IRS ne développent effectivement pas d'addiction. De plus, la majorité croyant que les antidépresseurs seraient addictifs entraînerait de façon significative un sous traitement des maladies dépressives, raison supplémentaire d'utiliser préférentiellement le terme de syndrome de discontinuation plutôt que celui de syndrome de sevrage (100).

Dépendance à une substance si 3 ou plus des critères suivants sont présents, arrivant durant une même période de 12 mois :

1. Tolérance manifestée par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré ou par une diminution des effets à dose consommée constante.
 2. Symptômes de sevrage à la suite d'une période d'abstinence, évités ou améliorés par une nouvelle prise de la substance.
 3. Prise de la substance en plus grande quantité ou pendant plus longtemps que prévu.
 4. Un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler de la consommation.
 5. Beaucoup de temps passé à utiliser ou à se procurer la substance.
 6. Abandonner ou réduire ses activités sociales, professionnelles ou de loisir à cause de l'usage de la substance.
 7. Continuer à utiliser malgré la connaissance des risques pour la santé.
- Spécifier s'il existe une dépendance physique (présence de l'item 1 ou de l'item 2)

Tableau 6-1 Critères du DSM IV pour définir la dépendance (101)

Après une recherche bibliographique excluant les cas de mésusage, Haddad rapporte, dans une revue de la littérature médicale et scientifique, que les deux principales molécules incriminées sont la tranlycypromine et l'amineptine, IMAO et ATC bien connues, car elles augmentent le taux de dopamine dans la synapse, fait que l'on retrouve à la source de l'addiction à la cocaïne et aux amphétamines. De plus, la tranlycypromine possède des propriétés amphétaminiques (structure semblable) à l'origine de la dépendance (102) (voir Figure 6-1).

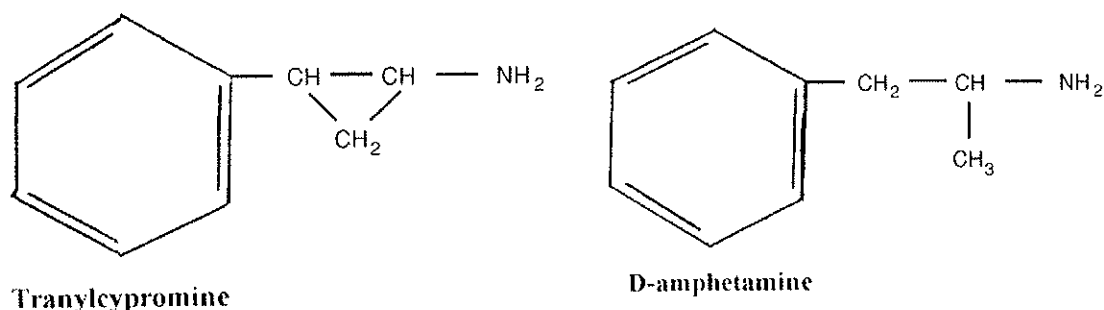


Figure 6-1 Structures analogues de la tranlycypromine et de la D-amphétamine (103)

Le sevrage de la tranlycypromine entraînait hyperactivité, irritabilité, confusion, hallucinations visuelles et auditives, délire et dans le cas décrit par Ben-Arie et George, cela, malgré la prise d'un neuroleptique sédatif (104).

La dépendance à l'amineptine, elle, a été clairement identifiée (105). Elle ne possède pas d'activité anticholinergique et est dépourvue de toxicité cardiaque, notamment en cas d'absorption aiguë. La spécialité commercialisée a été retirée du marché français le 31 janvier 1999 (106). En 1993, une enquête de pharmacovigilance, menée par les centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP), les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les centres anti-poisons (CAP), a permis de recenser 565 cas de surconsommation (105). L'arrêt de l'amineptine entraîne toujours une souffrance psychique comprenant le plus souvent un syndrome dépressif et une augmentation de l'anxiété, sans manifestation somatique sévère. En 1998, l'efficacité de ces mesures a été évaluée par le biais d'un nouveau bilan qui a révélé que la proportion des cas d'abus ou de pharmacodépendance (par rapport à l'ensemble des cas d'abus ou de pharmacodépendance signalés) était en augmentation malgré une diminution des ventes de 46%. En 1998, le nombre de patients surconsommateurs était compris entre 200 et 1000 (sur 40000 à 60000 patients traités) (106).

En ce qui concerne les éléments rentrant en jeu dans le phénomène d'addiction, Haddad démontre tout d'abord l'absence de tolérance pharmacologique pour les antidépresseurs. En ce qui concerne la récurrence des symptômes dépressifs survenant en cours de traitement (cas décrits pour la fluoxétine et la sertraline (107)), nécessitant l'augmentation du dosage, pour lui d'autres explications sont possibles (effet indésirable identifié comme une rechute, perte de la réponse placebo...). Par rapport aux symptômes de sevrage, beaucoup de molécules peuvent entraîner des syndromes de sevrage, et ceci, en l'absence de besoin impérieux de se procurer la substance, de tolérance ou d'usage compulsif. Par exemple, les anticonvulsivants, les β -bloquants, les dérivés nitrés, les diurétiques, les antihypertenseurs centraux, les sympathomimétiques, l'héparine, les antipsychotiques, les agents dopaminergiques et le lithium. Il critique la position de certains affirmant que de ne pas faire la différence entre addiction et syndromes de sevrage revient au même pour le patient puisqu'il continue de toute façon le médicament. Pour Haddad, il n'y a pas de phénomènes d'addiction avec les antidépresseurs, car le syndrome de sevrage n'empêche pas les patients d'arrêter le traitement. Ainsi, pour lui, le terme syndrome de discontinuation aux antidépresseurs est préférable à syndrome de sevrage car, en ce qui concerne le besoin compulsif pour se procurer la substance, il n'existe pas avec la prise d'antidépresseurs. Cependant, comme le souligne Medawar (108), le critère 5 du DSM IV milite contre la dépendance iatrogénique. En effet, les patients, de façon improbable, ne passeront pas un temps excessif à essayer de se procurer la molécule si les médecins la leur prescrivent.

Dans la recherche bibliographique de Haddad, un cas impliquant la fluoxétine a néanmoins été retenu (109). Dans une revue de la littérature réalisée par Pagliaro et Pagliaro (114), publiée en 1995 posant la question de l'abus potentiel des antidépresseurs, il est question de trois cas avec la fluoxétine plus celui cité par Haddad (109). Dans ce dernier, Tinsley et al rapportent des cas d'abus de fluoxétine pris comme stimulant chez 2 patients ayant des antécédents de conduites addictives. Les doses de fluoxétine administrées étaient de 60-80 mg par jour, l'un des patients se fournissait de façon illégale. Goldman et al rapportent un cas concernant une femme de 33 ans, ancienne toxicomane et dysthymique qui prenait 1 mg de fluoxétine par jour par voie orale en avalant de petites quantités de poudre, et ce, pendant 7 mois, de façon à garder un contact social (110). Pagliaro et Pagliaro rapportent le cas d'un héroïnomane s'injectant de la fluoxétine par voie intraveineuse de façon à « planer » (111). Wilcox rapporte le cas d'une femme de 39 ans, atteinte de dépression depuis 5 ans, anorexique (abus de laxatifs depuis l'âge de treize ans), traitée par la fluoxétine (60 mg par jour), qui a l'utilisée à des doses de 90 mg voire 120 mg par jour de façon à continuer à perdre

du poids sans amélioration de sa dépression (112). Un cas d'abus à la fluoxétine est décrit par Mercier et al chez une femme de 31 ans, polytoxicomane sevrée en drogues illicites et en alcool. A partir d'une prescription thérapeutique de fluoxétine à la posologie de 20 mg par jour, il s'est produit une escalade des doses jusqu'à 280 mg par jour, sans syndrome sérotoninergique, mais avec apparition d'une dépendance et de syndrome de sevrage lors de l'arrêt des prises (113). Ainsi, comme certains auteurs (102, 114) posent la question, l'utilisation des antidépresseurs doit elle faite chez des patients ayant des antécédents d'addiction ou d'abus à différentes substances sachant que les patients traités par antidépresseurs ont souvent une propension à l'abus ? Ces cas d'abus demeurent rares et ont pour ainsi dire valeur anecdotique puisqu'en terme de nombre de prescriptions, évaluées à des dizaines de millions, l'incidence de ces cas est minime voire triviale (115). Cela dit, la tranylcypromine a été largement utilisée pendant plus de 15 ans et seuls 7 cas de syndrome de sevrage avaient été rapportés dans la littérature avant que la dépendance à cette molécule soit évoquée (116).

Il n'existe donc aucune preuve concrète d'abus ou de tolérance permettant de conclure à un éventuelle dépendance des antidépresseurs (sauf amineptine et tranylcypromine), cependant, en regard de notre législation, ce syndrome est identifié comme syndrome de sevrage dans le Vidal et les RCP des produits ; il n'est fait aucune distinction entre un syndrome de sevrage ou de discontinuation.

Le but de ce chapitre va être de réaliser un état des données sur ce syndrome, de discontinuation ou de sevrage, lié aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine et apparentés, tout en essayant de répondre aux questions non encore élucidées du fonctionnement neurobiologique de ce syndrome, qui remettrait peut-être en cause le fonctionnement des antidépresseurs.

Nous opterons indifféremment pour les deux définitions du syndrome, ainsi, afin d'éviter les écueils, nous rapporterons *stricto sensu*, les termes employés dans les publications. La définition du syndrome est celle du syndrome de discontinuation (117).

HISTORIQUE DU SYNDROME DE SEVRAGE AVEC LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES ET LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Antidépresseurs Tricycliques

Dès 1957, Kuhn rapporte les premiers cas de ce syndrome avec les antidépresseurs tricycliques (ATC), en l'occurrence l'imipramine qu'il est en train d'évaluer. La dose quotidienne était comprise entre 50 et 125 mg, administrée sur plus d'un an, les symptômes observés sont sueurs, bouche sèche, vertiges, troubles de l'accommodation et paresthésies, survenus après un arrêt brutal ou une phase de diminution de dose. Le traitement a été la réadministration de l'imipramine (118). En 1959, Andersen et Christiansen rapportent, chez 15 à 70 personnes traitées par l'imipramine, des perturbations du sommeil, une hyperactivité, des sueurs abondantes et des vomissements (119). Ainsi, en 1984, Dilsaver et Greden, dans une revue de la littérature, étudient plus de 25 ans de cas de syndrome de sevrage rapportés dans la littérature. Ils divisent la symptomatologie de celui-ci en quatre syndromes : (i) Détresse gastro-intestinale et/ou générale somatique avec ou sans anxiété et agitation, (ii) perturbations du sommeil, (iii) mouvements anormaux et (iv) activation paradoxale ou manie. Ces effets durent en général 2 semaines et surviennent dans les jours suivants l'arrêt du traitement (120).

L'incidence de ces symptômes est, d'une façon surprenante, élevée. Même si l'absence d'étude prospective est notable, une revue rétrospective de Kramer et al, en 1961, indique que le syndrome survient de 21 à 55 % chez les adultes stoppant l'imipramine (121). Law et al montrent que ce syndrome a une fréquence plus importante chez les enfants malgré une phase de diminution de dose (122). Bialos et al, dans une étude visant à évaluer la récurrence de la dépression après un traitement au long cours par de l'amitriptyline, rapportent que 8 des 10 patients traités par l'amitriptyline ont présenté un syndrome de sevrage (123). Diamond et al rapportent un taux d'incidence de 33.3 % chez des patients traités par la clomipramine (124). En 1993, une étude prospective menée sur une dizaine de patients traités par divers ATC rapporte une incidence de 70 % (125). Mais, d'après Lejoyeux et al, les taux élevés de ces syndromes de sevrage ne correspondent pas à la réalité quotidienne de l'arrêt des antidépresseurs qui s'effectue le plus souvent facilement (126).

Détresse gastro-intestinale et somatique générale

Les symptômes caractéristiques sont : nausées, vomissements, douleur abdominale, anorexie, diarrhée, malaise, frissons, faiblesse, fatigue, myalgie et maux de tête. Certains patients décrivent un syndrome pseudo-grippal. L'anxiété, l'agitation ou la panique sont aussi communes.

Perturbations du sommeil

Insomnie et sommeil perturbé sont fréquemment rencontrés. Le sommeil est caractérisé par une augmentation excessive des rêves d'installation rapide qui peuvent être intenses, sembler réel, et parfois être terrifiants.

Mouvements anormaux

Ces effets ne sont pas communs, mais un cas de parkinsonisme et un cas d'akathisie ont été rapportés. Ils pourraient être la conséquence d'un déséquilibre entre les systèmes dopaminergique et cholinergiques.

Activation paradoxale

Des cas de manie et d'hypomanie ont été rapportés.

D'autres effets ont été rapportés comme la survenue de sueurs profuses, d'attaques de panique voire d'arythmie cardiaque (120). Ces effets peuvent survenir lors d'une phase de diminution de dose (127).

Les antidépresseurs imipraminiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. D'après Dilsaver et Greden, le brusque arrêt de ceux-ci entraînerait un rebond cholinergique (120), ceci ayant été vérifié par Dilsaver et al au moyen de l'administration de molécules aux effets anticholinergiques (alcaloïdes de la belladone, atropine, benzatropine). Cependant, lors de l'administration de ces agents anticholinergiques, la résolution des effets symptomatiques se fit d'une façon tout à fait transitoire et parfois insuffisante (128). L'administration au long cours des ATC bloque les récepteurs muscariniques dans le noyau caudé (120, 129) entraînant une augmentation compensatrice du nombre de récepteurs muscariniques postsynaptiques (up-regulation) et donc une hypersensibilité aux agonistes muscariniques. L'arrêt de la prise d'ATC dévoile cette hypersensibilité et perturbe la balance dopamine-acétylcholine, contribuant à l'apparition de signes cliniques de Parkinsonisme et d'autres anomalies (129). Un autre mécanisme

biologique a été suggéré par Charney et al dans une étude menée chez 7 patients. L'arrêt des ATC entraînerait une augmentation du turnover noradrénergique, déterminée par une augmentation plasmatique et urinaire du 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol (métabolite de la noradrénaline). Ceci pourrait s'expliquer par la désensibilisation générée par les ATC sur les récepteurs α_2 présynaptiques, entraînant de ce fait une augmentation du taux de noradrénaline dans la synapse (130).

Traitement des symptômes

La meilleure façon de traiter les symptômes du sevrage est de réinstaurer la traitement et de diminuer celui-ci de façon progressive. Au cas où des symptômes surviendrait néanmoins, Dilsaver et Greden recommande l'administration de 0.8 mg de sulfate d'atropine par voie orale. Si la dose n'est pas suffisante pour supprimer les symptômes, elle pourra être répéter autant de fois que possible toutes les 3 à 4 heures. Enfin, ils reconnaissent que l'administration d'atropine et la phase de diminution de dose peuvent parfois s'avérer lacunaire et que les patients peuvent présenter néanmoins des symptômes résiduels (120). Le traitement des manies/hypomanies se fait par l'administration de l'antidépresseur arrêté, une benzodiazépine peut être utilisée pour diminuer les symptômes. Un traitement par le lithium ou un agent antipsychotique serait envisageable (131). Ces traitements sont à adapter en fonction de la sévérité des symptômes (129).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'arrêt de la phénelzine produit des syndromes d'une plus grande sévérité par rapport aux antidépresseurs tricycliques (132). De nombreux autres cas impliquant le nialamide, l'isocarboxazide ou la tranlycypromine ont fait l'objet de publications que l'on retrouve dans plusieurs revues de la littérature concernant les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et le syndrome de sevrage occasionné par leur arrêt (129, 131). Les symptômes rapportés sont : humeur dépressive, tendance suicidaire, anxiété, irritabilité, agitation, agressivité, catatonie, athétose, myoclonie, insomnie, retard psychomoteur, difficulté de concentration, illusions paranoïaques, hallucinations tactiles visuelles et auditives.

La physiopathologie du sevrage aux IMAO est sujette à de nombreuses spéculations. Les IMAO peuvent entraîner des effets amphetamine-like, la tranlycypromine est d'ailleurs réduite en amphétamine par métabolisation (129). Dilsaver remarque les similitudes entre le sevrage aux IMAO et les symptômes du surdosage en amphétamine et suppose une

physiopathologie commune. Les IMAO « down régule » et désensibilisent les récepteurs α_2 présynaptiques et « down régule » les récepteurs dopaminergiques. L'association de ces propriétés explique les symptômes psychotiques engendrés par le sevrage en IMAO. Dilsaver a posé l'hypothèse que les IMAO et leurs métabolites pourraient agir comme agonistes des récepteurs aux catécholamines. Le traitement au long cours avec des agonistes résulte en des down-régulation compensatrices des récepteurs visés. Donc, le sevrage en IMAO éliminerait les actions agonistes exercées sur les récepteurs entraînant une libération en quantité de catécholamines (131).

DEFINITION DU SYNDROME

Tous les IRS, option de premier choix dans le traitement de nombreux troubles psychiatriques peuvent produire un syndrome de discontinuation après l'arrêt abrupt ou durant la phase de réduction de dose (133). Ces réactions peuvent être souvent mal diagnostiquées et peuvent être considérées à tort comme des réactions de rechute ou de rebond. Ces symptômes, survenant à cause d'une observance non adéquate, peuvent être assimilés à tort comme une inefficacité thérapeutique et engendrer des dépenses de santé inutiles. De plus, la mauvaise connaissance de ce syndrome expose les patients à des risques inutiles qui peuvent avoir des conséquences et des implications sociales néfastes (134).

Ce syndrome de discontinuation doit répondre à plusieurs grandes lignes caractéristiques :

- non attribuable à d'autres causes (différent du phénomène de rebond comprenant des signes cliniques tels que l'insomnie ou l'anxiété)
- survient après un arrêt abrupt, pendant des périodes d'absence d'observance au traitement (volontaire ou non) ou, moins fréquemment, lors d'une phase de réduction de dose
- généralement transitoire et d'intensité modérée pouvant entraîner néanmoins des incapacités de travail et une perte de productivité
- rapidement stoppé par la réintroduction de la médication originale ou par la substitution par une molécule pharmacologiquement semblable
- minimisé par la diminution de dose ou par l'utilisation d'antidépresseurs à demi-vie longue (135).

Symptomatologie générale

Discontinuation symptom checklist	
A. Somatic symptoms	B. Psychic symptoms
I. Disequilibrium	(i) Nervousness or anxiety
(i) Unsteady gait or incoordination	(ii) Elevated mood, feeling high
(ii) Dizziness, light-headedness, or sensations of spinning (vertigo)	(iii) Irritability
II. Gastrointestinal symptoms	(iv) Sudden worsening of mood
(i) Vomiting	(v) Sudden outburst of anger ('anger attacks')
(ii) Nausea	(vi) Sudden panic or anxiety attacks
(iii) Diarrhoea	(vii) Bouts of crying or tearfulness
(iv) Stomach cramps	(viii) Agitation
(v) Stomach bloating	(ix) Feeling unreal or detached
III. Flu-like symptoms	(x) Confusion or trouble concentrating
(i) Fatigue, tiredness	(xi) Forgetfulness or problems of memory
(ii) Chills	(xii) Mood swings
(iii) Fever	
(iv) Nose running	
(v) Sweating more than usual	
(vi) Muscle aches or pain	
(vii) Sore eyes	
(viii) Headache	
(ix) Persisting somnolence or lethargy	
IV. Sensory disturbances	
(i) Blurred vision	
(ii) Unusual visual sensations (lights, colours, geometric shapes, etc.)	
(iii) Burning, numbness, tingling sensations	
(iv) Unusual sensitivity to sound	
(v) Ringing or noises in the ears	
(vi) Unusual tastes or smells	
(vii) Electric shock sensations	
V. Sleep disturbances	
(i) Trouble sleeping, insomnia	
(ii) Vivid dreams	
(iii) Nightmares	
VI. Other symptoms	
(i) Muscle tension or stiffness	
(ii) Muscle cramps, spasms or twitching	
(iii) Restless feeling in legs	
(iv) Shaking, trembling	
(v) Uncontrollable mouth/tongue movements	
(vi) Problems with speech or speaking clearly	
(vii) Increased saliva in mouth	
(viii) Shortness of breath, gasping for air	

Tableau 6-2 Liste des effets rencontrés lors du syndrome de discontinuation/sevrage aux antidépresseurs IRS (136)

Le syndrome de discontinuation aux IRS est caractérisé par différents signes somatiques et psychologiques. Certains sont semblables au phénomène décrit par Dilsaver et al pendant l'arrêt des antidépresseurs tricycliques (128), d'autres sont propres aux IRS.

La plupart des symptômes associés au sevrage des IRS sont plus physiques que psychologiques. Cinq classes de symptômes somatiques ont été fréquemment rapportées dans la littérature :

I. Troubles de l'équilibre : vertiges, ataxie

- II. Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements
- III. Etat grippal : fatigue, léthargie, myalgie, frissons
- IV. Perturbations sensorielles : paresthésies, sensations de choc électrique
- V. Perturbations du sommeil : insomnie, cauchemars, rêves intenses (137)

D'un point de vue clinique, il n'existe pas de différence au sein des IRS en terme de symptomatologie (138).

Coupland et al ont conduit une étude rétrospective sur 352 patients ayant été traités par un des IRS. Chez 171 patients suivis durant l'arrêt du médicament, les effets les plus communs étaient : vertiges, paresthésies, léthargie et nausée. Egalement, rêves intenses, insomnies, maux de tête et troubles en rapport avec le mouvement ont été rapportés (139).

D'une façon semblable, une analyse anglaise sur ces symptômes rapporte que les symptômes somatiques sont nombreux et variés. Ils sont, entre autres, vertiges, paresthésies, tremblements, nausées et palpitations (140). De plus, Lane, dans une revue de la littérature remarque que vertiges, sueurs, nausées, insomnies, tremblements et maux de tête sont fréquemment rapportés lors de l'arrêt d'un IRS (141).

Dans les descriptions faites par les patients, les sensations vertigineuses ont été ressenties comme : « nageant », « flottant », « ivre » ou « planant ». Elles sont exacerbées par l'exécution de mouvements rapides (139).

Les perturbations sensorielles incluent « sensations de brûlure », « bourdonnements » ou « chocs électriques ». Elles sont plutôt localisées sur l'hémicorps supérieur et le visage. Elles sont souvent intenses et perturbatrices et relativement courtes (quelques secondes). La léthargie est occasionnellement un symptôme s'ajoutant aux autres, mais peut être aussi une aggravation d'un précédent symptôme. Les perturbations du sommeil comprennent des insomnies en début ou en milieu de sommeil, des rêves intenses ou anormaux. Au lieu d'être en noir et blanc, les rêves sont souvent en couleur et contiennent des images effrayantes. L'insomnie, dans certains cas, initie un symptôme de la dépression qui avait disparu lors du traitement par l'antidépresseur.

Les principaux symptômes psychologiques rapportés dans les différentes études (139-141) sont : anxiété/agitation, pleurs et irritabilité.

De nombreuses autres manifestations ont été rapportées dans la littérature : hyperactivité, dépersonnalisation, baisse de moral, difficultés de mémorisation, confusion, concentration diminuée et/ou ralentissement de l'idéation...

Un moyen mnémotechnique pour se souvenir globalement des signes du syndrome est le suivant (142) :

FINISH Mnemonic for Recognition of Antidepressant Discontinuation Syndrome

Flu-like symptoms

Fatigue
Lethargy
General malaise
Muscle aches/headaches
Diarrhea

Insomnia

Nausea

Imbalance

Gait instability
Dizziness/lightheadedness
Vertigo

Sensory disturbances

Paresthesia
"Electric shock" sensations
Visual disturbance

Hyperarousal

Anxiety
Agitation

Tableau 6-3 FINISH aide mnémotechnique (143)

Principales caractéristiques

Apparition des symptômes

L'apparition des symptômes se fait entre les premier et troisième jours suivant l'arrêt du traitement mais ils peuvent apparaître même lors d'une diminution de dose, voire dans l'intervalle entre les deux doses (139).

En effet, Barr et al étudiant les effets d'une diminution de dose lors d'un traitement par la paroxétine, durant de 7 à 14 jours, chez six patients, ont constaté l'apparition du syndrome chez trois patients (143). De la même façon, Rauch et al rapportent que quatre des neuf patients qui étaient traités par la venlafaxine ont présenté des symptômes lorsque les doses ont été réduites durant une période allant de quatre jours à deux semaines (144). Trois autres cas sont rapportés par Gaikas (145).

Sévérité des symptômes

Le syndrome de discontinuation est généralement transitoire et d'intensité moyenne cependant les symptômes peuvent parfois être graves. Pacheco et al (146) rapportent que chez

deux patients sur cinq, chez qui un traitement a été nécessaire alors qu'ils présentaient des signes cliniques de sevrage, pendant une phase de diminution de dose en paroxétine. Deux autres patients traités par la paroxétine ont présenté un virage maniaque neuf à dix-sept jours, après l'arrêt abrupt, chez l'un des patients, en phase de diminution de dose, chez l'autre (147). Après l'arrêt de la sertraline, un patient ressentit de tels chocs électriques qu'il eut le sentiment d'être électrocuté (148). Le syndrome de discontinuation entraîne parfois une cessation d'activité professionnelle. Après l'arrêt net de la fluvoxamine, cinq patients sur quatorze présentèrent différents symptômes (vertiges, incoordination des mouvements, maux de tête, irritabilité et nausée) et furent absent de leur travail au moins un jour (149).

Persistance des symptômes

La symptomatologie est relativement courte et n'excède pas deux semaines. Dans l'étude menée par Black et al, chez les patients, qui ont été évalués aux jours J5, J10 et J14 après l'arrêt soudain de fluvoxamine, les symptômes étaient le plus fréquemment rapportés à J5 et peu persistés après J14 (149). Coupland et al trouvent que la symptomatologie dure en moyenne 11.8 jours après le début de l'effet, 21 jours au maximum (139).

Réversibilité des symptômes

Si la molécule originale est réintroduite, ou si un agent pharmacologiquement semblable est substitué, les symptômes cessent dans les 24 heures. Par exemple, les symptômes se sont arrêtés un jour après la réintroduction de fluoxétine chez une patiente âgée, qui est subitement devenue désorientée et agitée, le médicament a été temporairement arrêté suite à une hospitalisation (150), un à deux jours après l'administration quotidienne de 10 mg de paroxétine chez deux patients (151) et dans les 24 heures chez les patients qui ont recommencé la prise de leur antidépresseur dans l'étude rétrospective de Coupland (139). Les symptômes ont cessé lors de l'administration de fluoxétine chez un patient qui avait présenté des vertiges lors de l'arrêt d'un traitement par la paroxétine (152). Enfin, chez un autre patient la fluoxétine a été utilisée avec succès chez un patient présentant différents symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement par la venlafaxine (145).

Facteurs de risques

L'utilisation d'antidépresseur à demi-vie courte est un facteur de risque majeur dans la survenue de réactions de sevrage. De nombreux rapports incriminent la paroxétine, qui a une demi-vie de 21 heures (140, 153, 154).

La durée du traitement est un autre facteur. Coupland et al ont montré que le syndrome survenait plus facilement chez les patients prenant le traitement depuis plus de 2 mois. (139)

Prévention du syndrome

Le syndrome de sevrage est clairement identifié, il peut provoquer une morbidité significative et ne pas le diagnostiquer peut amener à un traitement inapproprié et affecter l'observance d'un futur traitement, ainsi :

- les IRS ne devraient être pris que s'ils sont nécessaires, il existe de nombreux autres types de traitements
- les patients devraient recevoir le dosage le plus bas possible. La dose journalière peut être réduite lorsque des traitements non pharmacologiques sont associés au traitement
- les patients ayant présenté des symptômes liés au sevrage ou présentant une augmentation de l'anxiété pendant le traitement doivent être suivis précautionneusement
- une réduction graduelle de dose est nécessaire
- une substitution par les médicaments génériques doit être discutée, car une différence de 20 % en bioéquivalence peut être délétère et faire survenir un syndrome de sevrage
- éducation des professionnels de santé et du public en général concernant ce syndrome de sevrage
- attention au syndrome de sevrage néonatal (155).

Critères pour le diagnostic du syndrome

Critères de diagnostic du syndrome de discontinuation au IRS	
Critères	Description
A	Discontinuation de ou réduction de la dose d'un IRS après une période d'utilisation d'au moins 1 mois
B	Deux (ou plus) des symptômes suivants apparaissant entre les 1 et 7 jours du critère A : Vertige, étourdissements, sensation d'ébriété Sensation de chocs électriques ou paresthésie Anxiété Diarrhée Fatigue Trouble de la marche Céphalée Insomnie Irritabilité Nausée et/ou vomissement Tremblements Perturbations visuelles
C	Les symptômes du critère B entraînent une détresse cliniquement significative ou des difficultés sociales, occupationnelles ou des incapacités fonctionnelles
D	Les symptômes ne sont pas dus à une pathologie générale, à une récurrence des symptômes du désordre mental à l'origine du traitement ou par la discontinuation (ou réduction de l'utilisation) d'une autre substance psychoactive

Tableau 6-4 Critères pour le diagnostic du syndrome (156)

Cas particuliers des manies induites par l'arrêt des antidépresseurs

Ces manies sont des effets indésirables qui peuvent être rarement rencontrés après l'instauration d'un traitement par un antidépresseur, mais aussi, lors de l'arrêt d'un antidépresseur. D'un point de vue mécanistique, le traitement chronique par les antidépresseurs augmente la neurotransmission dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique via la sensibilisation des récepteurs à la dopamine, ceci suggère le rôle de la voie mésolimbique dans la survenue de la manie chez les patients traités par les antidépresseurs (157).

Peu d'articles traitent de ce sujet et ils ne rentrent pas dans la définition des symptômes du syndrome de discontinuation ou de sevrage proposée par Haddad et al. Andrade, dans une revue de la littérature remarque que les manies ont été seulement décrites chez les adultes présentant des troubles dépressifs unipolaires ou bipolaires ainsi que chez un patient présentant un TOC. Le syndrome cesse spontanément ou avec l'aide d'un traitement par neuroleptique ou la reprise de l'antidépresseur. L'utilisation conjointe de thymorégulateurs comme le lithium, le valproate, la carbamazépine ou des associations, ne

protège pas nécessairement de ce syndrome. Après la récupération les patients ont atteint l'euthymie soit une rechute de la dépression. Le syndrome s'est répété chez les mêmes patients pendant le même ou l'épisode dépressif suivant (158). Ali et Mirev (159), à l'occasion d'une recherche bibliographique, rapportent, chez des patients souffrant de dépression unipolaire, 17 cas déclarés de manie induite par le sevrage d'antidépresseur. Les antidépresseurs en cause comprenaient des antidépresseurs tricycliques (ATC) (12/17), des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (2/17), la trazodone (1/17), la mirtazapine (1/17) et la paroxétine (1/17). Chez les patients souffrant de troubles bipolaires, ils ont trouvé 19 cas déclarés de manie induite par le sevrage d'antidépresseur. Parmi ceux-ci, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) (10/19), les ATC (4/19), les IMAO (2/19), et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (2/19) étaient en cause. D'après eux, de nombreuses théories ont été mises en avant pour expliquer cette manifestation. L'hyperactivité noradrénergique et « la surexcitation cholinergique induite par le sevrage et le système cholinergique monoaminergique » sont les deux modèles les plus recherchés et soutenus. Le premier est limité par une mauvaise corrélation clinique et le deuxième, par son applicabilité réservée aux anticholinergiques.

Deux études dont (160) montre que cet effet n'est pas si peu répandu mais qu'il est mal évalué, peut-être à cause de sa brièveté, de sa difficulté de diagnostic et de l'effet protecteur de certains thymorégulateurs. Goldstein et al montrent que, dans le traitement des troubles bipolaires, l'association d'un antidépresseur à un agent thymorégulateur (carbamazépine, acide valproïque ou lithium) est courante. Une dizaine de cas de manie induite par un traitement antidépresseur prescrits dans le cadre de la dépression ont été décrits dans la littérature. Généralement, les molécules impliquées appartenaient à la famille des tricycliques (ATC) mais, dans certains cas, les IRS ont été mis en cause. Dans cette étude, les auteurs s'interrogent sur la survenue d'un tel effet dans le cadre d'un traitement pour des troubles bipolaires. L'étude prospective montre chez 6 patients, sur une cohorte de 73, l'apparition d'une manie, en moyenne dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement antidépresseur pris pendant 6 mois en moyenne (2 sertraline, 1 fluoxétine, 1 venlafaxine, 1 désipramine et 1 nortriptyline). Différents facteurs confondant ont été éliminés : manie induite en cours de traitement antidépresseur, élévation de l'humeur survenant dans les 4 à 8 semaines suivant la réponse au traitement antidépresseur. Devant la durée de l'épisode maniaque (environ 21 jours), l'hypothèse de syndrome de sevrage seul ne supporte pas cette chronologie car l'effet maniaque devrait cesser une fois la molécule éliminée.

Andrade cependant propose un tableau de critères diagnostiques associés à l'arrêt des antidépresseurs (158) :

Manie ou hypomanie induite par l'arrêt du traitement antidépresseur	Manie ou hypomanie non induite par l'arrêt du traitement antidépresseur
L'élévation de l'humeur commence après l'arrêt du traitement et survient pendant dans les 2 semaines suivant l'arrêt	L'élévation de l'humeur survient 2 semaines après l'arrêt du traitement
Il n'y a pas de facteurs confondants, comme par exemple l'arrêt simultané de la prise de lithium	Des facteurs confondants sont présents comme l'arrêt simultané de l'arrêt du lithium
Le syndrome est modéré et limité dans le temps, le patient peut effectuer une rechute de sa dépression	Le syndrome dure plusieurs semaines ou plus et nécessite un traitement par neuroleptique ou autres pour la disparition des symptômes
Le syndrome répond à la réintroduction de l'antidépresseur arrêté	Le syndrome ne répond pas à la réintroduction de l'antidépresseur arrêté
Le syndrome est différent en terme de symptômes, durée, sévérité des précédents épisodes maniaques ou hypomaniaques	Le syndrome présente des similitudes en terme de durée, sévérité des symptômes précédemment rencontrés lors d'épisodes maniaques ou hypomaniaques

Tableau 6-5 Critères de diagnostic d'une manie induite par l'arrêt des antidépresseurs (158)

Beaucoup de questions restent en suspens. Michael et al rapportent le cas d'une patiente qui a tenté d'arrêter le tabac avec un traitement par le bupropion (inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de dopamine) et qui a développé un épisode maniaque deux semaines après l'arrêt de celui-ci. Elle avait déjà présenté ce type d'effet (paranoïa erotica) lors d'une rupture amoureuse. N'étant pas arrivée à arrêter de fumer, elle a cessé le traitement d'elle-même. Le traitement par neuroleptiques (halopéridol puis rispéridone) s'est avéré efficace après trois mois. Malheureusement elle a fait une dépression de 6 mois après (161).

Cas particulier du nouveau-né

A priori, les informations connues sur les IRS paraissent rassurantes en cas de prise au premier trimestre pour la fluoxétine et limitées pour les autres ; les ATC bénéficient d'un plus grand recul d'utilisation mais les données concernant le premier trimestre, rassurantes, ne sont guère plus étoffées que pour la fluoxétine. Cependant, pour le troisième trimestre, les risques de complications chez l'enfant sont plus importants (162).

Après avoir été exposés in utero à un ATC pris par la mère en fin de grossesse, les nouveau-nés présentent parfois des symptômes attribués à un syndrome de sevrage tels que : agitation, hypothermie, myoclonies ou convulsions. D'autres symptômes sont attribués à une imprégnation du nouveau-né par l'ATC, tels que tachyarythmie (survenant parfois *in utero*), signes neurologiques ou détresse respiratoire (163).

L'utilisation maternelle des antidépresseurs IRS pendant la grossesse peut entraîner des troubles néonataux caractérisés par agitation, troubles du tonus, de la succion et difficultés respiratoires. Diminuer ou arrêter les antidépresseurs avant l'accouchement devrait être bénéfique pour le nouveau-né, mais aussi engendrer un risque de rechute dépressive chez la mère. Les nouveaux-nés de mère suivant une thérapie antidépressive devraient faire l'objet d'un monitoring pour la recherche de symptômes de discontinuation pendant la première semaine de vie (164). Le nouveau-né peut aussi développer ces symptômes lors de l'allaitement, la plupart des antidépresseurs étudiés ont montré leur présence dans le lait maternel (165-167). Un cas de syndrome de sevrage chez le nouveau-né a été rapporté avec la sertraline en 1995. La mère prit la sertraline pendant la grossesse et après l'accouchement. Elle allaita le nouveau-né pendant 3 semaines puis arrêta subitement de prendre la sertraline. Le jour suivant, le nouveau-né développa agitation, perte d'appétit, pleurs permanents, insomnie et des réactions d'effroi. Les symptômes furent intenses durant 2 jours puis diminuèrent progressivement les jours suivants (168).

En novembre 1997, après quelques publications isolées de toxicité néonatale de la fluoxétine (169) publiées depuis 1993, l'ADRAC publie 4 cas de réactions de sevrage chez des nouveaux-nés de femmes exposées aux IRS pendant leur grossesse et 4 autres cas d'effets sur le nouveau-né au cours de l'allaitement. Le premier rapport fait état d'une hyperglycémie et d'une glycosurie résolutive à l'arrêt de l'allaitement chez un nouveau-né de 5 mois d'une mère prenant de la fluoxétine pour une dépression du post-partum. Les autres rapports décrivent des cas d'agitation, de difficulté à rester en place et de difficultés alimentaires, atonie musculaire, somnolence, retard de développement résolutifs à l'arrêt de la molécule (2 sertraline et 1 paroxétine) (170). Un cas de syndrome de sevrage est rapporté avec la paroxétine associant tachypnée et pleurs incessants, les symptômes disparaissant dans les quatre jours suivant l'accouchement (171). En 2000, le centre de pharmacovigilance de Reims a rapporté, sur 43 notifications de syndrome de sevrage, 3 observations chez des nouveaux-nés de mère traitée par fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine (172).

La fréquence des troubles néonataux est estimée à 20-30 %. Un centre américain de renseignements sur les agents tératogènes a publié le suivi prospectif d'une série de 228 femmes exposées à la fluoxétine. Une « mauvaise adaptation néonatale » définie par la présence d'agitation, de tachypnée, d'hypoglycémie, d'hypothermie, de troubles du tonus, de difficultés respiratoires, de pleurs faibles (ou absents), ou encore par la présence de cyanose lors du repas, a été rapportée chez 31.5% des 73 enfants exposés à la fluoxétine au cours du troisième trimestre, versus 8.9% des enfants exposés plus tôt au cours de la grossesse (173).

Une incidence plus importante (22% N=12)) des complications suivantes a été rapporté chez les nouveaux-nés de mères (N=55) exposées à la paroxétine au cours du troisième trimestre : détresse respiratoire (N=9), hypoglycémie (N=2) et ictère (N=1) (174). Oberlander et al rapportent, dans une étude prospective sur 46 patientes évaluant l'association d'une benzodiazépine (clonazépam) à un IRS (paroxétine, fluoxétine et sertraline) chez le nouveau-né, que 30.4 % des enfants ont présenté des troubles néonataux transitoires dans les premières heures de la vie. La détresse respiratoire était le symptôme le plus fréquent. Des effets type hypo- hypertonie, tremblements, arythmie, hypoglycémie ont été rapportés. Un point intéressant dans cette étude concerne l'association paroxétine clonazépam qui a majoré ces effets, la métabolisation par le CYP3A4 a été évoquée (175).

Le syndrome de sevrage touche tous les antidépresseurs IRS. Une analyse de la base de données de l'OMS concernant les effets indésirables rapporte que 64 des 93 cas de syndrome de sevrage au IRS chez les nouveaux nés étaient associés à la paroxétine, 14 à la fluoxétine, 9 à la sertraline et 7 au citalopram. 13 patients ont présenté des crises convulsives, 2 autres ont présenté une hyponatrémie et un a présenté une défaillance circulatoire associée à un coma (176). Ces symptômes se manifestent au cours des premiers jours de la vie (de la naissance à 5 jours) puis ils disparaissent le plus souvent en une semaine. Le rôle de la demi-vie d'élimination plasmatique dans ces syndromes n'est pas clairement établi (163). La cause des symptômes observés est mal définie et le mécanisme des effets reste controversé : soit un syndrome de sevrage soit une imprégnation sérotoninergique (177). Certains auteurs, dont Haddad, évoquent la possibilité d'une toxicité directe de la sérotonine via un syndrome sérotoninergique (178), bien qu'il n'existe pas de définition consensuelle du syndrome sérotoninergique, ni de description typique, mais une série de symptômes diversement associés d'un patient à l'autre (163). De plus, dans le cas décrit, la patiente prenait de la paroxétine et de la chlorpromazine pendant toute la grossesse. Chez les nouveau-nés de mères traitées par de la chlorpromazine jusqu'à l'accouchement, en particulier à fortes doses, des symptômes (de type extrapyramidal et/ou atropinique) peuvent parfois apparaître dans les premiers jours de vie. Il s'agit principalement d'une hypertonie, de trémulations, de troubles respiratoires et d'une distension abdominale (179). Même si dans ce cas la chlorpromazine est prise à faible dose, les risques cumulés de toxicité néonatale de la paroxétine et de la chlorpromazine ne permettent pas de conclure. Ceci suggère que plus d'effets sérieux liés au syndrome de discontinuation peuvent arriver chez le nouveau-né même si sa survenue n'a pas été prouvée de façon univoque (180).

Une étude menée par Oberlander et al a démontré en comparant des femmes enceintes souffrant de dépression traitées et non traitées, au moyen d'une étude rétrospective, que le risque de faible poids à la naissance et de détresse respiratoire étaient augmentés, excluant de ce fait le rôle de la pathologie dépressive dans la survenue de ces troubles néonataux (181).

Une étude a montré que les nouveaux-nés de mères exposées in utero en fin de grossesse à des psychotropes ont présenté de façon statistiquement significative un poids, une taille, un périmètre crânien et un score d'Apgar moindres que les témoins (182). Pour les IRS, des données inquiétantes sur un éventuel effet tératogène concernent la paroxétine, notamment un risque de malformation cardiaque (183).

REVUE DES CAS DE SYNDROME POUR CHAQUE IRS

Paroxétine

La paroxétine est la molécule que l'on rencontre le plus souvent dans les cas publiés dans la littérature (184). Les premiers cas de syndrome de sevrage datent de 1993, ils sont rapportés dans la revue *Current Problems in Pharmacovigilance*. 78 cas de syndrome de sevrage ont été rapportés à l'Agence anglaise du médicament (MHRA) comprenant vertiges, sueurs, nausées, insomnie, tremblements et confusion (153). Depuis ce jour, d'autres auteurs ont rapporté des syndromes pseudogrippaux semblables à ceux décrits avec les ATC. Barr et al décrivent des syndromes pseudogrippaux chez trois de six patients qui étaient en phase de réduction de dose de paroxétine dans le cadre d'un traitement de TOC (Troubles obsessionnels compulsifs) (143). Entre le 7^e et le 10^e jour de réduction de dose, les patients ont présenté des vertiges, une rhinorrhée, des nausées sévères, des vomissements, de la diarrhée, de la fatigue, des insomnies et des myalgies. Keuthen et al rapportent que 5 des 13 patients ont présenté des effets indésirables 1 à 3 jours après l'arrêt de la paroxétine. Chez un de ces patients, les symptômes se sont arrêtés subitement en une semaine après qu'une dose quotidienne de 20 mg fluoxétine ait été introduite. Ces symptômes, en particulier les nausées et les vomissements, sont semblables à ceux rapportés après l'arrêt des ATC (152).

En 1995, Koopowitz et Berk rapportent 3 autres cas de syndromes de sevrage liés à la paroxétine, dont un notamment chez une patiente qui a présenté des dystonies en cours de traitement par la paroxétine, nécessitant, malgré l'efficacité de la molécule dans le traitement de la dépression, l'arrêt abrupt du traitement. La patiente a présenté des vertiges, une ataxie, des nausées, une diplopie, des maux de tête (impression de lourdeur) et un sentiment de dissociation. Elle prit une surdose d'oxazépam pour la soulager entraînant une hospitalisation (185). Dans un autre rapport, Fava G.A. et Grandi signale l'apparition de syndromes de sevrage dans les 7 jours suivant un switch de la paroxétine pour la désipramine, chez deux patients, comprenant des douleurs musculaires, des vertiges sévères, des troubles de la démarche, des hallucinations visuelles, insomnie et agitation psychomotrice se résolvant après la poursuite du traitement par désipramine (186).

Les symptômes de sevrage survinrent chez 34.5 % des patients au cours d'une étude de 12 semaines, en double insu versus placebo (les patients prenaient entre 20 et 60 mg de paroxétine), évaluant son utilité de le cadre du traitement des troubles paniques. L'effet

indésirable le plus commun était les vertiges (187). A la fin d'un essai clinique de 6 semaines, dans le traitement du bégaiement, 2 patients firent un virage maniaque avec idées suicidaires, les épisodes durèrent 9 et 17 jours avec une résolution spontanée (147). D'autres symptômes ont été rapportés lors de l'arrêt du traitement par la paroxétine, ils associaient : anorexie et tremblements plus frissons associés à des lacunes du champ visuel (188), sensations de choc électrique (148) ; maux de tête, nausées, vomissements, douleurs abdominales 3 jours après le changement de la paroxétine pour la sertraline (189), agitation, irritabilité et fièvre supérieure à 40° C (190). Debattista et Schatzberg ont observé nausées, vomissements, maux de tête et vertiges dans les 1 à 2 jours suivant l'arrêt d'un traitement quotidien par la paroxétine diminué à 10 mg, nécessitant la poursuite du traitement par la paroxétine (151).

En 1996, Arya rapporte un cas de syndrome de sevrage avec les mêmes effets que ceux cités précédemment accompagnés d'une instabilité émotionnelle et d'une sensation de flottement dans la tête avec une récurrence observée lors de la reprise et d'un nouvel arrêt (191). Pacheco et al rapportent 3 cas où, malgré la phase de diminution de doses, les 3 patients ont présenté vertiges, étourdissements ou troubles de la démarche (146). Reeves et Pinkofsky rapportent le cas d'une femme ayant présenté notamment des sensations de chaud et froid, avec des chocs électriques se propageant dans le dos et les membres, aggravées par la marche, cliniquement comparable au signe de Lhermitte que l'on rencontre dans les dysfonctionnement de la moelle épinière postérieure (192).

De nombreux cas ont été publiés dans la littérature et peu concernent la fluoxétine, d'ailleurs une équipe comprenant un industriel de chez Lilly, souligne dans une analyse rétrospective des données que 41.6% des patients traités par la paroxétine ont présenté un syndrome de sevrage alors qu'aucun n'a été rencontré chez les patients traités par la fluoxétine (193). En 1997, un panel de scientifiques s'interrogent même à savoir si le syndrome de discontinuation n'est pas uniquement limité à la paroxétine (97).

Landry et Roy rapportent la survenue d'un cas d'hypomanie survenant après l'arrêt d'un traitement paroxétine pour la désipramine. La désipramine est arrêtée puis réinstaurée pour traiter la dépression de la patiente (194). Les effets indésirables présentent des critères de gravité. Strickland et Hough rapportent le cas d'un homme ayant présenté une paralysie faciale unilatérale et une vision floue nécessitant l'hospitalisation. Lors de la réintroduction du traitement par la paroxétine, il présenta deux autres syndromes de sevrage à chaque arrêt de la molécule, dont un, associant à nouveau la paralysie faciale et la vision floue (195). Dans un autre cas, rapporté par Diler et al, un enfant de 9 ans est hospitalisé devant la survenue d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de la paroxétine (196). Belloeuf et al rapportent un

autre cas d'hospitalisation chez une femme dépressive souffrant de céphalées de tension, d'hypertension artérielle qui a présenté, à l'arrêt de la paroxétine, malaises, vertiges, ataxie, nausées, céphalées violentes (sensations de « flashes » dans la tête) et anxiété majeure avec incapacité à se tenir debout (197). Haddad et al rapportent le cas d'une hospitalisation liée à une erreur de diagnostic chez une femme de 39 ans qui, après un traitement de 12 mois et un arrêt abrupt encouragé par la psychiatre, a présenté sueurs, céphalées, tremblements, rêves intenses, nausée, vertige, sensation de chocs électriques, sifflement dans la tête, léthargie, faiblesse musculaire qui durèrent 2 semaines. Ces effets étaient perçus par les professionnels de santé la suivant comme un rebond d'anxiété. La mère de la patiente dut être hospitalisée pour une crise d'épilepsie. Parce qu'elle croyait ressentir les mêmes symptômes la patiente se fit hospitalisée. Après de nombreux examens, rien ne fut mis en évidence. Les symptômes furent ressentis durant 8 semaines au total (198).

Cependant, alors que ce syndrome est connu et que sa possible gravité est reconnue de longue date, ce n'est qu'en 2000 que GlaxoSmithKline, le fabricant de la paroxétine, a été forcé d'admettre que sa molécule pouvait entraîner des symptômes de sevrage sévères nécessitant parfois l'hospitalisation lorsque l'antidépresseur était arrêté (199).

De nouveaux effets indésirables liés au sevrage sont encore mis en évidence. Ramasubbu rapporte un cas d'accident vasculaire ischémique transitoire, récurrent à deux reprises, chez un patient âgé de 67 ans souffrant de dépression depuis une dizaine d'années, d'un traitement quotidien à la posologie de 40 mg par la paroxétine. Il présenta lors du premier arrêt (accidentel) anxiété, agitation, irritabilité, confusion, ataxie et une faiblesse motrice bilatérale ainsi qu'une défaillance circulatoire cérébrale visible à l'IRM. Les symptômes régressèrent dans les 24-48 heures après la restauration du traitement. Suite à l'arrêt du traitement par son cardiologue, 4 mois plus tard, les mêmes symptômes sont réapparus et ont régressé à la reprise du traitement (200). Hayakawa et al rapportent le cas d'un délire survenu lors de l'arrêt brusque du traitement en cours d'hospitalisation, chez un patient de 73 ans, traité par neuroleptique mais sans résolution (201). Bhanji et al rapportent un cas de rebond de trouble panique, d'anxiété généralisée un mois après l'arrêt d'un traitement par paroxétine chez une femme de 73 ans traitée depuis 7 ans pour une dépression majeure, qui a arrêté abruptement le traitement à cause d'une suspicion de dépendance. La reprise du traitement après hospitalisation aux urgences fit disparaître les symptômes en 2 jours (202).

Dans une analyse rétrospective pour identifier les facteurs impliqués dans la survenue de ce syndrome, Himei et Okamura ont étudié une cohorte de patients ayant présenté un épisode de dépression majeure diagnostiqué selon les critères du DSM IV, suivis en consultation externe dans deux services hospitaliers japonais, traités en monothérapie par la paroxétine. Ceux-ci ont fait l'objet d'une analyse rétrospective sur 5 ans. 385 patients ont été inclus et 41 patients ont présenté un syndrome de discontinuation. Il n'existe aucune corrélation entre le sexe et la dose d'entretien. Ils ne font que confirmer le fait que le syndrome survient avec plus de chance chez les patients qui arrêtent le traitement de façon brusque. L'article démontre aussi que le syndrome survient plus facilement chez les patients les plus jeunes (parce qu'il sont peut-être plus tentés d'arrêter le traitement) et chez les patients ayant présentés des effets indésirables en cours de traitement (203).

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la paroxétine

Ref	Indication	Sexe N =	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Délat de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
153	- TOC Dépression TOC	78 F F	- 64 30	- 12 S + 7 D 12 S + 10 D	- 60 mg 60 mg	- EC EC	1 à 4 J	Vertiges, sueurs, nausées, insomnie, tremblements, confusion Vertiges, troubles de la marche, nausées, vomissements, diarrhée Vertiges, étourdissements, nausée sévère, vomissements, fatigue et myalgies	- Non Non	Paroxétine Non Non	- 1 S 5 J
143	TOC Dépression	F	50	12 S + 10 D	60 mg	EC	3 J	Nausée Vomissements, diarrhée, fatigue, rhinorrhée, insomnie, phénomène visuel rencontré plus souvent avec les migraines (formes géométriques flottantes) Vertiges	Non	Non	1 S
152	TOC	H H	33 41	- 3 S + 14 D	60 mg 40 mg	AE + I AE + I	3 J 10 J	Vertiges sévères	Non	fluoxétine 20 mg	1 S 1 S après la reprise de la fluoxétine 2 S
185	Dépression Majeure Dépression Intermittente Dépression Majeure	F F	36 25	2 M 6 M + 44 D	- 20 mg	AE G + AE	- 0 J	Vertiges, ataxie, nausée, diplopie, maux de tête (impression de lourdeur), sentiment de dissociation Maux de tête, nausée très sévère, vertiges, bouche sèche, léthargie	Non	Overdose d'oxazepam (hospitalisation) Oui (10 mg)	12 J 2 S après nouvel arrêt
186	Dépression Majeure TOC	F	22	-	40 mg	I	10 J	Nausées, vomissements, myalgies, agitation psychomotrice et insomnie	Non	désipramine (200 mg)	1 S
148	Troubles Schizophréniques dépressifs Dépression Majeure TOC Troubles anxieux	F H H	25 32 28	4 M 2 M 2 M	20 mg 20 mg 30 mg	G DH AE	7 J 2 J 2 J	Fatigue, agitation, rhinorrhée, insomnie Sensations de chocs électriques Sensation de chocs électriques, nausées, étourdissements, insomnie, vertiges	Arrêt de la paroxétine pour la désipramine (100 mg) halopéridol (3 mg) Arrêt de la paroxétine pour la désipramine (50 mg) Non Non clonazepam (0,5 mg)	Non paroxétine Non	10 J 5 M 1 S, Chocs 5 S

147	Bégaiement	H	36	6 S	50 mg	EC	2 J	Hypomanie avec hyperactivité, irritabilité, agressivité, comportement impulsif et idées suicidaires	Non	Non	2,5 S
			48	6 S + 12 D			Durant D	Optimisme et confiance en soi excessifs, puis vertiges, vision trouble, nausée, léthargie, irritabilité, insomnie, idées suicidaires	Non	Non	9 J
151	Dépression Majeure	H	26	5 S + 90 D	20 mg	AE	2 J	Fatigue sévère, nausée, vertiges, malaise	Non	paroxétine	2 J
	Trouble bipolaire	F	46	- + D	20 mg	AE + I	1 J	Vomissements, maux de tête	divalproate de sodium clonazépan fluoxétine	paroxétine	1 J
188	Troubles anxieux généralisés Dépression Majeure	F	44	15 S	20 mg	AE	3 J	Anorexie, nausées diarrhé, lacunes dans le champ visuel, tremblements et vertiges	10mg amantadine 100 mg	dimenhydrinate (30 mg) mécizine (25 mg) sertraline puis paroxétine	14-23 J
189		F	40	5 S	20 mg	AE	3 J	Maux de tête, nausées, vomissements, douleurs abdominales et agitation	Non	paroxétine	7 J
190	Dépression	H	30	-	-	-	-	Agitation, irritabilité, étourdissement et fièvre supérieure à 40° C	-	paroxétine	-
191	Dépression Majeure	F	46	12 M	20 mg	G	-	Maux de tête, épuisement, instabilité émotionnelle et sensation de flottement dans la tête	Non	paroxétine 10 mg	3 J
146	Dépression Majeure (n=3)	F	26-39	2-3 M + 30 D	20 mg	-	-	Vertiges, étourdissements, instabilité de la marche	BZD	lorazépan 1 mg	7 J
192	Dépression Majeure	F	39	12 M	20 mg	G + DH	1 J	Nausées, sensations de chaud et froid, maux de tête, étourdissements, signe de Lhermitte	Non	paroxétine	2 J
194	Dépression Majeure Attaques de panique	F	33	9 S	50 mg	I	4 J	Irritabilité, dysphorie, hyperactivité, perte de la nécessité de dormir, puis retard psychomoteur associé à des nausées, diarrhée, crampes d'estomac, frissons et vertiges	Arrêt de la paroxétine pour la désipramine (25 mg)	désipramine (200 mg)	9 J
195	Dépression Majeure	H	45	4 M	20 mg	-	J	1) Paralytie faciale gauche et vision floue. 2) nervosité. 3) idem 1)	Non	paroxétine 1) et 2) venlafaxine 3)	3-7 J
196	Agoraphobie Dépression Majeure	H	9	4 M	20 mg	G	1 J	Vomissements, vertiges, somnolence, maux de tête et fatigue	Non	paroxétine 20 mg	1 J
197	Dépression Majeure Céphalées de tension	F	40	8 M	20 mg	G	7 J	Malaises, vertiges, ataxie, nausées, céphalées violentes (sensations de « flakhs » dans la tête) et anxiété majeure avec incapacité à se tenir debout	sulpiride 100 mg spironolactone /étizide 1 cpj	paroxétine 20 mg	1 J
198	Dépression	F	39	12 M	40 mg	G	24 H	Sueurs céphalées tremblements, rêves intenses, nausée, vertige, sensation de chocs électriques, sifflement dans la tête, léthargie, faiblesse musculaire	Non	Non	8 S
201	Dépression Majeure	F	73	3 M	40 mg	DH	2 J	Vertiges, agitation, hallucinations visuelles, délire	alprazolam 0,8 mg étizolam 3mg	halopéridol 5 mg puis tiapride 75 mg chlorpromazine 15 mg	2 J
202	Dépression Majeure	F	73	7 A	20 mg	AE	1 M	Anxiété, souffle coupé, palpitations, nausées, dépersonnalisation, déréalisation	-	paroxétine 20 mg	2 J
200	Dépression chronique	H	67		40 mg	DH	2 J	Anxiété, agitation, irritabilité, confusion, ataxie et une faiblesse motrice bilatérale ainsi qu'une défiance circulaire cérébrale visible à l'IRM.	Non	paroxétine	2 J

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday

Fluoxétine

Les syndromes de sevrage dus à la fluoxétine sont les moins fréquents, elle est souvent considérée comme la molécule de premier choix pour éviter ce syndrome en raison de sa demi-vie plus longue (204). En 1991, Stoukides et Stoukides (205) rapportent des troubles extrapyramidaux comprenant des tremblements et une diaphorèse. Ces symptômes disparurent rapidement (45 min) après un traitement par la diphenhydramine. En 1994, Lauterbach rapporte le cas de douleurs thalamiques survenant après l'arrêt abrupt du traitement (206). Kasantikul rapporte le cas d'une femme de 68 ans qui présenta une agitation, une désorientation et des hallucinations visuelles, 48 heures après l'arrêt d'un traitement par la fluoxétine. Les symptômes disparurent un jour après la réintroduction de celle-ci (150). Einbinder rapporte un autre cas : 9 jours après l'arrêt intentionnel d'un traitement quotidien de 40 mg de fluoxétine, la patiente présenta des vertiges et des étourdissements. Les symptômes disparurent deux jours après que la fluoxétine ait été recommencé, mais l'arrêt définitif dut se faire à plusieurs reprises en diminuant très progressivement les doses de fluoxétine (207). Berlin rapporte 3 cas de syndrome de sevrage chez trois patients. Les symptômes sont souvent associés à des bouffées vertigineuses ou à des pertes d'équilibre associées la plupart du temps à un bourdonnement transitoire (208) et ont la particularité de durer plus longtemps, ce qui est cohérent vu la demi-vie plasmatique de la fluoxétine (209). En 1997, Mercier et al rapportent une observation de déviation d'utilisation de la fluoxétine, chez une femme de 31 ans, polytoxicomane, sevrée en drogues illicites et en alcool. A partir d'une prescription thérapeutique de fluoxétine à la posologie de 20 mg par jour, il s'est produit une escalade des doses jusqu'à 280 mg par jour, sans syndrome sérotoninergique, mais avec apparition d'une dépendance et de syndrome de sevrage lors de l'arrêt des prises (113). Ce cas de dépendance exceptionnel met en avant la dangerosité de traiter avec des psychotropes les patients ayant éprouvé une toxicomanie.

Suite à la définition du syndrome de discontinuation par Haddad et d'autres scientifiques, participant à un congrès organisé par Lilly, tout en se basant sur l'article de Coupland (139), l'idée que la fluoxétine n'entraîne aucun syndrome de sevrage a été étudiée par Zajecka et al (210). Cette étude a inclus 395 patients sur une période de 6 semaines après l'arrêt de la fluoxétine versus placebo, qui ont reçu une dose quotidienne de 20 mg de fluoxétine pendant 12 à 14 semaines. Sur ces patients, après randomisation, 299 continuèrent le traitement et 96 reçurent du placebo. D'un point de vue démographique, ces deux groupes

étaient semblables en terme d'âge, de genre, de sévérité et de durée de dépression. La collecte d'information vis-à-vis des effets indésirables se fit à différentes visites, 1, 2, 4 et 6 semaines après le début de l'étude. Les effets ont été classés 1 (moyen), 2 (modérés) et 3 (sévéres). Le nombre d'aggravation ou de nouveaux effets indésirables, avant la randomisation ou après l'arrêt du traitement, était semblable dans les deux groupes, tout comme le nombre de patients arrêtant le traitement pour cause d'effets indésirables. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Aux semaines 4 et 6, les patients traités par le placebo présentèrent une légère élévation du taux de vertiges. Cependant, la plupart de ces patients avaient déjà rapportés de semblables évènements en cours de traitement et cet effet était plutôt considéré comme modéré. D'autres évènements plus importants dans le groupe placebo ont été rapportés : somnolence à la visite 2, rhinite et dysménorrhée à la visite 6. En conclusion, Zajecka pense que la fluoxétine est différente des autres IRS quant au syndrome de sevrage dû à sa longue demi-vie (210). Benazzi appuie ce raisonnement dans une étude menée chez 9 patients traités par différents antidépresseurs, il constate que la substitution en fin de traitement par la fluoxétine et la diminution progressive de celle-ci permet aux patients d'arrêter leur traitement tout en diminuant les symptômes du syndrome de sevrage (211). De plus, il rapporte 4 cas de syndrome de discontinuation survenus avec d'autres IRS (2 paroxétine, 2 venlafaxine et 1 sertraline) qui ont pu être évités à nouveau en remplaçant l'IRS par la fluoxétine, ceci permettant l'arrêt final du traitement (212). Cependant, une étude menée par Mahendran et Chan, basée sur la notification spontanée d'une cohorte de 65 patients (28 hommes, 37 femmes), rapporte sur 9 cas de discontinuation de traitements par IRS, 7 syndromes de sevrage. Sur les 65 patients, 32 étaient traités par la fluoxétine (10-40 mg), 25 étaient traités par la fluvoxamine (50-200 mg), 7 étaient traités par le citalopram (10-30 mg) et 1 était traité par la sertraline 50 mg. Sur les 7 syndromes de sevrage rencontrés, 4 patients prenaient de la fluvoxamine et 3 prenaient de la fluoxétine. Ces patients ont présentés les symptômes suivants : fatigue, irritabilité, rêves intenses, étourdissements, douleurs musculaires, agitation et confusion (213).

En 2001, Calil (214), dans une nouvelle revue de la littérature (lecture en congrès sponsorisé par Lilly), met en évidence tous les avantages de la fluoxétine, en particulier par rapport au syndrome de sevrage, elle réaffirme toutes les conclusions déjà faites puisqu'elle s'appuie sur les études Coupland (139) et de Price (140) ; ce dernier, d'après une étude sur 430 notifications spontanées de syndrome de discontinuation, trouvant des taux de prévalence

pour 1000 prescriptions de l'ordre de 0.3 pour la paroxétine, 0.03 pour la fluvoxamine et la sertraline et 0.002 pour la fluoxétine.

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la fluoxétine

Réf	Indication	Sexe	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Début de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
205	Dépression Majeure	M	52	6 M	-	-	2 J	Diaphorèse, réaction extrapyramidale	Non	déphenhydramine 50 mg	45 min
206	-	M	-	-	-	-	-	Douleur thalamique	-	-	-
150	-	F	68	-	-	-	2 J	Agitation, désorientation, hallucinations visuelles, délire	-	fluoxétine	1 J
207	Dépression	F	-	1) 3 M 2) 2 M 3) 42 D	1-2) 40 mg 3) 20 mg	1) G	1) 3 J 2) 9 J 3) 5 J	1) Fatigue 2-3) Vertiges, étourdissements, mouvements convulsifs de l'oeil	Non	1) fluoxétine 2) méclizine + fluoxétine 20 mg 3) fluoxétine 5 mg	1) 2 J 2) 3 J
213	-	-	-	-	20 mg	-	-	Fatigue, irritabilité, rêves intenses Etourdissements	-	-	-
209	Anxiété généralisée Dysthymie Dépression Majeure Troubles obsessionnels	H	36	1) 15 M 2) 15 M	1) 20 mg 2) 40 mg	-	1-2) 2 J	Fatigue, irritabilité, rêves intenses, douleurs musculaires, agitation, confusion, étourdissements	Non	1-2) fluoxétine 40 mg	1) 26 J 2) 29 J
113	Dépression Majeure	M	34	11.5 M + 114 D	40 mg	-	7 J	Bouffées vertigineuses puis instabilité émotionnelle et irritabilité	Non	Non	8 S
	Dépression Majeure	M	52	9 S	20 mg	G	3.5 S	Vertiges, troubles de l'équilibre	alprazolam 0.125 mg	Non	4 S
	-	F	31	18 M	20-280 mg	-	12-18 H	Malaise général, anxiété, tremblements, sueurs, douleurs abdominales	Non	-	-

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday

Fluvoxamine

Quelques rapports de syndrome de sevrage après un traitement par fluvoxamine ont été publiés. La demi-vie d'une dose simple de fluvoxamine (11 heures) est semblable à celle de la paroxétine (10 heures) (141). Szabadi rapporte, en 1992, le premier cas de syndrome de sevrage. Il concerne une jeune femme traitée pour des TOC qui a présenté, alors qu'elle voulait arrêter le traitement en vue d'une grossesse, des symptômes d'agressivité et donc n'a pas arrêté le traitement, puis alors, après la naissance, la dose ayant été augmenté à 150 mg une phase d'hypomanie apparut lorsqu'elle tenta d'arrêter à nouveau le traitement (215). Mallya et al ont rapporté que 4 des 17 patients traités pour des TOC pendant 12 mois ont présenté vertiges, nausées, maux de tête, confusion, difficulté de mémorisation lors de la diminution de dose. De plus, il rapporte 2 cas semblables chez deux femmes atteintes de TOC dont le syndrome de sevrage a nécessité la reprise de la fluvoxamine (216). D'après Black et al (étude sponsorisée par Solvay), 12 des 14 patients (8 femmes, 6 hommes), qui ont arrêtés abruptement la prise quotidienne de 100-300 mg de fluvoxamine pendant 8 mois pour des troubles panique, ont présenté majoritairement vertiges, incoordination, maux de tête, nausées et irritabilité. Les symptômes se sont développés dans les 24 heures suivant l'arrêt et certains persistèrent pendant 14 jours. Les auteurs conclurent que les patients devaient être des sujets à risques car ils prirent de fortes doses pendant une longue période (149). Ayd rapporte des vertiges transitoires et modérés, des sueurs, des nausées, de l'insomnie, des tremblements, de la confusion chez des patients ayant arrêté la fluvoxamine (217). Benazzi rapporte le cas d'une patiente de 33 ans, ayant déjà présenté un syndrome de discontinuation à la paroxétine qui a régressé lors de l'introduction de la fluvoxamine et, qui a présenté à nouveau un syndrome de discontinuation, après un traitement de 6 mois et malgré une phase de diminution de dose, mais cette fois-ci, d'une façon plus sévère avec des effets supplémentaires : agressivité, irritabilité intense, alternance de fatigue ou d'agitation prononcée. Les symptômes régressèrent après quelques semaines (218). Mahendran rapporte 4 cas de syndrome de sevrage avec la fluvoxamine entraînant étourdissements, paresthésies, agitation et anxiété (213). Au Japon, Hirose et al rapportent le cas d'un syndrome de sevrage lié à un oubli de dose (12h) se traduisant par une incapacité à rester en place (219). Enfin, Tamam et Ozpoyraz rapportent un cas de syndrome de sevrage arrivant alors que le patient croyant être guéri arrêta le traitement par lui-même et présenta de nombreux effets dont une sensation de souffle coupé (220).

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la fluvoxamine

Réf	Indication	Sexe	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Délat de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
215	TOC	F	30	1) 12 M 2) -	1) 50 mg 2) 150 mg	1) Gsse 2) -	1) - 2) 1J	1) Agressivité 2) Hypomanie	-	1) fluvoxamine 2) -	-
		N= 4	25-59	12-15 M + D	100-300 mg	EC	-	Les 4 ont présenté des vertiges, 2 ont présenté nausées, céphalées, confusion, faiblesse, difficulté à mémoriser	Non	-	-
216	TOC	F	36	1) 11 S 2) 12 M + D	1) - 2) 100 mg	EC	1) 7 J 2) 2 J pendant D	1) Vertiges, maux de tête 2) Vertiges, troubles de mémorisation, faiblesse générale, confusion, parésie au niveau des extrémités Céphalées, vertiges, perte de l'appétit, nausées, anxiété et faiblesse	Non	1) fluvoxamine 100 mg 2) -	1) 0 J 2) 2 S
149	Troubles paniques	F	56	- + D	300 mg	EC	3 J	Vertiges, incoordination, maux de tête, nausées et irritabilité	Non	1) fluvoxamine	2 S
217	Troubles paniques	N= 12	25-44	8 M	100-300 mg	EC	1 J	Vertiges transitoires et modérés, des sueurs, des nausées, de l'insomnie, des tremblements, de la confusion	Non	Non	5-14 J
218	Dépression Majeure Anxiété Araques de panique	F	33	6 M + D	200 mg	AE	1) Durant D	Vertiges, parésie, nausées, céphalées, fatigue, perte d'appétit, hypersomnie puis après D humeur déprimée, anxiété, irritabilité, agressivité, insomnie et fatigue, agitation, idées suicidaires, perte de concentration, attaques de paniques	clonazépam 2 mg	fluvoxamine	7 J
	Dépression Anxiété	H	36	2 M + D	100 mg	DH	2 J	Etourderie, parésie, nervosité	Diazépam	-	2 J
213	TOC	H	41	12 M	200 mg	-	6 J	Nausées, étourdissements, parésie de la jambe gauche, hyperacousie	Non	fluvoxamine	3 J
	Dépression Majeure	F	36	8 M	200 mg 100 mg	G	5 J	Agitation, syndrome grippal, pleurs Insomnie, agitation	-	fluvoxamine	1 J
219	Dépression Majeure	H	37	6 S	150 mg	DH	12 H	Incapacité à rester en place	-	fluvoxamine	-
220	Dépression Majeure	H	54	4 M	200 mg	G	72 H	Agressivité, cauchemars, maux de tête, vertiges, nausées et vomissements, sensation de souffle coupé,	-	fluvoxamine 100 mg	2 J

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday, Gsse : Grossesse

Sertraline

Le premier syndrome de sevrage rapporté avec l'usage de la sertraline date de 1994 (221). Une femme de 47 ans a cessé soudainement de prendre la sertraline (posologie de 100 mg par jour). Deux jours après l'arrêt, elle présenta de la fatigue, des crampes abdominales, des insomnies, des rêves intenses, des symptômes d'allure grippale et une impossibilité d'assurer la mémoire à court terme. Les symptômes disparurent après la réintroduction quotidienne de 25 mg de sertraline. Lors d'une nouvelle tentative d'arrêt, la patiente présenta les mêmes symptômes. Leiter et al rapportent deux cas de syndrome de sevrage à la sertraline. Tout d'abord, une femme de 46 ans, traitée initialement par la trazodone, puis devant la récurrence de la dépression, par la sertraline après arrêt de la trazodone. Après 8 mois de traitement et malgré une phase de diminution de dose, elle a présenté fatigue, irritabilité, troubles de l'équilibre, retard à l'idéation, sentiment de détachement, céphalées puis après une semaine des démangeaisons sur tout le corps durant 2 semaines. Un homme de 36 ans, à cause de la survenue d'effets indésirables et d'une inefficacité du traitement, arrêta le traitement. Il présenta, un jour après l'arrêt du traitement, étourdissements, troubles de la démarche, anomalies auditives et vertiges puis syndrome grippal et perte de l'équilibre qui disparurent après 14 jours (222). Frost et al (148) ont décrit le cas d'une personne ayant présenté des sensations de chocs électriques avec parfois le sentiment d'être électrocuté, survenant un jour après l'arrêt de la sertraline. Les symptômes durèrent 13 semaines. Le patient prenait aussi de la trazodone pendant la durée de son traitement par la sertraline. Dans un autre rapport (186), des vertiges sévères, des troubles de la démarche, un malaise, des maux de tête et des myalgies sont survenus chez un patient traité par de la sertraline (50 mg par jour), 5 jours après l'arrêt du médicament. Les symptômes régressèrent en une semaine. Amsden et Georgian rapportent le cas d'une hypotension orthostatique et de vertiges rencontrés à plusieurs reprises à l'occasion de l'arrêt de la sertraline (223). Rosenstock rapporte le cas de 2 frères âgés de 24 et 28 ans, tous les deux traités par la sertraline pour un syndrome dépressif qui ont présenté pour l'un, vertiges, troubles de l'équilibre et de la marche qui durèrent 3-4 jours et l'autre, troubles de l'équilibre, chocs électriques, flush, paresthésies faciales et des extrémités qui durèrent 6 semaines (224). Benazzi rapporte le cas d'une patiente hypertendue et diabétique traitée pour dépression majeure et des troubles panique stabilisés sous sertraline 50 mg pendant 10 mois qui a présenté, lors de la phase de diminution de dose, anxiété, irritabilité, compulsions, hyperacousie, insomnie, nausées puis dépression, apathie, idées

suicidaires après l'arrêt de la sertraline. Tous ces symptômes régressèrent à la reprise de la sertraline (225). Carrazana et al rapportent le cas d'un syndrome de sevrage aggravé par l'utilisation de buspirone pour atténuer les effets du sevrage. En partant du principe que lors d'une administration au long cours d'IRS, il y a une plus grande concentration de sérotonine au niveau synaptique, qu'elle entraîne une désensibilisation ou down-regulation des autorécepteurs et des récepteurs postsynaptiques, lors de l'arrêt brutal d'un IRS, un manque synaptique en sérotonine face à des récepteurs insensibles à celle-ci et sous représentés, impliquerait l'apparition des symptômes du sevrage (141). L'usage de la buspirone, agoniste partiel sérotoninergique a dû certainement exacerber ces effets ; son action sur l'autorécepteur 5-HT_{1A} diminuant la transmission sérotoninergique (226). Benazzi rapporte le cas d'une patiente atteinte de troubles bipolaires de type 2, depuis 2 ans, traitée par la sertraline à la posologie quotidienne de 50 mg. Après une phase de diminution de dose, elle a arrêté et présenté un syndrome de discontinuation. Quelques jours après, elle a présenté un accès maniaque s'aggravant deux semaines plus tard et nécessitant un traitement par un neuroleptique de courte durée (227). Enfin, une étude randomisée de comparaison de la sertraline versus la venlafaxine LP (libération prolongée) dans la dépression majeure conclue que la sertraline présente une efficacité semblable à la venlafaxine LP mais que la venlafaxine LP présente plus d'effets indésirables et de symptômes de sevrage que la sertraline (228).

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la sertraline

Réf	Indication	Sexe	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Début de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
221	Dépression Majeure TOC	F	46	5 S + 28 D	100 mg	-	2 J	Fatigue, crampes et distension abdominales, insomnie, rêves intenses, syndrome pseudo grippal, douleurs musculaires, frissons, céphalées	clonazépam 0.5 mg	sertraline	-
222	Dépression Majeure	F	37	8 M + 14 D	100 mg	AE	1) 2 J 2) 1 S	1) Fatigue, irritabilité, troubles de la démarche, retard à l'idéation, sentiment de détachement, céphalées 2) Démangeaisons sur tout le corps	clonazépam 0.5 mg	-	1) 1 S 2) 2 S
148	Dépression Majeure	H	33	9 M + 11 D	100 mg	AE + I	1 J	Etourdissements, troubles de la démarche, anomalies auditives et vertiges puis syndrome grippal perte de l'équilibre	-	-	14 J
186	Dépression Majeure	H	22	5 M + 56 D	150 mg	AE	1 J	Chocs électriques dans le cou, la poitrine et les extrémités	trazodone 50 mg	-	13 S
223	Dépression	F	27	2 M	50 mg	I	5 J	Vertiges sévères, malaise, céphalées, douleurs musculaires	-	-	1 S
224	Dépression	-	-	-	-	-	-	Vertiges et hypotension orthostatique	-	-	-
224	Dépression	H	24	6 M + 7 D	50 mg	-	Durant D	Vertiges, troubles de l'équilibre et de la marche	Non	sertraline 25 mg	3-4 J
224	Dépression	H	28	13 S + 12 S	75 mg	AE	1 S	Troubles de l'équilibre, chocs électriques, paresthésies faciales et des extrémités, flush	Non	-	6 S
225	Dépression Majeure Trouble panique	F	57	10 M + 28 D	50 mg	-	Durant D	Anxiété, irritabilité, compulsions, hyperacousie, insomnie, nausées puis dépression, apathie, idées suicidaires	métoprolol 50 mg cizapril 5 mg chlorpropamide 125 mg metformine 400 mg	sertraline 25 mg	5 S
226	Dépression Anxiété	F	62	6 M	160 mg	DH	4 J	Nausées, anxiété, vertiges	buspirone	buspirone 15 mg + sertraline 100 mg	1 J
227	Troubles bipolaires II	F	32	24 M + 7 D	50 mg	G	J	Anxiété, irritabilité, agitation, insomnie et chocs électriques dans tout le corps puis manie	-	Neuroleptique	2 S

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday

Venlafaxine

Cette molécule présente des symptômes comparables à ceux de la paroxétine. Une femme de 32 ans arrêta soudainement sa prise quotidienne de 300 mg de venlafaxine après 8 mois de traitement. Après 36 heures, elle présenta des maux de tête, des nausées, une distension abdominale, une asthénie, des acouphènes et la sensation d'avoir les sinus congestionnés. Les symptômes disparurent après qu'une dose de 100 mg de venlafaxine fut administrée. Ces effets apparurent à nouveau lorsque deux nouveaux arrêts de la venlafaxine furent essayés (229). Dans un autre rapport, 4 des 9 patients ayant reçu de la venlafaxine (75-375 mg) pour le traitement des TOC pendant 12 semaines, eurent des symptômes de sevrage malgré une période de diminution de dose allant de 4 jours à 2 semaines. Syndrome d'allure grippale, myalgies, fatigue, maux de tête, nausées et vertiges furent les principaux effets rencontrés. Les symptômes disparurent après la réintroduction de la venlafaxine et la mise en place d'une phase de décroissance de dose plus longue chez trois patients. D'une façon étonnante, chez l'un des 4 patients, se présenta un syndrome de sevrage malgré l'initiation d'un traitement par la fluoxétine (144). Benazzi rapporte le cas d'un homme de 26 ans, suivi depuis 10 ans pour une cyclothymie et une phobie sociale, initialement traité par la fluoxétine (20 mg/j), la désipramine (50 mg/j) et le lithium (600 mg/j) pendant 8 semaines, puis mis sous venlafaxine 150 mg/j, qui a été arrêté brusquement 4 semaines après le début de la prise de cette dernière devant l'inefficacité du traitement. Le jour suivant, il présenta de nombreuses courtes séquences de bouffées vertigineuses, maux de tête, nausées, fatigue, insomnie et sueurs pendant 2 jours jusqu'à ce que le traitement soit réinstauré et diminué de façon décroissante (230). Louie et al rapportent 3 cas de syndrome de sevrage à la venlafaxine. Une femme de 46 ans a présenté des hallucinations auditives, distension abdominale, nausée, frissons, fatigue, miction augmentée, rêves bizarres, pendant la phase de diminution de dose, nécessitant une augmentation de dose. 10 semaines supplémentaires de traitement furent nécessaires à l'arrêt du médicament. Un homme de 37 ans a présenté à plusieurs reprises, lors de différentes tentatives d'arrêt, volontaires ou non, nausées, vertiges, sensation de choc électrique dans le cou et un autre homme de 37 ans a présenté nausées, diarrhée et vertiges, trois jours après l'arrêt du médicament. Dans les deux cas les traitements ont été repris (231).

Fava M et al ont mené une étude versus placebo chez 20 patients atteints de dépression majeure chronique et ont examiné le taux de survenue de syndrome de discontinuation, dans le cadre d'essai clinique d'une forme de venlafaxine à libération prolongée (LP). Dans les 3

jours suivants l'arrêt du traitement, 7 (78%) des neuf patients traités par la venlafaxine et 2 des 9 patients traités par placebo (22%) ont présenté ce syndrome de discontinuation. Les principaux effets étaient : vertiges ou étourdissements (N=4), sueurs (N=2), irritabilité (N=2), dysphorie (N=2) et insomnie (N=2) (232). Gaikas et Davis rapportent un syndrome de sevrage à la venlafaxine traité par la fluoxétine (145). Agelink et al rapportent deux cas de syndrome de sevrage chez des personnes âgées, l'un ayant nécessité une hospitalisation car la patiente avait présenté confusion, nausées, céphalées diffuses, agitation, sueurs, anxiété et hallucinations visuelles, tension artérielle fluctuante, augmentation de la fréquence cardiaque. Dans l'autre cas, une reprise de la venlafaxine s'est avérée nécessaire. Une phase de diminution de dose de 4 semaines permettra l'arrêt définitif du traitement (233).

Parker et Blennerhassett rapportent 2 cas de syndrome de sevrage. L'un a présenté de nombreux effets indésirables lorsqu'il a atteint la dose quotidienne de 300 mg, ainsi qu'un syndrome de sevrage sévère incluant des hallucinations lors de la phase de diminution de dose. La seconde a présenté un syndrome de discontinuation sévère lors de l'oubli d'une seule dose de venlafaxine alors qu'elle était en phase de diminution de dose et a dû continuer le traitement à la dose de 300 mg (234). Dallal et Chouinard rapportent, au cours d'une étude en ouvert de 8 semaines, évaluant l'efficacité de la venlafaxine dans le traitement de la dépression majeure associée des symptômes d'anxiété, que 6 des 8 patients ont présenté un syndrome de sevrage. Les symptômes débutaient 8 à 16 heures après l'arrêt du traitement, ils ont été sévères et associés à un rebond d'anxiété. Il n'y a pas eu de différence significative entre les doses prises par les patients avec l'intensité du syndrome (235). Johnson et al rapportent le cas d'un homme de 42 ans, inefficacement traité par la fluoxétine et l'imipramine, dont le traitement par la venlafaxine à la dose biquotidienne de 37.5 mg a été maintenu 6 mois devant les résultats positifs. 36 heures après l'arrêt du médicament, il a présenté un vertige positionnel entraînant une incapacité significative, avec des nausées et des étourdissements. Les symptômes régressèrent à la réintroduction de la venlafaxine. Une diminution de la dose quotidienne à 18.5 mg pendant 3 semaines s'est avérée insuffisante puisqu'il a de nouveau présenté des vertiges. Il arriva néanmoins à arrêter le traitement avec difficulté (236).

Pinzani et al rapportent six cas de syndromes de sevrage survenus avec la venlafaxine (237). Luchaus et Jacob rapporte le cas d'une patiente de 72 ans traitée pour une dépression chronique récurrente par venlafaxine 225 mg. Devant l'inefficacité de celle-ci la patiente prit de la maprotiline. Un jour après la prise de celle-ci, elle a présenté agitation, sueurs, nausée, vomissement, acouphènes et insomnie qui se ne régressèrent qu'à l'instauration de la

sertraline au bout de 9 jours (238). Haddad et al rapportent le cas d'une femme de 37 ans traitée, depuis 2 ans, par de la venlafaxine, 225 mg par jour, pour une dépression récurrente. Après une phase de diminution de dose de 8 semaines la patiente présenta, 48 h après la dernière prise, sensation de chaud et froid, sueurs, diarrhée, diminution de l'appétit, irritabilité, troubles de l'élocution, sifflements dans la tête, faiblesse générale et palinopsie nécessitant la reprise de la venlafaxine et ceci à deux reprises. Devant l'incapacité à arrêter le traitement, la patiente fut mise sous fluoxétine 20 mg et put ainsi arrêter au bout de quelques temps (198). Van noorden et al rapportent la survenue d'un syndrome de sevrage s'apparentant à une crise de délire chez un homme de 35 ans pendant la phase de diminution de dose d'un traitement quotidien par 300 mg de venlafaxine (239). Jhirwal et Chakrabarti rapportent le cas d'un syndrome de sevrage chez une patiente traitée pour une anxiété d'origine organique (hyperthyroïdie) à la dose quotidienne de 150 mg. Quand la patiente fut en euthyroïdie, la venlafaxine fut diminuée pendant 16 semaines. A l'arrêt du traitement, elle a présenté les symptômes caractéristiques du syndrome. Après 5 tentatives d'arrêt infructueuses, une phase de diminution de dose pendant 10 semaines s'est avérée nécessaire pour arriver à arrêter le traitement (240). Reeves et al rapportent le cas de sensations de chocs électriques survenus chez deux patients lors de l'arrêt du traitement. Dans les deux cas, les symptômes sont apparus pendant la phase de diminution de dose et ont persisté pendant 5 jours après l'arrêt complet du traitement (241).

Deux études comparatives ont été réalisées, l'une versus sertraline (voir le chapitre concerné (10)), une autre versus l'escitalopram (isomère du citalopram). Montgomery et al ont évalué, dans le cadre d'une étude en double insu, l'efficacité et surtout la tolérance de l'escitalopram (10 – 20 mg, n = 148) versus la venlafaxine LP (75-150 mg, n = 145) chez des patients atteints de dépression majeure. Les patients traités par la venlafaxine LP ont présenté plus de syndrome de discontinuation que les patients traités par l'escitalopram (242).

Baboolal, dans une revue rétrospective de patients traités par venlafaxine à Trinidad, rapporte 7 cas de syndrome de sevrage sur une période de 3 ans sur une population de 68 patients suivis dans l'hôpital psychiatrique (243). La population de Trinidad offrant une multiplicité pluriethnique, l'auteur s'est interrogé sur le rôle que pouvait jouer cette origine. A l'issue de cette étude, aucun critère d'ethnie ne semble rentrer en compte dans la survenue du syndrome de sevrage. Les antidépresseurs étant maintenant utilisés dans le traitement des troubles dysphoriques prémenstruels, Hsiao et Liu rapportent le cas d'une patiente traitée pour cette indication qui a présenté un syndrome de sevrage. A l'occasion d'un oubli de prise, la patiente traitée depuis 2 mois a présenté vertiges, ataxie, nausées, paresthésie, sensation de

chocs électriques, anxiété, peur, insomnie. Suite à ce syndrome qui a duré 4 jours, la patiente a décidé de ne plus reprendre ce médicament (244).

Nissen et al rapportent 2 cas de cataplexies transitoires au cours de l'arrêt de traitement par la venlafaxine. Dans le premier cas, une femme de 55 ans était traitée pour des troubles bipolaires par de la venlafaxine 150 mg par jour et de la trimipramine 100 mg par jour. L'ajout d'acide valproïque en vue de stabiliser l'humeur s'ensuivit d'une décroissance des doses de venlafaxine sur 15 jours avant l'arrêt. 7 jours après l'arrêt, la patiente a présenté des attaques de cataplexie, dans les 7 jours suivants cet arrêt, ces attaques furent associées à des nausées, tremblements, fatigue et sueurs accompagnés d'une somnolence diurne. Les tracés polysomnographiques ont été perturbés pendant trois mois. La patiente a été traitée par du bupropion et de l'acide valproïque. Le deuxième cas concerne un homme de 25 ans atteint de dysthymie et d'un syndrome dépressif modéré traité depuis 6 semaines par la venlafaxine. Ce dernier fut diminué sur une période de 8 jours devant l'inefficacité du traitement. En raison d'une somnolence diurne persistante, des tracés polysomnographiques ont été effectués. Le diagnostic de narcolepsie a été discuté. 9 semaines après l'arrêt du traitement les symptômes disparaissaient (245). Dans les deux cas le diagnostic différentiel de narcolepsie a été écarté. Beaucoup de questions restent en suspens quand à ces deux cas.

Enfin, Campagne rapporte trois cas de sensations de chocs électriques survenant à des doses faible, moyenne et fortes respectivement chez 3 femmes, régressant lors de la réinstauration du traitement (246).

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la venlafaxine

Ref	Indication	Sexe	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Début de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
229	Dépression Majeure	F	32	8 M	300 mg	G	36 H	Céphalées, nausée, distension abdominale, fatigue, acouphènes, congestion sinusale	Non	venlafaxine 100 mg	1-2 H
144	TOC	N=4	-	12 S dont 4-14 D	75-375 mg	EC	Durant D	Syndrome d'allure grippale, myalgies, fatigue, maux de tête, nausées et vertiges	Non	venlafaxine (3) fluoxétine (1)	-
230	Troubles dysthymiques Phobie sociale	H	26	4 S	150 mg	I	1 J	Bouffées vertigineuses, céphalées, nausée, fatigue, insomnie, survenue, aggravation de la dépression	Non	venlafaxine 75 mg	3 J
	Dépression Majeure Chronique	F	46	20 S + 11 D	112.5 mg	-	3 J	Hallucinations auditives, distension abdominale, nausée, frissons, fatigue, augmentation de la fréquence des mictions, rêves étranges	Non	venlafaxine 56.25 mg	-
231	Dépression Majeure	H	37	19 S	150 mg	-	1 J	Nausée, sensation de chocs électriques dans le cou, fréquence des rêves accrues, récurrence de la dépression	Non	venlafaxine	-
	TOC	H	37	4 S	75 mg	-	3 J	Nausée, diarrhée et vertiges	Non	venlafaxine 75 mg	6 J
	Dysthymie										
232	Dépression	N=9	-	8 S	150 mg	EC	3 J	Vertiges, étourdissements, sueurs, irritabilité, dysphorie et insomnie	Non	-	-
145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	fluoxétine	-
233	Dépression Majeure	F	70	26 J	225 mg	AE	20 H	Confusion, nausées, céphalées diffuses, agitation, sueurs, anxiété et hallucinations visuelles, tension artérielle fluctuante, augmentation de la fréquence cardiaque	lorazépam 2 mg	-	16 H
	Syndrome dépressif	H	73	42 J	225 mg	I	16 H	Nausée, distension abdominale, céphalées, hyperactivité, sueurs, hallucinations visuelles	triamterone 50 mg hydrochlorothiazide 25 mg métoprolol 50 mg	venlafaxine 75 mg	2-3 H
234	Trouble bipolaire	H	42	6 S + 14 D	300 mg	AE	Durant D	Céphalées, crampes, vertiges, paresthésies, sensation de froid, dépression, hallucinations auditives	Lithium 1000 mg	-	18 J
	Syndrome dépressif	F	24	2 M	300 mg + D	-	-	Céphalées et nausées	Non	venlafaxine 300 mg	2-3 H
235	Dépression Majeure	N=6	-	8 S + 11 D	75-225	EC	12 H	Anxiété, agitation, tremblements, vertiges, céphalées, nausée, tachycardie, acouphènes et akathisie	Non	-	> 4 J
	Anxiété									venlafaxine	3 H
	Dépression	F	29	21 J	150 mg	-	36 H	Nausées, fatigue, malaise général et incoordination psychomotrice	Non	venlafaxine	3 H
	Dépression Majeure	F	48	66 J	200 mg	-	24 H	Vertiges, acouphènes, nausées, fatigue, sensation ébrièruse et lipothymies	Non	Non	14 J
	Dépression Majeure	F	35	-	150 mg	-	24 H	Crises d'angoisse, tremblements, état spasmodique	Non	miansérine alprazolam	10 J
237	Dépression Majeure	H	30	35 J	150 mg	-	24-36 H	Vertiges, paresthésies, difficulté de concentration, asthénie d'apparition progressive	Non	venlafaxine 150 mg	3 H
	Dépression Majeure	H	25	77 J	300 mg	I	36 H	Crises d'angoisse, tremblements, idées suicidaires et incoordination psychomotrice	buprénorphine clonazépam almémazine	venlafaxine 100 mg	H
	Dépression Majeure	H	28	120 J	200 mg	-	2 J	Céphalées, asthénie, difficultés de concentration, sensation d'être ailleurs, troubles visuels	hydroxyzine	venlafaxine	1 H
238	Dépression Majeure	F	72	-	225 mg	I	1 J	Agitation, sueurs, nausée, vomissement, acouphènes, insomnie	Non	1) maprotline 75 mg 2) sertraline 50 mg	1) 9 J 2) 1 J
198	Dysthymie Dépression récurrente	F	37	24 M + 56 D	225 mg	-	1,2,3) 48 H	1) Sensation de chaud et froid, sueurs, diarrhée, diminution de l'appétit, irritabilité, troubles de l'élocution, sifflements dans la tête, faiblesse générale et palpitations 2 et 3) irritabilité, nausée et palinopsie	Non	1 et 2) venlafaxine 75 mg 3) fluoxétine 20 mg	1 et 2) 1 J 3) -

239	Dépression Anxiété	R	35	-	300 mg	-	Durant D	Delire	-	venlafaxine	-
240	Anxiété d'origine organique	F	35	16 S + 20 D	150 mg	G	Durant D	Céphalées diffuses, vertiges, sensation de chute, augmentation de la fréquence urinaire, détresse abdominale et nausées	carbizazole	venlafaxine 37,5 mg	2-3 H
241	Dépression Majeure	N=2	-	-	-	-	Durant D	Sensation de chocs électriques	-	-	5 J
	Dépression Majeure	F	36	63 S	75 mg	DH	36 H	Vertiges, nausées, céphalées, fatigue, tremblements, vomissements, sensations de choc électrique dans tout le corps, diarrhée, rêves étranges, troubles de la marche	Non	oméprazole diphényldramine (3 J) venlafaxine 75 mg	6 H
	Dépression Majeure	F	44	13 S	37,5 mg	DH	40 H	Vertiges, nausées, céphalées, fatigue, insomnie	Non	venlafaxine 37,5 mg	5 J
	Dépendance alcoolique	F	37	25 S	75 mg	DH	25 H	Vertiges, nausée, troubles de l'humeur, sueurs	Non	venlafaxine 75 mg	3 J
243	Dépression Majeure	F	56	114 S	75 mg	DH	48 H	Vertiges, céphalées, sensation de chocs électriques	Non	Non	7 J
	Dépression Majeure	F	38	40 S	75 mg	-	29 H	Vertiges, nausées, céphalées, étourdissements, troubles psychiques	Non	Non	5 J
	Dépression Majeure	H	55	40 S + D	75 mg	DH	36 H	Vertiges, sueurs, tremblements	Non	venlafaxine 75 mg	2 J
	Dépression Majeure	F	21	14 S	37,5 mg	DH	31 H	Vertiges, nausées, maux de tête, parasthésies, peur, sentiment de dépersonnalisation	Non	venlafaxine 37,5 mg alprazolam 0,5 mg	2 J
244	Troubles dysphoriques préménstruels	F	25	2 M	37,5 mg	DH	14 H	Vertiges, ataxie, nausées, parasthésie, sensation de chocs électriques, anxiété, peur, insomnie	Non	Non	4 J
	Troubles bipolaires	F	55	6 S + 14 D	150 mg	-	7 J	Attaques de cataplexie, atonie musculaire, fatigue, sommolence diurne, nausée, sueurs, tremblements	buspirone 100 mg acide valproïque	Non	14 J
245	Dystymie	H	25	6 S + 8 D	375 mg	I	-	Sommolence diurne et insomnie	Non	Non	9 S
	Dépression modérée	F	35	4 M	150 mg	DH	12 H	Changement d'humeur, vertiges, nausées, sensation de chocs électriques, vomissements, dépression	Non	venlafaxine 75 mg	4 J
246	Dépression Modérée	F	43	12 M	225 mg	G	1 J	Céphalées, vertiges, instabilité dans la marche, sensation de chocs électriques, anxiété intense	Non	venlafaxine 225 mg	-
	Dépression	F	54	3 S + 14 D	37,5 mg	AE	Durant D	Vertiges, sensation de chocs électriques entraînant une désorientation	Non	-	S

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday

Citalopram et Escitalopram

Le citalopram, le plus récent de la famille, ne dispose que de peu de publications à son sujet. Cette molécule dispose d'une A.M.M. depuis le 26/12/1994, son isomère l'escitalopram depuis le 21/08/2002. Nous traiterons ces deux molécules dans ce chapitre.

Citalopram

Adson et Kotlyar rapportent un cas d'éjaculation prématurée dans les cinq jours suivant l'arrêt d'un traitement par citalopram chez un homme de 43 ans. Les symptômes continuèrent pendant les 3-4 semaines suivant l'arrêt et ce jusqu'à la reprise du traitement. Plusieurs essais furent effectués pour arrêter le traitement mais les symptômes réapparurent à chaque fois. D'après l'auteur, ce symptôme peut faire partie du syndrome de discontinuation, il est très certainement sous-notifié en raison de la difficulté de déclaration de ce type d'effets (247).

Escitalopram

D'après Montgomery et al, les patients traités par la venlafaxine LP ont présenté plus de syndrome de discontinuation que les patients traités par l'escitalopram (242).

Feth et al rapportent le cas d'une patiente, initialement traitée par le citalopram (20 mg/j) puis par l'escitalopram (10 mg/j), diminué puis arrêté, qui a présenté des sensations de chocs électriques et des flashes visuels, suivis d'une désorientation spatiale, une semaine après l'arrêt du traitement. Les effets durèrent pendant 2 semaines, la dépression réapparut nécessitant la reprise du traitement. Une semaine après un arrêt spontané, la patiente a représenté ces effets et n'a plus voulu reprendre de médicaments de peur de devenir dépendant aux antidépresseurs (248).

Duloxétine

La duloxétine est une nouvelle molécule possédant le même mécanisme d'action que la venlafaxine. La duloxétine possède une A.M.M. (Cymbalta® et Yentreve®) en France depuis le 17/12/2004 mais n'est pas encore commercialisée à l'heure de la rédaction de cette thèse.

Perahia et al ont, dans un article, compilé les informations concernant les symptômes de ce syndrome discontinuation à partir de 9 études évaluant l'efficacité et la sécurité de la duloxétine. 6 études ont évalué le traitement sur une courte période (8 semaines), les trois autres sur 8 + 26 semaines (2) et la dernière sur une période de 52 semaines. Les résultats sont les suivants :

Nombre d'effets indésirables liés à la discontinuation de la duloxétine (incidence supérieure à 2 %)				
<i>Etudes courtes</i>			<i>Etudes longues</i>	
Effet indésirable	Placebo (N = 380, n (%))	Duloxétine (N = 490, n (%))	Effet indésirable	Duloxétine (N = 553, n (%))
Patients présentant plus d'un effet indésirable	87 (22.9)	217 (44.3)	Patients présentant plus d'un effet indésirable	281 (50.8)
Vertige	3 (0.8)	61 (12.4)	Vertige	106 (19.2)
Nausée	1 (0.3)	29 (5.9)	Anxiété	55 (5.9)
Céphalée	3 (0.8)	26 (5.3)	Nausée	54 (9.8)
Paresthésie	1 (0.3)	14 (2.9)	Céphalée	40 (7.2)
Diarrhée	3 (0.8)	11 (2.2)	Insomnie	37 (6.7)
Vomissement	2 (0.5)	12 (2.4)	Irritabilité	33 (6.0)
Irritabilité	1 (0.3)	12 (2.4)	Vomissement	24 (4.3)
Insomnie	2 (0.3)	10 (2.0)	Cauchemar	16 (2.9)
Cauchemar	0 (0.0)	10 (2.0)	Paresthésie	16 (2.9)
			Acouphènes	16 (2.9)
			Pleurs	15 (2.7)
			Humeur dépressive	15 (2.7)
			Dépression	15 (2.7)
			Anorexie	14 (2.5)
			Diarrhée	14 (2.5)
			Myalgie	13 (2.4)
			Tremblements	12 (2.2)
			Nervosité	11 (2.0)

Tableau 6-6 Nombre d'effets indésirables liés à la discontinuation de la duloxétine (incidence supérieure à 2 %) (249)

La plupart des patients ont considéré les symptômes comme étant moyen ou modérés. Une plus grande proportion de patients rapportant des symptômes du syndrome a été notifiée chez ceux qui prenaient une dose moyenne quotidienne de 120 mg comparée à ceux prenant des doses plus faibles. Une durée plus longue de traitement n'est pas apparue comme étant associée à une plus grande incidence ou sévérité d'effets. Ainsi les syndromes de discontinuation à la duloxétine ne semblent pas être différent de ceux des autres molécules apparentées à cette classe thérapeutique (249).

Nefazodone

Cette molécule n'est pas commercialisée en France mais elle a été commercialisée dans quelques pays avant son retrait en 2003 pour des cytolyses hépatiques. Même si son mécanisme d'action n'est pas élucidé, elle présente des syndromes de sevrage qui ont été évalués dans la littérature et qu'il est bon de citer dans cette revue. La nefazodone est un antidépresseur antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et inhibiteur limité de la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Le mécanisme d'action serait une nette augmentation de la neurotransmission sérotoninergique (5HT_{1A}) (250). Ci-après, un récapitulatif des différents cas de syndrome de discontinuation (250-254) trouvés dans la littérature. Les symptômes de ce syndrome sont quasi identiques à ceux rencontrés avec les IRS.

Ainsi, toutes les recommandations quant à la conduite à tenir en vue d'arrêter le traitement sont aussi valables dans la mesure où la nefazodone possède une faible demi-vie (2-4h) ainsi que trois métabolites actifs (*a*-hydroxyl-nefazodone, desethyl-hydroxynefazodone et *m*-chlorophenylpiperazine) qui augmente sa demi-vie à 18 h, favorisant ainsi un risque plus grand de survenue rapide et sévère de syndrome de discontinuation (251). Un autre facteur jouerait sur les symptômes du syndrome de discontinuation : la down regulation des sites de liaison des récepteurs 5-HT₂ après l'utilisation au long cours de la nefazodone. L'arrêt de la prise de nefazodone entraînerait une augmentation de la recapture de sérotonine aggravant de ce fait la carence synaptique en sérotonine (251).

Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la nefazodone

Réf	Indication	Sexe	Âge (ans)	Durée de traitement	Doses prescrites	Raison de l'arrêt	Délat de survenue	Signes cliniques	Médicaments Associés	Traitement	Durée du syndrome
252	Troubles dysthymiques Phobie sociale	M	27	1 M	250 mg	-	1 J	Vertiges, nausées, vomissements, anxiété, insomnie, sueurs, hyperactivité	alprazolam 225 mg alprazolam 0,5 mg	Non	3 J
251	Dépression Majeure	F	41	1 M + D	50 mg	-	2 J	Vertiges, nausées, vomissements, céphalées, anxiété, tremblements, fatigue, insomnie, sueurs, cauchemars, douleur générale, contractures	Non	oxazépan 7,5 mg	10 J
253	Dépression Anxiété	F	22	1 M	400 mg	-	2 J	Vertiges, nausées, vomissements, céphalées, anxiété, sensation de chocs électriques, fatigue, insomnie, sueurs, instabilité émotionnelle, humeur dépressive, rêves intenses, myalgie, désorientation	Non	néfazodone	4 J
250	Volontaire sain	M	28	9 J	400 mg	1) G	1,5 J	Vertiges, nausées, vomissements, sensation de chocs électriques	Non	Non	3 J
254	Dépression Majeure	F	33-	2 M	400 mg	-	2 J	Nausée, vomissements, céphalées, anxiété, fatigue, insomnie, asthénie, rêves intenses, douleurs musculaires	Non	Non	5 J

M : Mois, S : Semaine, J : Jour, D : Jour de diminution de dose, EC : Essai clinique terminé, AE : Effets indésirables, I : Inefficacité du traitement, G : guérison, DH : Drug Holiday

Autres molécules

Mirtazapine

Benazzi est le premier à rapporter un cas de syndrome de sevrage avec la mirtazapine. Ce sevrage est survenu chez un homme de 28 ans, traité pour une dépression majeure par clomipramine (150 mg/j), nortriptyline (100 mg/j) et alprazolam (0.25 mg/j) pendant deux mois lorsque la mirtazapine a été ajoutée (60 mg/j) durant un mois. Devant l'absence d'amélioration, le patient a arrêté brusquement et de ce fait a présenté les symptômes caractéristiques du syndrome de sevrage (nausée, anxiété, insomnie et paresthésie). Le traitement a du être repris pour que ces effets cessent (255). Berigan (256) rapporte le cas d'une patiente atteinte de dépression majeure traitée par mirtazapine (60 mg/j) plus clonazépam (0.5 mg) qui lors d'un oubli de prise de 48 heures a présenté anxiété, hyperactivité, irritabilité, nausée, vomissements et insomnie. Les symptômes régressèrent à la reprise du traitement. Klesmer et al rapportent un cas survenu chez un patient de 51 ans, hospitalisé pour une appendicectomie, qui a présenté dans les quatre jours suivants l'intervention des attaques de paniques avec palpitations, sueurs, flush et dyspnée. Il prenait depuis plusieurs années de la mirtazapine (15 mg/j) dont la réintroduction a fait cesser les symptômes rapidement (257).

Miansérine

Un cas de convulsions (état de mal épileptique) associé à une insomnie et une hyperactivité, survenues 10 jours après l'arrêt brutal d'un traitement de 2 ans à la posologie de 60 mg, chez une femme de 25 ans sans aucun antécédent épileptiforme ni accident traumatique, qui se résorba à la reprise de la miansérine est rapporté par De Leo (258). Kuniyoshi et al rapportent le cas d'une femme de 41 ans, traitée pour un sixième épisode de dépression par la miansérine à la posologie de 30 mg par jour, qui a présenté une attaque de panique sévère, dont le traitement s'est révélé par benzodiazépines s'est révélé être inefficace, seule la réintroduction de la miansérine a été efficace (259). Une étude menée par Otani et al a évalué la survenue de syndrome de sevrage chez 22 patients en dépression (15 femmes et 7 hommes). La dose était comprise entre 10 et 60 mg et la durée du traitement entre 4 et 134 semaines. Les effets indésirables ont été évalués avec l'échelle UKU pendant deux semaines après l'arrêt de la miansérine. Celle-ci a été arrêtée de façon abrupte chez 14 patients et en

diminution de dose sur un mois chez 7 patients. Seul un patient a présenté des céphalées, mais chez un patient ayant des antécédents de céphalées (260).

EVALUATION DE L'INCIDENCE/PREVALENCE

Dans la plupart des rapports, l'incidence des syndromes de sevrage pour la paroxétine est généralement supérieure aux autres IRS et apparentés à cause de son affinité pour les récepteurs muscariniques et sa faible demi-vie. Les premières études rétrospectives confortent cette opinion. En 1997, l'OMS, après étude de 49335 rapports, depuis la mise en vente du médicament jusqu'en 1995 inclus, obtient les résultats suivants sur un total de 16 pays : 947 (sur un total de 10020) cas de sevrage pour la paroxétine, 271 (33731) cas pour la fluoxétine et 170 (5638) pour la sertraline (261).

Problèmes par rapport à l'établissement du taux d'incidence

La plupart des taux sont calculés à partir d'études rétrospectives, dont le biais le plus important est la connaissance par le médecin et le patient de l'arrêt du traitement (262). L'alternative serait d'évaluer le taux d'effets indésirables après l'arrêt de l'antidépresseur au cours d'une étude en double insu versus placebo. Dans ce chapitre, nous allons faire l'état des lieux en matière d'étude prospective afin d'avoir une idée précise de l'incidence de ce syndrome. Afin d'éviter les questions ouvertes multipliant les biais une échelle de mesure a été mise au point : la Discontinuation-Emergent signs and symptoms scale (DESS) (136). Celle-ci permet l'évaluation systématique des effets indésirables. Elle est constituée de 43 items, voir ci-après :

Since the last visit, have you experienced any changes in the following symptoms? (Please check only one response for each symptom)

Symptom	(1) New Symptom	(2) Old Symptom, but Worse	(3) Old Symptom, but Improved	(4) Old Symptom, but Unchanged	(5) Symptom Not Present
1. Nervousness or anxiety					
2. Elevated mood, feeling high					
3. Irritability					
4. Sudden worsening of mood					
5. Sudden outbursts of anger ("anger attacks")					
6. Sudden panic or anxiety attacks					
7. Bouts of crying or tearfulness					
8. Agitation					
9. Feeling unreal or detached					
10. Confusion or trouble concentrating					
11. Forgetfulness or problems with memory					
12. Mood swings					
13. Trouble sleeping, insomnia					
14. Increased dreaming or nightmares					
15. Sweating more than usual					
16. Shaking, trembling					
17. Muscle tension or stiffness					
18. Muscle aches or pains					
19. Restless feeling in legs					
20. Muscle cramps, spasms, or twitching					
21. Fatigue, tiredness					
22. Unsteady gait or incoordination					
23. Blurred vision					
24. Sore eyes					
25. Uncontrollable mouth/tongue movements					
26. Problems with speech or speaking clearly					
27. Headache					
28. Increased saliva in mouth					
29. Dizziness, lightheadedness, or sensation of spinning (vertigo)					
30. Nose running					
31. Shortness of breath, gasping for air					
32. Chills					
33. Fever					
34. Vomiting					
35. Nausea					
36. Diarrhea					
37. Stomach cramps					
38. Stomach bloating					
39. Unusual visual sensations (light, colors, geometric shapes, etc.)					
40. Burning, numbness, tingling sensations					
41. Unusual sensitivity to sound					
42. Ringing or noises in the ears					
43. Unusual tastes or smells					

Copyright © Massachusetts General Hospital

Tableau 6-7 Echelle DESS (136)

Etudes prospectives basées sur la notification spontanée

La première étude évaluant les réactions de discontinuation entre un antidépresseur et un placebo a été réalisée par Oehrberg et al (187). Cette étude sur 120 patients, traités pendant 12 semaines pour des troubles paniques par de la paroxétine (20-60 mg/j) soit un placebo, suivi par 2 semaines de placebo pour les deux groupes. Pendant les deux semaines de placebo, équivalent à la discontinuation du traitement, 19 (34.5%) des 55 patients traités par la paroxétine ont rapportés des effets indésirables, comparés à 7 des 52 patients (13.5%) traités par le placebo (187).

Dans une étude sur 20 patients, menée par Fava et al (232), contrôlée par placebo, sur de la venlafaxine à libération prolongée (LP), l'arrêt après 8 semaines de traitement, dans les trois jours suivants l'arrêt du traitement, 7 des 9 patients traités (78%) par la venlafaxine LP et 2 des 9 des patients traités (22%) par placebo ont présenté des effets indésirables.

Zajacka et al ont évalué des patients assignés après 12 à 14 semaines de traitement en ouvert, à la prise de placebo (N=96) ou à la poursuite de la fluoxétine (N=299). Les patients furent évalués aux semaines 1, 2, 4 et 6 après la randomisation. Le taux de survenue d'un ou plus d'effets indésirables était identique pour les deux groupes (placebo 27%, fluoxétine 32%) (210).

Gelenberg et al ont rapporté le nombre d'effets indésirables chez 165 patients traités par nefazodone (maximum 600 mg par jour) pour une dépression majeure, associée ou non à un trouble dysthymique, ou une dépression majeure avec un rétablissement partiel, randomisés dans une étude en double insu de 52 semaines versus placebo. Malgré un arrêt abrupt, lors du passage de la nefazodone au placebo, aucun signe de syndrome de sevrage n'a été rapporté (263).

Ces études sous-estiment les réactions de discontinuation car elles n'utilisent pas de moyen d'enregistrement systématique.

Etudes prospectives basées sur l'enquête systématique

Rosenbaum et al (136) ont été les premiers à examiner les réactions de discontinuation d'une façon prospective avec une enquête systématique (comprenant la mise au point de la DESS). Cette étude sur 242 patients en double aveugle contrôlée versus placebo, menée en parallèle, compare les effets d'une interruption de traitement avec un IRS. Les patients présentaient une dépression stabilisée pendant 4 à 24 mois par un traitement par la fluoxétine

(20, 40 ou 60 mg par jour), sertraline (50, 100 ou 150 mg par jour) ou paroxétine (20, 40 ou 60 mg par jour). Les échantillons pour les 3 groupes étaient comparables sauf pour celui de la fluoxétine contenant moins de femmes que les deux autres. Durant cette étude de 4 semaines, deux périodes d'interruption de traitement, en double aveugle, étaient planifiées, soit en semaine 2 ou en semaine 3 et 191 patients reçurent une substitution par un placebo pendant 5 à 8 jours. Le traitement était redonné au terme de ces jours pendant 1 à 2 semaines. Apparition d'effets indésirables types avec la fluoxétine (14 %), avec la sertraline (60%) et la paroxétine (66%) et un risque de rechute de 27 % pour les patients traités par la paroxétine et de 17 % pour les patients traités par la sertraline. Cette étude possède trois limites. Tout d'abord, il n'y a pas de randomisation pour la molécule elle-même bien qu'il y ait eu une randomisation pour le placebo. De plus, la durée du traitement antidépresseur était très variable, enfin, les patients et les cliniciens savaient quel antidépresseur allait être potentiellement arrêté, donc que les réactions de discontinuation seraient plus fréquentes avec la paroxétine et la sertraline. En tout cas, l'étude confirme la sous-estimation des réactions de discontinuation par notification spontanée comparée à l'utilisation de la DESS (136).

Mourad et al ont réalisée une étude utilisant une traduction de la SESSB (Scale for Evaluation of Benzodiazepines Withdrawal Symptoms). L'étude ne porte que sur 16 patients soumis à un sevrage brutal en antidépresseurs en conditions naturelles de traitement. Le traitement n'a pas été interrompu pour les besoins de l'étude, l'arrêt était décidé par le psychiatre traitant dans l'intérêt du patient. Les sujets étaient évalués à deux reprises, avant l'arrêt de l'antidépresseur et 72 heures après l'arrêt. Pour résultats, le traitement a été interrompu en raison de son inefficacité (14 cas) ou de l'apparition d'effets indésirables (2 cas). L'antidépresseur appartenait à la classe des antidépresseurs tricycliques (7 cas), des IRS (6 cas), des IMAO (2 cas), trazodone (1 cas). L'incidence des symptômes apparaissant lors de l'arrêt des antidépresseurs est particulièrement élevée dans l'étude : 87.5 %. Les symptômes les plus importants furent aggravation de l'anxiété (31 %), de l'irritabilité (25 %) et des troubles du sommeil (19 %) (264).

Dans une étude de Fava et al (présentée en congrès non publiée), l'absence de randomisation du traitement antidépresseur est, cette fois-ci, faite. Dans une étude sur 284 patients atteints de dépression majeure, ceux-ci ont été répartis en double insu en traitement par fluoxétine (N=67), paroxétine (N=71) ou sertraline (N=75). Les patients qui ont répondu pendant une période de 4 à 10 semaines de traitement ont continué pendant une phase de cinq mois, avec des interruptions de leur traitement en double aveugle pendant 4 à 6 jours. Les

effets de la discontinuation ont été évalués par la DESS. Les résultats en terme d'incidence sont les suivants :

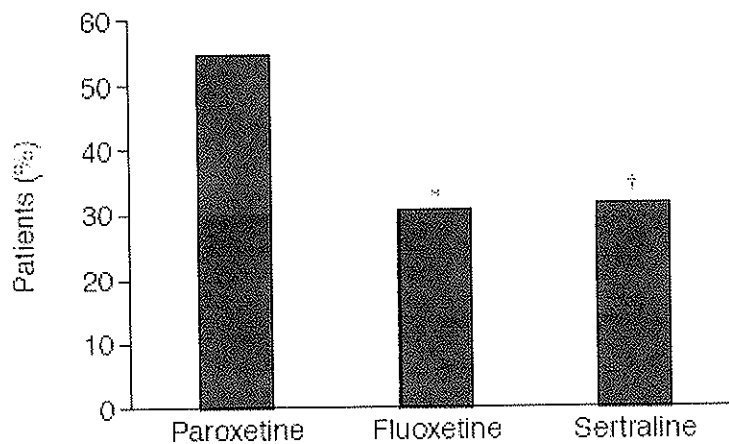


Figure 6-2 Résultats de l'étude de Fava et al (262)

55% des patients traités par la paroxétine ont rapportés au moins un effet. Ce chiffre est 30.4% pour les patients traités par la fluoxétine, 31.8% pour les patients traités par la sertraline (262).

Michelson et al (dans une étude sponsorisée par Lilly), reprennent les mêmes tenants et aboutissants que l'étude menée par Rosenbaum à savoir : patients traités depuis au moins 4 mois et depuis moins de 3 ans par la paroxétine (20-60 mg/j), sertraline (50-150 mg/j) et la fluoxétine (20-60 mg/j), en phase de stabilisation de la dépression. La différence réside dans le fait que les patients ont expérimenté 2 périodes de 5 jours séparées par au moins 2 semaines et pas plus de 4 semaines, de prise de placebo versus la molécule utilisée pour le traitement dans des conditions de double insu, le traitement initial étant repris à la fin des périodes de 5 jours. L'évaluation systématique a été réalisée à partir d'une échelle inspirée de la DESS mais constituée uniquement de 17 items. L'incidence générale des effets indésirables n'a pas été évaluée dans cette étude. Elle montre que la substitution par le placebo s'est soldée par une augmentation significative des effets indésirables pour la paroxétine (nombre de patients évalués = 36), alors que pour la fluoxétine (nombre de patients évalués = 37) et la sertraline (nombre de patients évalués = 34) aucune différence statistique n'a été significative (265).

Markowitz et al en réalisant une étude contrôlée versus placebo, en double insu, dans le but d'évaluer le taux de rechute dépressive après l'arrêt du citalopram, ont analysé la survenue de réactions de discontinuation suivant la prise de placebo (N=72) ou de citalopram (N=150), après un traitement par le citalopram de 8 semaines, pendant une période de 2 semaines en utilisant l'échelle Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU). Aucune différence

statistique n'a été relevé entre les 2 groupes Le temps d'exposition au citalopram, relativement court, et l'échelle de mesure UKU, adaptée pour l'évaluation des effets indésirables des médicaments psychotropes, expliquent cette absence de différence (266).

Hindmarch et al (étude sponsorisée par Lilly) ont examiné les effets de la discontinuation sur les fonctions cognitives et psychomotrices de patients traités avec 4 IRS. Cette étude était multicentrique en ouvert (fluoxétine, sertraline, paroxétine et citalopram étaient utilisés par les patients depuis plus de 3 mois) sur 15 jours en groupes parallèles qui incluaient 5 jours de prise de placebo en double insu à partir de la deuxième période de 5 jours. Les tests utilisés pour évaluer les fonctions cognitives et psychomotrices étaient pour la plupart mis au point par Hindmarch ont été réalisés au cours de plusieurs visites. Au total 87 patients ont été évalués en 4 groupes parallèles et homogènes. Les résultats de cette étude montrent que les patients traités par paroxétine ont eu plus de défaillances cognitives, un sommeil plus perturbé et une augmentation des symptômes dépressifs. L'incidence mesurée selon l'échelle DESS donne les résultats d'incidence suivants : 70 % pour le citalopram, 77.3 % pour la fluoxétine, 100 % pour la paroxétine et 59.1 % pour la sertraline. Il conclut que cette échelle et son utilisation, telle qu'elle est définie par Rosenbaum, surestiment la survenue de réactions de discontinuation. De plus, ces résultats lui font suggérer « qu'il y a un syndrome de discontinuation clairement associé à la paroxétine quand le traitement est arrêté abruptement pendant une courte durée, les autres IRS ne montrant pas ou peu d'effets, qu'ainsi les réactions de discontinuation dans ces circonstances, ne sont pas nécessairement un effet de classe des IRS » (267).

Une étude menée par les laboratoires Lilly ayant pour but d'examiner les effets de brèves interruptions de traitement pendant une période de 3-5 jours démontrent, en utilisant la même méthodologie que ci-dessus, sauf que, la période en double insu est suivie d'une période en double insu en crossover (les patients ayant eu le placebo reprennent la molécule et les autres ayant la molécule initiale se retrouvent avec le placebo), celle-ci, d'après les auteurs, permettant de réduire le possibilité aux investigateurs et aux patients d'anticiper les symptômes liés à l'interruption du traitement. Il est juste de souligner que, connaissant depuis longtemps que le taux de survenue d'effets indésirables est fonction de la demi-vie de la molécule, la fluoxétine n'entraînant que peu d'effets à court terme, le biais de cette étude est qu'elle est en défaveur de la paroxétine, curieusement... Ainsi, sur les 141 patients évalués, les patients traités par la fluoxétine ont présenté moins d'effets indésirables que les patients traités par la paroxétine L'incidence calculée est de 28.8% pour la paroxétine et de 11.8% pour la fluoxétine (268).

Bogetto et al ont mené une étude en ouvert chez des patients suivis en consultation. Celle-ci a inclus 97 patients (40 hommes et 57 femmes) d'âge compris entre 18 et 75 ans. 52 patients ont reçu de la paroxétine et 45 patients ont reçu de la fluoxétine à des doses standard (entre 20 et 40 mg). 4 semaines après l'arrêt, les patients ont été évalués avec l'échelle DESS. Un syndrome de sevrage a été identifié chez 26 patients (26.8%) de l'échantillon après arrêt du médicament répartis en 22 patients pour le groupe paroxétine (42.3 %) et 4 patients pour le groupe fluoxétine (8.9%). Le délai de survenue moyen était de 2 jours, les effets durant de 1 à 10 jours ; les patients ont présenté de 3 à 4 symptômes en moyenne (269).

Kaufman rapporte dans une étude examinant en IRM les effets de la discontinuation que 4 des 13 patients traités (31%) par la paroxétine et 2 des 13 patients traités (15 %) par la fluoxétine ont présenté ce syndrome (270).

Montgomery et al (étude sponsorisée par Lundbeck) ont comparé les effets d'un traitement par venlafaxine XR versus escitalopram, en double insu, pendant 8 semaines. L'étude était complétée par une semaine de fenêtre thérapeutique durant laquelle les effets indésirables furent mesurés grâce à l'échelle DESS. 125 patients traités par escitalopram (10-20 mg) et 124 traités par venlafaxine XR (75 -150 mg) ont complété l'étude. A la fin de la semaine de fenêtre thérapeutique, un total de 23 symptômes a été rapporté avec une incidence de supérieure à 10 % dans les deux groupes de traitement. Cependant le nombre de symptômes était plus important pour le groupe venlafaxine (5 en moyenne) que pour le groupe escitalopram (2.4 en moyenne) (242).

Dans une autre étude (sponsorisée cette fois-ci par Servier), Montgomery et al ont réalisé une étude de 12 semaines de traitement par agomélatine, 25 mg par jour (agoniste de la mélatonine et antagoniste spécifique des récepteurs 5 HT_{2C}, d'une demi-vie inférieure à 2 heures) ou par paroxétine, 20 mg par jour, dans des conditions de double insu. Les patients qui ont atteint la rémission soutenue (MADRS < 12) aux semaines 8, 10 et 12 ont été randomisés à nouveau dans des conditions de double insu pour recevoir le traitement habituel ou bien le placebo pendant une période de 2 semaines. Les symptômes ont été recueillis grâce à l'échelle DESS. Un total de 192 patients (88 sous agomélatine et 104 sous paroxétine) ont atteint une rémission soutenue. 27 patients ont réalisé le switch agomélatine vers placebo, les 61 autres ont continué agomélatine ; 43 patients ont réalisé le switch paroxétine placebo et les 61 autres ont continué la paroxétine. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes placebo et agomélatine, alors qu'une différence significative a été trouvée entre le groupe paroxétine et son groupe placebo. Pas d'information sur l'incidence (271).

Tableau récapitulatif de la problématique de l'incidence

Auteurs	Molécules	Incidence
<i>Etudes prospectives basées sur la notification spontanée</i>		
Oehrberg et al (187)	Paroxétine	34.5 %
Fava et al (232)	Venlafaxine	78 %
Zajecka et al (210)	Fluoxétine	32 % <small>(mais pas de différence significative avec le placebo)</small>
Gelenberg et al (263)	Nefazodone	0 %
<i>Etudes prospectives basées sur l'enquête systématique</i>		
Rosenbaum et al (136)	Fluoxétine	14 %
	Sertraline	60 %
	Paroxétine	66 %
Mourad et al (264)	Antidépresseurs	87.5 %
Fava et al (262)	Fluoxétine	30.4 %
	Sertraline	31.8 %
	Paroxétine	55 %
Michelson et al (265)	Fluoxétine	L'incidence générale non évaluée. Elle montre que la substitution par le placebo s'est soldée par une augmentation significative des effets indésirables pour la paroxétine, alors que pour la fluoxétine et la sertraline aucune différence statistique n'a été significative
	Sertraline	
	Paroxétine	
Markowitz et al (266)	Citalopram	pas de différence significative avec le placebo
Hindmarch et al (267)	Citalopram	70 %
	Fluoxétine	77.3 %
	Paroxétine	100 %
	Sertraline	59.1 %
Judge et al (268)	Fluoxétine	11.8 %
	Paroxétine	28.8 %
Bogetto et al (269)	Fluoxétine	8.9 %
	Paroxétine	42.3 %
Kaufman et al (270)	Fluoxétine	15 %
	Paroxétine	31 %
Montgomery et al (242)	Venlafaxine Escitalopram	> 10 %
Montgomery et al (271)	Paroxétine Agomélatine	différence significative avec le placebo pas de différence significative avec le placebo

MECANISME D'ACTION SUPPOSE

Nous avons vu précédemment que les IRS étaient des inhibiteurs des transporteurs sérotoninergiques capturant la sérotonine synaptique, permettant de ce fait une augmentation de la sérotonine dans la synapse. On sait aussi qu'ils exercent une sélectivité plus ou moins prononcée sur la noradrénaline mais aussi pour certains d'entre eux, sur d'autres neurotransmetteurs. La paroxétine est unique parce qu'elle possède une affinité pour les récepteurs muscariniques semblable à celle de l'imipramine. La sertraline possède quant à elle des propriétés inhibitrices vis-à-vis de la recapture de la dopamine (51).

Pendant les traitements au long cours avec les IRS, la quantité de sérotonine disponible dans la synapse dans le cortex frontal augmente. Ceci fut mis en évidence par des études de microdialyse, qui ont permis la mesure des niveaux de neurotransmetteurs dans le cortex frontal entre autres aires cérébrales (272). Un traitement au long cours peut aussi diminuer fortement la neurotransmission au sein de la fente synaptique en mettant en place des mécanismes compensateurs visant à rendre les récepteurs présynaptiques moins sensibles au neurotransmetteur (down regulation).

Il est reconnu de longue date que les symptômes du syndrome de sevrage comprenant les effets gastro-intestinaux et les effets de détresse générale somatique (parfois accompagnés d'anxiété et d'agitation), les perturbations du sommeil, les effets Parkinson-like (akathisie) et les accès maniaques se rencontraient lors de l'arrêt des ATC. Dilsaver a suggéré que la plupart de ces symptômes soient dus à un rebond de l'activité cholinergique, tout en sachant que les ATC bloquent les récepteurs cholinergiques et induisent une dépendance. Les effets Parkinson-like et l'akathisie pourraient avec une perturbation de la balance entre le système dopaminergique et le système cholinergique. La manie serait quant à elle liée à une hyperstimulation du système cholinergique activant de ce fait le système limbique (273). Ainsi, en tenant compte de l'incidence encore mal définie de la survenue de ce syndrome, Schatzberg et al ont proposé plusieurs hypothèses de mécanisme :

- 1/ une diminution de sérotonine au sein de la fente synaptique face à des récepteurs ayant subi une down-regulation
- 2/ Effets en relation avec d'autres neurotransmetteurs
- 3/ Sensibilité biologique ou psychologique individuelle
- 4/ Rebond cholinergique (pour la paroxétine et la clomipramine)

En fait les auteurs concluent de façon erratique que le syndrome doit être probablement dû à une diminution de la sérotonine disponible au niveau de la synapse associée à des récepteurs ayant subi une down-regulation, mais que, cependant, d'autres neurotransmetteurs pourraient avoir un rôle, comme la dopamine, le GABA ou la noradrénaline. Les prédispositions individuelles, constitutionnelles ou psychologiques pourraient jouer un rôle dans la sévérité de certains symptômes. Les données publiées en 1997, montrent que le syndrome est plus susceptible d'apparaître à l'arrêt de la paroxétine, certainement lié à ses propriétés intrinsèques (affinité cholinergique et demi-vie plus courte). En gros peu de réponses ont été données quant au mécanisme (135).

D'une façon plus générale, il est communément admis donc que la discontinuation au IRS résulte en une brusque diminution des taux de sérotonine au niveau du SNC, à un niveau insuffisant entraînant de ce fait les symptômes observés (274). Mais il est évident que ce mécanisme reste non élucidé. Dans une revue de la littérature, l'hypothèse de la diminution de sérotonine au niveau synaptique ne s'explique pas, malgré des études de déplétion en tryptophane, diminuant effectivement le taux de sérotonine synaptique (275). Les IRS interagissent avec de nombreux autres neurotransmetteurs au travers du système sérotoninergique et induisent des changements fonctionnels cérébraux variés, de plus ces agents ont des affinités diverses à des degrés différents avec les récepteurs α et β adrénergiques, les récepteurs des benzodiazépines, des opioïdes, de l'histamine et de la dopamine (276). Quant à la théorie muscarinique du syndrome de sevrage, le cas d'une femme de 47 ans qui a présenté un sevrage type, c'est à dire répondant aux critères diagnostics de Black avec des effets type pseudo-grippal avec du moclobémide est unique et soulève quelques questions (277). Une étude en 1995 menée par Hilton montre l'absence d'effets indésirables de ce type dans la base de données Roche avec le moclobémide bien qu'il le soit pour les autres IMAO, mais les effets sont plutôt d'allure neuropsychiatrique (anxiété, agitation, troubles cognitifs et du langage (131)), alors les symptômes pseudogrippaux correspondent bien à l'entité définie par Haddad et al. Le moclobémide est connu pour stimuler le système sérotoninergique cependant le mécanisme impliqué est différent. De plus, l'ajout de sertraline lors de la survenue du syndrome de sevrage n'a pas du tout diminué les symptômes comme l'on aurait pu s'attendre avec la substitution d'un IRS pour un autre. En plus, dans son étude (139), Coupland montre que deux patients, ayant présenté un syndrome de sevrage aux IRS, n'ont pas eu leurs effets diminués par l'administration de moclobémide. Ainsi, la question du mécanisme d'action laisse entrevoir

d'autres pistes. Mais non celle privilégiant les effets muscariniques puisque le moclobémide n'a aucun potentiel sur le système cholinergique (277).

Sevrage aux antidépresseurs : perspectives et hypothèses moléculaires

Il est question d'un sevrage survenant après un arrêt brusque et non pas d'un arrêt approprié ou convenu (278). Un arrêt approprié ou convenu serait un arrêt basé sur une information précise, une décision prise par le clinicien en fonction de l'état du patient, sa réponse au médicament et la durée du traitement. Les facteurs comme l'âge avancé ou au contraire l'âge précoce de survenue de la pathologie, la récurrence du nombre d'épisodes et leurs sévérités et la faible réponse au traitement devraient être considérés avant d'arrêter le traitement (279).

Il est évident, depuis de nombreuses années, que le stress encouru est reconnu comme l'un des principaux facteurs de déclenchement des événements cellulaires qui annoncent le développement d'une dépression et de la neuropathologie associée. Des preuves récentes suggèrent que le sevrage aux antidépresseurs est associé à un stress ainsi qu'à des changements fonctionnels et neurochimiques (265). Michelson et al trouvent par exemple que le sevrage en antidépresseurs chez des patients recevant un traitement chronique, en particulier des molécules de faible demi-vie, est associé avec une augmentation de l'activité de stress impliquant l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux sympathique, une augmentation plasmatique spécifique de l'IGF-1 (Insulin Growth Factor 1) et du rythme cardiaque (278).

Dans une étude animale, un sevrage en imipramine après un traitement chronique a été associé à une perte de réponse au test de nage forcé alors que des réponses satisfaisantes à cette situation de stress étaient induites par l'imipramine (280). Les changements du comportement furent accompagnés par une diminution de densité au niveau de l'hippocampe des récepteurs au NMDA sensibles au glutamate, ainsi que par une subtile et possible augmentation des taux de GABA au niveau de l'hippocampe. Ainsi le syndrome de sevrage augmenterait le nombre de récepteurs avec une probabilité accrue de liaison à ce récepteur par une plus grande concentration synaptique en glutamate chez le rat.

De nombreuses études montrent que la dépression majeure est accompagnée de taux de glutamate circulant accrus (281-283). De plus, des études d'hybridation *in situ* ont montré une diminution de l'expression de capteurs-transporteurs de glutamate neuronaux au cours de

cette maladie (284). La prudence devrait être de mise lorsqu'il s'agit d'extrapoler des données animales en données humaines, cependant les données cliniques citées plus haut, montrant une activité sur les récepteurs au NMDA, soutiennent la notion que la réponse aux antidépresseurs implique une relation avec les récepteurs au NMDA (285, 280). Cette augmentation de la densité en récepteurs au NMDA, décrite après un sevrage au antidépresseurs, apparaîtrait comme reflétant une augmentation de glutamate dans un premier temps, consécutive à la levée de l'effet inhibiteur des antidépresseurs. L'inversion des effets comportementaux et neurochimiques du sevrage à l'imipramine par le MK801 (antagoniste des récepteurs au NMDA) supporte l'idée d'un rôle activateur des récepteurs au NMDA.

Considérant que la dépression pourrait être un état d'embrassement, surtout durant les premiers moments de la pathologie (286-287), le facteur de stress qui engendre la diminution de la durée des cycles entre les épisodes pourrait être analogue à celui engendré par le sevrage soudain de l'antidépresseur. Le phénomène de sevrage pourrait être la résultante d'une desinhibition de l'activité glutamatergique du système limbique et l'initiation d'une réponse auto-entretenu qui, avec le temps et la répétition des épisodes, serait exprimée de façon phénotypique comme un épisode récurrent de dépression ou réfractaire au traitement. La pertinence clinique de ces données est montrée par l'association logarithmique entre la réduction du volume de l'hippocampe et la durée de la pathologie (288). Une des possibilités comme facteur causal, évoquée dans cette étude, était un traitement médicamenteux inadéquat et l'arrêt et la reprise d'antidépresseurs, notamment en début de traitement (288). De plus, ce sevrage, associé à des modifications fonctionnelles et neurochimiques qui ont un impact sur l'évolution au long cours, s'accompagne, chez les patients dont la dépression est stabilisée, par des changements au niveau de l'irrigation sanguine dans le cortex préfrontal et le noyau caudé (289), ainsi que d'une diminution des taux de choline dans le cortex cingulaire (290).

Impact neuronal d'un sevrage aux antidépresseurs inapproprié

La neurochimie du sevrage est un domaine qui nécessite une exploration urgente, mais les données sembleraient être diverses et dépendantes des profils pharmacologiques et pharmacocinétiques de l'antidépresseur qui est arrêté et de la nature hétérogène de la pathologie (291). Le traitement chronique par les antidépresseurs se traduit par une désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1A} pré- et postsynaptiques (291). L'arrêt abrupt de l'inhibition de la recapture entraîne un déficit temporaire de la sérotonine disponible face des récepteurs down régulé. Le résultat est un modèle neurochimique et comportemental causé par la perte du contrôle inhibiteur médié par le récepteur 5-HT_{1A} (139). Anthony et al (292)

ont décrit une inversion rapide de la régulation induite par les antidépresseurs de l'ARNm du récepteur 5-HT_{1B} dans le noyau dorsal du raphé après sevrage de plusieurs antidépresseurs.

Cependant, le fait que la réponse au sevrage en antidépresseur pourrait impliquer des événements liés au stress, qui joueraient sur l'évolution de la pathologie d'une façon plus complexe et plus insidieuse. Sous certaines conditions, de trop fort taux de sérotonine peuvent être délétères à la cellule nerveuse. Ainsi la down regulation de l'ARNm du BDNF apparaît être médiée par les récepteurs 5-HT_{2A} (293). De plus, la tianeptine, antagoniste sérotoninergique, prévient l'atrophie induite par le stress des dendrites des neurones du CA3 pyramidal (294). Il a été suggéré que dans ces modèles précliniques, la sérotonine libérée par le stress pourrait contribuer à des événements neuroplastiques en augmentant l'activité du récepteur au NMDA (294). Pour aller plus loin, l'inversion des effets inhibiteurs des antidépresseurs sur l'activité du récepteur au NMDA via la désinhibition de la facilitation de la liaison de la glycine, ou d'une autre façon, en induisant une réponse semblable à celle générée par le stress via l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînerait la libération de glutamate limbique. L'impact éventuel sur les fonctions et l'intégrité neuronales sera déterminé par plusieurs facteurs comme le profil pharmacologique de l'antidépresseur, le moment et la durée de l'arrêt et les facteurs génétiques et environnementaux.

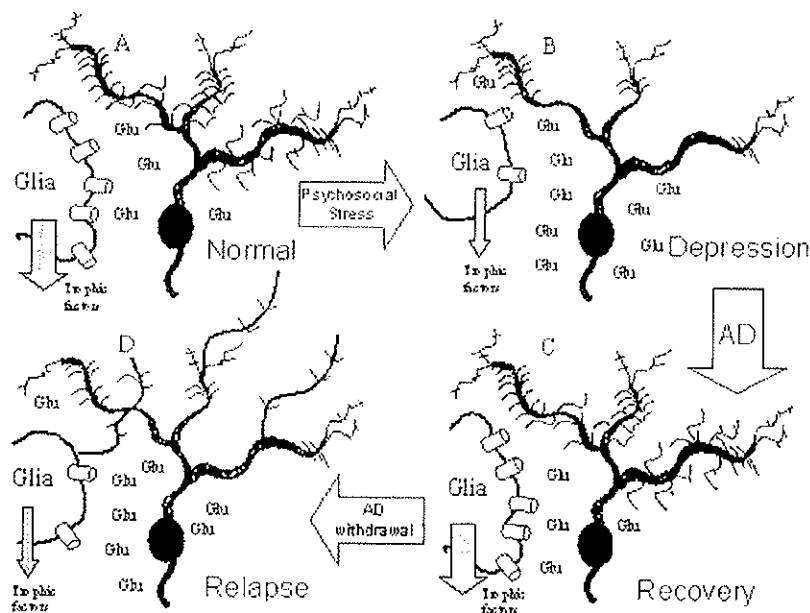


Figure 6-3 Mécanisme d'action supposé du sevrage en IRS

Cette figure décrit l'ensemble des séquences des événements sur la neurogénèse et le développement au niveau neuronal. Les facteurs de stress psychosociaux et autres, agissant ensemble sur un terrain prédisposé, c'est à dire avec une vulnérabilité génétique, et, en plus, les effets de la libération de cortisol et de glutamate, engendrerait un pic d'épisode dépressif entraînant des changements dans la plasticité et la résistance cellulaire (1 A et B). La dépression résulterait ainsi en une pathologie neurodégénérative avec des réductions volumétriques des régions limbiques cérébrales visualisées dans les études cliniques. Un traitement réussi entraînerait une inversion de ces changements neurochimiques et structurels, culminants lors de la rémission (1C). Un sevrage inapproprié, créant un stress, engendrerait un déséquilibre neurochimique au niveau du glutamate et du GABA, comme expression d'une résistance cellulaire critique. Les actions suivantes, augmentation du glutamate et du NO entraînerait des modifications synaptiques et neuronales identiques à la situation précédant la réponse aux antidépresseurs (1D) (278).

CONDUITE A TENIR POUR EVITER CE SYNDROME

Un nombre d'études cliniques et précliniques sont nécessaires pour aller plus loin dans l'élucidation du mécanisme biologique du syndrome de discontinuation et d'autant plus les populations de patients sensibles à et les agents susceptibles d'entraîner un tel phénomène. Le suivi et l'éducation du patient restent au cœur des recommandations pour la gestion clinique de ce syndrome, concluent les experts de la conférence de consensus autour du syndrome de discontinuation (295). Une étude souligne d'ailleurs l'importance de la relation patient médecin. Un suivi régulier et au moins trois visites au cours des 4 à 9 mois de traitement suggérés permettent de conserver le traitement initié et accroît la probabilité de continuer le traitement (296).

Quand faut-il arrêter le traitement ?

La dépression est une pathologie chronique dont l'évolution est fluctuante ; plus de la moitié des patients présentent une récurrence des symptômes. Les antidépresseurs donnent de rapides résultats, au bout de quelques semaines les symptômes peuvent avoir disparus, cependant, le but du traitement antidépresseur n'est pas de réduire ni d'éliminer ces symptômes aigus de la maladie mais d'assurer une rémission complète, c'est-à-dire la disparition complète des symptômes et la restauration d'un comportement social et d'une activité professionnelle.

Plusieurs échelles sont utilisées aux USA, la HAM-D et la CGI. En général, une réduction de 50% de la valeur de base de l'HAM-D et un score de 1 ou 2 en CGI représente une bonne réponse au traitement antidépresseur. Mais la rémission est atteinte avec un score HAM-D < 7 et un CGI de 1.

Un traitement antidépresseur devrait durer au moins 6 mois, voire 9 mois, à partir de la disparition des symptômes. Certains spécialistes font écho de 3 à 5 ans, voire toute la vie (297).

D'après Maixner et Greden (300), le rétablissement complet des patients ne survient jamais. Ils ont évalué 30 études selon les critères méthodologiques suivants : études versus placebo, durée du traitement de 12 à 18 mois, dosage adéquate (dose normale utilisée lors du traitement de la phase aiguë), suivi de l'observance et contrôle des traitements concomitants et se sont intéressés aux divers molécules utilisées dans le traitement d'entretien. Le traitement d'entretien représente tous les traitements suivant la résolution de la phase aiguë de

la maladie utilisés dans le but de prévenir la réapparition des symptômes. D'après les deux études les plus longues (3 ans), l'imipramine et les IRS apparaissent être les meilleurs traitements d'entretien mais aucune étude n'a été réalisée en vue de comparer les deux. Devant l'absence d'études évaluant des thérapies combinant psychothérapie et utilisation d'un antidépresseur ou bénéfice du changement d'antidépresseur en cours de traitement d'entretien, il est d'usage de continuer le traitement débuté lors de la phase aiguë. Cependant, la question se pose sur l'usage au long cours des ATC et des IRS ; peuvent-ils ou non induire des modifications neurobiologiques augmentant les chances de récurrence de dépression si les médicaments étaient arrêtés (63) ?

Risques associés à l'arrêt prématuré du traitement antidépresseur

Cet arrêt prématuré est associé à un plus grand risque de rechute (réapparition des symptômes dans les 4 à 9 mois) et d'une incidence accrue de récurrence (réapparition des symptômes au-delà de 9 mois) de la pathologie. Le facteur principal associé à un plus grand risque de rechute est la persistance de symptômes résiduels. L'âge aussi est un facteur de récurrence. Les personnes qui ont eu leur premier épisode à un âge plus vieux ont tendance à rechuter plus rapidement. L'usage concomitant de drogues et la présence de symptômes anxieux est un autre facteur de récurrence ainsi que la prise associée de traitements au long cours comme les anti-hypertenseurs, les anticonvulsivants et les anti-histaminiques (297).

Observance

Comme le souligne Kaplan (298), une mauvaise observance est un facteur de survenue de syndrome de discontinuation. Demyttenare et Haddad, dans une étude sponsorisée par Lilly, montre que chez que 66 patients traités par la fluoxétine et l'amitriptyline, seul une observance de 42.5% était observée (299).

Recommandations cliniques

Recommandation clinique	Références
Maintenir un index de suspicion élevé vis-à-vis d'un syndrome de discontinuation	204
Se tenir en alerte face aux patients nécessitant une prise en charge pour l'arrêt de l'antidépresseur ou ceux capables d'arrêter l'antidépresseur par leurs propres moyens	296, 297
Être sur de faire la différence entre un syndrome de discontinuation d'une rechute dépression ou d'une autre condition pathologique	204, 297, 301
Diminuer de façon graduelle selon les régimes proposés (voir tableau)	136, 268, 269, 297, 301
<i>Toutes ces observations sont issues de la pratique clinique, d'opinion d'expert ou de séries de cas rapportés.</i>	

Tableau 6-8 Recommandations cliniques (303)

Maintenir un fort index de suspicion :

Tout symptôme paraissant inconfortable rapporté par le patient recevant les antidépresseurs devrait interroger sur la possibilité d'un oubli de dose, d'ajustements dans le dosage voir d'un arrêt.

Faire la différence avec une rechute :

Les symptômes du syndrome de discontinuation partagent des aspects de la dépression majeure incluant dysphorie, changement d'appétit, troubles du sommeil et cognitifs et fatigue. En se stigmatisant sur les symptômes caractéristiques du syndrome de discontinuation (vertiges, sensations de chocs électriques, céphalées, bruits dans la tête et nausées) et, observant la rapidité et la réversibilité de ceux-ci, après la reprise du traitement ou la résolution complète des symptômes en une à deux semaines, le diagnostic est aisé à réaliser. Les rechutes dépressives arrivent en général au moins deux à trois semaines après l'arrêt de la médication et sont le plus souvent marquées par une aggravation de la dépression, de l'insomnie et des symptômes psychomoteurs.

Faire la différence avec d'autres conditions pathologiques :

L'irritabilité, l'impossibilité à dormir, l'anxiété ou l'agitation chez les patients prenant des antidépresseurs peuvent, d'une façon appropriée, faire penser aux épisodes maniaques bipolaires associés et doivent être distingués du syndrome de discontinuation. Le développement de ces symptômes devrait amener à un questionnement sur la prise médicamenteuse et envisager le cas de figure décrit précédemment. Si ces symptômes apparaissent rapidement après l'arrêt ou pendant la réduction de dose, un syndrome de discontinuation peut être envisagé. Le syndrome de discontinuation peut être aussi diagnostiqué à tort, en raison de la présence d'autres conditions pathologiques comme la crise

d'épilepsie, de troubles neurologiques, de maladies infectieuses ou résultant de l'effet indésirable d'autre médicament que le patient prend (303).

La diminution de dose est recommandée par rapport à l'arrêt net dans la littérature, cependant aucune preuve n'aurait été faite de sa véritable efficacité. Van Geffen et al ont prouvé que l'arrêt de façon abrupt entraînant une augmentation du nombre des symptômes liés au syndrome de discontinuation (302). Ainsi, la confirmation qu'une diminution de dose doit être envisagée est prouvée, malgré le potentiel de survenue non négligeable de syndrome de sevrage pendant ces phases de diminution de dose. Shelton, puis Warner et al (297, 303) proposent un schéma de décroissance (tableau 6-8).

Médicament	Schéma de réduction de posologie
IMAO	
Phenelzine	Réduction de 15 mg par jour toutes les deux semaines ou de 10 % par semaine
ATC	Graduellement jusqu'à 3 mois maximum
IRS	
Fluvoxamine	Réduction de 50 mg par jour tous les 5 à 7 jours avec un dosage final de 25 mg par jour avant l'arrêt
Fluoxétine	Réduction graduelle généralement non nécessaire
Paroxétine	Réduction de 10 mg par jour tous les 5 à 7 jours avec un dosage final de 5 à 10 mg par jour avant l'arrêt*
Sertraline	Réduction de 50 mg par jour tous les 5 à 7 jours avec un dosage final de 25 à 50 mg par jour avant l'arrêt
Antidépresseurs atypiques	
Venlafaxine	Réduction de 25 mg par jour tous les 5 à 7 jours avec un dosage final de 25 à 50 mg par jour avant l'arrêt*
Venlafaxine LP	Réduction de 37.5 mg à 75 mg par jour toutes les semaines avec un dosage de 37.5 mg par jour avant l'arrêt*
* Une diminution plus lente peut être envisagée	

Tableau 6-9 Diminution graduelle des doses pour les antidépresseurs (297, 303)

CHAPITRE 7 CONCLUSION CONTROVERSE ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

SYNDROME DE DISCONTINUATION OU SYNDROME DE SEVRAGE ?

Pour illustrer cette conclusion nous aborderons le cas d'un syndrome de discontinuation mal diagnostiqué, présenté par l'inévitable Haddad, car cette publication, agrémentée d'un commentaire de Tyrer, illustre deux façons de penser et nous permettra d'élargir le sujet. Le cas rapporté est celui d'une femme de 48 ans traitée sans succès par la paroxétine à des doses quotidiennes de 60 mg pendant 5 mois. Ainsi, la paroxétine est arrêtée puis remplacée trois jours après par la dothiépine (ATC). Une semaine après l'arrêt de la paroxétine, la patiente présente des effets indésirables tout d'abord assimilés à ceux induits par la dothiépine mais il s'avère que ceux-ci correspondent à un syndrome de discontinuation. Après diagnostic de celui-ci, les effets durent néanmoins 3 semaines avant l'arrêt et la dothiépine est poursuivie avec une rémission de la dépression (304).

A première vue, ce qui semble intéressant est la non levée des symptômes de sevrage par la dothiépine. Ceci est en accord avec les mécanismes différents de ces deux classes d'antidépresseurs appuyant de ce fait une symptomatologie propre aux IRS et de ce fait à un syndrome de sevrage illustrant une dépendance physique (« reflet de l'ajustement du corps de la patiente à l'arrêt de la paroxétine ») et non pas un effet uniquement en relation avec la pharmacocinétique de la molécule puisque les effets durent plus de 3 semaines. D'un point de vue pharmacologique, les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués puisque la dothiépine ne possède d'affinité pour ces transporteurs et/ou récepteurs. Une molécule comme la clomipramine aurait certainement pu relever cette symptomatologie de part ses propriétés sérotoninergiques conclut Tyrer. Il rajoute que peu importe la sémantique utilisée, le syndrome de discontinuation est un syndrome de sevrage et il est facilement compréhensible que l'industrie pharmaceutique en particulier ne souhaite pas utiliser ce terme parce qu'il implique un degré de dépendance pharmacologique, ce syndrome de sevrage étant immédiatement stoppé par la prise de la même molécule ou d'une molécule de la même classe pharmacologique (304).

La définition de la dépendance donnée par le DSM-IV démontre que les IRS n'entraînent pas de dépendance parce les IRS n'entraînent pas d'abus, ni de tolérance. Nous avons vu que quelques cas d'abus ont été publiés dès les années 1990 (voir présentation du problème) avec la fluoxétine mais depuis ce n'est plus le cas. Medawar rapportant des témoignages d'utilisateurs dans des forums sur Internet, relève des phénomènes s'apparentant à un phénomène de tolérance, des *poop out*, c'est-à-dire un épuisement de l'effet généralement suivi par un changement d'IRS (108). Medawar est convaincu de la dépendance aux antidépresseurs. En faisant l'analogie avec la découverte de la dépendance aux benzodiazépines, il souligne que pendant des années, d'après les instances médicales de l'époque, aux alentours des années 1980, les symptômes liés à l'arrêt des benzodiazépines étaient le reflet d'une rechute de la pathologie (108). Une partie du débat réside dans ces notions de rechute ou de rebond de la pathologie dépressive. Comme le rapporte Fava G.A., la tendance actuelle est de définir la dépression comme une pathologie chronique (305, 306) avec la nécessité de la maintenir au long cours. Il cite des cas de tolérance pharmacologique aux antidépresseurs, survenant au long cours, notamment la revue de Byrne et al, examinant la littérature depuis 1966, qui montre qu'un retour des symptômes dépressifs arrive au cours de la phase de maintien du traitement chez 9 à 57 % des patients (307), ce qui pourrait s'apparenter à un phénomène de tolérance. Cependant, Geddes et al, dans une autre revue de la littérature apportent des conclusions opposées (308). Nous ne concluons pas sur le point de la tolérance. Lorsque Tyrer dit le problème n'est pas sémantique, il soulève le nœud du problème. Comme le précise Stahl, le mot addiction est soumis à de nombreux débats. A cause d'un manque de consensus et de clarté à propos de l'addiction, des organismes comme l'OMS ont développé, il y a 50 ans, une définition de syndrome de dépendance aux drogues/alcool pour remplacer le terme addiction, bien que basé sur les mêmes paramètres, comme la perte de contrôle et le besoin impérieux de se procurer la substance. Malheureusement ceci se confond avec les concepts actuels de dépendance physique et psychologique (309). Ces concepts sont en perpétuelle évolution. En 1990, lorsque l'APA (American Psychiatric Association), qui rédige les critères du DSM, publie son rapport sur la dépendance, la toxicité et l'abus liés aux benzodiazépines, elle dit que « la présence d'un syndrome d'abstinence suivant l'arrêt abrupt des benzodiazépines est la preuve d'un développement d'une dépendance physiologique ». Ainsi, avec cette définition, les antidépresseurs seraient considérés comme entraînant une dépendance (108). Mais ce n'est plus le cas. Healy et Tranter analysent de façon critique le syndrome de sevrage lié à l'arrêt des IRS et posent clairement la question à savoir si les antidépresseurs créent une

dépendance. Pour eux, la réponse à cette question ne peut être formulée clairement. D'après eux, comme pour la dépendance induite par les benzodiazépines, la dépendance aux antidépresseurs a été niée par les laboratoires et les spécialistes alors qu'on sait qu'elle a été identifiée dès les premières commercialisations d'ATC. Pour eux, le problème réside dans la définition de la dépendance médicamenteuse qui comprend, d'après la définition de l'OMS un phénomène d'addiction et de tolérance. Ainsi, dans leur article, Healey et Tranter développe un concept de syndromes de diathèse (mot désuet qui désignait dans le passé, des affections survenant simultanément ou successivement chez un patient, ces affections se différenciaient essentiellement par l'atteinte d'une région anatomique ou d'une autre et par leurs symptômes mais ayant en commun une nature identique) de stress pharmacologique étant globalement défini par deux grandes lignes :

(1) Il n'apparaît pas de manière immédiate, le début d'un syndrome de stress peut être retardé. Il peut souvent apparaître initialement après l'arrêt, mais contrairement à un syndrome de sevrage ou à un rebond, il peut durer plus longtemps et potentiellement apparaître en cours de traitement.

(2) Ce syndrome ne peut pas être expliqué en terme d'actions sur un récepteur. L'implication d'une action prolongée sur un système de neuromédiateurs peut avoir des répercussions sur des systèmes physiologiques plus importants et ces changements peuvent développer un certain degré d'autonomie, ainsi ils peuvent persister pendant un certain temps (des mois peut-être) jusqu'à ce que le stimulus originel ait disparu (310).

Même si cet article date de quelques années, il révèle une approche intéressante devant l'imbraglio de données sémantiques et ouvre des perspectives en terme de conceptualisation de la neurobiologie.

Ainsi, ces données citées dernièrement ne permettent en rien de répondre d'une façon claire et précise à la question posée : est-ce que ce syndrome est un syndrome de discontinuation ou de sevrage ? Est-ce qu'il y a dépendance ou non aux antidépresseurs ? Les articles cités viennent contrebalancer la quasi-totalité des publications sur le sujet. En effet, tout ce qui peut être mis en évidence est que majoritairement, les publications vont dans le sens d'une absence de dépendance et de syndrome de sevrage. Ainsi la démarche scientifique de ce travail, relatant les données de la littérature, amène à conclure à l'absence de dépendance. Du point de vue du patient, la perception est toute autre. En 1991, avant le lancement de la campagne de lutte contre la dépression (Defeat Depression campaign) menée de 1992 à 1996 en Grande Bretagne, 78 % des patients pensaient que les antidépresseurs entraînaient une dépendance (311). En 2004, dans une étude menée par les laboratoires Lilly,

en vue de l'élaboration d'un questionnaire pour évaluer l'observance du traitement, 58 % des patients traités pensaient que les antidépresseurs entraîneraient une dépendance, « surtout lorsqu'ils sont pris longtemps il devient difficile de les arrêter ». 94 % des patients pensaient qu'il fallait prendre des comprimés en plus, les jours où l'on se sentait mal et 97 % pensaient que l'on pouvait éviter de les prendre les jours où l'on se sentait bien (312). Ces résultats ne vont pas dans le sens d'une prise en compte des données scientifiques pourtant largement publiées.

En ce qui concerne la physiopathologie, comme nous l'avons exposée, il est évident que l'hypothèse monoaminergique de la dépression est relativement peu explicite et que malgré des années de recherches en neurobiologie rien ne permet d'affirmer pleinement la réalité de cette hypothèse. Les vagues données mécanistiques évoquées dans les chapitres précédents ne permettent en rien de définir quel est le neuromédiateur en relation avec les symptômes définissant la dépression et quels en sont ces mécanismes. Est-ce la sérotonine, la noradrénaline, voire la dopamine ; un ensemble de régulation neuronale, d'une complexité non quantifiable, semblerait plus raisonnablement impliqué dans la genèse de tels troubles.

ANTIDEPRESSEURS ET DEPRESSION AUJOURD'HUI

Comme il est précisé dans le titre de cette conclusion, le traitement actuel de la dépression est soumis à controverse. Tout d'abord, malgré la disponibilité grandissante des antidépresseurs, il n'y a pas d'indication que le fardeau de la maladie dépressive décline. Des preuves épidémiologiques prouvent que la prévalence de la pathologie n'a pas changé depuis les années 1950 (313). Moncrieff suggère que l'efficacité des antidépresseurs a été surestimée et soulève les problèmes méthodologiques des essais cliniques avec ceux-ci. Nous ne rentrerons pas dans le détail. Globalement, la levée de l'insu (effets anticholinergiques clairement visibles pour les ATC, survenue d'un effet indésirable) l'utilisation d'un placebo inerte, les échelles de mesure utilisées, les sorties d'études, ainsi que les biais de publication (les études négatives ont moins de chance d'être publiées) entraînent une inflation de la réponse des antidépresseurs (314). Comme le suggère Healy (2), la conception courante de ce que sont les antidépresseurs a plus été créée par des impératifs de marketing de l'industrie pharmaceutique que par des données scientifiques. L'industrie a été impliquée dans la large promotion du traitement antidépresseur, renforçant l'hégémonie de la psychiatrie biologique à

l'inverse d'autres voies de compréhension et de réponse aux pathologies mentales. Son influence sur les découvertes a été montrée par une récente méta-analyse (315) d'essais comparatifs où le sponsor apparaît comme le plus fort élément prédictif de l'efficacité de l'antidépresseur. Trop d'antidépresseurs sont prescrits à des patients à qui ils ne devraient pas être donnés. Pour ceux dont l'utilisation s'avère nécessaire, de nombreux patients arrêtent leur traitement à cause du peu de bénéfices ou pour ne pas rester trop longtemps sous cette médication. Tous ces problèmes de prescriptions inappropriées sont certainement exacerbés par des programmes de mise en garde face à la dépression comme « beyondblue » (Australie), Depression alliance (Grande Bretagne) ou l'institut National de Santé Mentale (Etats-Unis) qui militent pour une médication de la dépression sans pour autant stipuler la qualité de la prescription. D'un point de vue de Santé Publique, l'utilisation excessive des antidépresseurs est un problème. Assurer une utilisation sûre et plus efficace et plus économique d'un point de vue des dépenses de santé sont des buts à atteindre (316).

Les antidépresseurs IRS largement utilisés aujourd'hui grâce à leur sûreté d'emploi, notamment lorsqu'ils sont pris en surdosage, ne sont pas tant dénués de toxicité. Suite à la réévaluation chez l'enfant et l'adolescent du risque de ces médicaments par l'Agence Européenne du médicament (EMA), les libellés d'AMM de ces médicaments sont en cours de modification pour préciser que leur utilisation est déconseillée dans cette classe d'âge. Les résultats de cette évaluation ont fait l'objet d'un communiqué de l'AFSSAPS le 25 avril 2005. Les risques de comportement suicidaire et de comportement hostile pour la fluoxétine ne sont pas différents des autres IRS. Aussi, l'utilisation de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent est actuellement également déconseillée dans l'Union européenne, bien que ce médicament soit le seul IRS à disposer d'une autorisation aux Etats-Unis dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. Par ailleurs, les conséquences d'un traitement par IRS et apparentés sur le développement de l'enfant, notamment la croissance, sont méconnues. Des cas de retard de croissance ont été rapportés dans la littérature chez des enfants traités par IRS et le risque de comportement suicidaire des antidépresseurs tricycliques ne serait pas différent de celui des IRS et apparentés (317). Récemment, en ce qui concerne la grossesse, comme nous l'avons déjà précisé, plusieurs études rétrospectives semblent soutenir un effet tératogène lors de l'utilisation de la paroxétine chez la femme enceinte alors que ce taux semble faible et n'est pas mis en évidence dans toutes les études (318). Néanmoins, aux Etats-Unis d'Amérique, une mise en garde quant à l'utilisation de la paroxétine pendant la grossesse a été incluse dans le résumé des caractéristiques (RCP) des spécialités à base de paroxétine. En France, le RCP a été modifié comme il suit : « Quelques

études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire en particulier et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par paroxétine, pendant le 1er trimestre de la grossesse. Le mécanisme est inconnu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale. Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales » (319).

Dans ce travail nous avons tenté de souligner les liens avec d'éventuels sponsors, appelés communément conflits d'intérêts, devenus dorénavant obligatoires sur les publications. Comme le font remarquer certains auteurs (320), l'industrie pharmaceutique est la principale source d'information pour les prescripteurs et a aussi une influence majeure sur la littérature publiée et les guides de prescription. Jureidini et Tonkin encouragent les gouvernements en charge de la Santé à l'apport d'une information indépendante mais font preuve d'un certain pessimisme quant à leur capacité à contrecarrer les programmes de marketing, sophistiqués et bien pensés, dirigés pour maximiser l'utilisation des antidépresseurs (316).

En guise de conclusion générale, je me permettrais de rapporter les grandes lignes d'une étude examinant les relations entre l'industrie pharmaceutique et les scientifiques composants les comités d'experts ayant recommandé les modifications du Manuel Diagnostique et Statistique des Désordres Mentaux (DSM). Les compagnies pharmaceutiques subventionnent largement les congrès, revues et recherches liées au contenu du DSM, car ce qui y est considéré comme susceptible d'être diagnostiqué a un impact direct sur les ventes des médicaments. Cette alliance « délicate » fut mise en évidence lorsqu'une publication très en vue rapporta combien il était difficile de trouver des psychiatres chercheurs qui puissent écrire un éditorial au sujet du traitement de la dépression mais qui n'aient pas de liens financiers avec des compagnies pharmaceutiques fabriquant des antidépresseurs. Continuellement revu depuis 1952 par l'APA (American Psychiatric Association), le DSM, actuellement dans sa sixième révision, est le manuel officiel de diagnostic psychiatrique aux Etats-Unis ; son système de classification est utilisé par les agences gouvernementales et par tous les professionnels de la santé mentale qui recherchent des remboursements selon la formule du tiers payant. Le DSM est organisé en groupes de travail nommés « panels ». La plupart des panels se voient confier un type spécifique de trouble tel que « trouble de

l'humeur ». Les membres de chaque commission ont une influence déterminante dans la décision d'ajouter un nouveau diagnostic ou d'en retirer un ancien lors d'une nouvelle édition du DSM. Concernant la plus récente édition du DSM (DSM IV) et son édition révisée (DSM IV-TR), 228 personnes ont été associées au travail de révision et de modification de leur contenu. Une fois soustrait le personnel administratif, sont restés 170 membres experts répartis en 18 commissions différentes.

Chaque membre de commission a été soumis à une série de tests pour déterminer s'il (ou elle) avait été associé(e) avec une ou plusieurs compagnies pharmaceutiques dont l'activité pourrait potentiellement être affectée par les décisions ou les recommandations de la commission. Les tests comportaient la recherche de publications des membres dans des revues ayant des protocoles de divulgation de possibles conflits d'intérêts, puis leurs noms ont été soumis aux moteurs de recherche Internet et à la base de données Lexis-Nexis. Les noms des membres des commissions ont aussi été examiné avec les données de l'Office américain des brevets et marques déposées (US Patent and Trademarks Office) afin de repérer les droits de propriété intellectuelle concernant des médicaments dont les ventes pourraient être affectées par les recommandations du DSM. Par exemple, l'approbation par la FDA du Safarem (fluoxétine hypochloride, un dérivé du Prozac) pour le traitement du « trouble dysphorique prémenstruel » a été subordonnée à l'avis des experts ayant conclu que le trouble dysphorique prémenstruel constituait une entité clinique qui devrait être incluse en tant que trouble mental dans le DSM.

Les membres des commissions ont été examinés pour toutes relations avec l'industrie pharmaceutique entre 1989 (le DSM IV a été publié en 1994) et 2004. L'utilisation de techniques diverses d'investigation pour recueillir des données publiées ou mises en ligne sur les liens financiers, a permis d'éviter une méthodologie qui aurait reposé uniquement sur des données fournies par les experts eux-mêmes (par exemple, par enquête directe auprès des membres des commissions).

Les liens d'intérêt financier retenus pour cette étude comprennent : avoir perçu des honoraires ou détenir des actions dans une compagnie pharmaceutique, être directeur d'une start-up, membres du comité scientifique ou du conseil d'administration d'une compagnie pharmaceutique, être expert pour un litige mettant en cause une compagnie pharmaceutique, détenir un brevet ou un copyright, avoir reçu des cadeaux d'une compagnie pharmaceutique incluant des voyages, des subventions, des contrats et du matériel de recherche.

Ainsi parmi les 170 membres des panels du DSM, 95 (56 %) présentaient au moins un des onze types de liens financiers possibles avec une compagnie de l'industrie

pharmaceutique. Dans 6 commissions sur 18, des liens avec l'industrie pharmaceutique ont été trouvés chez plus de 80 % des membres. Ces liens concernent 100 % des membres du groupe de travail « Troubles de l'humeur » (n = 8) et du groupe « Schizophrénie et désordres psychotiques » (n = 7), ainsi que 81 % du groupe « Troubles anxieux » (n = 16), 83 % du groupe « Troubles de l'alimentation » (n = 6), 88 % du groupe « Troubles kinesthésiques liés à la prise de médicaments » (n = 8) et 83 % du groupe « Troubles dysphoriques prémenstruels » (n = 6). Les catégories de maladies mentales désignées par « Troubles de l'humeur » et « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » sont les deux principales catégories pour lesquelles un traitement psychotrope est habituellement proposé, alors qu'il est beaucoup plus rare que des individus diagnostiqués « Troubles liés à des substances » (17 %, n = 6) se voient proposer un traitement de cette nature (sauf s'il est associé à un autre trouble de type « trouble de l'humeur ».)

Les groupes de travail du DSM qui présentent les liens les plus serrés avec les industries pharmaceutiques sont ceux qui travaillent dans les champs diagnostiques (troubles de l'humeur et désordres psychotiques) où l'approche psychopharmacologique constitue le traitement standard. Étant donné l'extrême rentabilité du marché des psychotropes, les connexions établies dans l'étude entre le DSM et l'industrie pharmaceutique sont une source d'inquiétude. Par exemple, les antidépresseurs et les neuroleptiques se situaient en 2004 au 4^e et 5^e rang parmi les catégories de traitements médicamenteux les plus utilisés, avec respectivement des ventes annuelles totalisant 20,3 et 14,1 milliards de dollars US. À lui seul, un antidépresseur, la venlafaxine (Effexor, Wyeth Léderlé) a atteint un niveau de vente de 3,7 milliards de dollars américains en 2004. Le marché des neuroleptiques est reconnu pour être l'un des principaux domaines thérapeutiques en expansion avec des ventes de 8,5 milliards de dollars US, et des ventes de 18,7 milliards prévues pour 2007. Les auteurs concluent : « Par conséquent nous recommandons que l'APA instaure une politique de transparence pour les membres des panels du DSM qui ont des liens avec l'industrie des médicaments. Ceci serait cohérent avec la tendance à une plus grande transparence des comités consultatifs fédéraux. Une meilleure connaissance de la réalité des conflits d'intérêts concernant les membres des panels représente un enjeu important dans le domaine de la santé publique.

La transparence devrait aussi être appliquée aux publications (321). »

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LOPEZ-MUNOZ F., ALAMO C., CUENCA E. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*, 2005, 17, 3, p. 113-135
- (2) HEALY D. *Le temps des antidépresseurs*. 1^{ère} éd. Paris : Les empêcheurs de penser en rond. 2002, 421 p.
- (3) HEIM C., NEWPORT D.J., HEIT S. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 2000, 284, 5, p. 592-597
- (4) BAXTER L.R., SCHWARTZ J.M., BERGMAN K.S., et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 9, p. 681-689
- (5) LEWIS DA., LIEBERMAN JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 2000, 28, p. 325-334
- (6) BERKE J., HYMAN SE. Addiction, dopamine and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 2000, 25, p. 515-532
- (7) HYMAN SE. Mental illness : genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication. *Neuron*, 2000, 28, p. 321-323
- (8) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Rapport sur la santé dans le monde 2001. La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Genève : Organisation Mondiale de La Santé, 2001, 182 p.
- (9) HARPHAM T. Urbanization and mental health in developing countries : a research role for social scientists, public health professionals and social psychiatrists. *Soc. Sci. Med.*, 1994, 39, 2, p. 233-245
- (10) DESJARLAIS R., EISENBERG L., GOOD B., et al. *World mental health : problems and priorities in low-income countries*. New York : Oxford Press University, 1995, 179 p.
- (11) PATEL V., KLEINMAN A. Poverty and common mental disorders in developing countries. *Bull World Health Organ*, 2003, 81, 8, p. 609-615
- (12) WILLIAMS D., WILLIAMS-MORRIS R. Racism and mental health : the African American experience. *Ethn Health*, 2000, 5, 3/4, p. 243-268
- (13) DILL E., DILL C. Video game violence : a review of the empirical literature. *Aggression and Violent Behavior*, 1998, 3, 4, p. 407-428

- (14) KLEIN N. No logo, la tyrannie des marques. Edition augmentée. Arles : Actes Sud, 2002, 743 p.
- (15) MATHET F., MARTIN-GUEHL C., MAURICE-TISON S. et al. Prévalence des troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent consultant en médecine générale. Enquête auprès du Réseau Sentinelle Aquitaine. l'Encéphale, 2003, 29, 5, p. 391-400
- (16) THORNICROFT G., SARTORIUS N. The course and outcome of depression in different cultures : 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. Psychol Med, 1993, 23, p. 1023-1032
- (17) GEERLINGS S., BEEKMAN A., DEEG D., et al. Physical health and the onset and persistence of depression in older adults : an eight-wave prospective community-based study. Psychol Med, 2000, 30, 2, p. 369-380
- (18) ZIMMERMAN M., MCDERMUT W., MATTIA J. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. Am J Psychiatry, 2000, 157, 8, p. 1337-1340
- (19) GOSSOP M., MARSDEN J., STEWART D., et al. The National Treatment Outcome Research Study (NTORS) : 4-5 year follow-up results. Addiction, 2003, 98, 3, p. 291-303
- (20) RASHLIESEL J., SCOTT K., DIXON L. Co-occurring severe mental illness and substance abuse disorders : a review of recent research. Psychiatr Serv, 1999, 50, 11, p. 1427-1434
- (21) ROUILLON F. Les troubles dépressifs. 1^{ère} éd. John Libbey Eurotext, 1997, 160 p.
- (22) FREUD S. Deuil et mélancolie. In : Métapsychologie. Paris : Editions Gallimard, 1968, p. 145-171
- (23) KLEFTARAS G. La dépression, approche cognitive et comportementale. L'Harmattan, 2004, 255 p.
- (24) BALDESSARINI J.R. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In : Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New-York. Mc Graw-Hill Companies, 2006, p. 429-459
- (25) ANDERSON I.M., PARRY-BILLINGS M., NEWSHOLME E.A. et al. Decreased plasma tryptophan concentration in major depression : relationship to melancholia and weight loss. J Affect Disord, 1990, 20, 3, p.185-191
- (26) BROWN G.L., LINNOILA M.I. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. J Clin Psychiatry, 1990, 51, Suppl, p. 31-41

- (27) GELDER M., MAYOU R., COWEN P.J. *Traité de psychiatrie*. 1^{ère} éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2005, 997 p.
- (28) SARGENT P.A., KJAER K.H., BENCH C.J et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635 : effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57, 2, p. 174-180
- (29) MALISON R.T., PRICE L.H., BERMAN R. et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 1998, 44, 11, p. 1090-1098
- (30) SMITH K.A., FAIRBURN C.G., COWEN P.J. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet*, 1997, 349, 9056, p. 915-919
- (31) SMITH K.A., WILLIAMS C., COWEN P.J. Impaired regulation of brain serotonin function during dieting in women recovered from depression. *Br J Psychiatry*, 2000, 176, p. 72-75
- (32) SMITH K.A., FAIRBURN C.G., COWEN P.J. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56, 2, p. 171-176
- (33) ANAND A., CHARNEY D.S. Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61, Suppl 10, p. 16-24
- (34) CHECKLEY S. Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychiatry Suppl*, 1992, 15, p. 7-17
- (35) BERMAN R.M., NARASHIMAN M., MILER H.L. et al. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion : potential phenotypic vulnerability marker ? *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56, 5, p. 395-403
- (36) RIBEIRO S.C., TANDON R., GRUNHAUS L. et al. The DST as a predictor of outcome in depression : a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 11, p. 1618-1629
- (37) MODELL S., LAUER C.J., SCHREIBER W. et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 18, 4, p. 253-262
- (38) HEIM C., NEMEROFF C.B. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 1999, 46, 11, p. 1509-1522

- (39) McALLISTER-WILLIAMS R.H., FERRIER I.N., YOUNG A.H. Mood and neuropsychological function in depression : the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med*, 1998, 28, 3, p. 573-584
- (40) BROWN E.S., RUSH A.J., McEWEN B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids : implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21, 4, p. 474-484
- (41) THOMPSON C., FRANEY C., ARENDT J. A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry*, 1988, 152, p. 260-265
- (42) HERBERT T.B., COHEN S. Depression and immunity : a meta-analytic review. *Psychol Bull*, 1993, 113, 3, p. 472-486
- (43) SHARPLEY A.L., COWEN P.J. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry*, 1995, 37, 2, p. 85-98
- (44) STEFFENS D.C., KRISHNAN K.R. Structural neuroimaging and mood disorders : recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry*, 1998, 43, 10, p. 705-712
- (45) DREVETS W.C., ONGÜR D., PRICE J.L. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex : implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*, 1998, 3, 3, p. 220-6, 190-1
- (46) WONG D.T., BYMASTER F.P., ENGLEMAN E.A. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug : twenty years since its first publication. *Life Sci*. 1995, 57, 5, p. 411-441
- (47) CARLSSON A., WONG D.T. A note on the discovery of selective serotonin reuptake inhibitors. *Life Sci*. 1997, 61, 12, p. 1203
- (48) KATZUNG B.G. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9^e éd. Padoue : Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2006, 1169 p.
- (49) AFSSAPS. *Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte*. Paris : AFSSAPS. 2006, 110 p.
- (50) BLIER P., TREMBLAY P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67, Suppl 4, p.8-13
- (51) RICHELSON E. The pharmacology of antidepressants : focus on the newer compounds. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55, Suppl 9, p. 34-39
- (52) MARTINDALE : *The complete drug reference*. 34th ed. London : Pharmaceutical Press, 2005, 2756 p.

- (53) ALBERTINI R.S., PENDERS T.M. Agranulocytosis associated with tricyclics. *J Clin Psychiatry*, 1978, 39, 5, p. 483-485
- (54) Committee on Safety of Medicines Control Agency. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Current Problems in Pharmacovigilance*, 1993, 19, p. 10-11
- (55) DRAPER B.M., MANOHARAN A. Neutropenia with cross-intolerance between two tricyclic antidepressant agents. *Med J Aust*, 1987, 146, 8, p. 452-453
- (56) REILLY J.G., AYIS S.A., FERRIER I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 2000, 355, 9209, p.1048-1052
- (57) COHEN H.W., GIBSON G., ALDERMAN M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications : association with use of tricyclic agents. *Am J Med*, 2000, 108, 1, p. 2-8
- (58) HIPPISEY-COX J., PRINGLE M., HAMMERSLEY V. et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease : case-control study in primary care. *BMJ*, 2001, 323, 7314, p. 666-669
- (59) APPELBAUM P.S., KAPOOR W. Imipramine-induced vasospasm : a case report. *Am J Psychiatry*, 1983, 140, 7, p. 913-915
- (60) ANDERSON R.P., MORRIS B.A. Acrocyanosis due to imipramine. *Arch Dis Child*, 1988, 63, 2, p. 204-205
- (61) ZACCARA G., MUSCAS G.C., MESSORI A. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf*, 1990, 5, 2, p. 109-151
- (62) WEDIN G.P., ODERDA G.M., KLEIN-SCHWARTZ W. et al. Relative toxicity of cyclic antidepressants. *Ann Emerg Med*, 1986, 15, 7, p. 797-804
- (63) GILL H.S, DE VANE C.L., RISCH S.C. Extrapiramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment : a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17, 5, p. 377-389
- (64) DI ROCCO A., BRANNAN A., PRIKHOJAN A., et al. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm*, 1998, 105, 2-3, p. 247-251
- (65) GERBER P.E., LYND L.D. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*, 1998, 32, 6, p. 692-698
- (66) ARONSON J.K. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Elsevier, 2006, 3994 p.

- (67) STADTLAND C., ERFURTH A., AROLT V. De novo onset of Parkinson's disease after antidepressant treatment with citalopram. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33, 5, p. 194-195
- (68) HÄRTTER S., WANG X., WEIGMANN H. et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21, 2, p. 167-174
- (69) COSTAGLIOLA C., PARMEGGIANI F., SEBASTIANI A. SSRIs and intraocular pressure modifications : evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *CNS Drugs*, 2004, 18, 8, p. 475-484
- (70) LEVY D., KIMHI R., BARAK Y. et al. Antidepressant-associated mania : a study of anxiety disorders patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, 136, 3, p. 243-246
- (71) BOURGEOIS J.A., THOMAS D., JOHANSEN T. Visual hallucinations associated with fluoxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18, 6, p. 482-483
- (72) MARCON G., CANCELLI I., ZAMARIAN L. et al. Visual hallucinations with sertraline. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65, 3, p. 446-447
- (73) EMILIANO A.B., FUDGE J.L. From galactorrhea to osteopenia : rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 5, p. 833-846
- (74) STAAB J.P., YERKES S.A., CHENEY E.M et al. Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry*, 1990, 147, 11, p. 1569-1570
- (75) VISHWANATH B.M., VAVALQUND A.A., CUSANO W. et al. Fluoxetine as a cause of SIADH. *Am J Psychiatry*, 1991, 148, 4, p. 542-543
- (76) MOVIG K.L., LEUFKENS H.G., LENDERINK A.W. et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia : a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53, 4, p. 363-369
- (77) SKOP B.P., BROWN T.M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*, 1996, 37, 1, p. 12-16
- (78) LAKE M.B., BIRMAHER B., WASSICK S. et al. Bleeding and selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescence. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000, 10, 1, p. 35-38
- (79) NELVA A., GUY C., TARDY-PONCET B. et al. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. A propos de sept cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne*, 2002, 21, 2, p. 152-160

- (80) DUNBAR G.C. An interim overview of the safety and tolerability of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1989, 350, p. 135-137
- (81) BOYER W.F., BLUMHARDT C.L. The safety profile of paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53, Suppl, p. 61-66
- (82) MURDOCH D., McTAVISH D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs*, 1992, 44, 4, p. 604-624
- (83) BENFIELD P., WARD A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*, 1986, 32, 4, p. 313-334
- (84) STOKES P.E. Fluoxetine : a five-year review. *Clin Ther*, 1993, 15, 2, p. 216-243
- (85) DE ABAJO F.J., RODRIGUEZ L.A., MONTERO D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding : population based case-control study. *BMJ*, 1999, 23, 319, 7217, p. 1106-1109
- (86) OGILVIE A.D. Hair loss during fluoxetine treatment. *Lancet*, 1993, 342, 8884, p. 1423
- (87) GREGORIAN R.S., GOLDEN K.A., BAHCE A. et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*, 2002, 36, 10, p. 1577-1589
- (88) JAN V., TOLEDANO C., MACHET L. et al. Stevens-Johnson syndrome after sertraline. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79, 5, p. 401
- (89) COOPER G.L. The safety of fluoxetine an update. *Br J Psychiatry*, 1988, 153, p. 77-86
- (90) WOLKENSTEIN P., REVUZ J., DIEHL J.L. et al. Toxic epidermal necrolysis after fluvoxamine. *Lancet*, 1993, 342, 8866, p. 304-305
- (91) CROWSON A.N., MAGRO C.M. Antidepressant therapy. A possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol*, 1995, 131, 8, p. 925-929
- (92) RAULT S., GROSIEUX-DAUGER C., VERRAES S. et al. Bullous pemphigoid induced by fluoxetine. *Br J Dermatol*, 1999, 141, 4, p. 755-756
- (93) SMITH M., ROBINSON D. Sertraline and vaginal bleeding - a possible association. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50, 1, p. 200-201
- (94) LINNEBUR S.A., SASEEN J.J., PACE W.D. Venlafaxine-associated vaginal bleeding. *Pharmacotherapy*, 2002, 22, 5, p. 652-655

- (95) DALFEN A.K., STEWART D.E. Who develops severe or fatal adverse drug reactions to selective serotonin reuptake inhibitors ? *Can J Psychiatry*, 2001, 46, 3, p. 258-263
- (96) STAHL S.M. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 1^{ère} éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002, 601 p.
- (97) SCHATZBERG A.F., HADDAD P., KAPLAN E.M. et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, Suppl 7, 5-10.
- (98) THOMPSON C. Discontinuation of antidepressant therapy : emerging complications and their relevance. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59, 10, p. 541-548
- (99) WHO. Dependence syndrome. In WHO. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/en/print.html (page consultée le 20/07/2007)
- (100) HADDAD P., LEJOYEUX M., YOUNG A. Antidepressant discontinuation reactions. *BMJ*, 1998, 316, p. 1105-1106
- (101) DSM IV : critères de la dépendance à une substance. Disponible sur : <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/EDiagnos/DSMIV.htm>
- (102) VARTZOPULOS D., KRULL F. Dependence on monoamine oxidase inhibitors in high dose. *Br J Psychiatry*, 1991, 158, p. 856-857
- (103) HADDAD P. Do antidepressants have any potential to cause addiction ? *J Psychopharmacol*, 1999, 13, 3, p. 300-307
- (104) BEN-ARIE O., GEORGE G.C. A case of tranylcypromine ('Parnate') addiction. *Br J Psychiatry*, 1979, 135, p. 273-274
- (105) CASTOT A., BENZAKEN C., WAGNIART F. Surconsommation d'amineptine. *Thérapie*, 1990, 45, p. 399-405
- (106) AFSSAPS. Retrait de la spécialité pharmaceutique dénommée "SURVECTOR 100 mg, comprimé sécable" des laboratoires SERVIER. In AFSSAPS. Site de l'AFSSAPS. Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/alertes/indretpr.htm> (page consultée le 01/06/2007)
- (107) GOLDBERG J.G., SACKS M.H., KOSCIS J.H. Attenuation of response to serotonin re-uptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 6, p. 954
- (108) MEDAWAR C. The antidepressant web. *Int J Risk Safety Med*, 1997, 10, p. 75-126

- (109) TINSLEY J.A., OLSEN M.W., LAROCHE R.R. et al. Fluoxetine abuse. *Mayo Clin Proc*, 1994, 69, 2, p. 166-168
- (110) GOLDMAN M.J., GRINSPOON L., HUNTER-JONES S. Ritualistic use of fluoxetine by a former substance abuser. *Am J Psychiatry*, 1990, 147, 10, p. 1377
- (111) PAGLIARO L.A., PAGLIARO A.M. Fluoxetine abuse by an intravenous drug user. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 12, p. 1898
- (112) WILCOX J.A. Abuse of fluoxetine by a patient with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 1987, 144, 8, p. 1100
- (113) MENECIER P., MENECIER-OSSIA L., BERN P. Dépendance et tolérance à la fluoxétine. A propos d'un cas. *l'Encéphale*, 1997, 23, 5, p. 400-401
- (114) PAGLIARO L.A., PAGLIARO A.M. Abuse potentiel of antidepressants : does it exist ? *CNS Drugs*, 1995, 4, 4, p. 247-252
- (115) SIRIS S.G. Do antidepressants have any meaningful potential for abuse. *CNS Drugs*, 1995, 4, 4, p.253-255
- (116) GRIFFIN N., DRAPER R.J., WEBB M.G. Addiction to tranylcypromine. *BMJ (Clin Res Ed)*, 1981, 283, 6287, p. 346
- (117) ZAJECKA J., TRACY K.A., MITCHELL S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors : a literature review. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, 7, p. 291-297
- (118) KUHN R. On the treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative. *Scwhiez. Med. Wochschr.*, 1957, 87, p. 1135
- (119) ANDERSEN E.S., KRISTIANSEN E.S. Tofranil treatment of endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1959, 34, p. 387-397
- (120) DILSAVER S.C., GREDEEN J.F. Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry*, 1984, 19, p. 237-256
- (121) KRAMER J.D., KLEIN D.F., FINK M. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry*, 1961, 118, p. 549-550
- (122) LAW W., PETTI T.A., KAZDIN A. Withdrawal symptoms after graduated cessation of imipramine in children. *Am J Psychiatry*, 1981, 138, 5, p. 647-650
- (123) BIALOS D., GILLER E., JATLOW P. et al. Recurrence of depression after discontinuation of long term amitriptyline treatment. *Am J Psychiatry*, 1982, 139, p. 325-329
- (124) DIAMOND B.I. BORISON R.L., KATZ R. et al. Rebound reactions due to clomipramine. *Psychopharmacol Bull*, 1989, 25, 2, p. 209-212

- (125) CECCHERINI-NELLI A., BORDELLINI L., GUAZZALI M. et al. Antidepressant withdrawal phenomena : prospective findings. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 1, p. 165
- (126) LEJOYEUX M., RODIERE-REIN C., ADES J. Syndrome de sevrage des antidépresseurs. Description de 5 cas. *l'Encéphale*, 1992, 18, 3, p. 251-255
- (127) HALLE M.H., DEL MEDICO V.J., DILSAVER S.C. Symptoms of major depression : acute effect of withdrawing antidepressants. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 83, 3, p. 238-239
- (128) DILSAVER S.C., FEINBERG M., GREDEEN J.F. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry*, 1983, 140, 2, p. 249-251
- (129) LEJOYEUX M., ADES J., MOURAD I. et al. Antidepressant withdrawal syndrome : recognition, prevention and management. *CNS Drugs*, 1996, 5, p. 278-292
- (130) CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E. et al. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs : evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 1982, 141, p. 377-386
- (131) DILSAVER S.C. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf*, 1994, 10, p. 103-114
- (132) TYRER P. Clinical effects of abrupt withdrawal from tricyclic antidepressants and monoamine oxydase inhibitors after long-term treatment. *J Affect Disord*, 1984, 6, p. 1-7
- (133) TAMAM L., OZPOYRAZ N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a review. *Adv Ther*, 2002, 19, 1, p. 17-26
- (134) HADDAD P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol*, 1998, 12, 3, p. 305-313
- (135) SCHATZBERG A.F., HADDAD P., KAPLAN E.M. et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation Consensus Panel. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, Suppl 7, p. 23-27
- (136) ROSENBAUM J.F., FAVA M., HOOG S.L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*, 1998, 44, 2, p. 77-87
- (137) LEJOYEUX M., ADES J. Antidepressant discontinuation : a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, Suppl 7, p. 11-15

- (138) OLVER J.S., BURROWS G.D., NORMAN T.R. Discontinuation syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors : are they clinically relevant differences ? *CNS Drugs*, 1999, 12, 3, p. 171-177
- (139) COUPLAND N.J., BELL C.J., POTOKAR J.P. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 1996, 16, 5, p. 356-362
- (140) PRICE J.S., WALLER P.C., WOOD S.M. et al. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 42, p. 757-763
- (141) LANE R.M. Withdrawal symptoms after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Serotonin Research*, 1996, 3, p. 75-83
- (142) BERBER M.J. FINISH : remembering the discontinuation syndrome. Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, and Hyperarousal (anxiety/agitation). *J Clin Psychiatry*, 1998, 59, 5, p. 255
- (143) BARR L.C., GOODMAN W.K., PRICE L.H. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation. *Am J Psychiatry*, 1994, 151, 2, p. 289
- (144) RAUCH S.L., O'SULLIVAN, JENIKE M.A. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine : a series of 10 cases. *J clin Psychopharmacol*, 1996, 16, p. 81-84
- (145) GAIKAS W.J., DAVIS S.M. Withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric Annals*, 1997, 27, p. 85-92
- (146) PACHECO L., MALO P., ARAGUES E. et al. More cases of paroxetine withdrawal syndrome. *Br J Psychiatry*, 1996, 169, 3, p. 384
- (147) BLOCH M., STUGER S.V., BRAUN A.R. et al. Severe psychiatric symptoms associated with paroxetine withdrawal. *Lancet*, 1995, 346, 8966, p. 57
- (148) FROST L., LAL S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 5, p. 810
- (149) BLACK D.W., WESNER R., GABEL J. The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patient with panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1993, 4, 54, p. 146-149
- (150) KASANTIKUL D. Reversible delirium after discontinuation of fluoxetine. *J Med Asso Thailand*, 1995, 78, p. 53-54
- (151) DEBATTISTA C., SCHATZBERG A.F. Physical symptoms associated with paroxetine withdrawal. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 8, p. 1235-1236

- (152) KEUTHEN N.J., CYR P., RICCIARDI J.A. et al. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 1994, 14, p. 206-207
- (153) Committee on Safety of Medicines Control Agency. Dystonia and withdrawal symptoms with paroxetine (Seroxat). *Current Problems in Pharmacovigilance*, 1993, 19, p. 1
- (154) Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). SSRIs and withdrawal syndrome. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin*, 1996, 15, p. 3
- (155) SHER L. Prevention of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *Med Hypotheses*, 2002, 59, 1, p. 92-94
- (156) BLACK K., SHEA C., DURSUN S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome : proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci*, 2000, 25, 3, p. 255-261
- (157) D'AQUILA P.S., PEANA A.T., PANIN F., et al. Reversal of antidepressant-induced dopaminergic behavioural supersensitivity after long-term chronic imipramine withdrawal. *Eur J Pharmacol*, 2003, 458, 1-2, p. 129-134
- (158) ANDRADE C. Antidepressant-withdrawal mania : a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65, 7 p. 987-993
- (159) ALI S, MILEV R. Switch to mania upon discontinuation of antidepressants in patients with mood disorders : a review of the literature. *Can J Psychiatry*, 2003, 48, 4, p. 258-264
- (160) GOLDSTEIN T.R., FRYE M.A., DENICOFF K.D. et al. Antidepressant discontinuation-related mania : critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60, 8, p. 563-567
- (161) MICHAEL N., ERFURTH A., BERGANT V., et al. A case report of mania related to discontinuation of bupropion therapy for smoking cessation. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65, 2, p.277
- (162) Prescrire Rédaction. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et grossesse. Encore beaucoup d'incertitudes. *Rev Prescrire*, 1999, 192, 19, p 127-129
- (163) Prescrire Rédaction. Troubles néonataux chez les enfants exposés in utero à un antidépresseur IRS. *Rev Prescrire*, 2003, 244, 23, p. 748-749
- (164) Antidepressant discontinuation syndromes : common, under-recognized and not always benign. *Drug Ther Perspect*, 2001, 17, p. 12-15

- (165) HADDAD P.M. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf*, 2001, 24, 3, p.183-197
- (166) STOWE Z.N., OWENS M.J., LANDRY J.C. et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*, 1997, 154, 9, p. 1255-1260
- (167) STOWE Z.N., COHEN L.S., HOSTETTER A. et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*, 2000, 157, 2, p. 185-189
- (168) KENT L.S., LAIDLAW J.D. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry*, 1995, 167, 3, p. 412-413
- (169) ANBU A.T., THEODORE A. Fluoxétine withdrawal syndrome in the newborn. *Indian Pediatr*. 2006, 43, 1, p. 66-69
- (170) Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). SSRIs and neonatal disorders : withdrawal reactions, breast milk transfer. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin*, 1997, 16, 4 p. 14
- (171) DAHL M.L., OLHAGER E., AHLNER J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry*, 1997, 171, p. 391-392
- (172) Prescrire Rédaction. Antidépresseurs et syndrome de sevrage. *Rev Prescrire*, 2000. 208, 20, p. 516
- (173) CHAMBERS C.D., JOHNSON K.A., DICK L.M. et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*, 1996, 335, 14, p. 1010-1015
- (174) COSTEI A.M., KOZER E., HO T., et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156, p. 1129-1132
- (175) OBERLANDER T.F., MISRI S., FITZGERALD C.E. et al. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65, p. 230-237
- (176) SANZ E.J., DE LAS CUEVAS C., KIURU A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant woman and neonatal withdrawal syndrome : a database analysis. *Lancet*, 2005, 365, 9458, p. 482-487
- (177) Prescrire Rédaction. Nouveau-nés exposés aux IRS en fin de grossesse : troubles neurologiques et hyponatrémie. *Rev Prescrire*, 2005, 265, 25, p. 675
- (178) HADDAD P.M., PAL B.R., CLARKE P., et al. Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment : serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome ? *J Psychopharmacol*, 2005, 19, 5 p. 554-557

- (179) CRAT. Etat des connaissances sur la chlorpromazine. Disponible sur : http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=158. Page consultée le 26 juin 2007.
- (180) SHELTON RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67, Suppl 4, p. 3-7
- (181) OBERLANDER T.F., WARBURTON W., MISRI S. et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63, 8, p. 898-906
- (182) Prescrire Rédaction. Exposition in utero à des psychotropes : des pathologies néonatales fréquentes. *Rev Prescrire*, 2005, 265, 25, p. 673
- (183) Prescrire Rédaction. Antidépresseurs IRS et malformations congénitales. *Rev Prescrire*, 2006, 273, 26, p. 430-431
- (184) TERAO T. Misdiagnosis of antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 2001, 104, 1, p. 77-78
- (185) KOPOWITZ L.F., BERK M. Paroxetine induced withdrawal effects. *Hum Psychopharmacol*, 1995, 10, 2, p. 147-148
- (186) FAVA G.A., GRANDI S. Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15, 5, p. 374-375
- (187) OEHRBERG S., CHRISTIANSEN P.E., BEHNKE K. et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 1995, 167, p. 374-379
- (188) PYKE R.E. Paroxetine withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 1, p. 149-150
- (189) PHILLIPS S.D. A possible paroxetine withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 4, p. 645-646
- (190) PEETERS F.P., ZANDBERGEN J. [Severe withdrawal symptoms with fever during paroxetine tapering off] *Ned Tijdschr Geneesk*, 1999, 3, 143, 27, p. 1429-1431
- (191) ARYA D.K. Withdrawal after discontinuation of paroxétine *Aust N Z J Psychiatry*. 1996, 30, 5, p. 702
- (192) REEVES R.R., PINKOFSKY H.B. Lhermitte's sign in paroxetine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*, 1996, 16, 5, p. 411-412
- (193) BHUAMIK S., WILDGUST H.J. Treatment outcomes including withdrawal phenomena with fluoxetine and paroxetine in patients with learning disabilities suffering from affective disorders. *Hum Psychopharmacol*, 1996, 11, p. 337-338

- (194) LANDRY P., ROY L. Withdrawal hypomania associated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17, 1, p. 60-61
- (195) STRICKLAND G.M., HOUGH D.W. Unilateral facial numbness and visual blurring associated with paroxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20, 2, p. 271-272
- (196) DILER R.S., TAMAM L., AVCI A. Withdrawal symptoms associated with paroxétine discontinuation in a nine-year-old boy. *J Clin Psychopharmacol*. 2000, 20, 5, p. 586-587
- (197) BELLOEUF L., LE JEUNE C, HUGUES F.C. Paroxetine withdrawal syndrome. *Ann Med Interne*, 2000, 4, 151 suppl A, p A52-A53
- (198) HADDAD P.M., DEVARAJAN S., DURSUN S.M. Antidepressant discontinuation (withdrawal) symptoms presenting as 'stroke'. *J Psychopharmacol*, 2001, 15, 2, p. 139-141
- (199) TONKS A. Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA. *BMJ*, 2002, 324, p. 260
- (200) RAMASUBBU R. Minor strokes related to paroxetine discontinuation in an elderly subject : emergent adverse events. *Can J Psychiatry*, 2003, 48, 4, p. 281-282
- (201) HAYAKAWA Y., SEKINE A., SHIMIZU T. Delirium induced by abrupt discontinuation of paroxetine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16, 1, p. 119-120
- (202) BHANJI N.H., CHOUINARD G., KOLIVAKIS T. et al. Persistent tardive rebound panic disorder, rebound anxiety and insomnia following paroxetine withdrawal : a review of rebound-withdrawal phenomena. *Can J Clin Pharmacol*, 2006, 13, 1, p. 69-74.
- (203) HIMEI A., OKAMURA T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients : a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs*, 2006, 20, 8, p. 665-672
- (204) HADDAD P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, suppl 7, p 17-21
- (205) STOUKIDES J.A., STOUKIDES C.A. Extrapyramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine. *Am J Psychiatry*, 1991, 148, 9, p. 1263
- (206) LAUTERBACH E.C. Fluoxetine withdrawal and thalamic pain. *Neurology*, 1994, 44, p. 983-984
- (207) EINBINDER E. Fluoxetine withdrawal? *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 8, p. 1235

- (208) ELLISON J.M. SSRI withdrawal buzz. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55, 12, p. 544-545
- (209) BERLIN C.S. Fluoxetine withdrawal symptoms. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57, 2, p. 93-94
- (210) ZAJECKA J., FAWCETT J., AMSTERDAM J., et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine : a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18, 3, p. 193-197
- (211) BENAZZI F. Re: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : putative mechanisms and prevention strategies. *Can J Psychiatry*, 1999, 44, 1, p. 95-96
- (212) BENAZZI F. Fluoxetine for serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci*, 1998, 23, 4, p. 241-242
- (213) MAHENDRAN R., CHAN A. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms. *Ann Acad Med Singapore*, 1999, 28, 4, p. 596-599
- (214) CALIL HM. Fluoxetine : a suitable long-term treatment. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62, Suppl 22, p. 24-29
- (215) SZABADI E. Fluvoxamine withdrawal syndrome. *Br J Psychiatry*, 1992, 160, p. 283-284
- (216) MALLYA G., WHITE K., GUNDERSON C. Is there a serotonergic withdrawal syndrome ? *Biol Psychiatry*, 1993, 33, p. 851-852
- (217) AYD F.J. Fluvoxamine withdrawal symptoms. *International Drug Therapy Newsletter*, 1994, 11, p. 29-30
- (218) BENAZZI F. SSRI discontinuation syndrome related to fluvoxamine. *J Psychiatry Neurosci*, 1998, 23, 2, p. 94
- (219) HIROSE S. Restlessness related to SSRI withdrawal. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2001, 55, 1, p. 79-80
- (220) TAMAM L., OZPOYRAZ N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation : two case reports. *Yeni Symposium*, 40, 4, p. 156-160
- (221) LOUIE A.K., LANNON R.A., AJARI L.J. Withdrawal reaction after sertraline discontinuation. *Am J Psychiatry*, 1994, 151, 3, p. 450-451
- (222) LEITER F.L., NIERENBERG A.A., SANDERS K.M. Discontinuation reactions following sertraline. *Biol Psychiatry*, 1995, 38, 10, p. 694-695
- (223) AMSDEN G.W., GEORGIAN F. Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. *Pharmacotherapy*, 1996, 16, p. 684-686

- (224) ROSENSTOCK H.A. Sertraline withdrawal in two brothers : A case report. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996, 11, 1, p. 58-59
- (225) BENAZZI F. Sertraline discontinuation syndrome presenting with severe depression and compulsions. *Biol Psychiatry*, 1998, 43, 12, p. 929-930
- (226) CARRAZANA E.J., RIVAS-VAZQUEZ R.A., REY J.A. et al. SSRI discontinuation and buspirone. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, 6, p. 966-967
- (227) BENAZZI F. Psychotic mania in bipolar II depression related to sertraline discontinuation. *Can J Psychiatry*, 2002, 47, 6, p. 584-585
- (228) SIR A., D'SOUZA R.F., UGUZ S et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression : efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66, 10, p. 1312-1320
- (229) FARAH A., LAURER T.E. Possible venlafaxine withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 1996, 153, 4, p. 576
- (230) BENAZZI F. Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry*, 1996, 41, 7, p. 481
- (231) LOUIE A.K., LANNON R.A., KIRSCH M.A. et al. Venlafaxine withdrawal reactions. *Am J Psychiatry*, 1996, 153, 12, p. 1652
- (232) FAVA M., MULROY R., ALPERT J. et al. Emergence of adverse events following discontinuation with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 1997, 154, 12, p. 1760-1762
- (233) AGELINK M.W., ZITZELSBERGER A., KLIESER E. Withdrawal syndrome after discontinuation of venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 1997, 154, 10, p. 1473-1474
- (234) PARKER G., BLENNERHASSETT J. Withdrawal reactions associated with venlafaxine. *Aust N Z J Psychiatry*, 1998, 32, 2, p. 291-294
- (235) DALLAL A., CHOUINARD G. Withdrawal and rebound symptoms associated with abrupt discontinuation of venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18, 4, p. 343-344
- (236) JOHNSON H., BOUMAN W.P., LAWTON J. Withdrawal reaction associated with venlafaxine. *BMJ*, 1998, 317, p. 787
- (237) PINZANI V., GINIES E., ROBERT L. et al. Syndrome de sevrage à l'arrêt de la venlafaxine : à propos de six cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2000, 21, 3, p. 282-284

- (238) LUCKHAUS C., JACOB C. Venlafaxine withdrawal syndrome not prevented by maprotiline, but resolved by sertaline. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001, 4, 1, p. 43-44
- (239) VAN NOORDEN M.S., VERGOUWEN A.C., KOERSELMAN G.F. [Delirium during withdrawal of venlafaxine]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2002, 146, 26, p. 1236-1237
- (240) JHIRWAL O.P., CHAKRABARTI S. Venlafaxine withdrawal in organic anxiety disorder. *Indian J Med Sci*, 2003, 57, 12, p. 559-560
- (241) REEVES R.R., MACK J.E., BEDDINGFIELD J.J. Shock-like sensations during venlafaxine withdrawal. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, 5, p. 678-681
- (242) MONTGOMERY S.A., HUUSOM A.K., BOTHMER J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, 50, 57-64
- (243) BABOOLAL N.S. Venlafaxine withdrawal syndrome : report of seven cases in Trinidad. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24, 2, p. 229-231
- (244) HSIAO M.C., LIU C.Y. Withdrawal reactions associated with low-dose venlafaxine treatment in a patient with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65, p. 1147-1148
- (245) NISSEN C., FEIGE B., NOFZINGER E. et al. Transient narcolepsy-cataplexy syndrome after discontinuation of the antidepressant venlafaxine. *J Sleep Res*, 2005, 14, 2, p. 207-208
- (246) CAMPAGNE D.M. Venlafaxine and serious withdrawal symptoms : warning to drivers. *MedGenMed*, 2005, 7, 3, p. 22
- (247) ADSON D.E., KOTLYAR M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother*, 2003, 37, 12, p. 1804-1806
- (248) FETH N., CATTAPAN-LUDEWIG K., SIROT E.J. Electric sensations : neglected symptom of escitalopram discontinuation. *Am J Psychiatry*, 2006, 163, 1, p. 160
- (249) PERAHIA D., KAJDASZ D., DESAIAH D. et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2005, 89, 1-3, p. 207-212
- (250) KOTLYAR M., GOLDING M., BREWER E.R. et al. Possible nefazodone withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 1999, 156, p. 1117
- (251) RAJAGOPALAN M., LITTLE J. Discontinuation symptoms with nefazodone. *Aust N Z J Psychiatry*, 1999, 33, 4, p. 594-597

- (252) BENAZZI F. Nefazodone withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry*, 1998, 43, 2, p. 525
- (253) LAUBER C. Nefazodone withdrawal syndrome. *Can J Psychiatry*, 1999, 44, 3, p. 285-286
- (254) TAMAM L., OZPOYRAZ N. Discontinuation symptoms associated with nefazodone. *J Psychopharmacol*, 2003, 17, 4, p. 447-450
- (255) BENAZZI F. Mirtazapine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry*, 1998, 43, 5, p. 525
- (256) BERIGAN T.R. Mirtazapine-Associated Withdrawal Symptoms : A Case Report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2001, 3, 3, p. 143
- (257) KLESMER J., SARCEVIC A., FOMARI V. Panic attacks during discontinuation of mirtazepine. *Can J Psychiatry*, 2000, 45, 6, p. 570-571
- (258) DE LEO D., DALLA BARBA G., ZANCHIN G. Seizures following the withdrawal of long-term treatment with mianserin. *Ital J Neurol Sci*, 1988, 9, 2, p. 167-169
- (259) KUNIYOSHI M., ARIKAWA K., MIURA C. et al. Panic anxiety after abrupt discontinuation of mianserin. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1989, 43, 2, p. 155-159
- (260) OTANI K., SUSAKI H., KANEKO S. et al. Lack of withdrawal symptoms after discontinuation of mianserin. *Lancet*, 1991, 337, 8742, p. 673-674
- (261) STAHL M.M.S., LINDQUIST M., PETERSON M. et al. Withdrawal reactions with selective serotonin reuptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 53, 3-4, p. 163-169
- (262) FAVA M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67, Suppl 4, p. 14-21
- (263) GELENBERG A.J., TRIVEDI M.H., RUSH A.J. et al. Randomized, placebo controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, p. 806-817
- (264) MOURAD I., LEJOYEUX M., ADES J. Evaluation prospective du sevrage des antidépresseurs. *l'Encéphale*, 1998, 24, 3, p. 215-222
- (265) MICHELSON D., FAVA M., AMSTERDAM J. et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment : double-blind, placebo controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2000, 176, p. 363-368
- (266) MARKOWITZ J.S., DEVANE C.L., LISTON H.L. et al. An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15, 6, p. 329-333

- (267) HINDMARCH I., KIMBER S., COCKLE S.M. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment : effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15, 6, p. 305-318
- (268) JUDGE R., PARRY M.G., QUAIL D., et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17, 5, p. 217-225
- (269) BOGETTO F., BELLINO S., REVELLO R.B. et al. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors : a clinical investigation. *CNS Drugs*, 2002, 16, 4, p. 273-283
- (270) KAUFMAN M.J., HENRY M.E., FREDERICK B. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease : a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, p. 534-539
- (271) MONTGOMERY S.A., KENNEDY S.H., BURROWS G.D., et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine : a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004, 19, 5, p. 271-280
- (272) BEL N., ARTIGAS F. In vivo effects of the simultaneous blockade of serotonin and norepinephrine transporters on serotonergic function : microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 278, 3, p. 1064-1072
- (273) DILSAVER S.C., GREDEEN J.F., SNIDER R.M. Antidepressant withdrawal syndromes : phenomenology and pathophysiology. *Int Clin Psychopharmacol*, 1987, 2, p. 1-19
- (274) ROJAS-FERNANDEZ C., GORDON J. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : putative mechanisms and prevention strategies. *Can J Psychiatry*, 1998, 43, 5, p. 523-524
- (275) DELGADO P.L. Monoamine depletion studies : implications for antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67, Suppl 4, p. 22-26
- (276) THERRIEN F., MARKOWITZ J.S. Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms : a review of the literature. *Hum Psychopharmacol*, 1997, 12, p. 309-323
- (277) CURTIN F., BERNEY P., KAUFMANN C. Moclobemide discontinuation syndrome predominantly presenting with influenza-like symptoms. *J Psychopharmacol*, 2002, 16, 3, p. 271-272

- (278) HARVEY B.H., MCEWEN B.S., STEIN D.J. Neurobiology of antidepressant withdrawal : implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, 10, p. 1105-1117
- (279) GREDEN J.F. Antidepressant maintenance medications : when to discontinue and how to stop. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54, Suppl, p. 39-45
- (280) HARVEY B.H., JONKER L.P., BRAND L. et al. NMDA receptor involvement in imipramine withdrawal-associated effects on swim stress, GABA levels and NMDA receptor binding in rat hippocampus. *Life Sci*, 2002, 71, 1, p. 43-54
- (281) ALTAMURA C., MAES M., DAI J. et al. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, 5, Suppl, p. 71-75
- (282) MAES M., VERKEK R., VANDOOOLAEGHE E. et al. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsiveness. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, 97, 4, p. 302-308
- (283) MAURI M.C., FERRARA A., BOSCATI L. et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology*, 1998, 37, 3, p. 124-129
- (284) MCCULLUMSMITH R.E., MEADOR-WOODRUFF J.H. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26, 3, p. 368-375
- (285) BOYER P.A., SKOLNICK P., FOSSOM L.H. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study. *J Mol Neurosci*, 1998, 10, 3, p. 219-233
- (286) KENDLER K.S., THORNTON L.M., GARDNER C.O. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, p. 582-586
- (287) KENDLER K.S., THORNTON L.M., GARDNER C.O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women : An evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry*, 2000, 157, 8 p. 1243-1251
- (288) MACQUEEN G.M., CAMPBELL S., MCEWEN B.S. et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, p. 1387-1392

- (289) HENRY M.E., KAUFMAN M.J., HENNEN J. et al. Cerebral blood volume and clinical changes on the third day of placebo substitution for SSRI treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 53, p. 100-105
- (290) KAUFMAN M.J., HENRY M.E., BLAISE F. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease : A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, p. 534-539
- (291) HARVEY B.H. The neurobiology and pharmacology of depression : A comparative overview of the serotonin-selective antidepressants. *S Afr Med J*, 1997, 87, p. 540-552
- (292) ANTHONY J.P., SEXTON T.J., NEUMAIER J.F. Antidepressant induced regulation of 5HT_{1B} mRNA in rat dorsal raphe nucleus reverses rapidly after drug discontinuation. *J Neurosci Res*, 2000, 61, p. 82-87
- (293) VAIDYA V.A., REWILLIGER R.M.Z., DUMAN R.S. Role of 5HT_{2A} receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1999, 262, p. 1-4
- (294) MCEWEN B.S. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Mol Psychiatry*, 1997, 2, p. 255-262
- (295) SCHATZBERG AF., BLIER P., DELGADO PL., et al. Antidepressant discontinuation syndrome : consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67, Suppl 4, p. 27-30
- (296) BULL S.A., HU X.H., HUNKELER E.M. et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA*, 2002, 288, 11, p. 1403-1409
- (297) SHELTON RC. Steps Following Attainment of Remission : Discontinuation of Antidepressant Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2001, 3, 4, p. 168-174
- (298) KAPLAN E.M. Antidepressant noncompliance as a factor in the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, Suppl 7, p. 31-35
- (299) DEMYTTENAERE K., HADDAD P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2000, 403, p. 50-56
- (300) MAIXNER S.M., GREDEN J.F. Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndromes. *Depress Anxiety*, 1998, 8, Suppl 1, p. 43-53

- (301) ROSENBAUM J.F., ZAJECKA J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, Suppl 7, p. 37-40
- (302) VAN GEFFEN E.C., HUQTENBURG J.G., HEERDINK E.R. et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice : tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61, 4, p. 303-307
- (303) WARNER CH., BOBO W., WARNER C., et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*, 2006, 74, 3, p. 449-456
- (304) HADDAD P.M., QURESHI M. Misdiagnosis of antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 102, 6, p. 466-468
- (305) FAVA G.A. Potential sensitising effects of antidepressant drugs on depression. *CNS Drugs*, 1999, 12, 4, p. 247-256
- (306) FAVA G.A. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression ? *J Clin Psychiatry*, 2003, 64, 2, p. 123-133
- (307) BYRNE S.E., ROTSCCHILD A.J. Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy : possible mechanisms and treatments. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59, p 279-288
- (308) GEDDES J.R., CARNEY S.M., DAVIES C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders : a systematic review. *Lancet*, 2003, 361, 9358, p. 653-661
- (309) NUTT. Death and dependence : current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*, 2003, 17, 4, p. 355-364
- (310) HEALY D., TRANTER R. Pharmacological stress diathesis syndromes. *J Psychopharmacol*, 1999, 13, 3, p. 287-90.
- (311) PRIZE R.G., VIZE C., ROBERTS A. et al. Lay people's attitudes to treatment of depression : results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ*, 1996, 313, p. 858-859
- (312) DEMYTTENAERE K., BRUFFERTS R., ALBERT A. et al. Development of an antidepressant compliance questionnaire. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 110, p. 201-207
- (313) MURPHY J.M., LAIRD N.M., MONSON R.R. A 40-year perspective on the prevalence of depression : the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57, 3, p. 209-215
- (314) MONCRIEFF J. Are antidepressants overrated ? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis*, 2001, 189, 5, p. 288-295

- (315) FREEMANTLE N., ANDERSON I.M., YOUNG P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. Br J Psychiatry, 2000, 177, p. 292-302
- (316) JUREIDINI J., TONKIN A. Overuse of antidepressants drugs for the treatment of depression. CNS Drugs, 2006, 20, 8, p. 623-632
- (317) AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Disponible sur le site :
http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/antid/map_enfants.pdf. Page consultée le 23/08/2007
- (318) ALWAN S., REEFHUIS J., RASMUSSEN S.A. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med, 2007, 356, 26, p. 2684-2692
- (319) DEROXAT. Rubrique Grossesse et femme en âge de procréer. Disponible sur :
www.theriaque.org. Page consultée le 23/08/2007
- (320) DE LAS CUEVAS C., SANZ E.J., DE LA FUENTE J.A. Variations in antidepressant prescribing practice : clinical need or market influences ? Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11, 6, p. 515-522
- (321) COSGROVE L., KRIMSKY S. VIJAYARAGHAVAN M. Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. Psychother Psychosom, 2006, 75, p.154-160

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	8
CHAPITRE 2 GENERALITES SUR LES TROUBLES MENTAUX.....	11
INTRODUCTION.....	11
Facteurs biologiques.....	12
Facteurs psychologiques.....	13
Facteurs sociaux.....	13
POINT SUR LA MESURE DE LA CHARGE MONDIALE DE MORBIDITE (CMM).....	15
QUELQUES NOTIONS SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS.....	16
COMORBIDITE.....	18
CHAPITRE 3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION.....	19
APPROCHES PSYCHOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE.....	19
Théorie psychanalytique.....	19
Théorie cognitive.....	20
APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
Hypothèses biologiques des maladies mentales.....	21
Anomalies de la neurotransmission monoaminergique dans la dépression.....	22
Fonction sérotoninergique.....	22
Tryptophane plasmatique.....	22
Etudes du liquide céphalorachidien.....	22
Etudes du cerveau post-mortem.....	23
Etudes d'imagerie cérébrale neurochimiques.....	23
Tests neuro-endocriniens.....	24
Déplétion en tryptophane.....	24
Fonction noradrénergique.....	25
Métabolisme et récepteurs.....	25
Tests neuro-endocriniens.....	25
Déplétion en catécholamines.....	26
Fonction dopaminergique.....	26
Anomalies endocriniennes.....	27
Pathologie endocrinienne et dépression.....	27
Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).....	27
CRH et dépression.....	28
Cortisol, fonction monoaminergique et toxicité neuronale.....	29
Fonction thyroïdienne.....	29
Mélatonine.....	29
Dépression et système immunitaire.....	30
Perturbations du sommeil dans la dépression.....	30
Imagerie cérébrale des troubles de l'humeur.....	31
Imagerie cérébrale structurale.....	31
Changements du volume cérébral.....	31
Hyperintensité de la substance blanche et de la substance grise.....	31
Débit sanguin et métabolisme cérébraux.....	32
CHAPITRE 4 LES ANTIDEPRESSEURS.....	33
HISTORIQUE.....	33
IMAO.....	33
ATC et IRS.....	34
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE.....	35
Chimie.....	35
Antidépresseurs tricycliques.....	35
Antidépresseurs hétérocycliques de seconde et de troisième génération.....	36
Seconde génération.....	36
Troisième génération.....	36
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.....	37
Pharmacocinétique.....	38
ATC.....	38

Antidépresseurs hétérocycliques	39
IRS	39
IMAO	39
Pharmacodynamie	40
Récepteurs et effets post-récepteurs	42
ATC et IMAO	43
IRS et antidépresseurs à visée sérotoninergique	44
PHARMACOLOGIE CLINIQUE	45
Indications	45
Interactions médicamenteuses	47
Interactions pharmacodynamiques	47
Interactions pharmacocinétiques	47
Contre-indications	48
Effets indésirables	48
ATC	49
Surdosage	49
Effets hématologiques	49
Effets sur le système cardiovasculaire	49
Cardiotoxicité	49
Effets sur la circulation périphérique	50
Effets sur le système endocrinien	50
Effets gastro-intestinaux	51
Effets sur le système urinaire	51
Effets hépatiques	51
Effets sur le système nerveux	51
Effets épileptogènes	51
Effets extrapyramidaux	52
Syndrome malin des neuroleptiques	52
Effets sur la fonction sexuelle	52
Effets cutanés	52
IRS	52
Effets sur le système nerveux	52
Troubles du mouvement	52
Syndrome sérotoninergique	53
Sommeil	54
Effets épileptogènes	54
Effets sur l'œil	54
Effets psychiatriques	54
Effets sur le système endocrinien	55
Aménorrhée, galactorrhée et hyperprolactinémie	55
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	55
Hyponatrémie	55
Effets hématologiques	56
Effets gastro-intestinaux	56
Effets sur les cheveux	57
Effets sur le foie	57
Effets sur la fonction sexuelle	57
Effets cutanés	57
Effets sur le système reproducteur	58
Décès	58
CHAPITRE 5 PHARMACOLOGIE DE L'ABUS DE DROGUE	60
TERMINOLOGIE	60
Usage versus abus	60
Addiction, dépendance, rebond et sevrage	60
VOIE DOPAMINERGIQUE MESOLIMBIQUE	61
NEUROBIOLOGIE DE L'ABUS	61
STIMULANTS : COCAÏNE ET AMPHÉTAMINE	62
Cocaïne	62
Amphétamine	62
HALLUCINOGENES	63

CHAPITRE 6 SYNDROME DE SEVRAGE AUX ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS).....	65
PRESENTATION DU PROBLEME.....	65
HISTORIQUE DU SYNDROME DE SEVRAGE AVEC LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES ET LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE.....	69
Antidépresseurs Tricycliques.....	69
Détrese gastro-intestinale et somatique générale.....	70
Perturbations du sommeil.....	70
Mouvements anormaux.....	70
Activation paradoxale.....	70
Traitement des symptômes.....	71
Inhibiteurs de la monoamine oxydase.....	71
DEFINITION DU SYNDROME.....	73
Symptomatologie générale.....	74
Principales caractéristiques.....	76
Apparition des symptômes.....	76
Sévérité des symptômes.....	76
Persistance des symptômes.....	77
Réversibilité des symptômes.....	77
Facteurs de risques.....	78
Prévention du syndrome.....	78
Critères pour le diagnostic du syndrome.....	79
Cas particuliers des manies induites par l'arrêt des antidépresseurs.....	79
Cas particulier du nouveau-né.....	81
REVUE DES CAS DE SYNDROME POUR CHAQUE IRS.....	85
Paroxétine.....	85
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la paroxétine.....	89
Fluoxétine.....	91
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la fluoxétine.....	94
Fluvoxamine.....	95
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la fluvoxamine.....	96
Sertraline.....	97
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la sertraline.....	99
Venlafaxine.....	100
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la venlafaxine.....	104
Citalopram et Escitalopram.....	106
Citalopram.....	106
Escitalopram.....	106
Duloxétine.....	107
Nefazodone.....	108
Tableau récapitulatif des cas de syndrome de sevrage impliquant la nefazodone.....	109
Autres molécules.....	110
Mirtazapine.....	110
Miansérine.....	110
EVALUATION DE L'INCIDENCE/PREVALENCE.....	112
Problèmes par rapport à l'établissement du taux d'incidence.....	112
Etudes prospectives basées sur la notification spontanée.....	114
Etudes prospectives basées sur l'enquête systématique.....	114
Tableau récapitulatif de la problématique de l'incidence.....	119
MECANISME D'ACTION SUPPOSE.....	120
Sevrage aux antidépresseurs : perspectives et hypothèses moléculaires.....	122
Impact neuronal d'un sevrage aux antidépresseurs inapproprié.....	123
CONDUITE A TENIR POUR EVITER CE SYNDROME.....	126
Quand faut-il arrêter le traitement ?.....	126
Risques associés à l'arrêt prématuré du traitement antidépresseur.....	127
Observance.....	127
Recommandations cliniques.....	128
Maintenir un fort index de suspicion :.....	128
Faire la différence avec une rechute :.....	128
Faire la différence avec d'autres conditions pathologiques :.....	128

CHAPITRE 7 CONCLUSION CONTROVERSES ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DE LA	
DEPRESSION	130
SYNDROME DE DISCONTINUATION OU SYNDROME DE SEVRAGE ?.....	130
ANTIDEPRESSEURS ET DEPRESSION AUJOURD’HUI.....	133
BIBLIOGRAPHIE.....	138
TABLE DES MATIERES	162

SERMENT DE GALIEN

Je Jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3314

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les médicaments à visée psychotrope ont connu un essor conséquent au milieu du vingtième siècle. L'introduction de molécules relativement sélectives et efficaces, pour la prise en charge des patients atteints de ces troubles, a encouragé la formulation de concepts biologiques pour la pathogenèse de ces maladies mentales. Ainsi, la modélisation psychopharmacologique de la dépression repose sur la théorie monoaminergique, définie comme une carence en neurotransmetteur, notamment la noradrénaline et surtout la sérotonine, au niveau de la synapse. Aujourd'hui, la dépression devient un énorme fardeau pour la société. Depuis les années cinquante, en guise de traitement, plusieurs familles de médicaments se sont succédées et ont été délaissées en raison d'effets indésirables trop nombreux. Après les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques (ATC), dits imipraminiques, l'industrie pharmaceutique a développé les inhibiteurs « sélectifs » de la recapture de la sérotonine (IRS), qui sont, actuellement, largement prescrits grâce à leur relative innocuité. Un syndrome de sevrage a été clairement identifié pour les IMAO et les ATC. Certains d'entre eux ont même été retirés du marché et classifiés dans la catégorie des stupéfiants. Cependant, ce syndrome de sevrage ne semble pas s'appliquer aux IRS. Une revue de la littérature sur le sujet montre une abondance de cas rapportés, en majorité en provenance des Etats-Unis. En 1997, un comité scientifique a défini l'existence d'un syndrome de discontinuation, relativement inoffensif et transitoire. Quelle est la différence, si elle existe vraiment, avec un syndrome de sevrage ? En créant une nouvelle entité clinique, ne cherche-t-on pas à écarter l'idée d'une dépendance ? D'un point de vue bibliographique, ce ne serait pas le cas, il n'y aurait pas de dépendance avec les IRS. Enfin, la majorité des publications étant sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, il semblerait que cette dernière soit aussi impliquée dans l'élaboration de cette définition.

WITHDRAWAL SYNDROME TO ANTIDEPRESSANT SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR

Psychotropic medications have been mainly discovered in the middle of the 20th century. Selective and efficient molecules, introduced in order to treat patients suffering of such diseases, have led to formulation of biological concepts for pathogenesis of mental disorders. Psychopharmacological concept for depression is based on a monoaminergic theory which is defined by a lack of neurotransmitter in synapse, mainly norepinephrine and almost serotonin. Nowadays depression has become a burden for society. Since the 50's many treatments have been tried and stopped because of large adverse effects. After monoamine oxydase inhibitors (MAOI) and tricyclic antidepressants (TCA), pharmaceutical industry has developed "selective" serotonin reuptake inhibitors (SSRI), which are largely prescribed because they are relatively safe. Withdrawal syndrome was identified for MAOI's and TCA's. Some of them were considered as addictive and relapsed from market. But this withdrawal syndrome seems not to be applicable to SSRI's. A literature review shows large number a case reports, mainly from USA. In 1997, a scientific committee defined a discontinuation syndrome, safe and transitory. What is the difference between discontinuation and withdrawal syndrome? Was the definition of a new clinical concept made in order to deny the idea of dependence? But, as the literature said, there is no dependency with SSRI's. Finally, scientific publications are mainly using pharmaceutical industry as a sponsor; this one could be implicated in the generation of such a definition.

PHARMACOLOGIE

MOTS-CLES

Syndrome de sevrage, dépression, antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, effets indésirables, dépendance.

Service de pharmacologie et toxicologie – centre régional de pharmacovigilance
CHU de Limoges - 2 avenue Martin-Luther-King 87042 Limoges cedex