

## Chapitre 5 : LES ANTIDEPRESSEURS

**Item 63** : Confusion, dépression, démences chez le sujet âgé  
**Item 176**. Prescription et surveillance des psychotropes

### Objectifs:

- Connaître les concepts biologiques qui sont à la base des traitements antidépresseurs
- Savoir distinguer les différents types d'antidépresseurs
- Connaître les mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs
- Pour chaque classe d'antidépresseur (ou le cas échéant pour un médicament donné) connaître la propriété pharmacocinétique utile en prescription
- Connaître les effets indésirables graves
- Connaître les contre-indications (par interactions médicamenteuses ou de prescription)

### Plan

---

#### Introduction

1. Modèles pharmacologiques – évaluation clinique
  2. Classification – Les médicaments
  3. les antidépresseurs imipraminiques
  4. les IMAO
  5. Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
  6. les antagonistes de la recapture de la NA et 5Ht
  7. les autres antidépresseurs
- 

*Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante*

- Information très importante
- Information importante

## Introduction

Les antidépresseurs (aussi appelés thymo-analeptiques) sont capables, moyennant un délai de quelques semaines d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. Si l'indication première des antidépresseurs reste évidemment la dépression unipolaire endogène, il faut connaître les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement, des conduites alimentaires mais également d'autres contextes nosographiques tels la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs.

**La classe pharmacologique** des antidépresseurs reste très hétérogène tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets indésirables ; la différenciation entre les produits d'une même famille reste toujours difficile. Le rapport efficacité /tolérance reste l'élément principal dans le choix d'un antidépresseur.

Les propriétés pharmacologiques des premiers antidépresseurs ont contribué à la mise en place d'une théorie biochimique de la dépression. La dépression serait la conséquence d'un déficit fonctionnel des neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine. Le site précis de ce déficit n'est pas clairement défini. Lors d'épisodes dépressifs, la neurotransmission aminergique est diminuée, offrant ainsi aux thérapeutes une corrélation anatomo-clinique de la dépression. Cependant d'autres grands systèmes de neurotransmission sont impliqués de façon plus ou moins partielles dans la dépression, citons le système cholinergique, le système GABA-ergique, le système dopaminergique, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

*La biologie de la dépression n'est pas simple et tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés. Toutefois ces hypothèses ont permis de proposer différentes possibilités d'augmenter les taux de neurotransmetteurs, par une intervention pharmacologique comme :*

- inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs
- inhibition de la recapture des neurotransmetteurs

### **Les voies aminergiques –rappels (voir figures 1 et 2)**

*La NA et la DA sont synthétisées en présynaptique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine ; l'enzyme clef de la régulation de cette synthèse est la tyrosine-hydroxylase. La 5HT est synthétisée à partir du tryptophane. Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale ou elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux (exocytose calcium-dépendante) dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique.*

*La recapture des neurotransmetteurs se fait par transport actif sodium dépendant. C'est à ce niveau qu'interviennent les antidépresseurs tricycliques (TCA) ; en empêchant cette recapture, ils facilitent la transmission monoaminergique. Cette inhibition de la recapture se fait sur toutes les mono-amines pour certains antidépresseurs (les TCA), sur une seule pour d'autres (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT).*

*La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la mono-amine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de la MAO (IMAO), ralentissant la dégradation des neurotransmetteurs.*

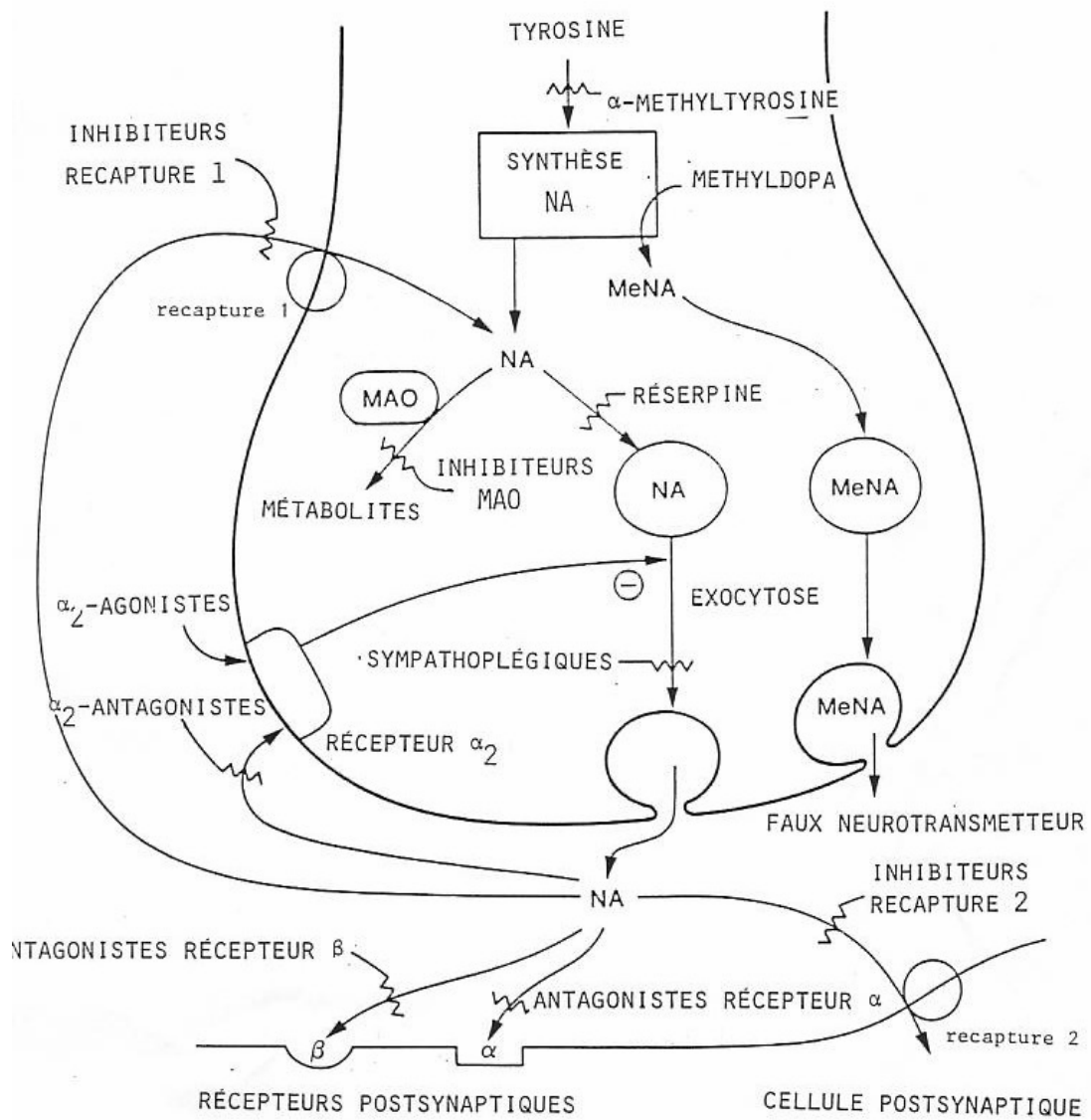
*En post-synaptique, l'action antidépressive des tricycliques et des IMAO peut s'expliquer par la down régulation (diminution du nombre mais non de la sensibilité) des récepteurs bêta-adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques 5 HT<sub>2</sub> et par la désensibilisation de l'adénylate cyclase à la stimulation par NA. Les phénomènes de transduction du signal cellulaire via les protéines G couplées aux récepteurs, pourraient représenter un lieu d'action essentiel des antidépresseurs. Notons que c'est le site d'action supposé du lithium.*

### **Les nouvelles théories**

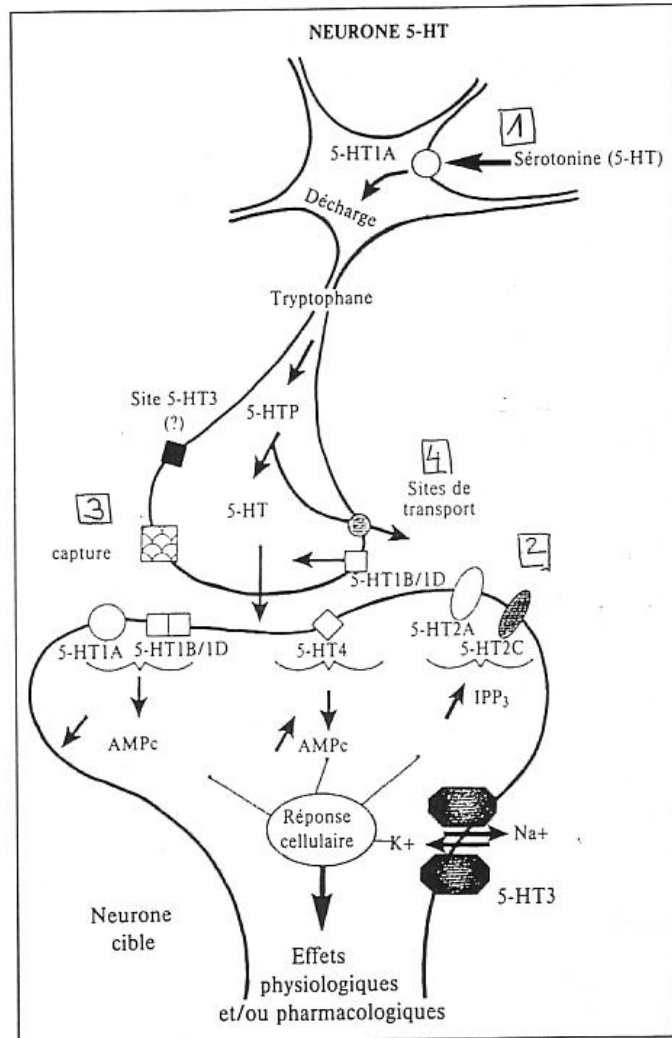
*Les interactions entre la régulation des amines biogènes et certains neuropeptides, les interleukines (notamment la 2 et la 6), les prostaglandines (notamment la PGE<sub>2</sub> ) ont été mises en évidence expérimentalement sur la base d'un traitement au long cours par antidépresseurs, entraînent une diminution des taux cérébraux d'interleukines et de prostaglandines. L'hypothèse que les antidépresseurs puissent normaliser la neurotransmission centrale en réduisant les taux de PGE<sub>2</sub> et d'interleukine est avancée.*

**Figures 1 et 2 : Les voies aminergiques – rappels**

**1. La neurotransmission noradrénergique**



## 2. La neurotransmission sérotoninergique



*Neurotransmission sérotoninergique : localisations somatodendritiques, pré- et post-synaptiques. Localisations potentielles des différents sites d'action des inhibiteurs de la capture de sérotonine. Certains sont communément admis : site de capture de la 5-HT [3] ; désensibilisation somatodendritique [1], d'autres sont possibles [2] et [4], sans savoir quel est véritablement leur impact chez l'homme in vivo.*

# 1. Modèles pharmacologiques – évaluation clinique

## 1.1 Modèles pharmacologiques

Il n'y a pas de modèle animal qui reproduise spontanément l'état ou les états dépressifs chez l'homme. Plusieurs situations expérimentales ont permis de mettre en évidence des effets avec les antidépresseurs et sont aujourd'hui acceptées comme modèles expérimentaux de la dépression. Les modèles animaux sensibles aux antidépresseurs se divisent en tests de comportement et en tests d'antagonisme d'effets de certaines substances injectées aux rongeurs.

Clairement les informations permettant d'assimiler ces modèles expérimentaux à la dépression ou à une des formes de dépression humaine restent insuffisantes mais les outils pharmacologiques utilisés dans la dépression ayant montré leur efficacité ces modèles sont acceptés.

## 1.2 Evaluation clinique

L'évaluation de l'efficacité clinique des antidépresseurs est essentielle au lit du malade, comme dans les essais de phase III. Si " l'impression clinique " du médecin face à son malade reste irremplaçable, il est nécessaire de quantifier au mieux la pathologie présentée à des fins d'évaluation. Quantifier un état dépressif constitué de signes souvent subjectifs est un réel problème métrologique. Cette quantification doit être reproductible dans le temps et dans l'espace, stable selon les opérateurs qui pratiquent cette évaluation. A cette fin de nombreuses échelles se sont développées, fondées sur des concepts différents mais finalement peu discriminantes entre elles.

# 2. Classification – Les médicaments

## Classification

Bon nombre de molécules ont des profils pharmacologiques différents mais sont d'efficacité quasi similaire pour ce qui est des dépressions sévères.

**Les antidépresseurs imipraminiques (ou tricycliques, TCA)** avec l'amitriptyline et l'imipramine ont été les premiers découverts, suivi par **les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, irréversibles et non sélectifs comme la phénelzine et la pargyline. Les effets indésirables, en particulier la cardiotoxicité des TCA (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO (interactions avec la tyramine alimentaire, le fameux cheese effect) ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

<i>Antidépresseurs imipraminiques</i>	
<i>Clomipramine</i>	<i>Anafranil®</i>
<i>Imipramine</i>	<i>Tofranil®</i>
<i>Amoxapine</i>	<i>Défanyl®</i>
<i>Amitriptyline</i>	<i>Elavil® ,Laroxyl®</i>
<i>Opipramol</i>	<i>Insidon®</i>
<i>Maprotiline</i>	<i>Ludiomil®</i>
<i>Desipramine</i>	<i>Pertofran®</i>
<i>Dosulepine</i>	<i>Prothiaden®</i>
<i>Doxepine</i>	<i>Quitaxon®, Sinéquan®</i>
<i>Trimipramine</i>	<i>Surmontil®</i>

<i>IMAO* non sélectif</i>	
<i>Iproniazide</i>	<i>Marsilid®</i>

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la dopamine (DA), a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A. On distingue ainsi, le moclobemide et la toloxatone. Ces caractères réversibles et sélectifs différencient ces nouveaux produits des anciens IMAO.

<b>IMAO* sélectif A</b>	
<i>moclobemide</i>	<i>Moclamine</i> ®
<i>toloxatone</i>	<i>Humoryl</i> ®

La notion de sélectivité d'effet sur un neurotransmetteur est apparue avec les **inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine** ( 5-hydroxytryptamine ou 5HT). Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération et une meilleure sécurité, notamment en cas de surdosage.

<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</b>	
<i>Citalopram</i>	<i>Séronam</i> ®
<i>Fluoxetine</i>	<i>Prozac</i> ®
<i>Fluvoxamine</i>	<i>Floxyfral</i> ®
<i>Paroxétine</i>	<i>Deroxat</i> ®
<i>Sertaline</i>	<i>Zoloft</i> ®

Pour ce qui est des derniers antidépresseurs connus, il est clair que leur effet thérapeutique résulte d'une action simultanée sur plusieurs grands systèmes de neurotransmission. Ainsi la mirtazapine, le milnacipran et la venlafaxine agissent à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques.

<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</b>	
<i>Minalcipran</i>	<i>Ixel</i> ®
<i>venlafaxine</i>	<i>Effexor</i> ®

<b>Autres antidépresseurs (apparentés aux tricycliques)</b>	
<i>Mianserine</i>	<i>Athymil</i> ®
<i>Mirtazapine</i>	<i>Norset</i> ®
<i>Tianeptine</i>	<i>Stablon</i> ®
<i>Viloxazine</i>	<i>Vivalan</i> ®

### 3. Antidépresseurs imipraminiques

#### 3.1. Mécanismes d'action

Les effets immédiats de ces molécules seraient dus au blocage de la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5HT) sans effet sur les autres étapes du devenir des amines (synthèse, stockage et libération). Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la Dopamine, effet sur les récepteurs histaminergique et muscarinique. L'utilité de la sélectivité NA/5HT a été longtemps discutée pour le choix des molécules en clinique mais elle reste à valider bien qu'il y ait une relation entre l'amélioration de l'humeur et 5HT et que l'activité psychomotrice soit liée à la noradrénaline. Par ailleurs comme le montre le tableau ci-dessous, la discussion sur la relation entre le mécanisme d'action et les effets cliniques est compliquée par l'existence de métabolites actifs dont les profils pharmacologiques sont souvent différents de ceux de la molécule mère.

<b>Molécule mère /métabolite</b>	<b>Inhibition recapture NA</b>	<b>Inhibition recapture 5 HT</b>
<b>Imipramine</b>	+++	++
<i>Desmethylimipramine</i>	++++	+
<i>Hydroxy-desmethylimipramine</i>	+++	-
<b>Clomipramine</b>	++	+++
<i>Desmethylclomipramine</i>	+++	+
<b>Amitriptyline</b>	++	++
<i>Nortriptyline</i>	+++	++
<i>Hydroxynortriptyline</i>	++	++

Les effets plus lents à se mettre en place résulteraient d'une désensibilisation des récepteurs (5HT1a en particulier).

### 3.2. Effets thérapeutiques- Pharmacologie clinique -Indications

Ils sont considérés (avec les IMAO) comme les plus efficaces, notamment dans les dépressions endogènes. Si la dose est bien adaptée, ils sont efficaces chez 70% des patients. Les antidépresseurs tricycliques sont en règle considérés comme les traitements de référence dans les essais de phase III.

Il est important de savoir que leur effet antidépresseur est long à se mettre en place (15-20 jours). Dans les premiers jours du traitement apparaissent :

- sédation
- confusion
- diminution de la coordination motrice

Selon les molécules l'effet antidépresseur est dominé soit par l'effet sédatif, soit par un effet psychotonique. Le choix se faisant en fonction de la symptomatologie du patient.

#### Indications

Ce sont les états dépressifs de toutes natures, mélancolique ou névrotique, sachant que le caractère endogène de la dépression est classiquement décrit comme facteur prédictif d'une bonne réponse au traitement. Aujourd'hui, les imipraminiques restent la référence dans la prise en charge des dépressions sévères.

### 3.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des imipraminiques est complexe et très variable d'un molécule à l'autre. De manière générale, on peut tout de même retenir les points suivants :

- bonne résorption
- très forte fixation aux protéines plasmatiques (80-95%)
- volume de distribution élevé (10-50 L/kg de poids corporel)
- métabolisme par N-déméthylation avec formation de métabolites actifs
- *demi-vies prolongées* (voir quelques exemples ci-dessous) permettant souvent une seule prise quotidienne.
- Il existe un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

IMIPRAMINIQUES	T ½ Substance-mère
Clomipramine	?
Imipramine	9 – 20 h
Amoxapine	7,7 h
Amitriptyline	24
Opipramol	23 h
Maprotiline	27 – 58 h
Desipramine	22 h
Dosulepine	30 h
Trimipramine	24 h

### 3.4. Effets Indésirables

C'est souvent sur le profil des effets indésirables que va se faire le choix d'un antidépresseur.

Pour les imipraminiques, les effets indésirables sont fréquents, ils sont souvent bénins, ne nécessitant que rarement l'arrêt complet du traitement.

*On distingue :*

- Les effets neuropsychiques : Des réactivations anxieuses ou délirantes sont possibles, ainsi qu'une inversion trop rapide de l'humeur pouvant conduire à un état maniaque. Classiquement, on décrit la levée de l'inhibition comportementale (plus rapide que l'amélioration de l'humeur dépressive) majorant le risque suicidaire et pouvant nécessiter une co-thérapie, aujourd'hui non standardisée

(benzodiazépine ou neuroleptique). Chez le sujet âgé, des syndromes confusionnels sont décrits, souvent mis sur le compte des propriétés anticholinergiques et s'amendant généralement avec la réduction de la posologie. On peut rencontrer des troubles du sommeil, des tremblements. Le seuil épileptogène est abaissé.

- Les effets atropiniques : C'est le pendant des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques. La sécheresse buccale est fréquente (le sulfarlem est parfois nécessaire) ainsi que la constipation par diminution de la motilité intestinale. Au niveau oculaire, mydriase et troubles de l'accommodation sont décrits. La dysurie avec risque de rétention urinaire sur obstacle peut être observée.
- Les effets cardio-vasculaires : L'hypotension ou la prescription de produits vaso-actifs comme l'heptaminol peut être utile. Les arythmies et les troubles de conduction avec risque de mort subite sont liés aux surdosages et représentent le risque majeur des antidépresseurs imipraminiques, notamment sur terrains prédisposés.
- Les effets endocriniens : *Les troubles de la sexualité seront imputés avec prudence aux antidépresseurs car ils font partie de la symptomatologie dépressive. Cependant les baisses de la libido ou des défauts d'érection en cours de traitement sont bien décrits. Des dysménorrhées, une hyperprolactinémie, une prise de poids et des mastodynies sont décrites.*
- *Les troubles hématologiques sont exceptionnels. Des rashes cutanés allergiques, des réactions anaphylactiques aux sulfites contenus dans certaines formes injectables, des hépatites choléstatiques sont possibles.*

### 3.5. Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses et relèvent généralement des associations déconseillées et des précautions d'emploi mais certaines sont des **Contre-indications** (celles ci - doivent être connues en raison du risque de syndrome sérotoninergique):

<u>Contre- indications</u>	+ IMAO non sélectifs = syndrome sérotoninergique qui se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner le décès : agitation, confusion, hypomanie, hypo ou hypertension, tachycardie, myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité) + sultopride = risque majoré de troubles du rythme
----------------------------	--

### 3.6. Maniement– Contre-indications

**Posologie suffisante et nécessité d'attendre 15 à 21 jours avant de juger de l'efficacité thérapeutique**

- *Indications complémentaires:*

*Algies rebelles : amitriptyline, imipramine*

*Enurésie : amitriptyline, imipramine, clomipramine*

*Prévention des accès de panique : clomipramine*

*Pédiatrie : dysthurie et troubles du comportement : maprotiline, imipramine*

*Précaution d'emploi: grossesse . Pas de risque chez l'animal ; pas de mise en évidence chez la femme mais phénomène d'imprégnation atropénique avec hyperexcitabilité chez le nouveau-né.*

**Contre-indications :**

Les plus absolues sont représentées par les troubles sévères de la conduction cardiaque, le glaucome par fermeture de l'angle, les hypertrophies et adénomes prostatiques, l'hypersensibilité à l'un des produits.

L'association aux IMAO non sélectifs est contre-indiquée, la règle étant de respecter un intervalle de 15 jours après l'arrêt des IMAO (inversement, un intervalle de 5 jours est suffisant pour passer des antidépresseurs tricycliques aux IMAO).

**L'intoxication aux tricycliques** : C'est une urgence qui engage le pronostic vital. Il existe un intervalle libre de 4 heures ou moins entre l'absorption d'une dose toxique et l'apparition des premiers signes. La survenue de troubles cardiaques fait toute la gravité de cette intoxication et nécessite une surveillance attentive en milieu spécialisé. Un lavage gastrique évacuateur est à pratiquer ainsi que les mesures de réanimation de base.

**La conduite du traitement** : *Que ce soit à l'hôpital par voie intraveineuse ou en ambulatoire, l'augmentation progressive des posologies est une règle à respecter. Il faut atteindre de façon progressive la posologie recommandée par le dictionnaire Vidal®. En raison du délai d'action des antidépresseurs, il est prudent d'attendre trois semaines de traitement avant de décréter l'échec thérapeutique et de changer de molécule.*

## **4. Les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)**

---

La mono amine oxydase (MAO) est un enzyme intracellulaire, fixé sur la membrane des mitochondries; dans le système nerveux mais aussi dans le foie et l'épithélium intestinal. On distingue deux formes de MAO : la MAO-A et la MAO-B : la MAO A a comme substrat préférentiel la NA et la 5 HT. La MAO-B a comme substrat préférentiel la Phényléthylamine. Les MAO convertissent les catécholamines en aldéhyde correspondant, activité métabolisante qui a un rôle important dans le SNC.

La plupart des IMAO sont non ou peu spécifiques et inhibent les 2 MAO mais on sait que l'effet antidépresseur est lié à une inhibition de la MAO-A. Pour les pharmacologues, l'enjeu a été de mettre au point de nouvelles molécules différant des anciens IMAO au moins sur deux points fondamentaux : la sélectivité (soit pour la MAO-A, soit pour la MAO-B) et la réversibilité de la liaison qui conduit à l'inhibition enzymatique.

**NB** : Les IMAO-B sont spécifiques de l'inhibition de la monoamine oxydase de type B. Pour l'instant, une seule molécule est disponible : la sélégiline ou Déprenyl®. La sélégiline est principalement indiquée dans la maladie de Parkinson où elle permet de retarder l'introduction de la L-DOPA. Aucun de ces IMAO-B n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de l'épisode dépressif majeur.

*On distingue ainsi 2 types d'IMAO utilisés comme antidépresseurs: les IMAO non sélectifs et les IMAO-A*

### **4.1. Les IMAO non sélectifs**

Ce sont les plus anciens, irréversibles représentés par la nialamide et l'iproniazide. Ces inhibiteurs de la MAO possèdent un groupement réactif sur la structure phényléthylamine : hydrazine, propargylamines, cyclopropylamines.

#### **4.1.1 Mécanisme d'action**

Ces groupements se fixent de manière covalente sur l'enzyme, il en résulte une inhibition non compétitive, irréversible et de longue durée (environ plusieurs semaines). Les IMAO ne sont pas particulièrement spécifiques de cette enzyme et inhibent plusieurs enzymes du métabolisme d'où la possibilité d'interactions médicamenteuses.

Les inhibiteurs de la MAO produisent une augmentation rapide et prolongée de la 5 HT (+++), de la NA (++) et de DA (+) dans le cerveau. Cette augmentation existe aussi dans d'autres tissus comme le cœur, le foie et l'intestin ainsi que dans le plasma.

*En fait cette augmentation est largement liée à l'accumulation dans les neurones, il n'y a pas de réglage de neurotransmetteurs en réponse à l'augmentation de l'activité nerveuse, pas non plus d'effets au niveau des vésicules de stockage. L'augmentation de ce pôle cytoplasmique induit indirectement une augmentation du relargage d'amines sympathomimétiques comme la tyramine (ex : chez les animaux traités par IMAO, la tyramine provoque une augmentation importante de la pression artérielle – voir effet « cheese reaction ». § manievement).*

#### **4.1.2 Effets thérapeutiques - indications**

- euphorie

- excitation
- majoration de l'activité motrice

Leur efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques de référence mais ils ne sont jamais proposés en première intention du fait de leur maniement malaisé. Ces produits restent réservés aux états dépressifs résistant à un traitement bien conduit par antidépresseurs imipraminiques; en fait ils ne sont presque plus prescrits.

#### **4.1.3 Pharmacocinétique**

*Mal connue.*

#### **4.1.4 Effets indésirables**

- Effets atropiniques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardies, sueurs, bouffées de chaleur, constipation, rétention d'urines
- Hypotension orthostatique
- Insomnie
- Accès brutal d'hypertension
- *Céphalées sévères*
- *Hépatites cytolytiques (rares)*
- *Tentative de suicide, inversion de l'humeur, délire*

*Les effets indésirables sont liés essentiellement au blocage de la dégradation des catécholamines, notamment périphériques : Les hypotensions orthostatiques sont fréquentes, les accès hypertensifs soudains sont décrits, notamment en cas de prise alimentaire de tyramine. Des troubles neurologiques comme des polynévrites, des convulsions, sont possibles. Des hépatites fulminantes sont à l'origine du retrait du marché de la plupart des IMAO de type hydrazide. En cas d'anesthésie générale, un délai de quinze jours doit être respecté. Les aliments riche en tyramine sont interdits pendant le traitement, ainsi que l'association à d'autres médicaments.*

#### **4.1.5 Interactions médicamenteuses**

Les Contre- indications sont nombreuses et compliquent le maniement de cette classe (celles ci - doivent être connues, risque de syndrome sérotoninergique):

<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ antidépresseurs imipraminiques , IRRS, et inhibiteurs de la recapture NA et 5HT, pethidine, tramadol, dextrométhorphan = syndrome sérotoninergique</li> <li>+ l-DOPA = potentialisation des effets pharmacologiques</li> <li>+ réserpine = agitation psychomotrice</li> <li>+ sympathomimétiques alpha, sympathomimétiques indirects = crises hypertensives</li> </ul>
---------------------------	---

#### **4.1.6 Maniement– Contre-indications**

- Ne pas associer aux aliments riches en tyramine et tryptophane. (fromage « cheese effect », choux,), ni caféine (risque crise hypertensive)
- Effets inhibiteurs prolongés même après arrêt du traitement.
- *Interactions médicamenteuses*
- *Mise en garde du malade contre automédication en raison des interactions*
- *Contrôles réguliers pression artérielle, fonction rénale, fonction hépatique.*

#### **Contre-indications**

insuffisance hépatique, phéochromocytome, grossesse, insuffisance cardiaque décompensée

## **4.2. Les IMAO-A**

Ils sont spécifiques de l'inhibition de la monoamine oxydase de type A. Le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduit, optimisant le maniement et la tolérance de ces nouveaux IMAO. La pharmacovigilance de ces produits confirme leur bonne acceptabilité aux doses thérapeutiques.

#### 4.2.1 Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

Effet antidépresseur psychotonique sans effets sédatif, ni anxiolytique, d'efficacité comparable à celles des imipraminiques.

#### 4.2.2 Pharmacocinétique

	<i>T<sub>max</sub></i>	<i>T<sub>1/2</sub></i>	<i>métabolisme</i>	<i>élimination</i>
<i>Toloxatone (Humoryl ®)</i>	<i>0,5 -1 h</i>	<i>1 -1 h30</i>	<i>80 %</i>	<i>Rénale</i>
<i>Moclobémide (Moclamide ®)</i>	<i>1 h</i>	<i>1-2 heures</i>	<i>&gt; 80%</i>	<i>Rénale</i>

#### 4.2.3 Effets Indésirables

- Troubles digestifs
- Vertiges, céphalées
- Hépatites sévères (exceptionnelles)
- Levée de l'inhibition psychomotrice

#### 4.2.4 Interactions médicamenteuses

<u>Contre indications :</u>	+ IMAO non sélectifs + dextrométorphane, péthidine, tramadol = syndrome sérotoninergique + sumatriptan = hypertension
-----------------------------	---

#### 4.2.5 Maniement- Contre-indications

Le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduit, optimisant le maniement et la tolérance de ces nouveaux IMAO.

En cas d'insuffisance hépatique sévère réduire la posologie du moclobémide de 30 à 50 %.

## 5. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

En développant ces nouveaux antidépresseurs, on a surtout cherché à diminuer les effets indésirables mais ces antidépresseurs n'apportent rien sur le plan des mécanismes de la dépression ou des spécificités de telles ou telles formes de dépressions et ils ne sont pas plus efficaces en terme pharmacologique.

### 5.1. Effets pharmacologiques – mécanisme d'action

Effet principal : Inhibition de la recapture de 5 HT.

La puissance respective des différents IRSS sur cette recapture est variable, la fluoxétine étant le moins puissant. Ils sont sélectifs de la recapture de la sérotonine ceci ne signifie pas qu'ils n'ont aucun effet sur la recapture d'autres neurotransmetteurs mais que l'effet sur la sérotonine apparaît pour des concentrations plus faibles que l'effet sur les autres neurotransmetteurs. Ainsi la fluoxétine est, selon les études, 10 à 192 fois plus puissante sur la sérotonine par rapport à la noradrénaline. Enfin les IRSS ont également des effets sur les récepteurs monoaminergiques, 5HT<sub>1A</sub>, 2A, 2C, alpha, D<sub>1</sub> et l'indice de sélectivité n'est pas toujours très élevé par rapport aux autres antidépresseurs, ainsi comme exemple, le rapport de sélectivité de la fluoxétine vis à vis de la désipramine à propos des récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> n'est que de 10.

### 5.2. Effets thérapeutiques- Pharmacologie clinique – Indications

- Profil clinique intermédiaire entre effet sédatif et psychotonique.
- peu d'effet immédiat
- Délais d'action plus court
- Efficace chez patients non répondeurs aux IMAO et imipramique
- Moindre toxicité en cas de surdosage
- Fluoxétine et paroxétine sont de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 CYP2D6

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

### **Indications**

Ce sont les états dépressifs de toutes natures. Les IRSS sont les antidépresseurs les plus prescrits, du moins en ville. Leur utilisation en première intention est aisément justifiable chez les sujets âgés, polymédicamentés, souffrant de pathologies cardio-vasculaires et chez les sujets présentant des idées suicidaires. Sur ce dernier point, il semble raisonnable, en première intention, de préférer un médicament moins toxique en cas de surdosage.

### **5.3. Pharmacocinétique**

<i>Citalopram</i>	<i>Sa biodisponibilité voisine de 100 %. Sa demi vie est de 33 heures. Le principal métabolite du citalopram est le norcitalopram.</i>
<i>Fluoxétine</i>	<i>la biodisponibilité varie de 70% à 85%, non modifiée par les aliments. Sa demi-vie varie de 1 à 4 jours et celle de son métabolite, la norfluoxétine, est d'environ 7 jours.</i>
<i>Fluvoxamine</i>	<i>Sa demi- vie est relativement brève par rapport aux autres IRSS : de 15 à 22 heures. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 77 %, la biodisponibilité est bonne, non modifiée par les aliments. Il n'y a pas de métabolites</i>
<i>Paroxétine</i>	<i>Sa demi vie d'élimination est de 24 heures en moyenne, la fixation aux protéines plasmatiques est forte (95 %).</i>
<i>Sertaline</i>	<i>Sa demi vie d'élimination est de 26 heures. La biodisponibilité est de 88 %. La fixation aux protéines plasmatiques est forte (99 %). Le métabolisme de la sertraline fait intervenir les iso-enzymes du cytochrome P450.</i>

### **5.4. Effets Indésirables**

Effets indésirables très divers et propres à chaque molécule : en résumé on peut retenir :

- Pas de troubles atropiniques:
- Autres effets indésirables : Ils concernent le plus souvent l'appareil digestif, avec des nausées, des vomissements et à un moindre degré, des constipations et de l'anorexie. Des insomnies sont décrites ainsi que des céphalées, des accès hypersudatifs et des baisses de la libido. Des syndromes de sevrage ont été décrits, d'ou la règle de la décroissance posologique lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement.
- Le syndrome sérotoninergique, souvent méconnu, justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il est lié à certains surdosages ou à des interactions et peut entraîner une hospitalisation, voire la mise en jeu du pronostic vital. Il associe un ensemble de symptômes d'ordre digestifs (diarrhée), végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), moteurs (myoclonies, tremblements), neuropsychiques (confusion, agitation voire coma).

### **5.5. Interactions médicamenteuse**

Elles sont à connaître, les IRSS étant capables d'interagir avec des médications concomitantes, selon les mécanismes suivants :

<b>Contre-indications</b>	+ Association à d'autres produits sérotoninergiques : le risque de syndrome sérotoninergique déconseille fortement l'association aux IMAO même sélectifs, à la clomipramine et à la buspirone
Association déconseillée ou précaution d'emploi	<i>résultant de l'inhibition enzymatique hépatique : risque d'interaction avec les antidépresseurs tricycliques, les anticonvulsivants (Carbamazépine et acide valproïque), les antipsychotiques et les benzodiazépines</i>

### 5.6. Maniement– Contre-indications

Lors d'un changement de classe respecter un intervalle sans traitement suffisant pour limiter les interactions médicamenteuses :

- passage d'un IMAO non sélectifs (ou de type B) vers les IRSS : 15 jours
- passage d'un IRSS vers un IMAO non sélectifs (ou de type B) : 7 jours ( 5 semaines pour la fluoxétine)

#### Contre-indications

- Associations médicamenteuses
- Grossesse et allaitement : innocuité non établie

## 6. Les antagonistes de la recapture de la NA et 5HT

### Le milnacipran :

C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA. Indiqué dans les états dépressifs majeurs de l'adulte

*La demie vie d'élimination est courte :8 heures. L'élimination est urinaire avec sécrétion tubulaire du produit inchangé.*

Les effets indésirables apparus au cours des études n'ont que rarement entraîné l'arrêt du traitement. On a décrit des vertiges, des accès de chaleur et d'hypersudation., des signes digestifs à type de vomissements et de nausées. Moins fréquemment ont été rapporté des sécheresses buccales, constipations.

De façon exceptionnelle, un syndrome sérotoninergique peut survenir, risque majoré par l'association aux IMAO

contre-indications	association aux IMAO
--------------------	----------------------

Les surdosages observés n'ont jamais entraîné de décès. Aucune cardiotoxicité n'a été observée. Il est recommandé de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.

### La venlafaxine :

Cette molécule inhibe la recapture à la fois de la sérotonine et de la NA, mais ses effets sérotoninergiques sont moins importants que ceux des IRSS.

*Demi-vie d'élimination de 11 heures. Le métabolisme de la venlafaxine donne naissance à un métabolite actif (le O-demethyl-venlafaxine.*

*Les effets indésirables principaux sont : nausées, somnolence, insomnie.*

contre-indications	association aux IMAO non sélectifs ou IMAO-B <i>respecter un intervalle de 15 jours lors du passage d'un traitement par les IMAO et la venlafaxine et 7 jours en cas de passage inverse</i>
--------------------	--

## 7. Les autres antidépresseurs

*Ces antidépresseurs sont d'apparition plus récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité. Ils ne présentent pas la toxicité des imipraminiques (ils sont souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques). On distingue ainsi la miansérine, la mirtazapine, la viloxazine (byciclique) et la tianeptine.*

### 7.1. Mécanisme d'action,

Miansérine	antagoniste récepteurs 5 HT2, 5HT1, alpha
Mirtazapine	Antagoniste alpha 2 présynaptique, augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique via les récepteurs 5HT1, antagoniste des récepteurs 5HT2 et 5HT3
Tianeptine	voie sérotoninergique
Viloxazine	Voie noradrénergique

### 7.2. Effets thérapeutiques

*Antidépresseurs généralement d'activité comparable à celles des imipraminiques. Plus spécifiquement, les différents médicaments se distinguent par :*

Miansérine	Sédatif et anxiolytique, pas d'effet cholinergique, ni de toxicité cardiaque
Mirtazapine	Effet sédatif Pas d'effet cholinergique. L'efficacité clinique de la mirtazapine a été documentée par de nombreux essais cliniques de phase III, notamment versus antidépresseurs tricycliques. Le critère principal de mesure de l'état dépressif dans ces études était l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items. La mirtazapine a montré son efficacité, que ce soit dans les dépressions modérées ou sévères. Son efficacité a été jugée équivalente à celle de la clomipramine dans les dépressions majeures chez les déprimés sévères hospitalisés.
Tianeptine	Effet antidépresseur intermédiaire
Viloxazine	Pas d'effet sédatif

### 7.3. Pharmacocinétique :

Très variable et spécifique à chaque molécule

	Résorption digestive	T1/2	métabolisme	élimination
Miansérine	Rapide mais biodisponibilité de 30 %	17 heures	70 %	Rénale et fécale
Mirtazapine	Rapide Tmax 2 heures	20-40 heures	> 80%	Rénale
Tianeptine	Assez rapide et complète Tmax 5,5 heures	2,5 heures	90 %	Rénale
Viloxazine	Rapide et presque complète	5,5 heures	80 %	Rénale

### 7.4. Effets indésirables

*Rares ou assez rares, ils sont de type gastriques (gastralgies, nausées, sécheresses buccale) ou neuropsychiques.*

Certains effets spécifiques mais graves doivent être connus :

- miansérine : agranulocytose (impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement)
- tianeptine : hépatite (impose l'arrêt immédiat du traitement)

### Interactions médicamenteuses

<b>Contre indications :</b> Tianeptine, Miansérine	+ IMAO non sélectifs = risque de syndrome sérotoninergique
---	--

### 7.5. Maniement – Contre-indications

- miansérine : Réduction de la posologie chez le sujet âgé,
- viloxamine : éviter la prise après 17 heures
- tianeptine : Réduction de la posologie chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique

## **Contre-indications**

*En plus des contre-indications liées aux associations médicamenteuses :*

- grossesse et allaitement (innocuité non démontrée)
  - tianeptine : antécédents d'hépatotoxicité liés au produit
  - miansérine : antécédents d'agranulocytose liés au produit
- 

### ***Pour en savoir plus :***

- Voir § "Sérotonine et médicaments" de ce polycopié,
- Voir les autres interactions médicamenteuses sur le site de l'AFSSaPS : Sécurité sanitaire et vigilances les interactions médicamenteuses mise à jour décembre 2004 <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>
- Le dictionnaire Vidal pour les propriétés spécifiques à chaque molécule
- JL Montastruc et coll., A propos des antidépresseurs récents : quelques réflexions pharmacologiques. *Thérapie* 1997 ; 52 :143-149