Les Antidépresseurs

Introduction

Définition : Les antidépresseurs sont des correcteurs pharmacologiques de l'épisode dépressif majeur et de son potentiel de récidive. Ils agissent sur « l'humeur douloureuse », « relèvent l'humeur dépressive » et exercent une action prophylactique sur l'évolution récurrente dépressive.

- **Vaste gamme de produits** : les plus récents réputés pour leur sécurité et leur maniabilité.
- Mécanismes d'action différents.
- **Délai d'action de 15 j à 3 semaines.**
- Efficacité remarquable mais reste limitée à 60-70%.
- **Risque majeur** : passage à **l'acte suicidaire** qui augmente au début de cure surtout pour les anciens produits.
- **Partie principale du Trt de la dépression**.
- **Autres indications que la dépression** : attaque de panique , TOC, boulimie, énurésie et les douleurs chroniques.

Sommaire

I. Classification

- ***A. Historique***
- ***B. Mécanismique***
- ***C. Thérapeutique.***

II. Mécanisme d'action :

III. Antidépresseurs tricycliques

- ***A. Imipraminiques***
- ***B. Apparentés aux tricycliques.***

IV. Inhibiteurs des Monoamines oxydase (IMAO) :

- ***A. Non sélectifs ou classiques***
- ***B. IMAO-A***
- ***C. IMAO-B***

V. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

VI. Nouvelles molécules

VII. Pratique des antidépresseurs :

- ***A. Episode dépressif majeur simple.***
- ***B. Etat dépressif réactionnel.***
- ***C. Dépression majeure bipolaire.***
- ***D. Trouble obsessionnel compulsif et neurasthénie.***
- ***E. Dépression d'involution.***
- ***F. Dépression du schizophrène.***
- ***G. Anxiété aiguë type attaque de panique avec agoraphobie.***

I. Classification

A. *Historique*

Découverte relativement récente : 1957.

☞ **-Les antidépresseurs tricycliques** (TCA) avec l'amitriptyline (Laroxyl®) e l'imipramine (Tofranil®) ont été les premiers découverts, suivi par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (**IMAO**).

☞ **-ISRS :** inhibiteurs sélectifs du recapture de le sérotonine.

☞ -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 : moclobemide (Moclamine®), toloxatone (Humoryl®).
- de la forme B pour la dopamine (DA) , la sélégiline (Déprenyl®).

☞ **Actuellement** :les sous-types de récepteurs sérotoninergiques, comme l'ipsapirone et le gépirone …

B. *Mécanismique*

classification fondée sur les mécanismes d'action :

➢ les tricycliques :

- molécules à action noradrénergique :
  - spécifique (métapramine),
  - dominante (désipramine) .
- molécules à action sérotoninergique dominante (clomipramine).

➢ Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT (IRSS) sont sélectifs du transporteur présynaptique de la 5HT.

C. ***Thérapeutique***

- ✓ Actions antidépressives communes à toutes les molécules.
- ✓ Effets annexes : les effets psychostimulants ou sédatifs.
- ✓ Variabilité des effets indésirables (excitation, anxiété troubles mnésiques troubles du sommeil...)en fonction des individus et des doses représente une sérieuse limite pour cette classification existante.

II. Mécanisme d'action :

centré sur l'impact synaptique de ces médicaments.

Tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés.

- ✓ Au cours des **Episodes Dépressifs** : la **neurotransmission aminergique** (essentiellement Noradrénergique et 5HT) **est diminuée** : corrélation anatomo-clinique de la dépression pouvant s'expliquer par la down regulation des récepteurs béta-adrénergiques, la diminution d'AMPc.
- ✓ Cependant:

  Autres grands systèmes de neurotransmission sont impliqués de façon +/- partielles dans la dépression:
  - le **système cholinergique**,
  - le **système GABA-ergique**,
  - le **système dopaminergique**,

PRESYNAPTIQUE

Phénylalanine | Tyrosine | Tryptophane

Tyrosine hydroxylase

NA **DA** **5 HT**

Acheminement vers Extrémité axonale

Libération dans espace synaptique sous l'action de l'influx nerveux

SYNAPTIQUE

Mécanisme d'élimination

TCA

Recapture
par transport actif Na^+ dépendant

Catabolisme enzymatique :
- **MAO.**
- **COMT.**

IMAO

Facilite la transmission des monoamines.

Ralentissement de la dégradation des monoamines.

POST-SYNAPTIQUE

Action antidépressive des tricycliques et des IMAO :
-DOWN REGULATION des récepteurs béta-adrénérgiques et sérotoninergiques.
-Désensibilisation de l'adénylate cyclase à la stimulation par NA.

III. Antidépresseurs tricycliques.

Ils sont considérés (avec les IMAO) comme les plus efficaces, mécanismes d'action impliquant des effets adrénergiques, sérotoninergiques, anticholinergiques centraux et périphériques.

- antidépresseurs tricycliques imipraminiques et
- antidépresseurs à structure tricyclique d'apparition plus récente.

A.Les antidépresseurs imipraminiques

Indications :

- Ce sont les états dépressifs de toutes natures, mélancolique ou névrotique,
- la référence dans la prise en charge des dépressions sévères.

Caractéristiques pharmacocinétiques :

propres à chacune des molécules

- Résorption par voie digestive rapide et importante ;
- Liaison aux protéines plasmatiques importante (de 75 à 95%);
- Métabolisme hépatique ;
- Elimination rénale.
- Passage transplacentaire et dans le lait maternel.
- Demi-vie des molécules : svt proche de 24-30 heures ->autorise la prise unique.

Effets indésirables : fréquents,souvent bénins. On distingue :

- Effets neuropsychiques :

- Réactivations anxieuses ou délirantes possibles,
- 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 sujet âgé : syndromes confusionnels décrits.

- Effets atropiniques :

- Sécheresse buccale est fréquente (le sulfarlem est parfois nécessaire).
- Constipation : diminution de la motilité intestinale.
- Mydriase et Troubles de l'accommodation.
- Dysurie avec risque de rétention urinaire sur obstacle peut être observée.

- Effets cardio-vasculaires :

- L'hypotension.
- Les arythmies et les troubles de conduction avec risque de mort subite sont liés aux surdosages: risque majeur des antidépresseurs tricycliques, notamment sur terrains prédisposés.

- Effets endocriniens :

- Les troubles de la sexualité seront imputés avec prudence aux antidépresseurs car ils font partie de la symptomatologie dépressive.
- Baisses de la libido ou des défauts d'érection en cours de traitement sont bien décrit.
- Dysménorrhée, hyperprolactinémie, prise de poids et mastodynies.

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).

Intoxication aux tricycliques :

- urgence: pronostic vital.
- intervalle libre de 4 heures ou moins.
- La survenue de troubles cardiaques fait toute la gravité de cette intoxication
    - Surveillance attentive en milieu spécialisé + mise sous scope du patient;
    - Lavage gastrique évacuateur est à pratiquer;
    - Mesures de réanimation de base.

Conduite du traitement :

- Augmentation progressive des posologies est une règle a respecter;
- Attendre trois semaines de traitement avant de décréter l'échec thérapeutique et de changer de molécule.
- Intérêt pharmacologique des formes injectables est aujourd'hui remis en question.

- la posologie efficace des imipraminiques est de 75 à 150 mg, voire 200 mg par jour ; elle doit être atteinte par paliers quotidiens successifs de 25 mg ;
- chez le sujet âgé, cette posologie doit être réduite, habituellement de moitié

Nom de spécialité	D.C.I.	Présentation	Posologie (mg/j)	Demi-vie
Tofranil	**Imipramine**	cp à 25 et 10 mg ampoule à 25 mg	50 à 150	9 à 20 h
Anafranil	**Clomipramine**	cp à 10, 25 et 75 mg ampoule à 25 mg	50 à 150	21 h
Pertofran	Désipramine	cp à 25 mg	100 à 200	22 h
Laroxyl	**Amitriptyline**	cp à 25 ou 50 mg ampoule à 50 mg solution 1 mg = 1 goutte	25 à 150	22 à 40 h

B. Les antidépresseurs apparentés aux tricycliques.

- Apparition plus récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité.
- souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques.
- souvent d'efficacité comparable à celle des tricycliques de référence (imipramine).

Nom de spécialité	D.C.I.	Présentation	Posologie	Demi-vie
Survector (dopaminergique)	**amineptine**	cp à 100 mg	100-200 mg/j	12 h
Stablon	tianeptine	cp à 12,5 mg	37,5 mg/j	2 h
Vivalan	viloxazine	cp à 100, 300 mg ampoules à 100 mg	300 mg/j	4 h
Athymil (Blocage des récepteurs • 2 présynaptiques)	**miansérine**	cp à 10 ou 30 mg	30 mg/j	17 h

IV. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

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.

On distingue ainsi 3 types d'IMAO :

A. Les IMAO non sélectifs

- les plus anciens,
- irréversibles représentés par la nialamide et l'iproniazide.
- efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques de référence .
- jamais proposés en première intention du fait de leur maniement malaisé.
- réservés aux états dépressifs résistant à un traitement bien conduit par antidépresseurs tricycliques.
- **Effets indésirables** :
  - Les hypotensions orthostatiques, les accès hypertensifs soudains sont décrits, notamment en cas de prise alimentaire de tyramine.
  - troubles neurologiques : des polynévrites, des convulsions.
  - Des hépatites fulminantes.
  - En cas d'anesthésie générale, un délai de quinze jours doit être respecté.
  - Les aliments riche en tyramine (Pommes de terres, Choux, Gruyère, Camembert, Chianti) : interdits pendant le traitement, ainsi que l'association à d'autres médicaments.

B. Les IMAO-B

- spécifiques de l'inhibition de la monoamine oxydase de type B.
- la **selegiline** ou **déprenyl** : indiquée dans la maladie de Parkinson où elle permet de retarder l'introduction de la levodopa.

C. Les IMAO-A

- Spécifiques de l'inhibition de la monoamine oxydase de type A ;
- Risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduit ;
- On distingue : la toloxatone (Humoryl®) le moclobemide (Moclamine®), la befloxatone.

V. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS)

- Leur apparition est relativement récente (1988).
- Efficacité semblable aux tricycliques mais avec des effets anticholinergiques faibles (voire nuls) et une absence de toxicité cardiaque.
- La posologie optimale est souvent prescrite d'emblée ou est atteinte progressivement en 3 à 4 jours.

Indications :

- Etats dépressifs de toutes natures.
- Utilisation en première intention : aisément justifiable chez les sujets âgés, polymédicamentés, souffrant de pathologies cardio-vasculaire et chez les sujets présentant des idées suicidaires.

Nom de spécialité	D.C.I.	Présentation	Posologie (mg/j)	Demi-vie
Prozac	Fluoxétine	gélule à 20 mg	20 à 60	24 à 96 h
Zoloft	Sertraline	gélule à 50 mg	50 à 200	26 h
Floxyfral	Fluvoxamine	comprimés à 50 ou 100 mg	100 à 300	15 à 22 h

Effets indésirables :

- Nausées, vomissements, constipations et de l'anorexie.
- insomnies , céphalées, des accès hypersudatifs et des baisses de la libido.
- syndrome de sevrage été décrit 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.
  - symptômes d'ordre :
    - digestifs (diarrhée),
    - végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension),
    - moteurs (myoclonies, tremblements),
    - neuropsychiques (confusion, agitation voire coma).

Interactions médicamenteuses. : à connaître, les IRSS étant capables d'interagir avec des médications concomitantes, selon les mécanismes suivants :

- Inhibition enzymatique hépatique.
- 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.

- Perturbations électrolytiques : Les IRSS sont susceptibles d'entraîner une hyponatrémie, l'administration concomitante de diurétique augmente ce risque.

VI. Les nouveaux antidépresseurs

On les appelle également " dual-action " antidépresseurs, du fait de leurs impacts synaptiques multiples.

La mirtazapine : Cette molécule agit à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques.

Le milnacipran (Ixel) : C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA qui vient récemment d'être commercialisé.

La nefazodone est un antagoniste des récepteurs $5HT_2$ et un inhibiteur de la recapture de la 5HT.

La venlafaxine : Cette molécule inhibe la recapture à la fois de la sérotonine et de la NA.

VII. Pratique des antidépresseurs

Episode dépressif majeur simple

Tableau clinique :

- fatigue inexplicable ;
- anxiété inhabituelle ;
- insomnie d'endormissement récente ;
- l'incapacité à prendre du plaisir ;
- anxiété sociale avec évitement…

Chimiothérapie antidépressive majeure est nécessaire :

Premier choix : ISRS : Prozac 20 mg, 1gélule le matin sur 15 j puis 2 gélules si besoin (ou bien Zoloft) pour une durée de 4 mois à compter de l'amélioration des désordres.

On associe à l'antidépresseur un anxiolytique pour qlq semaines dans le cadre d'un support psychologique puis psychothérapique.

Etat dépressif réactionnel

-Dépression limite = marqué par un sd de menace suicidaire : tentative suicidaire et risque de récidive précoce chez sujet jeune en réaction à une frustration associé à des conduites de dépendance, agressivité, attitudes histrioniques, insomnie, malaises dans le contexte d'un échec relationnel , séparation familiale,déception sentimentale.

-Risque évolutifs : suicide, alcoolisme, errance diagnostique de consultations multiples, dépression.

-La chimiothérapie combine un antidépresseur de fond en premier choix un ISRS.

-Si réponse insuffisante : dérivé tricyclique ou équivalent + un anxiolytique ou mieux un sédatif.

Le traitement consiste à :

- Elaboration d'une alliance thérapeutique.
- Suivi psychothérapique.
- Entretiens avec l'entourage comportant une prévention du risque suicidaire, de la dépression et de l'alcoolisation.

Dépression majeur bipolaire

- ISRS en premier choix : Prozac ou Zoloft + anxiolytique ou sédatif .
- neuroleptique en cas de risque de suicide important : Nozinan 50 mg.
- D'autres psychotropes peuvent être ajoutés.
- Support psychologique puis psychothérapique est proposé selon la personnalité.

Trouble obsessionnel compulsif

- Anafranil (clomipramine) 4 cp de 75 mg /j ou PROZAC 60 mg.
- Anxiolytique transitoire.
- Thérapie comportementale et cognitive à type de conditionnement par désensibilisation et une psychothérapie de soutien en suivi ambulatoire de long cours.