

# Prescription des antidépresseurs

Dr Caroline Victorri-Vigneau

MCU - PH

Service de Pharmacologie Clinique

CEIP – Addictovigilance

CHU – Faculté de Médecine - Nantes





# INTRODUCTION





# Dépression: définition

- Le diagnostic d'épisode dépressif majeur (ou « caractérisé ») repose sur la présence d'au moins 5 des manifestations suivantes pendant au moins 2 semaines, dont l'une des 2 premières au moins : humeur dépressive (tristesse), perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie), perte ou gain de poids significatif, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, asthénie ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité inapproprié, trouble de la concentration, pensées de mort ou idées suicidaires.
- Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social.
- Ils ne doivent pas être expliqués par un deuil récent.
- On distingue, en fonction de l'intensité des symptômes :
  - le syndrome dépressif « caractérisé » léger : peu (ou pas) de symptômes supplémentaires, altération mineure du fonctionnement social ;
  - le syndrome dépressif « caractérisé » sévère : plusieurs symptômes supplémentaires, perturbation nette du fonctionnement social et/ou caractéristiques psychotiques (hallucinations ou idées délirantes) ;
  - le syndrome dépressif « caractérisé » d'intensité modérée se situe entre les deux.



# Dépression: physiopathologie

- Pathologie résultant d'un dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs ou de leur métabolisme
- Étiologie encore mal définie
  - Théorie monoaminergique
  - Fonctionnement anormal des R des monoamines



# Dépression: épidémiologie

- **Epidémiologie**

La prévalence de la dépression est de 15 à 25 %, avec une prédominance féminine. L'âge de début des troubles se situe dans la plupart des cas entre 15 et 25 ans, mais il existe un autre pic de survenue vers 35 ans.

- **Complications**

La dépression représente 30 à 60 % des causes de suicide. Le risque suicidaire doit être pris en compte tout au long du traitement. La survenue en cours de traitement de nouveaux symptômes (insomnie, hyperactivité, irritabilité, anxiété, etc.) et, a fortiori, d'idées suicidaires nécessite un avis spécialisé.

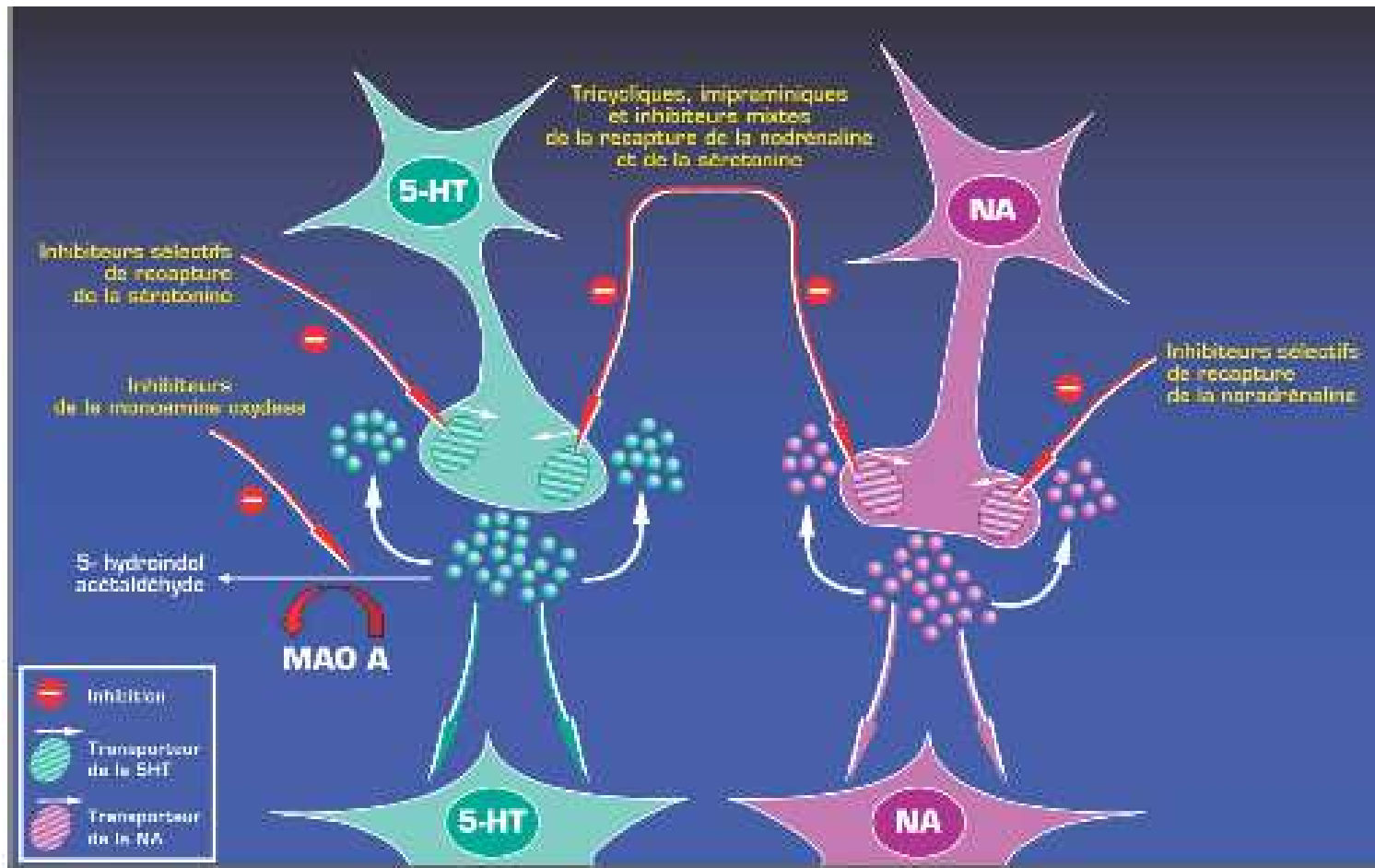


# MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS





# IMPORTANT : MECANISME D'ACTION





# INDISPENSABLES RAPPELS







# SEROTONINE

- **Au niveau périphérique:**
  - Contraction des muscles lisses
    - ↑ motilité gastro-intestinale (vidange gastrique et péristaltisme)
    - Implication dans la physiopathologie de l'asthme
    - Contraction du muscle utérin
  - Vomissements :
    - effet émétisant au niveau de *la chemo-trigger zone*
  - Activation/Agrégation plaquettaire
  - Médiateur inflammatoire
  - Contrôle cardio-vasculaire
    - Artères cérébrales et rénales sensibles à l'effet vasoconstricteur



# SEROTONINE

- **Au niveau central**
  - Régulation de la prise alimentaire
  - Thermorégulation
  - Sommeil et régulation du cycle veille-sommeil
  - Régulation de l'humeur
    - *Implication dans les états dépressifs, dans les états anxieux*
  - Hallucinations, comportements stéréotypés
  - Perception/régulation de la douleur
  - Rôle dans la pathologie migraineuse



# EFFETS ADRENERGIQUES

- Vasoconstriction
- ↗ Vigilance
- Vessie

**Alpha 1**

- Utérorelaxation
- Bronchodilatation
- ↗ Humeur aqueuse
- Vasodilatation
- Tremblements

**Bêta 2**

- Cardiostimulation
- ↗ Sécrétion rénine

**Bêta 1**



# EFFETS CHOLINERGIQUES

Organe		Effets parasympathiques	Effets atropiniques
Cœur	M	C- D- I- (modeste)	Tachycardie
Vaisseaux	M	Vasodilatation, libération NO	
Bronches	M	Bronchoconstriction, ↑ sécrétions	
Sécrétions	M	↑ toutes sécrétions	Sécheresse buccale
Tube digestif	M	↑ Tonus et péristaltisme, relâchement sphincters	Constipation
Vessie	M	Contraction détrusor, relâchement sphincter	Dysurie
Œil	M	Myosis, spasme accommodation, ↓ TO	Mydriase, ↑ TO
SNC	M,N	↑ apprentissage, mémorisation	Confusion
Muscle	N	Contraction muscle strié	



# RECEPTEURS H1 / STIMULATION

- Nociception (RH1): démangeaisons  
Conséquences:
  - Hypotension, érythème
  - Tachycardie
  - Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Augmentation de la vigilance
- Diminution de l'appétit



# RECEPTEURS H1 / BLOCAGE

- Sédation
- Augmentation de l'appétit



# THERAPEUTIQUE





# ANTIDEPRESSEURS

<b>Imipraminiques (ou tricycliques)</b>	Clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), maprotiline (Ludionil®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®).
<b>ISRS</b>	Citalopram (Seropram®), escitalopram (Seroplex®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Déroxat®), sertraline (Zoloft®).
<b>IRSN</b>	Milnacipran (Ixel®), venlafaxine (Effexor®), duloxétine (Cymbalta®).
<b>IMAO non sélectifs</b>	Iproniazide (Marsilid®) ; IMAO sélectifs A : moclobémide (moclamine®).
<b>« Autres antidépresseurs »</b>	Miansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset®), tianeptine (Stablon®), agomélatine (Valdoxan®).

<b>Imipraminiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blocage recapture sérotonine et noradrénaline.</li> <li>– Blocage récepteurs noradrénergiques alpha 1.</li> <li>– Blocage récepteurs histamine H1.</li> <li>– Blocage récepteurs cholinergiques muscariniques.</li> </ul>
<b>ISRS</b>	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
<b>IRSN</b>	Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
<b>IMAO</b>	Inhibiteurs de la monoamine-oxydase.
<b>Miansérine</b>	Mécanisme noradrénergique. Elle possède aussi des propriétés antihistaminiques ainsi qu'une action sédative probablement liée à son effet antagoniste alpha.
<b>Mirtazapine</b>	Antagoniste alpha 2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotonine centrale.
<b>Tianeptine</b>	Mécanisme sérotoninergique et dopaminergique.
<b>Agomélatine</b>	Agoniste des R de la mélatonine.



## Principaux antidépresseurs de chaque classe, mode d'action principal et effets secondaires

Classe	Molécule	Mécanisme d'action	Effet			
			sérotonnergique	anticholinergique	antihistaminergique	adrénergique
IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)	Citalopram					
	Escitalopram					
	Fluoxétine	Inhibe la recapture de la sérotonine	+	-	-	-
	Paroxétine					
	Sertraline					
	Fluoxétine					
IRSNs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	Mirtazapine	Inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	+	-	-	+ HTA
	Venlafaxine					
	Duloxétine					
	Amisulpride					
Impraminiques	Doxépine	Inhibent la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline	+	+	++	+
	Clomipramine					
	Imipramine					
	Maprotiline	Inhibent spécifiquement la recapture de la noradrénaline	+			
	Trisopride (MAO non sélectif)	Inhibe sélectivement ou non la monoamine oxydase A, enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline	+		+	+ crise HTA
Autres	Moclobémide (IMAO sélectif)	Module le système sérotonnergique				
	Tranaptine	Antagonise les récepteurs alpha 2 responsables d'une augmentation de la transmission sérotonnergique et noradrénergique	+	++	-	+
	Miansérine	Effet agoniste mélaninergique et antagoniste sérotonnergique 5HT2C				



## CHOIX DE L'ATD

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention (Grade B).



# COMMENT PRESCRIRE

- Initiation: monothérapie augmentation progressive des doses
- Durée: au moins 6 mois
- Surveillance: efficace dans 2/3 des cas
  - Délai action 2 à 4 semaines
  - 6 à 8 semaines pour obtention réponse thérapeutique optimale
  - Tolérance: virage maniaque, levée d'inhibition, effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques, baisse libido, hyponatrémie, SYNDROME SEROTONINERGIQUE
- Arrêt: progressif (syndrome d'interruption)



# Et de TOUS les ATD

- **Liés aux propriétés pharmacologiques**
- **Syndrome sérotoninergique**
- **Virage maniaque**
- **Troubles sexuels**
- **Tricycliques**
  - Effets cardiaques
  - Convulsions
- **IRSS**
  - Hyponatrémie



# VIGNETTES CLINIQUES





# VIGNETTE CLINIQUE 1





Une patiente de 61 ans, sans ATCD particuliers hormis une consommation de tabac estimée à 40 cigarettes par jour depuis 5 ans, reçoit un traitement depuis 4 mois par :

Fluvoxamine 100mg le soir

La réponse au traitement est partielle.

A l'occasion d'une poussée d'urticaire aigue, il est prescrit au CHU de la dexamethasone comprimé pour 3 semaines, décroissance incluse.

15 jours après vous revoyez la patiente et constatez une aggravation de la symptomatologie dépressive  
Quelle est votre attitude ?



fluvoxamine: métabolisé par le 1A2 et 2D6

tabac: inducteur 1A2

dexaméthasone: inducteur 2D6





## VIGNETTE CLINIQUE 2





Une patiente de 77 ans est prise en charge pour une dépression sévère résistante. Elle reçoit :

Alimémazine : 30 gouttes le soir

Alprazolam 0.25 4/j si besoin

Escitalopram 20mg le matin

Imovane 7.5 1 au coucher

Miansérine : 60mg au coucher

Quétiapine : 300mg le soir

Atorvastatine : 1 le soir

Clopidogrel : 75mg le matin

Indapamide : 1.5mg le matin

Movicol : 1 à 3 si besoin

La patiente se plaint de : sédation, confusion, constipation, bouche sèche, dysurie, troubles de l'accommodation

Quels sont les médicaments impliqués ?



## Interactions pharmacodynamiques

Neurotransmetteur	alimémazine	alprazolam	escitalopram	imovane	miansérine	quétiapine
sérotonine			x		X	
adrénergique					X	
GABA		x		x		
Anti D2						x
Anti H1	x				x	x
Atropinique	x					
Anti alpha 1	x				x	x
Anti alpha 2					x	x



## VIGNETTE CLINIQUE 3





Une patiente de 38 ans reçoit un traitement par fluoxétine pour un épisode dépressif majeur depuis 1 an. Elle a comme autre prescription du tamoxifène depuis 4 ans pour une durée totale de 10 ans

Cette patiente n'a pas d'autres traitements ni comorbidités associées

Commenter



# Tamoxifène et Antidépresseurs



chez les femmes atteintes du cancer du sein

## Epidémiologie

Cancer du sein : 1 femme sur 10 au cours de sa vie  
Expression des récepteurs hormonaux chez 70-75% de ces femmes  
Dépression associée chez 10-25% de ces femmes  
Antidépresseurs chez 20-30% des femmes sous tamoxifène

## Tamoxifène

Indication : traitement du carcinome mammaire, soit en prévention des récidives, soit dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique

## Mécanisme d'action du Tamoxifène

Métabolisé principalement par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) en métabolite actif : l'endoxifène

- ⚠ Activité du CYP2D6 peut être diminuée du fait :
  - de la concomitance de certains médicaments,
  - d'un polymorphisme génétique,
- D'où, baisse de la concentration circulante d'endoxifène, donc, en théorie, moindre efficacité du tamoxifène

## Information ANSM - 22/06/2010

Tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer ?

## Antidépresseurs

Indications : dépression, troubles anxieux

Hors indication : bouffées de chaleur

## Antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6

<b>Inhibiteur puissant</b>	
Fluoxétine (Prozac®)	-----
Paroxétine (Deroxat®)	-----
<b>Inhibiteur modéré</b>	
Duloxétine (Cymbalta®)	-----
Sertraline (Zoloft®)	-----
<b>Inhibiteur faible ou nul</b>	
Venlafaxine (Effexor®)	-----
Citalopram (Seropram®)	-----
Escitalopram (Seroplex®)	-----
Mirtazapine (Miorset®)	-----

⚠ En Pays de la Loire, une association non exceptionnelle

Au 1<sup>er</sup> trimestre 2015, 25% des femmes sous tamoxifène et antidépresseurs reçoivent un de ceux qui inhibent fortement ou modérément le CYP2D6

## Association TAMOXIFENE et ANTIDEPRESSEURS

⚠ Duloxétine (CYMBALTA®) - Fluoxétine (PROZAC®)  
⚠ Paroxétine (DEROXAT®) - Sertraline (ZOLOFT®)



Pharmacologie Clinique  
02 40 08 40 73  
seraline.vigance@chu-nantes.fr

Centres de Pharmacovigilance  
Angers (49, 53, 72)  
pharmacovigilance@chu-angers.fr  
Nantes (44, 85)





## VIGNETTE CLINIQUE 4









## **Éléments anamnestiques importants**

Lors de l'évaluation des consommations associées, le patient déclare une consommation de tabac estimée à plus de un paquet par jour qu'il a arrêté un mois auparavant

### **Analyse des interactions pharmacocinétiques:**

Globalement la période où le patient estime que son état est amélioré par le traitement médicamenteux correspond à la prise de son traitement actuel avec une amélioration récente. Une partie de l'explication peut être pharmacologique. Le patient présentait un tabagisme actif arrêté il y a un mois. Le tabagisme entraîne une induction enzymatique des cytochromes 1A2 et 3A4 qui métabolisent de nombreux antidépresseurs dont la duloxétine et la mirtazapine

L'amélioration récente du patient pourrait être en partie expliquée par l'arrêt du tabac qui influe dans le sens d'une optimisation des concentrations des antidépresseurs



## VIGNETTE CLINIQUE 5





Madame M est une patiente de 62 ans qui reçoit le traitement suivant :

Levothyrox 100 le matin

Colecalciférol 1 amp/mois

Bisoprolol 1.25 1 le matin

Anafranil 75 1 le soir

Dépamide 300 1 matin et midi, 2 le soir

Alprazolam 0.25 3/j

Tercian 25 : 0.5 matin et midi, 1 le soir

Zolpidem 0.5 le soir : non pris

Macrogol 4000 1 sachet/j

La patiente se plaint de vertige et a d'ailleurs fait plusieurs chutes en se levant, et de perte de cheveux.

Expliquez



Propriétés	alrazolam	clomipramine	cyamémazine	bisoprolol	valpromide
GABA	X				X
IRS		X			
IRNA		X			
Anti-H1		X	X		
Alpha 1- bloquant		X	X		
Atropinique		X	X		
Ant dopamine			X		
Béta - bloquant				X	



## VIGNETTE CLINIQUE 6





Une patiente de 48 ans, souffre de syndrome des jambes sans repos. Elle a eu de nombreuses prescriptions (dont les agonistes dopaminergiques) et actuellement est soulagé par de la codéine administrée tous les soirs.

Il y a environ une semaine et demie, un diagnostic de trouble anxieux (TOC) a été posé et il lui a été prescrit de la fluoxétine 40mg/j

Elle rapporte une aggravation de ses symptômes douloureux la nuit, qui l'on amené à augmenter sa dose de codéine sans aucun succès

Expliquer



Codéine: promédicament: transformée en morphine par le  
CYP2D6  
fluoxétine: inhibiteur puissant du 2D6



# VIGNETTE CLINIQUE 7







### **Analyse des interactions pharmacocinétiques:**

Il y a une interaction pharmacocinétique entre la primidone (transformée en phénobarbital) qui est inducteur du 2C9, 2C19 et 3A4 et l'escitalopram qui est métabolisé par le 2C19, le 2D6 et le 3A4 dans le sens d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'escitalopram

### **Adaptation thérapeutique**

La primidone a été remplacée. L'évaluation deux mois après montre une nette amélioration de l'humeur de la patiente.



## VIGNETTE CLINIQUE 8





Un patient de 35 ans reçoit les médicaments suivants

Levothyrox

Esperal 500 mg matin

Valium 10mg matin midi et soir

Clomipramine 150 mg le soir

Theralene 15 gouttes au coucher

Atenolol 50 1 le soir

Par ailleurs il fume 30 cigarettes/j

Il rapporte une diminution de la libido qui compromet  
l'observance future de ce patient

Discutez



Propriétés	diazépam	clomipramine	alimemazine	aténolol	disulfirame
GABA	X				
IRS		X			
IRNA		X			
Anti-H1		X	X		
Alpha 1- bloquant		X	X		
Atropinique		X	X		
Béta -bloquant				X	
Inh enz					X