

**UNIVERSITÉ DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE**

**PR J. L. SENON
CSCT**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2002-2003

LES ANTIDEPRESSEURS

Les antidépresseurs sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques selon la classification de Delay et Deniker (1953). Il s'agit de substances susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves, en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif. Ceci les distingue des molécules comme les amphétamines, les anxiolytiques, les opiacés, voire certains hypnotiques, tous produits qui ne modifient que l'une ou l'autre des composantes de la dépression et peuvent parfois aggraver à terme sa symptomatologie.

Le psychiatre reconnaît aujourd'hui divers groupes d'antidépresseurs :

- les tricycliques et les molécules apparentées, analogues plus ou moins proches du chef de file, l'imipramine, découvert en 1957, actifs sur divers types de neurotransmission
- les antidépresseurs atypiques, groupe de produits hétérogènes au niveau structural et ne présentant pas toutes les propriétés pharmacologiques classiques des tricycliques (effets indésirables réduits mais efficacité clinique souvent moindre)
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) développés relativement récemment pour la majorité d'entre eux
- les composés à action duale à la fois sérotoninergique et noradrénergique
- les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO)

Les quatre premiers groupes forment les thymoanaleptiques, le dernier appartenant aux thymérotiques.

On peut globalement considérer que les apports les plus déterminants de la dernière décennie ont concerné la tolérance des produits. Des études plus approfondies ont, indépendamment, permis d'étendre le champ des indications des tricycliques qui demeurent encore généralement le choix de première intention dans le traitement des dépressions sévères.

CLASSIFICATION

Les antidépresseurs sont classés selon plusieurs critères, aucun n'étant à ce jour vraiment satisfaisant.

1) Structure chimique

Une seule classe est homogène, celle des tricycliques (fig. 1), mais tous ne possèdent pas les mêmes propriétés quant à leur action sur les neurotransmetteurs.

Les tricycliques sont déclinés sur le noyau iminodibenzyle (imipramine, désipramine, clomipramine, trimipramine, quinupramine, métapramine). La chaîne latérale, greffée sur ce cycle est variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire conditionnant partiellement le type d'activité biochimique ainsi que la cinétique.

Le principe d'analogie stérique a permis de synthétiser des antidépresseurs dont le noyau tricyclique diffère sensiblement du précédent. Citons pour exemple:

- noyau dibenzoazépine : opipramol (Insidon^o)
- noyau dibenzocycloheptadiène : amitryptiline, nortriptyline, noxiptiline, demexiptiline, amineptine
- introduction d'éhéthro-atomes : dibenzoxépine (doxépine ou Quitaxon^o, Sinéquan^o) et dibenzothiépine (dosulépine ou Prothiaden^o)
- noyau dibenzoxazépine : amoxapine (Défanyl^o)
- noyau dibenzothiazépine : tianeptine (Stablon^o)

Le substituant latéral greffé sur le cycle médian du noyau tricyclique est du même type que celui porté par les neuroleptiques (analogues de la chlorpromazine à noyau phénothiazine). L'azote, généralement aliphatique (sauf pour le cycle quinuclidine de la quinupramine) est séparé du cycle par trois carbones. Les tricycliques sont donc proches des neuroleptiques, la spécificité de leur activité étant liée à la substitution sur le squelette phénothiazine du soufre par un groupe éthylène, d'où modification de l'angle de flexion de la molécule, qui passe ainsi de 25° à plus de 55°. Ces modifications influent plus sur l'activité neurochimique et la tolérance que sur les résultats cliniques ou la puissance intrinsèque. Parmi de nombreuses observations sur leur structure, il faut souligner:

- l'importance de la longueur de la chaîne latérale, l'optimum se situant à trois carbones
- la diminution du blocage de la recapture de la sérotonine avec l'encombrement croissant des substituants sur cette chaîne.

2) Activité thérapeutique

La classification repose sur l'efficacité dans les divers types de dépression; les études cliniques ne permettent pas d'affirmer qu'il existe un bénéfice à utiliser un antidépresseur plutôt qu'un autre (par exemple sédatif ou stimulant, cf. tableau I) en fonction des différentes entités nosographiques de dépression. Cette classification n'a d'intérêt réel que si l'on considère les effets indésirables. En revanche, quelle que soit la classe utilisée, il existe le même temps de latence quant à l'action sur l'humeur, que les molécules modifient ou non la sensibilité des récepteurs b-adrénergiques (*down regulation*).

Stimulants ou desinhibiteurs	Intermédiaires	Sédatifs ou anxiolytiques
Substances tendant à augmenter l'anxiété et susceptibles de bénéficier d'une association aux anxiolytiques ou aux hypnotiques		Substances induisant une sédation ainsi que des effets latéraux cholinergiques, associées parfois à des correcteurs des effets atropiniques

Moclamine° et Humory°(IMAO) viloxazine (Vivalan°) désipramine (Pertofran°)	imipramine (Tofranil°) dosulépine (Prothiaden°) clomipramine (Anafranil°) venlafaxine (Effexor) paroxétine (Deroxat) sertraline (Zoloft) tianeptine (Stablon°) fluvoxamine (Floxyfral) fluoxétine (Prozac°) oxaflozane (Conflictan°)	opipramol (Insidon°) doxépine (Sinéquan°, Quitaxon°) amoxapine (Défanyl°) miansérine (Athymil°) Norcet° trazodone (Pragmarel°) maprotiline (Ludiomil°) amitryptiline (Laroxyl°, Elavil°) trimipramine (Surmontil°)
--	---	---

Tableau I : Classification thérapeutique des antidépresseurs

3) Action sur les systèmes de neurotransmission

La classification est mixte et tient compte essentiellement des propriétés biochimiques des antidépresseurs ainsi que de leur structure chimique. Outre leur structure chimique proche, les tricycliques présentent des caractéristiques pharmacologiques et cinétiques voisines. Certaines molécules ayant une structure chimique évoquant celle des antidépresseurs n'ont pas les mêmes propriétés (par exemple l'amineptine ou Survector®). Il est donc difficile d'extrapoler l'action clinique à partir de la structure chimique et des propriétés pharmacologiques. Des molécules ont, en effet, des propriétés mixtes: celles des tricycliques et celles des ISRS - par exemple: clomipramine (Anafranil®) comme venlafaxine (Effexor®) non commercialisée à l'heure de la mise sous presses -.

PHARMACOLOGIE

1) Modèles d'étude chez l'animal

Beaucoup de modèles expérimentaux sont employés pour prévoir une activité antidépressive. En l'absence d'animaux spontanément déprimés, les psychopharmacologues ont utilisé des interactions médicamenteuses pour prévoir une telle activité. Ces méthodes se sont développées rétrospectivement, après la démonstration de l'action antidépressive des médicaments. La plupart des tests employés pour évaluer une activité antidépressive sont basés sur l'hypothèse catécholaminergique.

* Antagonisme des effets réserpiniques

Le modèle réserpinique a été proposé après utilisation, chez l'homme, de la réserpine comme médicament antihypertenseur. Ce modèle a alors été confondu avec la maladie dépressive, bien que l'action de la réserpine soit plus importante sur la psychomotricité que sur l'humeur. Le test à la réserpine reste l'un des plus utilisés chez l'animal: tous les antidépresseurs imipraminiques ou les IMAO sont actifs ainsi que la plupart des nouveaux antidépresseurs. Il peut être scindé en trois tests différents :

- L'antagonisme de l'hypothermie met en évidence les substances ayant une activité b-mimétique directe ou indirecte: elles se révèlent le plus souvent être des antidépresseurs
- L'antagonisme du ptôsis met en évidence les substances ayant une activité a-adrénergique (qui ne sont pas des antidépresseurs) ou une activité sérotoninergique (possibles antidépresseurs)
- L'antagonisme de l'akinésie indique une action dopaminergique directe ou indirecte, quelquefois manifestée par les antidépresseurs possédant une action psychostimulante surajoutée.

* Antagonisme des effets induits par l'oxotrémorine

Dans le système nerveux périphérique, l'acétylcholine agit sur les récepteurs muscariniques pour inhiber la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses et, par le biais des récepteurs nicotiques présynaptiques, pour en stimuler la libération. Par ailleurs, les agonistes cholinergiques diminuent les concentrations de noradrénaline dans de nombreuses régions du cerveau et sa libération dans les préparations *in vitro*.

L'oxotrémorine étant un agoniste des récepteurs cholinergiques, les substances qui en antagonisent l'hypothermie peuvent être des anticholinergiques: c'est le cas notamment, des imipraminiques, qui antagonisent classiquement les symptômes induits par l'oxotrémorine (hypothermie, tremblements, signes périphériques). Cependant, le salbutamol antagonise spécifiquement l'hypothermie induite par l'oxotrémorine sans modifier les tremblements ni les signes périphériques. Ainsi, l'antagonisme de l'hypothermie induit par l'oxotrémorine n'est pas seulement prédictif d'une activité anticholinergique, mais aussi d'une autre action.

L'hypothermie engendrée par l'oxotrémorine résulte donc vraisemblablement d'une diminution post-synaptique de noradrénaline. Les substances qui agissent sur l'hypothermie induite par la réserpine sont généralement actives sur ce test.

L'antagonisme de l'oxotrémorine chez la souris permet de faire la distinction entre :

- Les substances anticholinergiques, qui réduisent chez la souris tous les effets induits par l'oxotrémorine
- Les substances sérotoninergiques ou β adrénergiques, qui réduisent l'hypothermie sans influencer sur les tremblements et les signes périphériques
- Les relaxants musculaires ou les bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques, qui réduisent les tremblements mais ne modifient ni l'hypothermie ni les symptômes périphériques.

* Tests comportementaux

On utilisera, par exemple l':

- antagonisme de la conduite muricide du rat
- action sur le réflexe d'agrippement
- effet sur l'immobilité dans l'eau induite par la nage forcée

Les antidépresseurs se distinguent des psychostimulants vrais qui diminuent l'immobilité à des doses augmentant, généralement, l'activité motrice. Les anxiolytiques ne modifient pas l'immobilité, alors que les neuroleptiques l'augmentent. L'immobilité est également diminuée par l'électrochoc et la privation de sommeil, ainsi que "l'environnement enrichi". Elle reflèterait donc un état "d'humeur diminuée" chez le rat qui est sensible, sélectivement, aux traitements antidépresseurs. Ce test, positif avec des médicaments antidépresseurs atypiques tels que la miansérine (Athymil[®]), permet de mettre en évidence de nouveaux antidépresseurs jusqu'ici non détectables avec les tests classiques.

2) Action sur le système nerveux central

On estime aujourd'hui que la dépression résulte d'altérations complexes des différents systèmes de neurotransmission, avec diminution des taux synaptiques de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine (Tableau II).

Théorie noradrénergique	Théorie sérotoninergique	Théorie dopaminergique
----------------------------	-----------------------------	---------------------------

<p>C'est la plus documentée. La dépression s'accompagne d'un déficit en NA, d'où dysrégulation du fonctionnement de ce système en tant que système neuromodulateur des autres types de transmission. Les antidépresseurs auraient ainsi une activité finale de type b-postsynaptique. La perturbation de cette régulation expliquerait pour une large part les signes végétatifs et anxieux observés chez le sujet dépressif.</p> <p>Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'inhibition psychomotrice.</p>	<p>Une diminution de l'activité sérotoninergique témoignerait d'une vulnérabilité aux troubles thymiques susceptible d'induire une dépression. L'administration de précurseurs de la sérotonine (tryptophane) améliore l'humeur; la sérotonine est antidépressive. Un hypofonctionnement a été mis en évidence chez certains sujets dépressifs. Des troubles psychologiques sont associés à diverses pathologies cérébrales organiques connues pour s'accompagner de perturbations de la transmission sérotoninergique (sclérose en plaque, chorée de Huntington).</p> <p>Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'humeur triste.</p>	<p>L'activité dopaminergique est diminuée chez certains sujets déprimés ainsi que chez les parkinsoniens. Des patients déprimés répondent favorablement à l'administration d'agonistes de la dopamine.</p>
---	---	--

Tableau II : Principales théories neurochimiques de la dépression

Le mécanisme d'action des antidépresseurs le plus fréquemment retrouvé est donc essentiellement l'inhibition du recaptage des monoamines, qu'il s'agisse de la noradrénaline, de la sérotonine ou de la dopamine. Ce phénomène sera plus ou moins spécifique d'un neuromédiateur (Tableau III)

	Activité spécifique	Activité préférentielle
Médiation noradrénergique	<ul style="list-style-type: none"> - maprotiline : Ludiomil^o - viloxazine : Vivalan^o 	<p><u>tricycliques type amines secondaires monométhylées:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - désipramine : Pertofran^o - nortriptyline : Altilev^o - miansérine : Athymil^o (a-bloquant pré-synaptique et récepteurs 5-HT₂)
Médiation sérotoninergique	<p><u>IRS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - citalopram : Seroprma^o - paroxétine : Deroxat^o - fluoxétine : Prozac^o - fluvoxamine : Floxyfral^o - sertraline : Zoloft^o - trazodone - tianeptine: action mal comprise avec augmentation de la recapture de la sérotonine 	<p><u>tricycliques type amines tertiaires diméthylées:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - imipramine : Tofranil^o - clomipramine : Anafranil^o - amitriptyline : Laroxyl^o - doxépine : Quitaxon^o - venlafaxine (inhibe la recapture de la noradrénaline) : Vivalan^o - milnacipran (idem) : Ixel^o
Médiation dopaminergique	<ul style="list-style-type: none"> - amineptine - bupropion (USA) - médifoxamine 	

Tableau III : Classification neurochimique simplifiée des antidépresseurs non IMAO

D'autres antidépresseurs augmentent également la concentration synaptique en monoamines, mais par un procédé tout autre, à savoir une diminution de la dégradation de ces amines par inhibition enzymatique. Ils agissent sur les monoamine oxydases (MAO), enzymes actives sur les monoamines indoliques et aromatiques et que l'on isole de la plupart des tissus, dont le cerveau où elle se concentre notamment dans les terminaisons nerveuses pré-synaptiques. Il existe deux sous-types importants de cette enzyme caractérisés par une réponse différente à divers agents inhibiteurs, par des substrats préférentiels (Tableau IV), par une structure protéique différente et une identité immunologique évidemment distincte aussi.

La MAO A se trouve sur la membrane externe des mitochondries, en grand nombre dans les extrémités neuronales. Elle dégrade les amines recaptées dans la terminaison synaptique et a donc une influence essentielle sur le pool de neurotransmetteur susceptible d'être libéré dans l'espace synaptique. Son action retentit sur les trois grands types de neurotransmetteurs impliqués dans l'état dépressif: dopamine, noradrénaline, sérotonine.

La première génération d'IMAO était constituée de médicaments :

- non rigoureusement spécifiques du système des MAO: ils perturbaient donc d'autres systèmes enzymatiques, notamment au niveau hépatique.
- peu sélectifs d'une MAO: ils bloquaient aussi l'action de la MAO B indispensable au métabolisme de la tyramine et des sympathomimétiques exogènes, d'où risque d'hypertension fulminante ("*cheese effect*") - les molécules récentes sauvegardent l'action de la MAO B, qui agit ainsi comme une "soupe de sécurité" -.
- exerçant une action irréversible sur l'enzyme: leur action était donc rémanente, du moins aussi longtemps que la cellule n'avait pas synthétisé des enzymes nouveaux, ce qui explique la classique contre-indication à prescrire un nouvel antidépresseur avant un délai de 15 jours après arrêt de l'administration d'un IMAO.

L'effet des produits actuels, spécifiques, sélectifs et réversibles s'épuise en quelques heures, ce qui limite, ici encore, le risque de "*cheese effect*", au risque toutefois d'une activité thérapeutique réduite.

		MAO A	MAO B
Substrats	aspécifiques	dopamine tyramine	
	spécifiques	noradrénaline sérotonine	amphétamines benzylamine
Inhibiteurs	aspécifiques	IMAO de première génération: phénelzine, tranlycypromine, nialamide, etc. isoniazide, iproniazide nitrofurantoïne	
	spécifiques	toloxatone (Humoryl ^o) moclobémide (Moclamine ^o)	sélégiline (Déprényl ^o , antiparkinsonien)

Tableau IV
Substrats et inhibiteurs des deux types de MAO

Certains antidépresseurs développent aussi un blocage du rétrocontrôle inhibiteur (notamment du rétrocontrôle α_2).

Au total, cependant, on estime que l'augmentation des concentrations synaptiques en monoamines, plus ou moins spécifique, débouche par une cascade de réactions complexes sur:

- une action post-synaptique (*down-regulation* β ou 5-HT₂) constituant selon certains le terme final de l'action sur la neurotransmission des antidépresseurs
- une action au niveau du second messager (désensibilisation des systèmes enzymatiques membranaires liés au complexe protéine G/adénylate-cyclase, constituant probablement l'action commune de beaucoup d'antidépresseurs au niveau moléculaire).

3) Principaux impacts pharmacologiques des antidépresseurs

Nous les résumons dans le tableau V.

* Modifications neurochimiques

Elles sont encore largement putatives quant à leur mécanisme exact. Les étudiants intéressés par de plus amples détails trouveront de nombreux développements dans l'ouvrage d'où nous extrayons la substance de l'encadré documentaire.

Mécanisme intime de l'action des antidépresseurs

On a longtemps cru que le point commun de l'action des antidépresseurs était la *down-regulation* (diminution du nombre des récepteurs β centraux lors de l'administration chronique d'antidépresseurs) puisque cette *down-regulation* se manifestait une quinzaine de jours après le début de l'administration. L'effet clinique des antidépresseurs se manifestant aussi au terme de ce délai, on y a vu l'explication rationnelle de leur activité. On a découvert cependant des antidépresseurs n'entraînant pas de *down-regulation* des récepteurs β adrénergiques et cliniquement actifs, notamment certains nouveaux IRS (la *down-regulation* β est observée avec la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline, non avec le citalopram et la paroxétine). Tous ces IRS normalisent la densité et la fonction des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂. On suppose donc que l'action commune des antidépresseurs serait plutôt liée à une *down-regulation* des récepteurs sérotoninergiques. Les antidépresseurs pourraient être des substances servant d'intermédiaires entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique.

Des hypothèses plus récentes ont été formulées. En effet, les études animales ont montré que les antidépresseurs tricycliques pouvaient se comporter comme des composés interagissant avec les protéines G (fig. n°2). La dépression pourrait être considérée comme un trouble déterminé par un défaut génétique, de la superfamille des protéines G couplées à un récepteur et qui s'exprimerait dans les récepteurs ou, alternativement, dans les protéines G, conduisant ainsi à une liaison défectueuse entre le récepteur et la protéine, entraînant donc des mécanismes de transduction anormaux.

L'importance des mécanismes de transduction au niveau des protéines G dans la dépression est prouvée par des publications montrant que les traitements chroniques par les antidépresseurs augmentent le couplage entre les protéines et l'unité catalytique de l'adénylcyclase. Plus récemment, il a été montré que l'administration à long terme d'antidépresseurs régulait des sous-unités de protéines G ainsi que l'expression protéique dans le cerveau de rat avec des différences régionales significatives. Cette atteinte pourrait être plus générale et caractériser des troubles de l'humeur variés: des données récentes de l'action du lithium peuvent être interprétées à la lumière d'une diminution du couplage entre protéines G et récepteurs. Les patients maniaques non traités montrent en effet un hyperfonctionnement des protéines G dans les leucocytes; cependant, aucune donnée n'est disponible chez des patients déprimés.

Cette hypothèse permet l'unification de données apparemment divergentes des anomalies réceptorielles dans la dépression; elle autorise également une nouvelle interprétation du dysfonctionnement du second messager. De nouvelles études de la dépression révéleront probablement des anomalies d'autres récepteurs couplés aux protéines G non couramment étudiés (histamine, adénosine, ACTH, opiorécepteurs, TRH, CRH, somatostatine, vasopressine, CCK). Par ailleurs, les

thérapeutiques futures peuvent impliquer ces protéines et ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement de la dépression. Le développement de tels composés pourrait conclure l'ère de la modulation des récepteurs par des agonistes et des antagonistes grossièrement spécifiques et déterminant donc de nombreux effets latéraux.

(d'après "Les antidépresseurs", Michel Bourin, in "Thérapeutique Psychiatrique", sous la direction de J.L. Senon, D. Sechter et D. Richard, éditions Hermann, Paris, 1995, 1243 pages)

* Modifications neuroendocriniennes

La dépression s'accompagne généralement d'une hypercortisolémie avec insensibilité relative de l'axe hypothalamo-surrénal à la dexaméthasone. Une explication possible est l'hypersensibilité des récepteurs centraux aux glucocorticoïdes. L'intérêt d'une association des récepteurs glucocorticoïdes avec une fonction altérée des neurotransmetteurs centraux découle de la mise en évidence de récepteurs aux glucocorticoïdes dans le noyau des cellules contenant des catécholamines et de la sérotonine. On sait que la fonction des récepteurs aux glucocorticoïdes fixés aux protéines capables de se lier avec l'ADN peut être modifiée par la transcription des gènes.

Un traitement chronique par l'imipramine entraîne une augmentation de l'immunoréactivité des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le cerveau de rat. Les changements peuvent être particulièrement marqués dans les corps cellulaires des cellules sécrétant la noradrénaline et la sérotonine. Par ailleurs, des études montrent que les récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau des lymphocytes sont anormaux chez le patient déprimé. Ces résultats font émettre l'hypothèse que les modifications de la neurotransmission lors de la dépression reflètent l'action des corticoïdes sur la transcription des protéines, qui peuvent ainsi jouer un rôle important dans la structure et la fonction neuronales.

PHARMACOCINETIQUE

La résorption orale des antidépresseurs est complète et relativement rapide pour certaines molécules; elle s'effectue au niveau de l'intestin grêle essentiellement. Les gouttes buvables sont souvent mieux résorbées que les comprimés. Les produits alcalins (médicaments, aliments) augmentent le pH gastrique et tendent à ralentir la résorption.

1) Pharmacocinétique des imipraminiques

Les principales caractéristiques cinétiques des imipraminiques sont les suivantes :

- une résorption prolongée, si on la compare à celle des autres médicaments (4 à 8h), attribuable notamment à leur potentiel parasympholytique
- un effet de premier passage hépatique important, de 40 à 70 % selon les dérivés ;
- une forte liaison aux protéines plasmatiques (molécules basiques); il peut cependant exister d'importantes fluctuations individuelles pour la fraction libre, pharmacologiquement active
- un degré important de fixation tissulaire, avec un volume apparent de distribution de l'ordre de 10 à 20 l/kg et un tropisme pour le cerveau, le foie, le coeur, les reins, les surrénales et les poumons.

- une élimination essentiellement hépatique après métabolisme impliquant le système du cytochrome P450 (d'où risque d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques) avec des cycles entéro-hépatiques leur conférant des demi-vies assez longues, avec des différences importantes selon les individus. Par exemple, la demi-vie plasmatique de l'imipramine est comprise entre 6 et 20h, celle de la nortriptyline entre 15 et 90h, celle de la viloxazine, un antidépresseur atypique, variant, à titre d'exemple, entre 2 et 5h
- certains métabolites sont en eux mêmes actifs (ex: désipramine, métabolite de l'imipramine)
- un état d'équilibre plasmatique également variable d'un sujet à l'autre, en raison de variations des clairances hépatiques (300 à 1 200ml/mn)
- des concentrations à l'état d'équilibre obtenues au bout de 1 à 4 semaines, en fonction de l'antidépresseur considéré.

Il pourrait également y avoir des différences quant au rapport taux plasmatiques/concentration au niveau du récepteur: une information complète sur les concentrations sanguines d'un imipraminique donné ne peut donc s'appliquer qu'à lui seul.

2) Pharmacocinétique des IRS

D'un point de vue purement chimique, ces médicaments présentent entre eux des différences sensibles (fig. 1). Leur cinétique, très différente, exerce une influence majeure sur leur profil d'action (Tableau VI).

Tous les IRS présentent une grande affinité pour le transporteur permettant le recaptage de la sérotonine dans la synapse du système nerveux central et plus ou moins d'affinité pour ceux du recaptage de la noradrénaline ainsi que pour les récepteurs α et β -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques et muscariniques.

La résorption gastro-intestinale des IRS est généralement bonne, avec des concentrations plasmatiques observées après environ 4 à 6h. La biodisponibilité absolue du citalopram est d'environ 100%; pour les autres, elle est sensiblement inférieure dans la mesure où ils subissent un effet de premier passage.

La liaison protéique de la fluoxétine, de la paroxétine et de la sertraline est à peu près égale à 95%; elle est sensiblement plus basse pour la fluvoxamine (77%) et le citalopram (50%). Pour tous ces composés, les interactions au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques ne semblent pas d'une grande importance. Il n'existe pas de preuve convaincante d'une relation entre les concentrations plasmatiques des IRS et leur efficacité clinique.

L'élimination est essentiellement métabolique, probablement dans le foie. L'excrétion rénale des composés parents est d'importance mineure. Les métabolites de la fluvoxamine et de la fluoxétine sont essentiellement excrétés dans l'urine; de larges quantités de métabolites de la paroxétine (environ 36%) et de la sertraline (44%) sont excrétées dans les selles.

Les demi-vies de la fluvoxamine, de la paroxétine, de la sertraline et du citalopram sont à peu près de 24h. La demi-vie de la fluoxétine est approximativement de 48h (de 6j en cas de doses multiples): le métabolite actif, la norfluoxétine, a une demi-vie de 4 à 15j.

Le métabolisme de la paroxétine et probablement celui de la fluoxétine sont sous contrôle génétique, de type spartéine-débrisoquine. Les données concernant le métabolisme des IRS chez les patients ayant une fonction hépatique perturbée montre

qu'il est sensiblement modifié. Bien que l'élimination rénale des IRS soit minime, les concentrations plasmatiques de la paroxétine sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le métabolisme de la paroxétine, celui du citalopram et probablement de la sertraline, sont modifiés chez les sujets âgés.

Les interactions médicamenteuses au niveau du cytochrome P₄₅₀ ont été décrites pour tous les IRS, mais il existe de profondes différences quant aux isoenzymes inhibées.

3) Pharmacocinétique des IMAO

Les deux molécules commercialisées en France, la toloxatone (Humoryl^o) et le moclobémide (Moclamine^o), spécifiques du type A de l'enzyme ont une demi-vie d'environ 1,5h et sont éliminées par voie urinaire. Le moclobémide (Moclamine^o), en particulier, subit un effet de premier passage hépatique saturable dans la gamme des doses thérapeutiques. Il livre des catabolites résultant d'un métabolisme oxydatif ayant une activité supérieure à celle de la molécule mère.

4) Concentrations plasmatiques, monitoring, utilité clinique

Des études prouvent l'existence d'une relation linéaire ou sigmoïde entre les taux sériques et l'amélioration clinique pour l'imipramine (il faut une concentration imipramine + métabolite déméthylé > 200µg/ml mais < 250µg/ml pour éviter les effets latéraux). Une fourchette de l'ordre de 50 à 150µg/ml existe aussi pour la nortriptyline, de 125 à 300µg/ml pour la désipramine et enfin de 80 à 250µg/ml pour l'amitriptyline (Tableau VII).

Les concentrations préconisées pour les autres antidépresseurs sont davantage fondées sur l'expérience des cliniciens. Elle n'ont de valeur que lorsque la réponse thérapeutique est inférieure à la réponse attendue pour une posologie classiquement efficace. Ces données ne sont pas encore disponibles pour les IRS.

Utilité du dosage plasmatique

- Réajustement des posologies dans les dépressions récidivantes par sous-dosage ou surdosage (pour les antidépresseurs ayant une relation dose-effet curvilinéaire)
- En urgence : constatation d'un surdosage expliquant des signes d'intoxication (seuil moyen de 450µg/ml pour les imipraminiques, y compris le ou les métabolites actif(s)).
- Suivi régulier du traitement lorsque l'on est contraint d'administrer des doses importantes
- Adaptation de la posologie au métabolisme et, notamment, aux capacités de métabolisation, variables suivant la constitution génétique de l'individu, la race et les conditions physiologiques (antécédents cardiaques importants à prendre en compte lors de l'administration de tricycliques); dans beaucoup de cas, il sera intéressant de déterminer la plus faible posologie efficace pour minimiser les effets indésirables
- Suivi des taux sériques lors d'associations médicamenteuses à risque
- Vérification de l'observance d'un traitement si réticence au traitement ou symptomatologie résistante
- Traitement des dépressions sévères ou résistantes

Les conditions de prélèvement sont strictes. En particulier, les échantillons seront transmis au laboratoire le plus rapidement possible, dans les 4h, afin notamment d'éviter que l'antidépresseur ne se déplace vers les globules rouges par suite d'une séparation du plasma trop tardive. Les échantillons seront conservés à 4°C plutôt que congelés; ils sont alors stables environ 4 semaines contre 5j à température ambiante. L'heure optimale de prélèvement sera comprise entre 10 et 14h après la dernière administration en cas de prise journalière unique, entre 4 et 6h après la dernière dose, en cas de prise journalière fractionnée.

INDICATIONS ET EFFICACITE

1) Indications classiques

Les antidépresseurs ont prouvé leur efficacité dans le traitement de toutes les formes de syndromes dépressifs:

- état dépressif majeur, avec réponse de 60 à 70% des sujets au bout d'un mois, les tricycliques et les IRS étant peut être plus actifs que les IMAO, les produits les plus récents étant les mieux tolérés, un échec avec une molécule devant inciter à en essayer une autre
- dysthymie, (dépression modérée, chronique, analogue à la dépression névrotique), avec efficacité des IMAO, des IRS, de la trazodone
- dépression atypique (hyperphagie, insomnie, anxiété importante, phobies), avec efficacité supérieure des IMAO et des IRS par rapport aux tricycliques
- dépression du sujet âgé et de l'enfant
- état dépressif sur pathologie anxieuse: activité des tricycliques, des IMAO, des IRS; clomipramine et IRS sont particulièrement indiqués en cas de manifestations obsessionnelles

Leur efficacité est discutable dans les dépressions saisonnières, les dépressions symptomatiques (dysendocrinie, cancer, parkinson, etc.)

Tous les troubles de l'humeur ne peuvent également bénéficier du traitement par antidépresseur: certaines formes (psychose maniaco-dépressive, etc.) constituent une indication des thymorégulateurs (lithium, antiépileptiques) (Tableau VII)

2) Indications en extension

La notion d'antidépresseur évolue progressivement. Certaines molécules sont aujourd'hui utilisées avec succès dans le traitement des :

- trouble panique et agoraphobie : l'imipramine est la molécule de choix dans le trouble panique (75% de réponse à 3 mois), ainsi que la clomipramine, les IMAO (phénelzine), les IRS.
- anxiété généralisée : imipramine, miansérine, amitryptiline, trimipramine, maprotiline
- phobie sociale : IMAO (phénelzine, Moclamine^o)
- trouble obsessionnel compulsif (TOC) : clomipramine et IRS
- stress post-traumatique : ISRS, IMAO, secondairement autres produits
- troubles des conduites alimentaires (anorexie mentale, etc.): clomipramine, IRS
- maladies psychosomatiques
- alcoolisme, toxicomanies : les IRS pourraient réduire certaines appétences alcooliques; les antidépresseurs réduisent le syndrome déficitaire et dépressif démasqué par le sevrage.

3) Indications non psychiatriques

- Enurésie

L'efficacité de quelques dérivés imipraminiques a été démontrée dans certains cas d'énurésie (10 à 20 mg/j chez l'enfant).

- Akinésie de la maladie de Parkinson

L'efficacité des imipraminiques semble, au moins en partie, indépendante de leur effet antidépresseur ; ils doivent toujours être associés aux antiparkinsoniens.

- Algies rebelles

Ce sont notamment les douleurs chez les cancéreux, les névralgies du trijumeau, les douleurs subjectives des membres fantômes, soulagées par les tricycliques et les IRS.

- Céphalées et migraines (tricycliques, IMAO)

- Ejaculation précoce (clomipramine)

EFFETS LATERAUX

Si les antidépresseurs ont à peu près tous la même efficacité, leurs effets latéraux sont différents (Tableau VIII). Le risque réel tient essentiellement à leur toxicité lors de surdosage et aux effets latéraux quand ils sont utilisés à des posologies thérapeutiques. Ces effets indésirables, notamment pour les antidépresseurs imipraminiques, sont la cardiotoxicité, les convulsions et les troubles hématologiques. Les nouveaux antidépresseurs qui n'ont pour la plupart que des effets anticholinergiques et cardio-vasculaires moins importants que les imipraminiques, sont particulièrement réservés aux populations à risque (sujets âgés ou présentant des troubles cardiaques). Ces manifestations sont évidemment liées à la complexité des interactions entre les molécules et les diverses familles de récepteurs (Tableau IX).

Inhibition des récepteurs cholinergiques	Inhibition des récepteurs histaminiques H ₁	Inhibition des récepteurs α-1 noradrénergiques
- Troubles de l'accommodation - Sécheresse buccale - Constipation - Tachycardie sinusale - Rétention urinaire - Troubles de la mémoire	- Potentialisation des dépresseurs du SNC (alcool, hypnotiques, etc.) - Sédation - Hypotension - Prise de poids	- Potentialisation des effets anti-hypertenseurs de la prazosine - Hypotension orthostatique - Vertiges - Tachycardie réflexe

Tableau IX: Conséquences cliniques des interactions entre antidépresseurs et récepteurs non directement impliqués dans le processus dépressif.

Les manifestations des effets indésirables diffèrent selon les produits. Nous pouvons livrer quelques exemples. Les IMAO entraînent ainsi peu de troubles dermatologiques mais plus de maux de tête, d'hypertension, de troubles hépatiques et d'interactions s'ils sont utilisés avec d'autres médicaments ou lors de prise de nourriture. La protriptyline suscite plus de problèmes de photosensibilité et la clomipramine plus de problèmes d'hémolyse. La maprotiline a tendance à entraîner des rashes et des convulsions alors que les troubles hépatiques et hématologiques sont rares. La miansérine provoque plus de troubles sanguins et hépatiques.

Si les médicaments les plus anciens (imipraminiques), entraînent environ 10 % d'effets indésirables, donc pas plus probablement que les nouveaux, les cas d'accidents fatals sont demeurés vivaces dans l'esprit des prescripteurs.

1) Effets psychiatriques

Ces complications du traitement sont liées à la nature même de la pathologie traitée. La levée de l'inhibition psychomotrice, anticipant l'amélioration de l'humeur fait courir le risque d'un suicide chez les déprimés mélancoliques. Les risques d'inversion de l'humeur sont à prendre en compte spécialement chez ces sujets, lorsqu'ils sont traités en ambulatoire; on pourra alors prescrire éventuellement un neuroleptique sédatif en association (Nozinan^o). On peut de même assister à la réactivation d'un délire, notamment chez le psychotique; on associera aussi dans ce cas un neuroleptique. Des signes de confusion mentale évoqueront un surdosage ou une potentialisation des effets anticholinergiques par un autre psychotrope.

2) Effets sur le système nerveux central

Les antidépresseurs imipraminiques (amitryptiline, imipramine, doxépine) et quelques antidépresseurs plus récents (maprotiline, miansérine, trazodone) sont des médicaments sédatifs, dans la mesure où ils bloquent les récepteurs histaminergiques H₁ au niveau central et où ils sont aussi α -adrénergiques. Cette sédation peut affecter la capacité à effectuer les tâches diurnes, spécialement celles impliquant une bonne coordination motrice telle la conduite automobile. Cependant, dans les premiers jours de traitement, les antidépresseurs sédatifs peuvent améliorer les problèmes de sommeil, spécialement lorsque les médicaments sont administrés dans la soirée. D'autres antidépresseurs incluant l'amineptine et les IMAO entraînent une stimulation du SNC, indépendante de l'action antidépressive - elle pourrait être liée à l'action dopaminergique ou anticholinergique -. Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine semblent n'être ni sédatifs ni stimulants au plan clinique, bien que les patients traités se plaignent parfois d'insomnie.

L'amoxapine (Défanyl^o) est le seul antidépresseur possédant une activité neuroleptique expliquant des réactions extrapyramidales, notamment des dyskinésies tardives (métabolite d'un neuroleptique, la loxapine ou Loxapac^o).

3) Effets latéraux anticholinergiques

La plupart des effets anticholinergiques se résument par une bouche sèche, une vision trouble, de la constipation et de la rétention urinaire. Ils peuvent être suffisamment ennuyeux, spécialement chez les patients âgés, pour être inacceptables et entraîner ainsi une mauvaise compliance et un arrêt prématuré du traitement. Les effets les plus sérieux sont le délire et les états confusionnels ainsi que la tachycardie. Les antidépresseurs avec effets anticholinergiques importants (amitryptiline, imipramine, amoxapine, maprotiline) ne peuvent pas être utilisés chez des patients âgés ou présentant un glaucome ou des problèmes prostatiques.

Les antidépresseurs atypiques ont des effets anticholinergiques relativement faibles (trazodone, miansérine, viloxazine) ainsi que les IRS. Les IMAO ne présentent pas d'effets anticholinergiques mais peuvent entraîner des troubles du système autonome, comme des sueurs, une bouche sèche et de la constipation.

4) Effets cardio vasculaires

Ils constituent le problème le plus couramment rencontré avec les imipraminiques et les IMAO, moins avec les antidépresseurs de deuxième génération (sauf la maprotiline).

Les imipraminiques ont des effets proportionnels aux concentrations plasmatiques sur la conduction, le rythme, la fréquence et la contractilité myocardiques ainsi que

sur la régulation de la pression orthostatique. A doses thérapeutiques, les modifications cardio-vasculaires ont peu de conséquences cliniques chez le sujet jeune ou chez l'adulte sans problèmes physiques particuliers. En revanche, elles peuvent être lourdes de conséquences en cas de surdosage, de maladie cardiaque préexistante et chez les sujets âgés. Les tricycliques sont à éviter chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires graves : cardiomyopathies, troubles du rythme sévère, cardiopathies ischémiques décompensées. On leur préférera alors les IRS.

5) Effets particuliers des molécules atypiques

L'amoxapine (Défanyl^o) possède, outre son activité antidépressive, une activité neuroleptique ainsi que les effets latéraux liés à cette propriété (inhibition de l'éjaculation). La trazodone (Pragmarel^o) entraîne parfois des priapismes qui ont dû être opérés.

L'amineptine (Survector^o) possède beaucoup des inconvénients des amphétamines (toxicomanie, action anxiogène, troubles du sommeil) - d'où les mesures spécifiques entourant la publicité sur cette molécule -, ainsi que la possibilité d'induire des hépatites et des acnés importantes.

La viloxazine peut entraîner des nausées et des vomissements.

La miansérine, outre son effet sédatif, entraîne une prise de poids et parfois des agranulocytoses, comme les dérivés tricycliques.

6) Effets indésirables des IMAO

Divers effets mineurs rapportés avec les tricycliques se retrouvent avec les IMAO: céphalées, troubles digestifs, troubles de la miction, tremblements et cela malgré l'absence de composante anticholinergique. Les molécules de première génération ont donné lieu à des incidents ou accidents plus alarmants, incluant: collapsus cardio-vasculaire, troubles tensionnels graves, hypertension avec hémorragies cérébrales ou méningées, hypotension (par action sympathocolytique paradoxale résultant d'un blocage adrénergique), troubles neurologiques (hyperréflexivité tendineuse, polynévrites, convulsions), troubles hépatiques et psychiques (excitation, insomnie, stimulation, notamment avec la tranlycypromine, dont la structure est proche de celle des amphétamines).

7) Effets indésirables des IRS

L'effet latéral le plus fréquent des IRS demeure le risque de nausées déclenchées par la stimulation de l'*area postrema* hypothalamique. Ces nausées surviennent en effet plus fréquemment avec les IRS qu'avec les tricycliques et prédominent au début du traitement pour diminuer après quelques semaines. Les IRS, peu anticholinergiques, peuvent néanmoins entraîner un assèchement de la bouche et une constipation, comme les autres antidépresseurs.

Le syndrome sérotoninergique

On a récemment proposé d'individualiser un ensemble de symptômes associant confusion, hypomanie, agitation avec incoordination motrice, tremblements, myoclonies et hyperréflexie, diarrhées, sueurs profuses avec frissons en un "syndrome sérotoninergique" qui serait lié à une augmentation des taux de sérotonine dans diverses zones du cerveau. ce syndrome a été décrit après administration de L-tryptophane, d'IMAO (seuls ou associés à un IRS, irréversibles ou réversibles), de buspirone (Buspar^o, un anxiolytique), de tricycliques et bien sûr d'IRS avec lesquels ce tableau est peut-être plus fréquent

(des études sont en cours). Les signes en demeurent le plus souvent frustrés, incomplets. Lorsque les manifestations sont importantes, elles imposent l'arrêt du traitement, car des cas mortels ont été rapportés (myoclonie s'étendant aux muscles thoraciques et abdominaux, avec anoxie). Cependant, la spécificité de ce syndrome demeure aujourd'hui discutée, car ses signes sont peu spécifiques et leur lien avec la sérotonine encore mal établi. Il s'agit plutôt d'un modèle regroupant diverses manifestations somatiques induites par les antidépresseurs.

INTOXICATION AIGUE

Les données concernant les intoxications aiguës par les dérivés imipraminiques sont nombreuses.

1) Troubles neurologiques

* Conscience

Lors de la prise de tricycliques seuls, en dose inférieure à 1g, les troubles de la conscience sont légers ou absents. Lorsque la dose est comprise entre 1 et 2,5g, les troubles de la conscience sont plus importants. En cas d'intoxication par les tricycliques seuls, le coma apparaît 1 à 6h après l'ingestion. Tout coma de stade 2, ou surtout de stade 3, doit faire rechercher une association médicamenteuse, ou une dose de tricyclique seul supérieure à 2g.

* Convulsions

Généralement, les épisodes convulsifs surviennent au début de l'intoxication, avant l'arrivée à l'hôpital. Les convulsions cèdent aux thérapeutiques systématiques habituelles. On a observé des perturbations discrètes de l'EEG peu spécifiques.

* Signes pyramidaux

Les réflexes ostéotendineux sont vifs, diffusés, s'accompagnant parfois d'un clonus, d'un Babinski bilatéral ou d'hypertonie généralisée.

* Hypotonie (en suite souvent à une association médicamenteuse)

* Tremblements ou mouvements anormaux

* Agitation, agressivité, troubles du comportement : moclobémide

2) Variations thermiques

Elles constituent un symptôme fréquent, attribué à l'effet de certaines associations médicamenteuses sur les centres de la thermorégulation. Dans le cas d'intoxication par les tricycliques seuls, ce symptôme s'expliquerait par l'action neuroleptique des antidépresseurs à fortes doses.

3) Troubles cardiaques

Ils sont dominés par les troubles du rythme.

La tachycardie sinusale (supérieure à 100 et parfois 150 pulsations par minute) est toujours bien tolérée. Parfois, elle est observée en même temps qu'une baisse de la pression artérielle et persiste lorsque celle-ci se normalise. Cette tachycardie ne semble pas dépendre des doses de tricycliques ingérées ou de leur concentration

sanguine. La tachycardie est plus importante si l'intoxication est associée à des substances vasodilatatrices (tachycardie réactionnelle).

Des troubles de la repolarisation sont décrits. Il peut s'agir d'altérations de l'onde T (ample et symétrique, ou au contraire aplatie), d'un sus- ou d'un sous-décalage du segment ST. ou encore de l'allongement du segment QT. Il ne semble pas s'agir d'une ischémie fonctionnelle lors d'un rythme sinusal très rapide, car ces troubles de la repolarisation sont retrouvés en l'absence de tachycardie. Peut être sont-ils dus à un effet toxique direct de l'antidépresseur tricyclique. Dans le cas d'intoxication polymédicamenteuse, les troubles de la repolarisation semblent plus fréquents que dans l'intoxication par les tricycliques seuls. Tachycardie et troubles de la repolarisation régressent le plus souvent en moins de 3j.

Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire se traduisent par un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier degré ou une dissociation auriculo-ventriculaire complète.

Les troubles de la conduction intraventriculaire induisent un bloc de branche gauche (BBG). À un degré de plus, ils peuvent être responsables de phénomènes de réentrée ventriculaire, la conduction étant extrêmement ralentie. Des zones entières de myocarde ne sont pas dépolarisées; à partir de ces zones isolées par blocs de réentrée peut naître une excitation propre, ventriculaire, se décelant sur l'ECG par un complexe de morphologie différente (de type extrasystole ventriculaire). Cette excitation peut déclencher un aspect de *flutter* ventriculaire. Le risque est alors de traiter ces malades pour tachycardie ventriculaire par les antifibrillants ou par choc électrique.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre les troubles de la conduction intraventriculaire et la dose ingérée. De même, aucune relation n'est connue entre les troubles de la conduction et la profondeur du coma, ni entre l'existence de troubles de la conduction et la concentration sanguine des antidépresseurs tricycliques; si celle-ci est importante, il faut craindre une prolongation de l'intoxication. Un risque cardiaque durable est toujours à redouter si la concentration sanguine de l'antidépresseur est supérieure à 1mg/l. Une relation semble en revanche exister entre la concentration de l'antidépresseur non lié aux protéines plasmatiques et l'élargissement du QRS.

Un trouble de la conduction survenant de façon brutale chez un malade - surtout s'il est jeune, qu'il s'agit d'un BAV ou d'un BBG et présente des troubles de la conscience - doit toujours faire évoquer le diagnostic d'intoxication par les antidépresseurs tricycliques, au même titre qu'une intoxication par les digitaliques et certains antifibrillants.

4) Troubles de la pression artérielle

L' hypotension ou le collapsus artériel peuvent s'accompagner d'une élévation de la pression veineuse centrale (choc cardiogénique) ou, à l'inverse, d'une pression veineuse centrale basse. Les troubles majeurs de la tension décrits lors d'une intoxication par des IMAO de première génération n'a plus guère qu'un intérêt historique.

5) Troubles respiratoires

Ils ne sont observés qu'en cas d'association avec des médicaments déprimeurs respiratoires.

6) Modifications de l'équilibre acidobasique et des gaz du sang artériel

L'acidose métabolique est le trouble le plus fréquemment rencontré. Toute autre cause étant exclue, elle semble secondaire à l'hypoxie tissulaire. L'acidose gazeuse s'explique par la dépression des centres respiratoires. L'acidose mixte est la résultante de l'anoxie tissulaire et de la dépression des centres respiratoires.

L'alcalose, sans ventilation assistée ou alcalinisation préalable, n'est jamais rencontrée dans les intoxications par les tricycliques seuls, bien que ceux-ci soient des bases faibles.

L'hypoxémie s'explique par l'encombrement broncho-pulmonaire, lié soit au coma, soit à l'association de dépresseurs des centres respiratoires (barbituriques). On observe également une hypoxie périphérique liée au choc cardiogénique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses les mieux connues sont le fait des antidépresseurs imipraminiques. On peut souligner entre autres :

- Les barbituriques, par leur effet inducteur enzymatique, diminuent les concentrations plasmatiques des tricycliques
- Les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques (certains antihistaminiques H₁, neuroleptiques et antiparkinsoniens) risquent de potentialiser celles des tricycliques
- Les effets latéraux des neuroleptiques (hypotension, tachycardie) peuvent être potentialisés par les IMAO (y compris le moclobémide)
- Les inhibiteurs calciques ainsi que les dérivés nitrés peuvent potentialiser l'effet hypotensif des tricycliques ou des IMAO de première génération
- La quinidine, le procainamide et le disopyramide sont susceptibles d'induire une cardiotoxicité
- Les tricycliques et la miansérine risquent de diminuer l'effet antihypertenseur de la clonidine (Catapressan^o) et de l'a-méthyl dopa (Aldomet^o). Les tricycliques et la paroxétine (Déroxat^o) potentialisent l'effet de certains anticoagulants telle la warfarine.
- La cimétidine (Tagamet^o) peut, par un effet inhibiteur enzymatique, prolonger l'effet de beaucoup d'antidépresseurs (imipraminiques, moclobémide et fluoxétine en particulier).
- Le moclobémide (Moclamine^o) potentialise l'effet des morphiniques: il faut alors en adapter la posologie
- L'usage par voie générale de sympathomimétiques est déconseillé en association au moclobémide (Moclamine^o)

Les autres interactions sont spécifiques de chacun des antidépresseurs: ainsi, la viloxazine potentialise l'action de la théophylline.

Enfin, les associations des IMAO de première génération et de la plupart des antidépresseurs sont souvent contre-indiquées. On peut par contre parfaitement initier un traitement par moclobémide immédiatement après avoir suspendu un traitement par tricycliques, et vice-versa.

SCHEMA D'UTILISATION

Les antidépresseurs ne sont que rarement associés directement à d'autres psychotropes (Motival°= fluphénazine + nortryptiline). Ils se présentent très généralement sous forme de spécialités destinées à la voie orale, comprimés simples ou à libération prolongée (Vivalan LP°), gélules (Prozac°) ou gouttes permettant d'optimiser l'ajustement des doses (sujet âgé ou indications atypiques). Il existe quelques formes injectables pour IM ou IV (Anafranil°, Tofranil°, Quitaxon°, Surmontil°, Vivalan°, Ludiomil° et bientôt Séropram°) (Tableau X).

1) Traitement d'attaque

Les doses doivent être initialement prescrites à posologie progressive afin d'apprécier la tolérance individuelle. On peut débuter par 25 à 50mg d'un tricyclique, puis augmenter la posologie. Chez un adulte d'âge moyen, les posologies de tricycliques considérées classiquement comme efficaces sont de l'ordre de 100 à 200 mg/j. Une exception toutefois à cette règle: le sujet âgé, chez qui la pharmacocinétique est différente et pour lequel les doses seront plus basses. Mais chez l'adulte d'âge moyen, une dose quotidienne de 150mg de tricyclique doit être considérée comme normale pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces, aujourd'hui mieux définies. Certes, des malades s'améliorent avec des doses de 75mg/j et, dans ce cas, on s'en tiendra à cette posologie. Mais on ne saurait dire qu'un traitement est inactif avant que le produit n'ait été délivré à une dose suffisante.

Les antidépresseurs tricycliques ne manifestent leur activité antidépressive qu'après 2 ou 3 semaines. Seuls leurs effets sédatifs, si cela est le cas, apparaissent rapidement. Le malade déprimé supporte généralement mal ce délai, d'autant qu'il ressent d'abord les effets secondaires du produit. Nul ne peut certifier l'inefficacité d'un traitement antidépresseur qui n'a pas été prescrit à une posologie correcte pendant au moins 2 ou 3 semaines, l'amélioration de l'humeur n'étant perceptible qu'après 6 semaines. L'amélioration une fois obtenue, le traitement ne doit pas être interrompu trop tôt.

L'hospitalisation d'un déprimé ne se justifie à l'heure actuelle que s'il présente des tendances suicidaires et/ou que son entourage ne peut exercer une surveillance efficace, ou qu'il présente une dépression résistante. Dans ces cas, on peut avoir recours à des perfusions intraveineuses des antidépresseurs disponibles sous cette voie dans les premiers jours. Il est cependant difficile de préciser alors ce qui revient à la pharmacologie et au maternage. D'une manière générale, les antidépresseurs (notamment imipraminiques) bénéficient d'une excellente résorption digestive, si bien que l'on a de bonnes raisons de supposer que les antidépresseurs administrés *per os* sont aussi efficaces que ceux administrés par voie parentérale (d'autant que certaines études cliniques l'ont prouvé).

2) Traitement d'entretien

Un traitement antidépresseur doit être poursuivi après les six semaines nécessaires à la normalisation de l'humeur pendant au moins 4 à 6 mois à la posologie utilisée en début de traitement (dans la plupart des cas 150 mg/j d'un antidépresseur imipraminique ou son équivalent).

Si ce traitement d'entretien n'est pas institué, le risque de rechute dans les premiers mois serait d'environ 40 à 60%. En revanche, la maintenance du traitement jusqu'à 6 mois diminue ce risque dans des proportions appréciables (10 à 30% seulement). Cette durée de 4 à 6 mois correspond pour beaucoup d'auteurs à la durée naturelle de l'épisode dépressif: le traitement d'entretien vise donc à permettre d'arriver sans encombre à ce terme.

3) Arrêt du traitement

Certains auteurs préconisent l'arrêt progressif par paliers, une diminution d'un quart ou d'un tiers de la posologie chaque mois. D'autres suggèrent de diminuer par deux la dose lors des deux derniers mois, c'est-à-dire la dose optimale pendant 4 mois, puis la moitié de cette dose les deux mois suivants.

4) Traitement à long terme et prévention des récives

L'efficacité de l'emploi des antidépresseurs est bien établie dans la prévention des rechutes des épisodes dépressifs (des études épidémiologiques ont mis en évidence que presque toutes les dépressions présentaient des épisodes récurrents). Cependant, un antidépresseur qui s'est révélé actif n'est pas nécessairement efficace dans un but prophylactique. C'est la raison pour laquelle les antidépresseurs non encore étudiés dans ce but doivent l'être avant toute extrapolation. Les produits reconnus aujourd'hui comme actifs sont divers imipraminiques (imipramine, amitriptyline, maprotiline) ainsi que la plupart des IRS. Il existe dans tous les cas une relation dose-effet en prophylaxie.

5) Choix thérapeutique selon la clinique, l'état somatique du patient

L'observation du malade avant la prescription d'un antidépresseur a pour but d'évaluer les facteurs de risque:

- l'hypotension orthostatique, qui peut, chez le sujet âgé, s'accompagner de troubles végétatifs liés ou non à la dépression
- l'insuffisance cardiaque
- les troubles du rythme et de la conduction
- l'hypertrophie bénigne de la prostate
- la détérioration des fonctions supérieures chez le sujet âgé.
- un phéochromocytome fera évaluer la balance bénéfique/risque avant prescription de moclobémide

En l'absence de facteur de risque, les dérivés imipraminiques ont fait la preuve de leur efficacité dans la mesure où la posologie prescrite est suffisante. Est considérée comme généralement efficace la dose de 150 mg/j par voie orale, qui peut être obtenue par paliers successifs de 3 à 4j afin d'évaluer son retentissement sur le système parasympathique (l'amitriptyline est le produit le plus parasympatholytique). L'utilisation d'autres antidépresseurs, notamment des IRS s'impose en cas de contre-indication absolue des imipraminiques. Cependant, les molécules sédatives doivent être administrées le soir ou évitées chez un sujet dont on peut craindre qu'elles aggravent le ralentissement.

L'association systématique avec un anxiolytique ou un hypnotique est de plus en plus controversée. Ces substances potentialisent l'effet sédatif de certains antidépresseurs et peuvent ainsi majorer le risque de chute et de syndrome confusionnel notamment chez le sujet âgé. Leur prescription n'est plus un dogme, dans la mesure où il a été prouvé par les études cliniques que l'anxiété et les troubles du sommeil étaient les premiers signes s'estompant chez le déprimé traité par un antidépresseur. L'utilisation d'un hypnotique lors des premiers jours de la prise en charge est cependant plus souvent recommandée, afin que le malade puisse dormir convenablement et éviter les ruminations liées à l'insomnie.

Bibliographie :

- **Senon J. L., Sechter D., Richard D. : Traité de Thérapeutique Psychiatrique, Hermann Ed**

- **Senon J. L., Sechter D., Richard D. : Mémento de Thérapeutique Psychiatrique, Hermann Ed**
- **Lôo H., Lôo P. : la dépression, Que sais-je, PUF**