

Traitement de la dépression (unipolaire)

Hélène Peyrière

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	665	Conseils au patient	
Critères de choix thérapeutique	675	et/ou éducation thérapeutique	690
Optimisation thérapeutique	679		

POINTS CLÉS

La dépression est une maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique. On note tristesse, souffrance morale et ralentissement psychomoteur. L'attitude du sujet apparaît globalement inhibée ou ralentie, tant sur le plan physique que moral. Les idées de suicide sont plus ou moins présentes et sont avancées par le patient comme un aboutissement et un soulagement.

La chimiothérapie constitue le traitement de 1^{re} intention de la dépression caractérisée modérée à sévère. En 1^{re} ligne, les ISRS, les IRSNA et les « autres » antidépresseurs sont à privilégier, les tricycliques étant réservés à une 2^e ou 3^e ligne de traitement. Un traitement jugé comme efficace ne doit pas être interrompu avant 3 à 9 mois. Si une rechute survient au-delà de cette période, le 1^{er} traitement de la rechute devra être le dernier traitement efficace.

De manière générale, les antidépresseurs « psychotoniques » et « intermédiaires » sont administrés le matin et toujours avant 17 h. Les principes actifs « sédatifs » sont administrés le soir. Dans les cas d'urgence, la voie IV en perfusion lente est pratiquée. Le malade est alors hospitalisé.

Les antidépresseurs exposent à de nombreux effets indésirables : psychiques, neurologiques, digestifs, cardiovasculaires, génito-urinaires, etc. Le syndrome sérotoninergique s'explique par une hyperstimulation du système sérotoninergique ; il se traduit par au moins trois des signes suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperreflexie, sueurs, frissons, fièvre, incoordination motrice, tremblements et diarrhée.

Les surdosages peuvent survenir lors d'une augmentation accidentelle des concentrations sanguines (erreur de prise ou interaction) ou lors d'une intoxication médicamenteuse

volontaire. Ces intoxications aiguës présentent un caractère de gravité différent selon les principes actifs en cause : gravissimes avec les antidépresseurs tricycliques, graves avec les IMAO et nettement moins graves avec les ISRS et IRSNA.

Généralités

Épidémiologie

La prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) au cours des 12 derniers mois a été évaluée à 7,5 % parmi les 15–85 ans dans le cadre du baromètre santé de l'INPES en 2010 [1]. Cette prévalence est de 6,4 % parmi les 15–19 ans, 10,1 % parmi les 20–34 ans, 9,0 % parmi les 35–54 ans et 4,4 % entre 55 et 85 ans. Près de 1,5 million de personnes en France sont concernées par des épisodes d'intensité sévère. Environ 8 millions de Français ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie. De plus, 10 à 20 % des patients consultant un médecin généraliste sont déprimés. Les études épidémiologiques sur le suicide estiment que 40 à 80 % des suicides sont attribuables aux troubles de l'humeur. L'impact socio-économique de la dépression est considérable. La dépression est en augmentation dans les pays industrialisés : 3,1 % de prévalence en 1980–1981 contre 4,7 % en 1991–1992 [2], avec un rajeunissement progressif de son âge de début. Les troubles de l'humeur sont plus fréquents chez les femmes (environ 2 fois), les sujets vivant seuls et ceux ayant un bas niveau socio-économique. La prévalence des dépressions croît avec les situations défavorables (solitude, chômage, célibat, etc.). Les autres facteurs plus fréquemment associés à un trouble de l'humeur sont la vulnérabilité génétique, les facteurs somatiques (pathologies organiques, effets iatrogènes), les facteurs psychopathologiques, les addictions (alcool).

Toujours selon le baromètre santé 2010, la part de personnes qui présentent des troubles dépressifs mais n'ont pas utilisé les services d'un organisme, ni consulté un professionnel de la santé, ni suivi une psychothérapie, est de 39 % [1].

La prescription des antidépresseurs augmente régulièrement. Dans la population générale, le taux de sujets déclarant consommer des antidépresseurs était de 2 % en 1987, et de 3,5 % en 1996 (Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments [3]). En France, cette augmentation des prescriptions est associée à une inadéquation relative de ces prescriptions. En effet, seulement la moitié des patients traités par antidépresseurs souffre effectivement d'un trouble qui répond aux indications de l'AMM des antidépresseurs [3]. Par ailleurs, une part non négligeable de patients déprimés ne reçoit pas le traitement adéquat. La prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression est une affection qui tend à récidiver (dans 50 à 85 % des cas) ou à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs).

Définition

La dépression est un trouble de l'humeur défini par un ensemble de symptômes. Dans le Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux, 5^e version (DSM-5), l'épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé, est défini par un ensemble de critères diagnostiques présentés dans l'encadré 38.1.

Si une dépression caractérisée est diagnostiquée, une prise en charge médicale est de mise.

Les critères définissant un épisode dépressif proposés par la Classification internationale des maladies, 10^e version (CIM-10), sont proches de ceux proposés par le DSM-5 (encadré 38.2).

La CIM-10 donne également un classement en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif :

- épisode dépressif léger : au moins deux ou trois des symptômes cités dans l'encadré 38.2 sont habituellement présents. Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités ;

Encadré 38.1 Critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé d'après le DSM-5

A. Au moins 5 des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. Ne pas inclure des symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (ex. pleure). (N.B. Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. modification du poids corporel excédant 5 % en 1 mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (N.B. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une autre affection médicale.

N.B. Les réponses à une perte significative (ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Reproduction autorisée par Elsevier Masson S.A.S. Issy-les-Moulineaux au nom de American Psychiatric Association. Traduction en français de «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», 5^e édition. © 2015, American Psychiatric Association. Tous droits réservés.

Encadré 38.2 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif léger d'après la CIM-10

A. Critères généraux (obligatoires) :

- G1.** L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.
- G2.** Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30.-) à un moment quelconque de la vie du sujet.
- G3.** Critères d'exclusion le plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-F19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

- 1. Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines.
- 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- 3. Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins 4 symptômes :

- 1. Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
- 2. Sentiments injustifiés de culpabilité excessive et inappropriée.
- 3. Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
- 4. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
- 5. Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
- 6. Perturbation du sommeil de n'importe quel type.
- 7. Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Organisation mondiale de la santé. CIM-10 Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Genève; 1992. Traduction française : Pull CB, et al. Paris : Masson; 1994.

- épisode dépressif moyen : au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles;
- épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques;
- épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés dans l'encadré 38.2, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes « somatiques » sont habituellement présents.

Classification

La classification des maladies dépressives a subi des remaniements importants au cours de ces 20 dernières années,

concernant à la fois le contenu et la forme des catégories diagnostiques. Il existe actuellement plusieurs classifications, nous en présenterons trois : la classification étiologique et les classifications actuelles DSM-5/CIM-10.

Classification étiologique

Cette classification, qui est la plus ancienne, repose sur des théories étiologiques [4,5]. Elle oppose la dépression endogène, autonome et psychotique à la dépression exogène, réactionnelle et névrotique, ainsi que la dépression primaire à la dépression secondaire (tableau 38.1).

Classifications actuelles DSM-5/CIM-10

Ces classifications sont athéoriques par rapport à la cause ou la physiopathologie et se limitent à la description des signes et des symptômes (CIM-10/ICD-10, 1992) (tableau 38.2).

Les dépressions sont classées dans les troubles de l'humeur dans la CIM-10.

Physiopathologie

La dépression est une pathologie qui résulte d'un dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs ou de leur métabolisme. Bien que plusieurs hypothèses aient été émises, l'étiologie de la dépression est encore mal définie. La première théorie majeure de la dépression, c'est-à-dire la théorie monoaminergique, propose que ce désordre soit dû en particulier à une déficience en sérotonine (5-HT) et/ou

Tableau 38.1 Classification étiologique de la dépression.

En fonction de l'état mental	
Dépression primaire ou secondaire	Étiologie sous-jacente (psychiatrique ou organique/iatrogène)
En fonction des causes	
Dépression endogène ou psychotique	Sans facteur externe apparent
Dépression exogène ou névrotique	Avec des facteurs environnementaux
En fonction de l'évolution	
Dépression bipolaire	Alternance d'épisodes maniaques et hypomaniaques
Dépression unipolaire	Au moins deux phases de dépression entrecoupées par un état normal

Tableau 38.2 Classifications actuelles DSM-5/CIM-10.

Dénomination	Codes	
	CIM-10	DSM-5
Trouble dépressif caractérisé, épisode isolé	F32.x	296.2x
Trouble dépressif caractérisé, récurrent	F33.x	296.3x
Trouble dysthymique	F34.1	300.4

en noradrénaline (NA) car la déplétion de la sérotonine chez des patients déprimés traités entraîne une rechute des symptômes. Cependant, cette théorie ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de la dépression puisque l'efficacité des antidépresseurs est observée en clinique après quelques semaines de traitement. Une seconde hypothèse basée sur les récepteurs des neurotransmetteurs a été émise. La dépression serait due à un fonctionnement anormal des récepteurs des monoamines.

Il a été suggéré que la dépression est la conséquence d'une augmentation pathologique de l'activité des récepteurs 5-HT_{2C} associée à l'anxiété, mais aussi que l'augmentation de leur activité diminuerait en retour la fonctionnalité des récepteurs 5-HT₁. Cette perturbation des récepteurs pourrait elle-même être causée par une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques. De nombreuses anomalies neuroendocriniennes se retrouvent chez le déprimé (diminution de temps de latence du sommeil paradoxal, diminution de la sécrétion de l'hormone de stimulation de la thyroïde en réponse à un test de stimulation par le facteur de relâchement de la TSH, hypercortisolémie accompagnée d'une insensibilité relative de l'axe hypothalamo-surrénal). Enfin, d'autres anomalies ont été proposées, notamment des modifications de l'hormone de croissance, de la prolactine, de la mélatonine et de certains neuropeptides (substance P).

La dépression pourrait aussi être considérée comme une anomalie des mécanismes de transduction et le fait que le volume de certaines structures cérébrales, tel l'hippocampe, soit diminué, ferait de la dépression une pathologie neuro-dégénérative. Les antidépresseurs seraient dans ce cas présents des restaurateurs des fonctions hippocampiques.

Aspects cliniques et séméiologiques

Chez l'adulte [6]

Symptômes thymiques

La dépression est une exagération de la thymie vers le pôle de la tristesse et de l'inertie. Elle se caractérise par une tristesse persistante, irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, faite de pessimisme devant l'avenir, de regret du passé, etc. L'affectivité est éteinte, les sentiments appauvris et, à l'extrême, il est constaté une perte de la capacité à éprouver du plaisir (anhédonie), un désinvestissement des activités (aboulie), des loisirs et des soins personnels (incurie). La prise de conscience de cet état induit un important sentiment de culpabilité et d'autodépréciation chez le déprimé qui peut alors désirer la mort. La dysphorie peut parfois remplacer l'humeur dépressive avec une irritabilité et une agressivité inhabituelles.

Symptômes psychomoteurs

L'inhibition psychomotrice est caractérisée par une perte d'élan vital dont les symptômes témoignent d'un ralentissement moteur et psychique global. Tout dans l'attitude du sujet paraît lent, dénué de vivacité. Son activité spontanée est réduite, ses gestes sont lents, sa voix est monotone, sa mimique est pauvre et sa silhouette est sans tenue, affaissée. La pensée est traînante, l'idéation ralentie et les capacités à lire ou soutenir une conversation sont très réduites.

Symptômes somatiques

Les symptômes somatiques observés lors d'un épisode dépressif caractérisé sont fréquents et peuvent occuper le devant du tableau clinique retardant ainsi le diagnostic de dépression. Les principaux signes sont l'asthénie, les troubles du sommeil (insomnie et parfois hypersomnie), l'anxiété, l'anorexie (plus rarement hyperphagie), les troubles sexuels avec baisse de la libido, les troubles cardiaques avec tachycardie, bouffée vasomotrice avec rougeur du visage ou, au contraire, avec bradycardie vagotonique et hypotension.

Suicide

Les idées de mort sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs, elles apparaissent comme un aboutissement et un soulagement. L'évaluation du risque suicidaire est donc importante chez les patients car la tentative de suicide peut survenir à tout moment. Cette évaluation doit être réalisée lors de l'exploration de l'épisode dépressif, puis tout au long du traitement avec un suivi particulier en début de traitement. Les études épidémiologiques sur le suicide estiment que 40 à 80 % des suicides sont attribuables aux troubles de l'humeur (uni et bipolaires), soit environ les deux tiers des 12 000 décès annuels par suicide pour les troubles dépressifs, ce qui représente à peu près 8 000 morts.

Chez l'enfant et l'adolescent

Après avoir été méconnue, voire niée, la notion même de troubles dépressifs chez l'enfant est actuellement bien établie, elle concerne 2 % des enfants. Les épisodes dépressifs caractérisés apparaissent le plus souvent en association avec d'autres troubles mentaux (troubles anxieux, déficit de l'attention, conduite antisociale, etc.).

La prévalence de la dépression chez le jeune de 15–24 ans est de 8,5 % (sur 1 an) en France [7]. La dépression a un impact sur la vie quotidienne des adolescents et peut s'exprimer par une irritabilité, un désinvestissement scolaire, des plaintes somatiques ou de l'agressivité. Les idées suicidaires font souvent partie des symptômes de la dépression chez l'adolescent. Ainsi, la dépression chez l'adolescent est associée à un risque suicidaire et la répétition des tentatives de suicide se produit dans un tiers des cas. Le suicide est la deuxième cause de mortalité en France chez le jeune de 15–24 ans, ce qui représente environ 600 décès par an et un taux de décès de 6,7 pour 100 000, ces chiffres étant très certainement sous-estimés de 20 %. Chez l'adolescent, la symptomatologie est polymorphe, les épisodes sont souvent associés à des troubles de l'attention, troubles anxieux ou alimentaires, une conduite antisociale parfois difficile à discerner de la « crise » de l'adolescence. L'existence d'un trouble dépressif dans l'enfance constitue un facteur de risque majeur de survenue d'un autre épisode au cours de l'adolescence (60–80 % de rechute ou de chronicité). À cette période, l'attirance pour l'alcool ou les drogues ainsi que le comportement suicidaire sont fréquents, ce qui nécessite une vigilance extrême [8].

Chez le sujet âgé

La dépression de la personne âgée est fréquente (prévalence chez le sujet de plus de 65 ans : 1 %) [9]. Il s'agit de la pathologie mentale la plus fréquente dans cette tranche d'âge :

2–4 % en population générale chez les plus de 65 ans, elle atteint 20 à 40 % chez les sujets en Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) [10]. Ses conséquences sont lourdes sur le plan relationnel entre les générations et sur le plan humain avec un repli sur soi, la perte de la pratique des actes de la vie quotidienne, la dépendance ajoutée, la souffrance non exprimée qui peut conduire au suicide. La souffrance dépressive du sujet âgé peut dérouter le clinicien dans la mesure où son mode d'expression s'éloigne fréquemment de celui, plus familier, de l'adulte jeune. De sémiologie pauvre, elle peut être masquée par des problèmes somatiques : elle est alors sous-estimée, peu diagnostiquée et donc insuffisamment traitée. En effet, cette sous-estimation concerne 60 à 70 % des états dépressifs du sujet âgé. Il existe plusieurs formes atypiques que l'on peut résumer par des dépressions masquées, des formes cliniques atypiques avec signes d'emprunt à d'autres troubles psychiatriques, et des formes frustrées (monosymptomatiques).

Dépressions masquées

Les symptômes dépressifs peuvent être inapparents, les plaintes sont surtout somatiques. Il s'agit :

- des dépressions somatogènes (le sujet, guéri d'une affection grave, présente encore une symptomatologie proche de l'accident initial) ;
- des dépressions pseudo-déméntielles (la détérioration des fonctions cognitives rend le diagnostic différentiel difficile avec la démence débutante).

Formes cliniques atypiques avec signes d'emprunt à d'autres troubles psychiatriques

On distingue les dépressions délirantes (idées de persécution, préjudices, mécanismes interprétatifs et intuitifs) et les dépressions et troubles du comportement en rupture avec la conduite habituelle et antérieure (alcoolisme, agressivité et irritabilité, intolérance, agitation).

Dépressions particulières

Dépressions saisonnières

Le trouble affectif saisonnier est caractérisé par une symptomatologie spécifique associant les symptômes dépressifs classiques, une hypersomnie, une hyperphagie avec une appétence compulsive pour les sucres et prise de poids. Les symptômes apparaissent principalement (75 % des cas) entre le 15 septembre et la 1^{re} semaine de novembre. Le traitement par photothérapie est recommandé en 1^{re} intention [11].

Dépression du post-partum

Les dépressions du post-partum sont des états dépressifs d'intensité variable survenant dans la 1^{re} année suivant l'accouchement. La prévalence est estimée entre 2 et 6 % pour les dépressions caractérisées et 6 à 10 % pour les dépressions mineures [12]. Si dans la majorité des cas, ces épisodes régressent en quelques semaines, 25 % d'entre eux évoluent vers une dépression sévère avec altération de la communication mère – enfant. Elle est caractérisée par une grande fatigue, de l'irritabilité, un détachement émotionnel vis-à-vis du bébé [12].

Dépression iatrogène

Certains médicaments ou classes pharmacologiques peuvent induire des troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à un épisode dépressif caractérisé. Les médicaments les plus fréquemment responsables de cette pathologie sont l'interféron alpha, l'isotrétinoïne, les amphétamines, les bêtabloquants, les diurétiques thiazidiques et apparentés, la méfloquine, antibiotiques (fluoroquinolones et quinolones, nitro-imidazolés), les glucocorticoïdes, les œstrogènes, les œstrogénostatifs, les progestatifs et les sulfonamides. Une attention particulière s'impose lorsque des symptômes dépressifs et/ou des idées suicidaires apparaissent avec ces médicaments ; une étiologie médicamenteuse doit alors être envisagée, afin d'assurer une prise en charge optimale du patient (arrêt du traitement impliqué ou traitement antidépresseur).

Cas de la dépression résistante

Les dépressions résistantes sont définies par une absence d'amélioration symptomatique significative en dépit de deux traitements antidépresseurs (au moins) appartenant à deux classes thérapeutiques différentes, bien conduits (à bonne dose et pendant au moins 6 semaines chacun). Pour certains auteurs, un des deux traitements doit être un antidépresseur tricyclique [6]. La prise en charge doit rechercher des facteurs de résistance : personnalité pathologique, comorbidité psychiatrique, addiction, dépression secondaire à une pathologie somatique, iatrogénie.

Évaluation de la dépression

De nombreux outils d'évaluation validés et reconnus (questionnaires ou échelles), aussi bien en auto qu'en hétéroévaluation, aident au diagnostic de dépression.

BDI (Beck Depression Inventory)

Le BDI (questionnaire adapté d'après l'échelle abrégée de Beck) est un autoquestionnaire de dépistage de la dépression caractérisée validé. Cet outil ne se substitue pas à une évaluation clinique, mais en est un complément utile. Le patient remplit lui-même le questionnaire. Un score supérieur à 8–10 justifie une évaluation clinique plus poussée (éventuellement à l'aide d'un hétéroquestionnaire type HAM-D ou MADRS), afin d'évaluer la présence ou non d'un épisode dépressif caractérisé. Le BDI peut être utilisé avant l'instauration du traitement antidépresseur, puis à 1 et 3 mois pour suivre l'évolution.

MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

Il s'agit d'une échelle d'hétéroévaluation à 10 éléments, couramment utilisée pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur et pour évaluer les changements apportés par le traitement de la dépression, dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

Suivi de la dépression

Certaines échelles explorant les symptômes de la dépression, comme l'échelle de *Hamilton Depression* (HAM-D),

sont une aide à l'évaluation de l'évolution sous traitement. Elles sont d'utilisation simple, mais nécessitent un apprentissage du médecin.

Médicaments utilisés (tableau 38.3)

Certains antidépresseurs ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans d'autres indications que l'épisode dépressif caractérisé (d'après RCP antidépresseurs, Afssaps 2006) :

- troubles obsessionnels-compulsifs : clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline;
- prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : clomipramine, citalopram, paroxétine;
- traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie : escitalopram;
- traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale) : escitalopram, venlafaxine;

Tableau 38.3 Médicaments utilisés dans le traitement des dépressions [13].

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
ISRS			
Citalopram	Seropram®	Comprimés sécables	20 mg
		Solution buvable	40 mg/mL
		Solution injectable	20 et 40 mg
Escitalopram	Seroplex®	Comprimés	5, 10 et 20 mg
		Solution buvable	20 mg/mL
Fluoxétine	Prozac®	Comprimés dispersibles	20 mg
		Gélules	20 mg
		Solution buvable	20 mg/5 mL
Fluvoxamine	Floxyfral®	Comprimés sécables	50 et 100 mg
Paroxétine	Deroxat®, Divarius®	Comprimés sécables	20 mg
	Deroxat®	Suspension buvable	20 mg/10 mL
Sertraline	Zoloft®	Gélules	25 et 50 mg
IRSNA			
Milnacipran	Ixel®	Gélules	25 et 50 mg
Venlafaxine	Effexor®	Comprimés	25 et 50 mg
		Comprimés LP	37,5 mg
Duloxétine	Cymbalta®	Gélules gastro-résistantes	30 et 60 mg
Tricycliques			
Amitriptyline	Laroxyl®, Elavil®	Comprimés	25 et 50 mg
	Laroxyl®	Solution buvable	40 mg/mL (1 gte = 1 mg)
	Laroxyl®	Solution injectable	50 mg/2 mL
Clomipramine	Anafranil®	Comprimés	10 et 25 mg
		Comprimés sécables	75 mg
		Solution injectable	25 mg/2 mL
Amoxapine	Defanyl®	Comprimés	50 et 100 mg
Maprotiline	Ludiomil®	Comprimés sécables	25 mg
		Comprimés	75 mg
Dosulépine	Prothiadem®	Comprimés	75 mg
		Gélules	25 mg
Doxépine	Quitaxon®	Comprimés sécables	10 et 50 mg
		Solution buvable	10 mg/mL
		Solution injectable	25 mg/2 mL
Trimipramine	Surmontil®	Comprimés sécables :	25 et 100 mg
		Gouttes à 4 %	1 mg/gtte
Imipramine	Tofranil®	Comprimé	10 et 25 mg

IMAO			
Iproniazide	Marsilid®	Comprimés quadrisécables	50 mg
IMAO-A			
Moclobémide	Mocloamine®	Comprimés quadrisécables	150 mg
Autres			
Miansérine	Athymil®	Comprimés	10 et 30 mg
		Comprimés sécables	60 mg
Mirtazapine	Norset®	Comprimés	15 mg
		Solution buvable	15 mg/mL
Tianeptine	Stablon®	Comprimés	12,5 mg
Agomelatine	Valdoxan®	Comprimés	25 mg
Vortioxétine	Brintellix®	Comprimés	5, 10, 15 et 20 mg

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

- traitement du trouble anxiété généralisée : escitalopram, paroxétine, venlafaxine, duloxétine ;
- trouble stress post-traumatique : paroxétine ;
- prévention des récives dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire : venlafaxine, sertraline ;
- certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique : clomipramine ;
- douleur neuropathique de l'adulte : amitriptyline, clomipramine, imipramine ;
- traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique : duloxétine ;
- chez l'enfant à partir de 6–8 ans : troubles obsessionnels compulsifs : sertraline, fluvoxamine ;
- enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent : épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, en cas de non-réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique : fluoxétine ;
- énurésie nocturne de l'enfant : amitriptyline, clomipramine, imipramine.

Par ailleurs, la quétiapine, antipsychotique de 2^e génération (dit atypique), commercialisée en France en 2011, est entre autres indiquée dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs caractérisés chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. Les effets antidépresseurs et anxiolytiques de la quétiapine seraient induits principalement par la norquétiapine. En effet, la quétiapine, et surtout la norquétiapine, ont un effet agoniste partiel sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}. Les récepteurs 5-HT_{1A} sont associés à un effet antidépresseur et anxiolytique. Par ailleurs, la norquétiapine inhibe la recapture de la noradrénaline et a un effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₇. Ces récepteurs sont impliqués dans la dépression et les troubles du sommeil liés à des désordres du cycle circadien [14–16].

Pharmacocinétique

L'ensemble des principaux paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 38.4 [17].

Antidépresseurs tricycliques

La résorption des antidépresseurs tricycliques est correcte mais ils subissent un premier passage hépatique important à l'origine d'une variabilité interindividuelle importante, d'où des fluctuations importantes de la biodisponibilité pour un même principe actif. Les antidépresseurs étant très lipophiles, leur volume de distribution est important (10 à 20 L/kg). Les antidépresseurs tricycliques sont des médicaments basiques, ils vont donc se fixer sur l'albumine mais également sur les α 1-glycoprotéines. Hormis les états inflammatoires, la fraction liée aux protéines fluctue peu pour un même médicament. Leur fraction liée aux protéines plasmatiques est comprise entre 80 et 95 %. Tous les antidépresseurs tricycliques subissent une forte métabolisation (hydroxylation, déméthylation, etc.), médiée principalement par les isoenzymes CYP1A2, 2D6 et 3A4. Cette métabolisation peut induire la formation de métabolites actifs, les amines tertiaires donnant des amines secondaires, actives, qui sont à leur tour éliminées en dérivés inactifs. Ces antidépresseurs subissent un cycle entérohépatique dont l'importance varie d'un sujet à l'autre et avec l'âge. Ces principes actifs et leurs métabolites sont principalement éliminés par le rein (entre 95 et 99 %). Cette élimination est pH-dépendante, l'acidité des urines favorisant l'élimination. Les demi-vies d'élimination sont plus élevées avec les amines tertiaires qu'avec les amines secondaires.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

La résorption des ISRS par le tractus gastro-intestinal est plus lente que pour les autres antidépresseurs, mais leur biodisponibilité est bonne à très bonne (50 à 100 %). Les ISRS, comme les antidépresseurs tricycliques, sont très lipophiles : leur volume de distribution est important (5 à 40 L/kg). Du fait de leur lipophilie, les ISRS présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques (80 à 99 %). Tous les ISRS sont métabolisés au niveau hépatique. Néanmoins, il existe une très grande différence entre les voies de métabolisation empruntées par ces principes actifs. Les principaux cytochromes P450 responsables de leur métabolisation sont les

Tableau 38.4 Paramètres pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs.

DCI	BD (%)	LP (%)	Vd (L/kg)	1 ^{er} passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale (%)	T _{1/2} (h) molécule mère	T _{1/2} (h) métabolite
Tricycliques								
Amitriptyline	25–50	90	5–10	Oui	Oui	80	9–46	17–56
Clomipramine	35–65	98	7–20	Oui	Oui	70	15–62	> 35
Amoxapine		90		Oui	Oui	70		
Maprotiline	45–95	90	22	Oui	Oui	70	27–58	
Dosulépine		90	10–30	Oui	Oui	Oui	14–40	
Doxépine		90	10–30	Oui	Non	60	8,2–24,5	
Trimipramine	30–50	95	31	Oui	Oui	Oui	10–13	
Imipramine	25–50	85	15–30	Oui	Oui	80	6–28	
ISRS								
Citalopram	80	< 80	12–16	Non	Oui	15	33–36	49
Escitalopram	80	80		Non	Oui	Majoritaire		
Fluoxétine	75–85	95	20–42	Oui	Oui	60	2–7 j	102
Fluvoxamine	53	80	5–20	Oui	Non	90	15–22	
Paroxétine	88	95	8–28	Oui	Non	70	20–24	
Sertraline		98	20	Oui	Non	50	26	
IRSNA								
Milnacipran	85	13	5	Non	Non	90	8	
Venlafaxine	10	30	7,5	Oui	Oui	95	5	11
Duloxétine	50	96		Oui	Non	Oui	8–17	
IMAO-A								
Moclobémide	80	50	1	Oui	Oui	95	2–4	
Autres								
Miansérine	30	90	15–27	Non	Non	70	17	
Mirtazapine	50	85		Non	Oui	Oui	20–40	
Tianeptine	95	94	0,77	Oui	Non	95	2,5	
Agomélatine	> 80	95	35	Oui	Non	80	1–2	
Vortioxétine	75	98–99		Oui	Non	60	66	

CYP1A2, 2C19, 2D6 et 3A4. Cette métabolisation entraîne la formation de métabolites actifs uniquement pour la fluoxétine et le citalopram. Hormis la fluvoxamine et l'escitalopram pour lesquels l'élimination est majoritairement rénale, tous les autres ont une élimination mixte biliaire et rénale, l'élimination rénale fluctuant selon les principes actifs entre 15 et 80 %. Les demi-vies d'élimination sont très variables, surtout si l'on tient compte des métabolites actifs, de 20 à 30 heures pour la fluvoxamine et la paroxétine, jusqu'à 7 jours pour la fluoxétine et son métabolite actif.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Comme les deux classes précédentes, leur résorption des IRSNA est très bonne (> 80 %). Leur biodisponibilité est très importante, supérieure à 85 %. La variabilité interindividuelle est limitée avec le milnacipran, elle est en revanche plus importante avec la venlafaxine et la duloxétine qui

subissent un premier passage hépatique important. Les IRSNA ont des volumes de distribution importants mais plus faibles que les 2 classes précédentes (5 à 9 L/kg). En revanche, leur liaison aux protéines plasmatiques est faible pour cette classe (15 à 30 %). La métabolisation de la venlafaxine et de la duloxétine est médiée par le CYP2D6. Le milnacipran est peu métabolisé. L'élimination des IRSNA est essentiellement rénale (> 90 %) et les demi-vies sont courtes, comparées aux 2 classes précédentes, et particulièrement courte pour la venlafaxine (5 heures). En revanche pour la duloxétine, la demi-vie varie de 8 à 17 heures.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Les IMAO ont une résorption digestive très rapide avec un pic plasmatique situé entre 30 et 60 minutes après une administration orale. Leur fixation aux protéines plasmatiques est moyenne (50 %). Leur volume de distribution est également plus faible que celui des classes précédemment décrites.

Il se situe autour de 1–1,5 L/kg. En revanche, ce sont des principes actifs très fortement métabolisés (> 90 %). Les métabolites formés sont éliminés par voie rénale principalement. Les demi-vies sont très courtes (2 à 4 heures).

Autres antidépresseurs

La biodisponibilité de la miansérine et de la mirtazapine est moins bonne que celle des classes précédentes (30 et 50 % respectivement). Toutefois, la résorption est rapide avec un pic plasmatique situé 2 heures après la prise orale du médicament. La fixation aux protéines plasmatiques est plus élevée que celle des classes précédentes, de l'ordre de 85–90 %. L'élimination est plus lente que dans les 2 classes précédentes (15–40 heures). La mirtazapine est fortement métabolisée au niveau hépatique par les cytochromes 2D6, 1A2 et 3A4. Le métabolite déméthylé est actif. L'élimination de la mirtazapine est majoritairement rénale, celle de la miansérine rénale à 70 %.

La tianeptine est caractérisée par une biodisponibilité de l'ordre de 95 %, avec un premier passage hépatique et l'absence de métabolites actifs. Son élimination est principalement rénale (95 %) avec une demi-vie d'élimination courte, de 2 h 30.

L'agomélatine est bien résorbée avec une biodisponibilité de l'ordre de 80 %. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 95 %. Elle est métabolisée par les CYP1A2 (90 %) et 2C9/2C19 (10 %). Les principaux métabolites (agomélatine hydroxylée et déméthylée) ne sont pas actifs et sont rapidement conjugués et éliminés dans les urines. Sa demi-vie plasmatique moyenne est comprise entre 1 et 2 heures. L'excrétion se fait principalement par voie urinaire (80 %) et sous forme de métabolites.

La vortioxétine présente une biodisponibilité absolue de 75 %. Sa liaison aux protéines plasmatiques est importante (98 à 99 %). La vortioxétine est largement métabolisée, essentiellement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et 2C9, puis par conjugaison à l'acide glucuronique. Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4/5. La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la Pgp. Son principal métabolite est inactif. Sa demi-vie d'élimination et sa clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines [18].

Métabolisme

Mis à part le milnacipran peu métabolisé, les antidépresseurs sont des substances lipophiles éliminées par oxydation catalysée par différentes isoenzymes des cytochromes P450. Les enzymes participant au métabolisme des antidépresseurs sont les CYP3A4, 1A2, 2D6, 2C9 et 2C19, un même antidépresseur pouvant être métabolisé par plusieurs isoenzymes en proportions différentes.

Certaines de ces isoenzymes (2D6, 2C9/2C19) sont soumises à des polymorphismes génétiques à l'origine de

variabilité interindividuelle dans l'effet thérapeutique et la toxicité de ces molécules. Ainsi, 7–9 % de la population caucasienne est considérée comme faible métaboliseur par rapport au CYP2D6. Concernant le CYP2C19, 2 % de la population caucasienne et 15–20 % de la population asiatique est faible métaboliseur [19].

Une autre isoenzyme impliquée dans le métabolisme d'antidépresseurs est d'intérêt, le CYP1A2 : cette enzyme est induite par le tabac et son activité est plus importante chez les hommes que chez les femmes.

Les voies métaboliques des antidépresseurs sont rapportées dans le tableau 38.5.

Classification

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes aptes à corriger l'humeur dépressive, voire parfois à l'inverser. Ils font partie du groupe des psychoanaleptiques ou stimulants. Aujourd'hui, la classification basée sur la structure chimique qui distinguait les antidépresseurs tricycliques, les IMAO et les non tricycliques, non IMAO, n'est plus adaptée. En effet, l'essor dans cette famille de la dernière catégorie ne permet plus une distinction chimique des principes actifs parmi eux. De ce fait, la classification clinique reste la plus adaptée à cette famille en pleine explosion. Indépendamment de leurs propriétés antidépressives, les antidépresseurs possèdent d'autres propriétés latérales qui se manifestent dès l'instauration du traitement. Il s'agit principalement d'action psychostimulante (= action désinhibitrice) ou, au contraire, sédatrice (= action anxiolytique). La classification des différents antidépresseurs en fonction de ces dernières propriétés est rapportée dans le tableau 38.6.

Tableau 38.5 Isoenzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des antidépresseurs [19–21].

Isoenzymes CYP450	Substrats	Inhibiteurs
1A2	Tricycliques Mirtazapine Agomélatine Duloxétine	Fluvoxamine Moclobémide, mirtazapine
2C9	Agomélatine, vortioxétine	Fluvoxamine
2C19	Clomipramine, imipramine Citalopram, escitalopram Agomélatine	Fluoxétine, fluvoxamine, sertraline
2D6	Tricycliques Fluoxétine, norfluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, vortioxétine Venlafaxine Mirtazapine Duloxétine	Paroxétine Fluoxétine, norfluoxétine Sertraline, citalopram Mirtazapine Duloxétine
3A4	Tricycliques, Sertraline, norsertraline, mirtazapine, vortioxétine	Fluvoxamine, paroxétine Norfluoxétine, sertraline, miansérine, mirtazapine

Tableau 38.6 Propriétés des antidépresseurs.

DCI	Propriétés principales
ISRS	
Citalopram	Mixte
Escitalopram	Mixte
Fluoxétine	Stimulant ++
Fluvoxamine	Sédatif +
Paroxétine	Sédatif +
Sertraline	Stimulant +
IRSNA	
Milnacipran	Mixte
Venlafaxine	Stimulant
Duloxétine	Mixte
Tricycliques	
Amitriptyline	Sédatif +++
Clomipramine	Mixte
Amoxapine	Sédatif ++
Maprotiline	Mixte
Dosulépine	Mixte
Doxépine	Sédatif ++
Trimipramine	Sédatif ++
Imipramine	Stimulant ++
IMAO	
Iproniazide	Stimulant
Moclobémide	Stimulant ++
Autres	
Miansérine	Sédatif ++
Mirtazapine	Sédatif ++
Tianeptine	Mixte

Mécanisme d'action

Inhibition de la recapture des amines biogènes

Les premières molécules antidépresseurs ont été à l'origine de la théorie monoaminergique dans la dépression, suggérant l'existence d'une déficience des monoamines sérotonine et noradrénaline. Bien que remise en question, cette théorie reste prévalente. Cet effet consiste essentiellement en une inhibition de la recapture, au niveau de la membrane de la terminaison nerveuse, des amines libérées par l'influx nerveux. Les antidépresseurs s'associent, avec une haute affinité, au transporteur, en lieu et place du médiateur : prévenant la liaison de ce dernier, ils en préviennent la recapture. Dès lors, ils prolongent le temps de séjour synaptique du médiateur, accroissent sa concentration synaptique, augmentent ses chances d'entrer en contact et de stimuler les récepteurs postsynaptiques. La transmission aminergique est ainsi facilitée. Il est possible de distinguer les antidépresseurs selon le type de recapture sur lequel ils agissent :

- sur la recapture de la sérotonine : les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ;
- sur la recapture de la noradrénaline : les tricycliques avec une amine secondaire (désipramine, maprotiline, etc.) ;
- sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :
 - les tricycliques possédant une amine tertiaire : imipramine, amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine,

- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) : milnacipran, venlafaxine, duloxétine ;
- sur la recapture de la dopamine : la venlafaxine est un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine.

Diminution du catabolisme des amines biogènes

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) bloquent la dégradation des amines biogènes par la monoamine-oxydase, principale enzyme de leur catabolisme. De ce fait, la durée d'action de ces amines est prolongée, d'où une augmentation de concentration, ce qui accroît la transmission monoaminergique défaillante dans la dépression.

Cependant, ces explications sont très parcellaires car les effets sur la concentration synaptique en neurotransmetteurs et au niveau des récepteurs sont rapides, alors que l'effet clinique des antidépresseurs est retardé et n'apparaît qu'après plusieurs semaines d'administration ; d'où l'intérêt des hypothèses sur le mode d'action au long cours.

Inhibition du contrôle négatif de la libération de la noradrénaline

La miansérine et la mirtazapine bloquent les récepteurs α_2 -présynaptiques des fibres noradrénergiques, ce qui entraîne une augmentation de la libération de la noradrénaline dans la fente synaptique. Cette augmentation stimule les récepteurs sur les fibres présynaptiques sérotoninergiques, d'où libération de sérotonine dans la fente synaptique et stimulation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques 5-HT₁. La miansérine a des propriétés antisérotoninergiques par blocage des récepteurs 5-HT₂, les 5-HT₂ et les 5-HT₃ étant bloqués par la mirtazapine. Ces deux molécules ont également des propriétés antihistaminiques H₁.

Autres

L'agomélatine, antidépresseur récemment commercialisé en France, est un agoniste des récepteurs de la mélatonine MT₁ et MT₂ et un antagoniste sérotoninergique 5-HT_{2C}.

La tianeptine stimulerait la recapture de la sérotonine.

La vortioxétine présente une activité multimodale. Son mécanisme d'action, lié à cette activité multimodale, combine deux actions pharmacologiques : modulation directe de l'activité du récepteur et inhibition du transporteur de la sérotonine. Par ailleurs, la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, et un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} [18].

Action chronique des antidépresseurs

L'impossibilité d'expliquer l'action d'un traitement chronique par antidépresseur uniquement par l'augmentation des neurotransmetteurs et la régulation des récepteurs correspondants soutient l'hypothèse selon laquelle cette action implique les voies de signalisation intracellulaire [22]. Des hypothèses impliquant certaines cibles intracellulaires ont été proposées, plus particulièrement le système de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), le facteur de transcription *cAMP-Response Element Binding Protein* (CREB), la neurotrophine *Brain-Derived Neurotrophic*

Factor (BDNF), la voie des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) et la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Le mécanisme d'action serait le suivant : les traitements antidépresseurs activeraient la voie de l'AMPc qui provoquerait la phosphorylation de CREB [23]. Cette action entraînerait alors l'augmentation de l'expression génique du BDNF [24]. Ce dernier, en se fixant sur son récepteur TrkB, activerait la cascade ERK/MAPK [25]. Il s'ensuivrait une augmentation de l'expression génique de Bcl-2 [13] ainsi qu'une inactivation de la protéine pro-apoptotique BAD [26].

Cette théorie est d'autant plus séduisante qu'elle permet d'expliquer par un seul mécanisme l'action antidépressive de l'ECT et de tous les antidépresseurs, tout en montrant que les autres psychotropes n'entraînent pas ce phénomène [22, 27, 28].

Critères de choix thérapeutique (fig. 38.1)

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets présentant des troubles dépressifs ou anxieux. Les antidépresseurs n'ont démontré leur efficacité par rapport au placebo que dans les états remplissant les critères de l'épisode dépressif caractérisé. Un traitement antidépresseur n'est pas recommandé en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère ou de syndrome dépressif non caractérisé. Le traitement antidépresseur ne doit donc pas être prescrit chez tout patient présentant des symptômes dépressifs. Les autres types de traitements qui peuvent être proposés sont essentiellement les prises en charge psychothérapiques et éventuellement d'autres

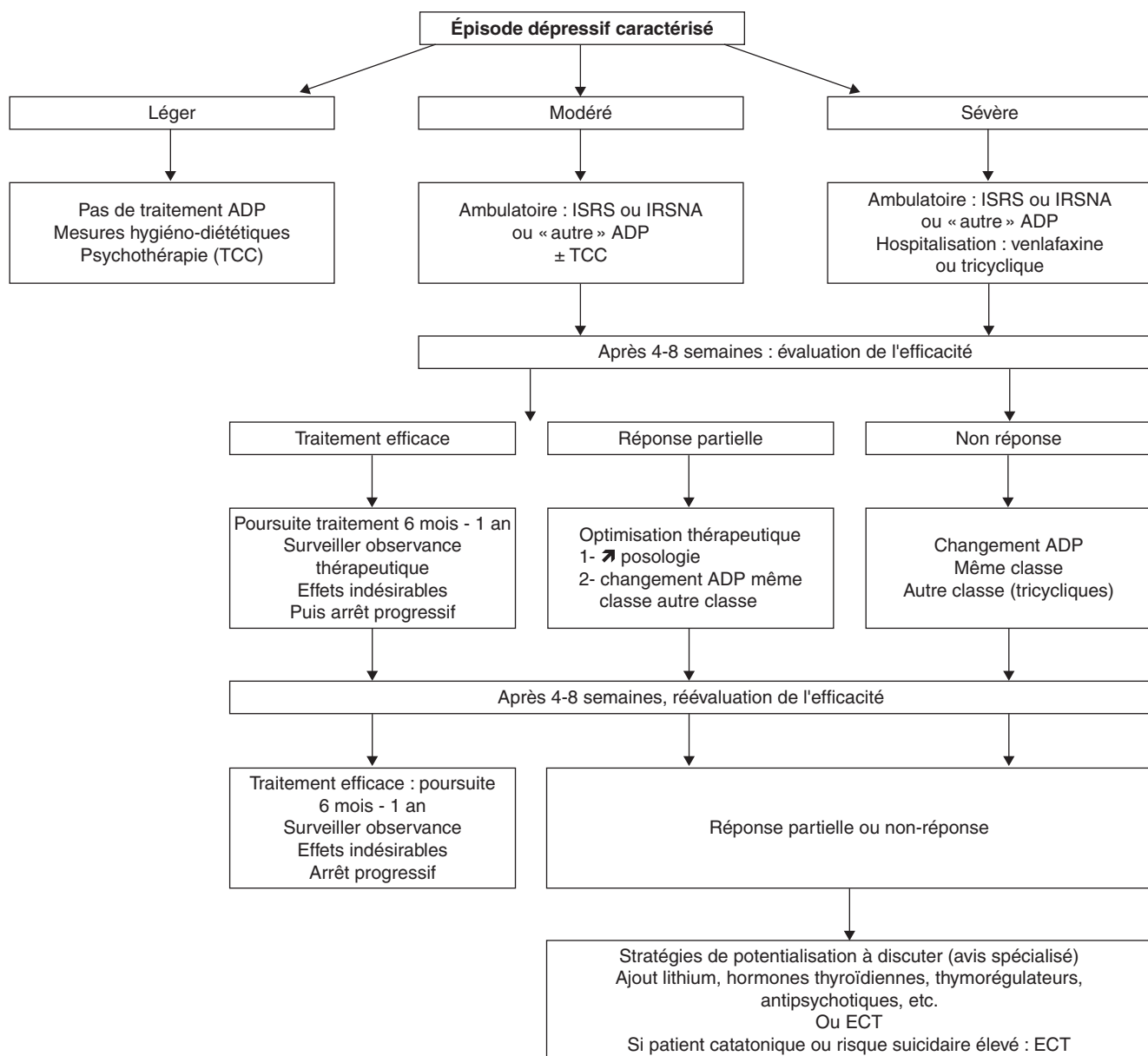


Fig. 38.1 Stratégie thérapeutique dans le traitement de la dépression non chronique de l'adulte. ADP : antidépresseur; TCC : thérapies comportementales et cognitives; ECT : électroconvulsivothérapie. *Afssaps*, 2006 [13, 29].

traitements comme l'électroconvulsivothérapie pour les troubles dépressifs, la photothérapie ou plus récemment la stimulation magnétique transcrânienne [13].

Par ailleurs, les thérapies comportementales et cognitives se développent dans la prise en charge de la dépression. Lorsqu'elles sont associées aux antidépresseurs, elles sont efficaces et permettent une rémission clinique plus rapide et une diminution du taux de récurrence [30].

Si, historiquement, les antidépresseurs étaient des médicaments qui traitaient la dépression, leurs indications thérapeutiques ont été par la suite étendues à d'autres troubles, notamment les troubles anxieux. Dans ces circonstances, un seul traitement peut suffire pour traiter les deux pathologies.

Référentiels

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales, etc.) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les TOC, l'énurésie de l'enfant et les algies rebelles sont exclus de ce thème.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur : un anxiolytique, un hypnotique, un thymorégulateur ou un neuroleptique. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.
2. Il n'y a pas lieu de prescrire en 1^{re} intention plus d'un antidépresseur à doses antidépressives, lors de l'instauration du traitement d'un état dépressif.
3. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois, après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs caractérisés récurrents et rapprochés.

Objectifs thérapeutiques

Selon les recommandations de l'Afssaps sur le bon usage des antidépresseurs [29], un traitement par antidépresseur comporte de deux phases successives :

- une phase aiguë de traitement dont l'objectif est d'obtenir la rémission la plus complète possible des symptômes dépressifs dans un délai de 4 à 6 semaines environ. Cette phase du traitement dure de 2 à 3 mois. Elle doit permettre le retour à un état initial de fonctionnement ;
- une phase de consolidation a une durée de 16 à 20 semaines après la rémission des symptômes dépressifs. Son objectif est de réduire le risque de rechute, c'est-à-dire la réapparition des manifestations de l'épisode dépressif en cours de traitement.

Le délai d'amélioration de l'humeur est de 2 à 4 semaines. Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines. Sauf en cas d'aggravation des symptômes, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement avant 4 semaines de traitement à posologie efficace.

La durée de traitement d'un épisode dépressif caractérisé ne doit pas être inférieure à 6 mois. Elle est en général de

6 mois à 1 an. À partir du 3^e épisode, le traitement est poursuivi 2 ans à doses efficaces. L'arrêt du traitement s'effectue par paliers successifs sur plusieurs semaines afin d'éviter un syndrome de sevrage. Lors d'un traitement d'une durée inférieure à 1 an, l'arrêt peut se faire en quelques semaines en diminuant par exemple toutes les semaines d' $\frac{1}{4}$ de la dose journalière. Lors d'un traitement long (> 1 an), l'arrêt sera plus progressif et pourra se faire sur plusieurs mois, en diminuant par exemple tous les mois d' $\frac{1}{4}$ de la dose journalière.

Le patient doit être suivi régulièrement au cours de son traitement par antidépresseurs. Quelques jours après le début du traitement, le suivi permet d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire. Au cours des 2 premières semaines de traitement, l'évaluation porte sur l'évolution clinique, la tolérance, et l'observance. Enfin, le suivi à 4 semaines de traitement permet de s'assurer de l'efficacité.

Les études n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs. Le profil de tolérance est en revanche différent d'une classe à l'autre avec une meilleure tolérance et maniabilité pour les antidépresseurs les plus récents (ISRS, IRSNA) par rapport aux tricycliques ou aux IMAO. De plus, le risque en cas de surdosage volontaire est moindre avec les antidépresseurs les plus récents comparés aux tricycliques (toxicité cardiaque).

Avant la prescription, trois éléments cliniques doivent être recherchés et évalués : l'existence d'épisodes antérieurs, l'existence d'antécédents d'épisodes hypomaniaques ou maniaques, et le risque suicidaire. Ces éléments orientent le choix des traitements antidépresseurs [13].

Le choix de l'antidépresseur prend également en compte les comorbidités des patients (troubles cardiovasculaires, du sommeil, etc.), dont les comorbidités psychiatriques et les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs ou de chaque antidépresseur dans une même classe (allergie, insuffisance hépatique, rénale).

Les maladies organiques pouvant être associées à une dépression doivent être investiguées. Ces affections incluent des déficits vitaminiques, douleurs chroniques, apnées du sommeil, cancer, des maladies endocriniennes (anomalies de la thyroïde, etc.), infectieuses (VIH) [31].

Le choix du traitement de 1^{re} intention doit prendre en compte la demi-vie de l'antidépresseur, l'effet sur les cytochromes P450 et les interactions médicamenteuses éventuelles avec un traitement chronique. Les consommations de substances pouvant faire l'objet d'une dépendance (alcool, tabac, cannabis, etc.) sont également recherchées.

De plus, la polarité des antidépresseurs est un autre critère de choix. Les antidépresseurs sédatifs sont privilégiés dans les dépressions anxieuses ou en présence de troubles du sommeil et les antidépresseurs psychotoniques dans les dépressions avec ralentissement psychomoteur (tableau 38.7).

Enfin, la réponse à un éventuel traitement antérieur ainsi que la préférence des patients sont des éléments à prendre en compte.

Il est recommandé de ne pas traiter par antidépresseur les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère. Dans ce cas, les règles hygiénodététiques suivantes peuvent être proposées : arrêt de l'alcool, diminution de la consommation de caféine, pratique d'une activité physique, de la relaxation, de la méditation.

Tableau 38.7 Stade de résistance et traitements correspondants.

Stades	Caractéristiques	Traitements
1	Résistance à une monothérapie antidépressive utilisée à dose efficace pour une durée efficace	Nouvelle monothérapie mais de classe différente
2	Résistance à une seconde classe d'antidépresseur	Antidépresseurs tricycliques
3	Échec d'un traitement par ISRS, d'un autre traitement, et d'un tricyclique	– Ajout d'un antidépresseur de classe différente – Ajout de lithium, ou d'un antipsychotique atypique, ou de lamotrigine ou d'hormone T3 – Ajout du pindolol également efficace – IMAO

Dans le traitement ambulatoire d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modéré à sévère, les ISRS, les IRSNA et les « autres » antidépresseurs sont proposés en 1^{re} intention. La prescription d'un antidépresseur tricyclique ou d'un IMAO sélectif se fait en 2^e ou 3^e intention. En 1^{re} intention, chez les patients hospitalisés présentant une dépression sévère et en l'absence de contre-indications, il est recommandé de choisir un tricyclique ou la venlafaxine.

La coprescription antidépresseur-benzodiazépine n'est pas systématique en raison du risque d'effets indésirables et de dépendance. Elle peut être observée en début de traitement en cas d'insomnie et/ou d'anxiété. Dans ce cas, la durée du traitement est la plus courte possible, à posologie minimale, en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi des benzodiazépines, surtout chez la personne âgée.

Dans certains cas, l'association avec des antipsychotiques sédatifs (lévomépromazine, etc.) peut être justifiée en début de traitement par antidépresseurs ; c'est le cas de dépression sévère avec anxiété invalidante et risque suicidaire élevé.

En cas de récurrence, le traitement ayant permis une résolution de l'épisode dépressif antérieur peut être reconduit. En France, deux antidépresseurs, la venlafaxine et la sertraline, ont l'indication dans la prévention des récurrences d'un épisode dépressif.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) peut être recommandée chez les patients présentant une dépression sévère ne répondant pas à la psychothérapie et/ou aux interventions pharmacologiques [32]. L'ECT est également recommandée chez les patients avec des troubles dépressifs associés à un état psychotique ou catatonique, ainsi que ceux nécessitant une réponse rapide (risque suicidaire élevé, troubles alimentaires par refus de liquide ou de nourriture), ceux préférant l'ECT et ceux ayant déjà répondu positivement.

Chez l'adulte

Traitement de l'épisode dépressif caractérisé

La multiplication des traitements et la multiplicité des habitudes thérapeutiques font qu'il existe de nombreuses stratégies pour soigner la dépression.

Traitement de la dépression chronique

Les dépressions chroniques regroupent plusieurs entités : la dysthymie, les dépressions caractérisées chroniques (> 2 ans), les dépressions caractérisées récurrentes. Une classification des stades de résistance avec les traitements correspondants a été proposée par certains auteurs (cf. tableau 38.7).

Chez l'enfant et l'adolescent

Dans l'Union européenne, les ISRS et apparentés, à l'exception de la fluoxétine, sont déconseillés dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Cette recommandation, datant d'avril 2005, fait suite à la mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et/ou hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) associé à l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent des antidépresseurs ISRS et apparentés. Les données disponibles pour les antidépresseurs tricycliques justifient qu'ils soient également déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans cette même indication. Ils sont responsables d'effets secondaires gênants chez l'enfant et l'adolescent (vertige, hypotension orthostatique, tremblements). Ils peuvent également entraîner des effets indésirables psychocomportementaux. Enfin, leur toxicité cardiovasculaire impose en cas de prescription une surveillance clinique et électrocardiographique [33].

En France, l'utilisation des antidépresseurs ISRS est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental. Il en est de même pour les antidépresseurs IRSNA.

Seuls deux antidépresseurs ISRS, la fluvoxamine (Floxyfral®) et la sertraline (Zoloft®) ont une indication chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans dans le traitement des troubles obsessionnels-compulsifs.

Depuis août 2006, la fluoxétine (Prozac®) bénéficie d'une autorisation européenne de mise sur le marché dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée à sévère, en association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule. De nouvelles données expérimentales, évaluées dans le cadre de cette extension d'indication, ont mis en évidence des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance et la maturation sexuelle chez le rat juvénile.

À la suite de ces nouvelles données, en 2008, l'Afssaps a publié une mise au point sur le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent [34]. Concernant la place des antidépresseurs dans cette tranche d'âge, l'Afssaps préconise :

- chez l'enfant : un traitement de 1^{re} intention psychothérapeutique. Un traitement antidépresseur peut être envisagé en cas d'absence d'amélioration car il peut améliorer les résultats de la psychothérapie en facilitant son déroulement ;

- chez l'adolescent : dans la plupart des cas, un traitement de 1^{re} intention psychothérapique. Cependant, le recours à un médicament antidépresseur peut se justifier d'emblée dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité sévère.

Le traitement pharmacologique par antidépresseur chez un enfant ou un adolescent ne doit pas se substituer à la psychothérapie, qui est le traitement de première intention et doit s'accompagner d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement.

Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le profil de sécurité d'emploi propre à chaque médicament.

Sa prescription doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices attendus et des risques, et en particulier les risques de surdosage.

La prescription de la fluoxétine chez l'enfant pendant les périodes pré et péripubères devrait être effectuée par un psychiatre/pédopsychiatre, et être accompagnée d'une prise en charge comprenant un suivi de la croissance et de la maturation sexuelle. Par prudence, cette recommandation s'applique à l'ensemble des ISRS et apparentés.

Chez la personne âgée

Chez la personne âgée, de nombreux facteurs peuvent entraîner une modification de la réponse thérapeutique. Au cours du vieillissement, le fonctionnement des organes peut avoir un impact sur la pharmacocinétique des médicaments : résorption, distribution mais surtout, l'élimination est souvent réduite (rénale et hépatique) [35]. La pharmacodynamie des médicaments est également perturbée avec une sensibilité plus importante des systèmes ou organes aux médicaments. Par ailleurs, les comorbidités sont fréquentes dans cette tranche d'âge et sont à l'origine d'une multiplicité des comédications, d'où un risque augmenté d'interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques). Tous ces éléments doivent être pris en compte lors de l'instauration d'un traitement antidépresseur.

Selon les recommandations de l'Afssaps, les ISRS, IRSNA et les « autres antidépresseurs » sont prescrits en 1^{re} intention en raison de la faible cardiotoxicité et de leur bonne maniabilité [29]. Tous les ISRS sont efficaces dans les dépressions des personnes âgées. Le choix se fait en fonction de la demi-vie des molécules ou de la présence de métabolite actif. La posologie d'initiation est plus faible que chez l'adulte, elle est par la suite progressivement augmentée en fonction de la tolérance. Lors d'un traitement par ISRS, le risque d'hyponatémie doit être surveillé, risque majoré en cas de coprescription de diurétique. Une hyponatémie peut se traduire par une confusion mentale, voire des convulsions et des chutes [36, 37]. Un autre effet à prendre en compte est le risque hémorragique d'autant plus important que ces patients sont souvent traités par anticoagulants.

Un traitement par antidépresseurs tricycliques ne doit pas être utilisé en 1^{re} intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans. Ils sont intéressants en cas d'agitation, d'anxiété et d'épisode mélancolique, voire de dépression masquée. De plus, leurs propriétés anticholinergiques sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez le patient présentant un trouble démentiel. Une sur-

veillance clinique régulière est indispensable en raison d'une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation, ainsi qu'aux effets anticholinergiques périphériques et centraux (constipation, iléus paralytique, rétention urinaire, glaucome aigu, confusion mentale).

Les IMAO sont peu utilisés en gériatrie du fait de leurs effets indésirables.

L'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

Pendant la grossesse et l'allaitement

L'utilisation de médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être encadrée par des professionnels de santé. À ce titre, la prescription et le suivi de traitements psychotropes, dont les antidépresseurs, font l'objet de recommandations [29]. Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant la prescription et régulièrement au cours du traitement.

D'après les recommandations de l'Afssaps de 2006 [29], pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, dans les cas où un traitement antidépresseur est indispensable, le choix de l'antidépresseur est guidé par le risque tératogène. Quel que soit le terme de la grossesse, on préfère, en raison de leur meilleure tolérance, un des ISRS les mieux connus en cours de grossesse, ou un imipraminique si celui-ci présente un avantage thérapeutique. Cependant, une augmentation du risque de malformations cardiaques (principalement communication interventriculaire et interauriculaire) chez les nouveau-nés exposés en début de grossesse à la paroxétine comparativement à la population générale, a été observée, justifiant une contre-indication de la paroxétine au cours de la grossesse, sauf en cas de stricte nécessité.

Des données épidémiologiques ont décrit que l'utilisation des ISRS pendant la grossesse, en particulier au 3^e trimestre, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né. De par leur mécanisme d'action, ce risque ne peut pas être exclu pour les IRSNA. Par ailleurs, une étude récente a retrouvé un intervalle QT plus long chez les nouveau-nés exposés *in utero* aux antidépresseurs sérotoninergiques [38].

En fin de grossesse, le bénéfice pour la mère (risque de rechute ou suicidaire en cas d'arrêt prématuré) doit être évalué en fonction du risque pour l'enfant en période néonatale (effet anticholinergique, syndrome de sevrage).

Les nouveau-nés de mères traitées par ISRS dans la période d'accouchement peuvent avoir des manifestations (irritabilité, hyperexcitabilité, hypertonie, tremblements, cris anormaux, difficultés de succion ou trouble du sommeil) attribués aux effets sérotoninergiques ou à un syndrome de sevrage, ceux de mères traitées par imipraminiques, des manifestations atropiniques (cardiaques et digestives). La surveillance et la conduite à tenir vis-à-vis du nouveau-né seront celles de ces éventuelles manifestations.

Certaines études ayant suggéré une augmentation du risque de troubles autistiques chez des enfants exposés aux ISRS et aux IRSNA pendant la grossesse, l'Agence européenne du médicament a engagé fin 2015 une revue des données disponibles concernant le risque de troubles neuro-développementaux, et notamment du spectre de l'autisme. L'ANSM signale, outre la nécessité d'informer les patientes,

que les ISRS et IRSNA ne doivent être utilisés pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires et qu'une psychothérapie doit être privilégiée [39].

D'une façon générale, l'ANSM rappelle la nécessité de réévaluer tout traitement médicamenteux lorsqu'une femme envisage une grossesse ainsi que tout au long de la grossesse.

Le Centre régional sur les agents tératogènes (CRAT) préconise les molécules suivantes [40] :

- ISRS : fluoxétine, sertraline, citalopram ou escitalopram quel que soit le terme de la grossesse;
- tricycliques : clomipramine, amitriptyline ou imipramine;
- IRSNA : venlafaxine.

Concernant l'allaitement, le CRAT propose l'utilisation préférentielle des antidépresseurs suivants [40] : ISRS (paroxétine, sertraline), tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine). En effet, leur passage dans le lait est faible et les concentrations sanguines chez les enfants allaités sont faibles ou indétectables [41].

Cependant, dans tous les cas, chez une patiente traitée par antidépresseurs, l'allaitement doit être discuté en fonction du rapport bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant.

Optimisation thérapeutique

Optimisation posologique

Posologie et plan de prises

Deux catégories d'antidépresseurs sont à distinguer : ceux dont la posologie efficace peut être atteinte dès le 1^{er} jour de traitement (ex. ISRS) et ceux dont la posologie efficace sera atteinte progressivement en 3 jours à 1 semaine (ex. antidépresseurs tricycliques).

Chez la personne âgée, la posologie initiale recommandée est généralement la moitié de la posologie de l'adulte jeune, les posologies sont par la suite progressivement augmentées.

Les posologies quotidiennes des antidépresseurs *dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé* (adulte, enfant le cas échéant dépression et autres indications) sont présentées dans le tableau 38.8.

Adaptation posologique

La posologie des antidépresseurs peut être adaptée en fonction de la réponse thérapeutique et de l'efficacité. Avant d'augmenter la posologie en raison d'une efficacité insuffisante, il convient de vérifier l'observance au traitement.

La posologie peut être également adaptée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) peut être réalisé mais n'est pas systématique, sauf pour les antidépresseurs tricycliques. Les situations justifiant un STP peuvent être une réponse insuffisante, l'apparition d'effets indésirables importants, des interactions médicamenteuses, une insuffisance rénale ou hépatique, un problème d'observance thérapeutique. Chez la personne âgée, le dosage des antidépresseurs peut également être utile, les concentrations plasmatiques étant plus élevées et le patient plus à risque de présenter des effets indésirables [42].

Le dosage des concentrations plasmatiques des antidépresseurs peut apporter des renseignements cliniques utiles dans les situations suivantes :

- *en début de traitement pour ajuster la dose administrée* : il est nécessaire d'effectuer le dosage quand la concentration est à l'équilibre, soit après un temps égal à 5 demi-vies. En effet, il existe une très forte variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques obtenues pour une posologie identique (facteur 1 à 10). De ce fait, il apparaît difficile de conclure au caractère de « non répondeur » du patient ayant une posologie « normale » s'il n'est pas vérifié par dosage que la posologie administrée est suffisante. Dans le cas de traitement chez l'enfant, l'adaptation posologique doit être réalisée en fonction des résultats des dosages;
- *en cas de modification de la dose ou d'une coprescription* : la modification de la dose, même mineure, peut entraîner une très forte variation des taux plasmatiques. Les associations de médicaments peuvent également accroître les concentrations. Des dosages sont de nouveau effectués quand les taux plasmatiques sont à l'équilibre;
- *en cas d'échec du traitement* : les dosages sont importants pour connaître la raison de l'inefficacité du traitement. Il est possible de cette manière de savoir si la résistance est due à une non-observance du traitement par le patient ou à une métabolisation très rapide, à moins qu'il ne s'agisse d'une réelle inefficacité d'origine pharmacologique;
- *en cas d'intoxication* : le dosage des concentrations plasmatiques permet de savoir si l'antidépresseur peut être imputé, notamment en cas de tentative d'autolyse où il est fréquent qu'un autre psychotrope soit absorbé;
- *en cas d'affection intercurrente ou de modification physiologique* : la cinétique des antidépresseurs peut être modifiée, surtout chez la personne âgée.

Le tableau 38.9 donne les marges thérapeutiques de certains antidépresseurs. Les méthodes pour doser les antidépresseurs sont de deux ordres :

- les méthodes enzymatiques, essentiellement utilisées du fait de leur rapidité dans les suivis d'autolyse;
- les méthodes chromatographiques qui permettent avec une seule procédure de mesurer les concentrations de la plupart des antidépresseurs [43]. Elles sont utilisées du fait de leur sélectivité pour le suivi biologique de patients traités par antidépresseurs.

Les variations interindividuelles de la biodisponibilité et des paramètres pharmacocinétiques sont sous la dépendance de facteurs intrinsèques et extrinsèques. La liste suivante énumère ces principaux facteurs : l'âge, le sexe, le poids corporel, les polymorphismes génétiques et les interactions.

Âge

Chez l'enfant et le sujet âgé, la demi-vie est plus longue, d'où des concentrations plasmatiques plus élevées : par exemple, pour la nortriptyline, la demi-vie chez le nouveau-né est de 56 heures contre 18–22 heures chez l'adulte [46]. Dans une étude, les taux plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine étaient respectivement plus élevés chez l'enfant que chez l'adolescent (2 et 1,7 fois), en relation avec le poids corporel [47]. Dans une étude récente réalisée chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques des principaux antidépresseurs appartenant aux différentes classes ont été retrouvées plus élevées de 1,5 à 2 fois chez le sujet âgé (> 65 ans) comparativement à l'adulte jeune (< 40 ans) ($p < 0,01$) [42].

Tableau 38.8 Posologies quotidiennes des antidépresseurs.

DCI		Adulte			Sujet > 65 ans			Enfant		
		Initiation	Efficace	Maximale	Initiation	Efficace	Maximale	Initiation	Efficace	Maximale
ISRS										
Citalopram	Comprimés sécables 20 mg	20 mg	40 mg	60 mg	20 mg	20–30 mg	40 mg			
	Solution buvable 40 mg/mL	16 mg	32 mg	48 mg	16 mg	24 mg	32 mg			
	Solution injectable 20 et 40 mg	20 mg	40 mg	60 mg	20 mg	20–30 mg	40 mg			
Escitalopram		10 mg	10 mg	20 mg	5 mg					
Paroxétine		20 mg		50 mg	20 mg		40 mg			
Fluvoxamine		50 mg	100 mg	300 mg				25 mg ¹		100 mg
Fluoxétine		20 mg		60 mg	20 mg en 1 prise		60 mg	10 mg	20 mg	20 mg ²
Sertraline		50 mg		200 mg	50 mg (1 prise)		200 mg	25 mg ¹ si < 40 kg 50 mg si ≥ 40 kg		200 mg
IRSNA										
Milnacipran		100 mg	100 mg	100 mg	100 mg en 2 prises	100 mg	100 mg			
Venlafaxine		75 mg		375 mg	75 mg		375 mg			
Duloxétine		60 mg	60 mg	120 mg	60 mg en 1 prise	60 mg	120 mg			
Tricycliques										
Amitriptyline		75 mg	75–150 mg	150 mg	Posologie moitié de l'adulte			6–12 ans : 10–30 mg > 12 ans 20–50 mg ³		
Clomipramine		75 mg	75–150 mg	150 mg	Posologie moitié de l'adulte			25–200 mg ¹ > 6 ans : 10–30 mg ³		
Maprotiline		75 mg	75–150 mg	150 mg	Posologie moitié de l'adulte					
Dosulépine		75 mg	75–150 mg	150 mg	Posologie moitié de l'adulte					
Doxépine		10–300 mg			Posologie moitié de l'adulte					
Trimipramine		75–150 mg			Posologie moitié de l'adulte					
Imipramine		75–150 mg			Posologie moitié de l'adulte			6–12 ans : 10–30 mg > 12 ans 20–50 mg ³		
IMAO										
Iproniazide		25–150 mg								
Moclobémide		300–600 mg								
Autres										
Miansérine		30 mg		90 mg	Posologie moitié de l'adulte					
Mirtazapine		15–30 mg	15–45 mg	45 mg	15–30 mg	15–45 mg	45 mg			
Tianeptine		37,5 mg			2/j si > 70 ans ou insuffisance rénale					
Agomélatine		25 mg		50 mg						
Vortioxétine		10 mg		20 mg	5 mg		10 mg	–		
1. Dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs. 2. Dans le traitement de l'épisode dépressif. 3. Dans le traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant.										

Tableau 38.9 Intervalle thérapeutique des antidépresseurs [44,45].

DCI	Métabolite actif	Intervalle (ng/mL)
ISRS		
Citalopram		30–130
Escitalopram		15–80
Fluoxétine	Norfluoxétine	120–300
Fluvoxamine		150–300
Paroxétine		70–120
Sertraline		10–50
IRSNA		
Venlafaxine		195–400
Duloxétine		20–80
Tricycliques		
Amitriptyline	Nortriptyline	80–200
Clomipramine	Desméthylclomipramine	175–450
Maprotiline	–	125–200
Doxépine	Nordoxépine	50–150
Trimipramine	–	150–350
Imipramine	Désipramine	175–300
IMAO		
Moclobémide		300–1 000
Autres		
Miansérine		15–70
Mirtazapine		40–80

Sexe

Pour plusieurs produits comme le citalopram, la paroxétine ou la venlafaxine, les concentrations sont plus élevées chez la femme que chez l'homme (25–42 %) [48].

Poids corporel

Dans une étude, le poids corporel n'a pas eu d'influence sur les concentrations plasmatiques corrigées par la dose de 5 antidépresseurs (clomipramine, amitriptyline, doxépine, escitalopram et venlafaxine), même en cas de poids corporels bas ou élevés [49].

Polymorphismes génétiques

Les antidépresseurs sont tous à des degrés divers métabolisés par les cytochromes P450, essentiellement les CYP2D6, 2C19/2C9 et 1A2. Les antidépresseurs tricycliques et certains antidépresseurs sérotoninergiques purs (ou mixtes : venlafaxine) sont métabolisés par le CYP2D6, pour lequel il existe un polymorphisme, d'où des différences sur la vitesse de métabolisation (*cf.* tableau 38.8). D'autres antidépresseurs comme le citalopram, l'escitalopram ou la vortioxétine sont métabolisés par le CYP2C19 également soumis à polymorphisme génétique. Plus récemment mises sur le marché, la duloxétine et l'agomélatine sont métabolisées par le CYP1A2, qui est également soumis à des variations génétiques [19].

Interactions médicamenteuses

Comme il est indiqué dans le paragraphe Associations médicamenteuses à proscrire, les concentrations peuvent être modifiées par de nombreuses interactions avec d'autres médicaments, avec l'alcool, le tabac, l'alimentation ou la boisson ou encore avec l'état pathologique (toute affection hépatique ou rénale).

Optimisation de l'administration

Les antidépresseurs sont administrés majoritairement par voie orale. Certains sont disponibles sous forme de gouttes ou de comprimés dispersibles, facilitant la prise chez les personnes âgées par exemple.

Quelques antidépresseurs sont disponibles pour une administration par voie parentérale, voie intraveineuse (IV) lente ou intramusculaire (IM). La voie d'administration parentérale réservée à l'usage hospitalier est utilisée en cas de troubles sévères. Elle permet de s'assurer d'une observance optimale surtout en début de traitement et de diminuer le délai d'obtention de l'état d'équilibre pharmacocinétique. En revanche, l'administration par voie parentérale n'a aucun effet sur le délai d'action pharmacodynamique.

Il est possible de distinguer deux groupes de spécialités administrables par voie parentérale :

- voie IM et IV : clomipramine, amitriptyline, doxépine ;
- voie IV : citalopram.

En ce qui concerne la voie IM, les solutions sont généralement prêtes à l'emploi et sont injectées par piqûre dans les fesses. En ce qui concerne la voie IV, le mode d'utilisation est la perfusion lente. Les différents diluants, stabilité, durées et volumes de perfusion sont précisés dans le tableau 38.10.

- Les antidépresseurs sérotoninergiques sont administrés en une prise quotidienne.
- Concernant les IRSNA, le milnacipran est administré en 2 prises quotidiennes, la venlafaxine en 1 (forme LP) ou 2 prises quotidiennes et la duloxétine en 1 prise quotidienne.
- Les antidépresseurs tricycliques peuvent être pris en 1 prise quotidienne.
- La dose totale quotidienne de moclobémide doit être fractionnée en 2 ou 3 prises, en évitant des prises trop tardives dans la journée.
- Concernant les « autres antidépresseurs », la mirtazapine peut être prise en 1 ou 2 prises quotidiennes, la tianeptine 3 prises quotidiennes et l'agomélatine en 1 prise quotidienne.
- La venlafaxine doit être prise au cours d'un repas, la tianeptine en début de repas, le moclobémide en fin des repas. Les autres antidépresseurs peuvent être pris pendant ou en dehors d'un repas.
- L'agomélatine doit être prise au coucher.

Prévention de l'iatropathologie

Prévention des risques majeurs

Contre-indications (ANSM 2012)

Tricycliques

- Contre-indications absolues :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
 - glaucome à angle fermé ;

Tableau 38.10 Caractéristiques des formes perfusées par voie intraveineuse.

DCI	Dosage/ampoule	Durée de conservation	Durée et volume de perfusion
Clomipramine	25 mg	3 heures	2–2 h 30 2–3 amp/250 mL
Amitriptyline	50 mg	24 heures	2–2 h 30 1–2 amp/250 ou 500 mL
Doxépine	25 mg		1–4 amp/125 ou 250 mL
Citalopram	20 et 40 mg		20 mg/h

Diluants : glucose 5 % et NaCl 0,9 %.

- rétention urinaire, troubles urétroprostatiques, adénome prostatique;
- infarctus du myocarde récent, coronaropathie non stabilisée, insuffisance cardiaque décompensée, bloc auriculoventriculaire de haut degré;
- allaitement, grossesse;
- associations médicamenteuses : *cf.* Associations médicamenteuses à proscrire.
- Contre-indications relatives : épilepsie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale.

IMAO**IMAO non sélectifs**

- Insuffisance hépatique.
- Phéochromocytome.
- Allaitement.
- Crises hypertensives.
- Syndrome délirant, état maniaque.

IMAO sélectifs

- Hypersensibilité au moclobémide ou à l'un de ses excipients.
- États confusionnels aigus.
- Âge < 15 ans.
- Allaitement.
- Associations médicamenteuses : *cf.* Associations médicamenteuses à proscrire.

ISRS

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Citalopram : insuffisance rénale sévère (Clcr < 20 mL/min) en l'absence de données.
- Citalopram, escitalopram : allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ou association avec un autre médicament qui pourrait entraîner un allongement du QT.
- Associations médicamenteuses : *cf.* Associations médicamenteuses à proscrire.

IRSNA

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Milnacipran :
 - Allaitement;
 - rétention urinaire par obstacle urétroprostatique.
- Venlafaxine : déconseillée en cas de cardiopathie électrolytique ou d'hypertension artérielle.
- Duloxétine :
 - maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique;
 - insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min);
 - hypertension artérielle non équilibrée.
- Associations médicamenteuses : *cf.* Associations médicamenteuses à proscrire.

Autres antidépresseurs

- Associations médicamenteuses : *cf.* Associations médicamenteuses à proscrire.
- Miansérine : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Mirtazapine : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Tianeptine :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
 - âge < 15 ans.
- Agomélatine :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
 - insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

Les antidépresseurs, quelle qu'en soit la classe, subissent un important métabolisme hépatique via les isoenzymes du cytochrome P450 (tableau 37.5). Cette propriété explique le potentiel théorique très important de cette famille à engendrer des interactions. Par ailleurs, certains antidépresseurs ont des propriétés inhibitrices de certaines isoenzymes du cytochrome P450. Une attention particulière doit être apportée lors de l'association des antidépresseurs avec certains médicaments. De plus, des interactions pharmacodynamiques (majoration de l'effet sédatif) peuvent également être observées.

Avec l'état pathologique**Affections hépatiques**

Les antidépresseurs sont tous métabolisés par le foie, il existe donc un risque important d'accumulation lors d'une insuffisance hépatique. Le milnacipran (Ixel®), avec moins de 20 % de métabolisation, est l'antidépresseur qui semble le plus approprié en cas d'insuffisance hépatique.

Affections rénales

Même si les antidépresseurs sont fortement métabolisés par le foie, l'insuffisance rénale est à prendre en compte pour l'adaptation des posologies. En effet, certains métabolites de ces principes actifs sont en grande majorité éliminés par voie rénale, d'où le risque d'accumulation. Parmi les ISRS, c'est la paroxétine et le citalopram qui peuvent s'accumuler.

en cas d'insuffisance rénale. Pour les IRSNA, une adaptation de posologie est indispensable en cas d'insuffisance rénale.

Avec l'alcool et le tabac

Alcool

La prise aiguë comme la prise chronique d'alcool diminue le premier passage hépatique, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques, et des effets indésirables concentration-dépendants des antidépresseurs. De plus, la prise concomitante d'alcool peut accroître la dépression du système nerveux central.

Tabac

Il exerce un effet inducteur enzymatique, notamment sur le CYP1A2 par l'intermédiaire des hydrocarbures polycycliques contenus dans la fumée. Ainsi, les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs métabolisés par cette isoenzyme (tricycliques, fluvoxamine, duloxétine et agomélatine) sont diminuées chez les patients tabagiques. Il convient d'être particulièrement vigilant lors de modification de la consommation tabagique (début de consommation, sevrage) chez les patients traités par ces antidépresseurs.

Avec l'alimentation et la boisson

Avec l'alimentation

L'alimentation peut interagir avec les antidépresseurs par deux mécanismes :

- le premier est d'ordre pharmacocinétique. L'alimentation peut :
 - soit accroître la biodisponibilité (ISRS), le médicament doit donc être pris pendant ou juste après le repas,
 - soit diminuer la biodisponibilité (tricyclique), le médicament doit alors être pris en dehors des repas;
- le deuxième mécanisme est d'ordre pharmacodynamique, il est spécifique pour les IMAO non sélectifs. Il est indispensable d'éviter les aliments riches en tyramine et tryptophane (fromages fermentés, foie de volaille, extraits de levure, viandes faisandées, etc.) afin d'éviter les crises hypertensives.

Avec la boisson

Les interactions avec les boissons présentent les mêmes mécanismes qu'avec les aliments. La biodisponibilité peut être augmentée en cas de prise concomitante de certains antidépresseurs et de jus de pamplemousse (inhibition du CYP3A4). Certains effets pharmacodynamiques peuvent être majorés : l'effet sédatif par l'alcool, l'effet hypertensif des IMAO par les boissons riches en tyramine et tryptophane (bières, Chianti, etc.), le café en excès ou toute autre substance contenant de la caféine.

Associations médicamenteuses à proscrire

Du fait de leur forte métabolisation, les antidépresseurs présentent de nombreuses interactions avec les autres médicaments. La liste des précautions d'emploi nécessitant une surveillance est très longue, seules les interactions contre-indiquées dans les banques de données de l'ANSM (« Contre-indication », « Association déconseillée ») sont présentées dans le tableau 38.11.

Précautions d'emploi

Communes à l'ensemble des classes d'antidépresseurs

Convulsions Le traitement par antidépresseur doit être instauré avec précaution en cas d'antécédent d'épilepsie. Les antidépresseurs doivent être évités chez les patients présentant une épilepsie instable; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée.

Manie Les antidépresseurs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie.

Fonction hépatique/rénale Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'autoagression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Spécifiques à certaines classes d'antidépresseurs

ISRS

Diabète Les ISRS peuvent déséquilibrer le contrôle glycémique des patients diabétiques. L'adaptation des doses d'insuline et/ou de l'hypoglycémiant oral peut s'avérer nécessaire.

Hyponatrémie Une hyponatrémie a été rarement rapportée, principalement chez le sujet âgé. Une attention particulière devra également être portée aux patients présentant un risque d'hyponatrémie lié à un traitement concomitant ou une cirrhose.

Millepertuis Une augmentation des effets sérotoninergiques constituant un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'association des ISRS avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Tamoxifène La paroxétine peut diminuer son efficacité. Il est recommandé d'envisager la prescription d'un autre antidépresseur ayant une activité CYP2D6 minime.

Électroconvulsivothérapie En raison du peu de données cliniques disponibles sur l'administration d'un ISRS simultanément à une électroconvulsivothérapie, la prudence est recommandée.

Allongement de l'intervalle QT Le citalopram et l'escitalopram induisent un allongement dose-dépendant de l'espace QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques. La prudence est recommandée chez les patients présentant une bradycardie significative, un infarctus aigu du myocarde récent ou souffrant d'insuffisance

Tableau 38.11 Interactions médicamenteuses dans le traitement de la dépression.

Médicaments autres	Niveaux	Mécanismes Remarques et conseils
IMAO non sélectifs		
Bupropion	CI	Risque de crise hypertensive
Antidépresseurs sérotoninergiques	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par un antidépresseur sérotoninergique et d'une semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO
Dextrométhorphan	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Lévodopa	CI	Contre-indication seulement si la lévodopa est utilisée seule (simple précaution d'emploi si elle est associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase)
Entacapone	CI	Potentialisation des effets pharmacologiques, notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral
Péthidine, tramadol	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Réserpine	CI	Agitation psychomotrice, convulsions, hypertension
Triptans métabolisés par la MAO	CI	Almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques
Sympathomimétiques	CI/AD	CI : midodrine AD : fénoxazoline, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, prednazoline, synéphrine, tétryzoline, tymazoline (voie orale et locale) Risques de crises hypertensives par inhibition du métabolisme des amines pressives (interaction encore possible 2 semaines après l'arrêt de l'IMAO)
Sympathomimétiques indirects	CI	Amphétamines et dérivés (anorexigènes, psychostimulants), éphédrine et apparentés (voies locale et orale), méthylphénidate Hypertension paroxystique, hyperthermie éventuellement fatale Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par sympathomimétiques indirects
IMAO-A		
Sélégiline Bupropion	CI	Risque de poussée hypertensive
Dextrométhorphan, péthidine, tramadol	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Triptans métabolisés par la MAO	CI	Almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques (augmentation importante des concentrations de triptans) Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du moclobémide et l'instauration du traitement par des triptans
Antidépresseurs sérotoninergiques purs ou mixtes, IRSNA, sibutramine	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique; si l'association ne peut être évitée : surveillance clinique très étroite Débuter l'association aux posologies minimales recommandées
Naratriptan, frovatriptan, élétriptan	AD	Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire
Tricycliques		
Clonidine et guanfacine	AD	Inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques (décrit pour la désipramine et l'imipramine)
IMAO-A Linézolide	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Sympathomimétiques alpha et bêta	AD	Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme
IMAO non sélectifs	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Sultopride	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes
ISRS		
IMAO non sélectifs	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par un antidépresseur sérotoninergique et de 1 semaine entre l'arrêt d'un antidépresseur sérotoninergique et le début d'un traitement par IMAO

Pimozide (citalopram, paroxétine, sertraline)	CI	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Thioridazine (paroxétine)		↑ des concentrations plasmatiques de thioridazine : allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, et à une mort subite
IMAO-A	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique Débuter l'association aux posologies minimales recommandées
IMAO-B	AD	Risque d'hypertension artérielle Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Linézolide	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
IRSNA		
IMAO non sélectifs	CI	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
IMAO sélectifs	AD	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
Inhibiteurs du CYP1A2 (fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine)	CI	Avec la duloxétine : ↑ des concentrations plasmatiques de duloxétine
Venlafaxine	AD	
Autres		
IMAO non sélectifs		AD : tianeptine (laisser un intervalle libre de 2 semaines entre une cure d'IMAO et un traitement par la tianeptine. Il suffit d'un intervalle libre de 24 heures pour remplacer la tianeptine par un IMAO) CI : mirtazapine
Inhibiteurs puissants du CYP1A2		CI : agomélatine
Linézolide IMAO non sélectifs irréversibles IMAO sélectifs réversibles IMAO-B irréversible	CI	Vortioxétine : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

cardiaque non équilibrée. Des anomalies électrolytiques telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débuter tout traitement par escitalopram ou citalopram. En conséquence, en 2012, les posologies recommandées ont été modifiées pour ces deux antidépresseurs :

- citalopram : la dose maximale est de 40 mg/j chez les adultes et à 20 mg/j chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique ;
- escitalopram : la dose maximale est de 20 mg/j chez les adultes et à 10 mg/j chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

IRSNA

Glaucome à angle fermé Il existe un risque de mydriase sous venlafaxine nécessitant une surveillance des patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu.

Pression artérielle, fréquence cardiaque, pathologie cardiaque et risque d'arythmie La prudence est de mise chez les patients présentant un risque d'HTA ou d'arythmie cardiaque. En cas d'augmentation de la pression artérielle, une diminution de la posologie ou un changement d'antidépresseur peut être envisagée.

Risque de saignement Les IRSNA doivent être utilisés avec prudence chez les patients prédisposés aux saigne-

ments, comme les patients sous anticoagulants et sous anti-agrégants plaquettaires.

Tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
 - une sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation,
 - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits. Un bilan cardiovasculaire initial complet, incluant un ECG, est recommandé ;
- dans les insuffisances hépatique et rénale, en raison du risque de surdosage.

IMAO

- Bien qu'aucune interaction nette n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.
- Une surveillance plus fréquente de la pression artérielle est recommandée chez les patients traités par antihypertenseurs.

- Lors d'un traitement par moclobémide, une interaction avec des produits alimentaires riches en tyramine est sans conséquence clinique. Un régime restrictif n'est donc pas nécessaire. Il peut être toutefois préférable d'éviter chez les patients hypertendus les excès de produits riches en tyramine (*cf. supra* Interactions médicamenteuses avec l'alimentation et la boisson).
- Compte tenu de l'activité désinhibitrice du moclobémide, son emploi dans les psychoses schizophréniques et les psychoses schizoaffectives nécessite une surveillance particulière.
- En l'absence de données, les patients porteurs d'un phéochromocytome ou d'une thyrotoxicose ne devront être mis sous moclobémide qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque.

Mirtazapine, miansérine

Aplasia médullaire et agranulocytose requièrent une précaution d'emploi.

Agomélatine

L'atteinte hépatique a fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs de l'ANSM [50] précisant que :

- « des cas d'atteinte hépatique, dont des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ou ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan® présentant des facteurs de risque hépatique ;
- Valdoxan® est contre-indiqué chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ;
- des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients traités par Valdoxan®. Le traitement par Valdoxan® doit être immédiatement arrêté si des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique sont retrouvés ;
- les prescripteurs doivent informer leurs patients des symptômes suggérant une atteinte hépatique et leur recommander, devant l'apparition de tels symptômes ou de signes évocateurs d'une atteinte hépatique, d'arrêter immédiatement Valdoxan® et de consulter en urgence un médecin. »

Mises en garde

Elles sont communes à l'ensemble des classes d'antidépresseurs :

- utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison du risque d'apparition de comportements de type suicidaire et de type hostile ;
- épisode maniaque et hypomaniaque : surveillance afin de détecter l'apparition d'un épisode.

Une hypokaliémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par tricycliques.

Prévention des effets indésirables

Comme toute médication, les antidépresseurs peuvent être à l'origine d'effets indésirables de sévérité variable. Il est important de les connaître afin d'optimiser la prescription.

Effets psychiques

Fatigue Elle est difficilement différenciable de l'inhibition psychomotrice initiale, elle est cependant fréquente en

début de traitement surtout avec les antidépresseurs sédatifs et intermédiaires.

Recrudescence anxieuse Avant l'amélioration thymique de la maladie, les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires peuvent entraîner une recrudescence anxieuse capable de favoriser le passage à l'acte suicidaire.

Que faire ?

Envisager de coprescrire des tranquillisants (benzodiazépines) ou des antipsychotiques sédatifs.

Troubles de la vigilance et du sommeil Les dérivés psychotoniques et intermédiaires peuvent induire insomnie, nervosité et hyperréactivité. Les antidépresseurs sédatifs peuvent être responsables d'une altération cognitive par le biais d'une atteinte de la vigilance, en rapport avec leur effet sédatif, avec somnolence pouvant perturber les fonctions psychomotrices et entraîner des troubles mnésiques liés à leurs effets anticholinergiques (essentiellement les antidépresseurs tricycliques). Les IMAO peuvent engendrer une insomnie ou une nervosité en début de traitement pouvant justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.

Levée de l'inhibition psychomotrice Pendant les premières semaines de traitement, l'activité désinhibitrice (levée du ralentissement et des inhibitions) précède de plusieurs jours le redressement de l'humeur (restauration des intérêts, atténuation de la douleur). Toutes les conditions sont alors réunies pour l'actualisation d'un projet suicidaire.

Que faire ?

Être particulièrement vigilant et adapter les traitements sédatifs selon les besoins.

Augmentation du comportement suicidaire Il concerne surtout les enfants, adolescents et jeunes adultes.

Virage maniaque Il correspond au passage de la dépression à l'excitation euphorique caractéristique des bipolaires mais peut survenir chez l'unipolaire.

Que faire ?

Arrêter l'antidépresseur et recourir au lithium ou à un antipsychotique sédatif.

Confusion mentale Elle est souvent le résultat d'un surdosage dû à une erreur posologique, à une insuffisance d'élimination (hépatique ou rénale) ou encore à une inhibition enzymatique lors d'une association médicamenteuse. Cet effet est surtout rencontré chez les personnes âgées.

Délire Les hallucinations, les délires peuvent révéler une psychose sous-jacente à la dépression. Cette situation est essentiellement rencontrée avec les antidépresseurs psychotoniques et notamment les IMAO.

Que faire ?

Revoir le traitement et utiliser préférentiellement un antidépresseur sédatif.

Agressivité Une agressivité peut être observée chez un faible nombre de patients ayant reçu des antidépresseurs.

Akathisie/agitation psychomotrice Les antidépresseurs peuvent entraîner l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaisante ou pénible et par le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout immobile. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses peut être préjudiciable pour les patients qui développent ces symptômes.

Que faire ?

Diminuer les posologies progressivement.

Effets neurologiques

Tremblement Cet effet est fréquemment rencontré avec les antidépresseurs tricycliques chez des sujets prédisposés (sujets âgés, ayant des antécédents). Ce sont essentiellement des tremblements digitaux fins gênant les mouvements de précision. L'apparition de tremblements larges atteignant les membres inférieurs, la tête et le tronc, signe une intoxication.

Que faire ?

Arrêter le traitement.

Effets extrapyramidaux De rares effets extrapyramidaux ont été décrits avec les ISRS (0,1 à 0,2 %) : dystonie aiguë chez les sujets jeunes, akathisie et syndrome parkinsonien chez les sujets âgés, aggravation du Parkinson.

Action proconvulsivante Les antidépresseurs ont la capacité d'abaisser le seuil épileptogène. Une incidence plus élevée des convulsions est observée avec les antidépresseurs les plus anticholinergiques (tricycliques), le risque étant plus faible pour les antidépresseurs dépourvus d'effet anticholinergique.

Effets digestifs

Effets anticholinergiques Ils sont surtout fréquents avec les antidépresseurs à forte composante anticholinergique (imipraminiques). La sécheresse buccale favorise l'inobservance, la carie dentaire, les glossites et les stomatites. Ces dernières sont liées à l'hyposalivorrhée iatrogène engendrée par ces antidépresseurs et à une carence associée, iatrogène ou non, en vitamine B. Enfin, ces médicaments peuvent diminuer le péristaltisme intestinal entraînant une constipation voire un *ileus paralyticus* si cet effet n'est pas traité.

Perturbations hépatiques Elles sont favorisées par certaines prédispositions ou par certaines coprescriptions d'inducteurs enzymatiques. Ces perturbations de la fonction hépatique sont observées plus fréquemment avec certains tricycliques et IMAO. Par ailleurs, des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine,

la plupart sont survenus au cours des premiers mois de traitement et principalement de type cytolytique.

Que faire ?

Utiliser la duloxétine avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

Des cas d'atteinte hépatique, dont des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ou ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des patients traités par agomélatine présentant des facteurs de risque hépatique.

Que faire ?

Doser les enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement et à intervalle régulier en cours de traitement. Arrêter le traitement par agomélatine en cas de signes cliniques suggérant une atteinte hépatique ou en cas d'élévation des transaminases au-delà de 3N.

Troubles digestifs Les nausées et vomissements sont fréquents en début de traitement avec les ISRS et IRSNA qui stimulent l'*area postrema* (effet sérotoninergique 5-HT₃). Les autres effets gastro-intestinaux observés sont des dyspepsies, des saignements gastro-intestinaux et des douleurs abdominales. Ces effets s'estompent généralement en 1 à 2 semaines.

Effets cardiovasculaires

Troubles tensionnels Les IMAO irréversibles, les tricycliques α -adrénergiques et la maprotiline peuvent entraîner une hypotension orthostatique se manifestant par des vertiges et des pertes de connaissance. Par opposition, des crises hypertensives peuvent être observées lors du non-respect des contre-indications aux IMAO. Elles sont dues à une inhibition du catabolisme des amines (adrénaline, dopamine, etc.) par les IMAO et à la potentialisation de celles-ci par un autre principe.

La venlafaxine, pour des posologies élevées (≥ 200 mg/j), peut induire des hypertensions artérielles dose-dépendantes. La duloxétine peut également induire des hypertensions artérielles.

Troubles du rythme Une tachycardie discrète et sans conséquence fonctionnelle peut être observée, elle est secondaire à l'hypotension ou à l'effet anticholinergique induit par les antidépresseurs tricycliques. Des perturbations de l'électrocardiogramme sont rencontrées. Elles sont variables dans leur fréquence et leur gravité. Elles s'observent surtout avec les tricycliques (effet de type quinidine) et peuvent aller jusqu'aux troubles ventriculaires à type torsades de pointes.

Que faire ?

Faire un ECG avant de traiter une personne à risque et respecter les contre-indications médicamenteuses.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été décrits avec les antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram) et la venlafaxine [51–54]. Dans certains cas, cet allongement est dose-dépendant. Le

mécanisme de l'augmentation du QT sous venlafaxine est encore peu connu. La stimulation de l'activité sympathique cardiaque peut induire une tachyarythmie chez les sujets prédisposés. Un autre mécanisme évoqué est le blocage des canaux sodiques cardiaques par la venlafaxine [55].

Troubles génito-urinaires

Dysurie Elle survient surtout chez l'homme lors de l'utilisation des antidépresseurs anticholinergiques, ou avec le milnacipran. Cette dysurie peut aller jusqu'à l'anurie par rétention aiguë d'urine. Les conséquences de l'adénome prostatique sont également potentialisées par ces traitements.

Troubles sexuels Ils sont difficilement différenciables des troubles sexuels induits par la dépression : il peut être observé une dysménorrhée, une baisse de la libido ou une frigidité chez la femme, une difficulté à l'érection et un retard à l'éjaculation, voire une impuissance chez l'homme.

Divers

Troubles oculaires Ils se manifestent par des perturbations de l'accommodation, des poussées glaucomateuses, une sécheresse oculaire qui sont principalement dues à la composante anticholinergique (donc fréquentes avec les tricycliques, moindres avec les autres). Ces effets régressent à l'arrêt du traitement.

Troubles hématologiques Il s'agit surtout de cas isolés rarissimes. Des éosinophilies ont été rapportées sous tricycliques en début de traitement. Des agranulocytoses ou leucopénies ont été exceptionnellement décrites sous certains tricycliques (maprotiline, miansérine).

Hémorragies et ISRS Des saignements cutanés tels des ecchymoses et des purpuras ont été rapportés avec les ISRS. D'autres manifestations hémorragiques, telles des hémorragies gastro-intestinales, ont été décrites. Le risque peut être accru chez les patients âgés.

Que faire ?

Porter une attention particulière aux patients avec antécédents d'anomalies de l'hémostase ou souffrant de pathologies qui les prédisposent à des saignements, et en cas d'association avec les anticoagulants oraux, des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (ex. antipsychotiques atypiques tels que la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la COX-2).

Troubles métaboliques Une perturbation du poids n'est pas rare sous antidépresseurs mais les traitements ne sont pas la seule cause de cette perturbation. En effet, une guérison de la dépression s'accompagne d'une reprise de l'appétit. Néanmoins, une prise de poids s'observe souvent avec les tricycliques antihistaminiques, les IMAO, la mirtazapine, la miansérine et également avec certains ISRS. Ces traitements semblent stimuler l'appétit alors que la fluoxétine induit plus volontiers une perte de poids. Chez le sujet âgé, dénutri peut survenir une avitaminose B lors de traitements prolongés.

Troubles hydroélectrolytiques Des cas d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique sous ISRS, notamment chez le sujet âgé, ont été décrits [36,37]. Ces hyponatrémies sont plus fréquentes chez le sujet âgé.

Que faire ?

Réaliser une évaluation du risque d'hyponatrémie avant toute prescription incluant l'âge > 65 ans, un antécédent d'hyponatrémie sous antidépresseur, un faible poids corporel et une association aux diurétiques ou à d'autres substances (carbamazépine).

Troubles glucidiques Des perturbations de la glycémie peuvent être observées chez le patient traité par certains antidépresseurs dont les ISRS [56]. Ces perturbations peuvent être des hyper ou des hypoglycémies.

Que faire ?

Porter une attention particulière aux sujets à risque : patients âgés, diabétiques.

Troubles du métabolisme osseux Les antidépresseurs sérotoninergiques seraient associés à un risque accru d'ostéoporose, surtout chez les femmes ménopausées [57,58].

Accidents allergiques Rashs cutanés, urticaire, œdème de Quincke, photosensibilisation peuvent se produire.

Dépendance et syndrome de sevrage Un syndrome de sevrage discret peut se manifester lors de l'arrêt brutal d'un traitement antidépresseur. Le syndrome de sevrage apparaît dans les jours suivant l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine, et dure moins d'une semaine en moyenne. Les symptômes les plus habituels sont : asthénie, anxiété, irritabilité, tension nerveuse, cauchemars et autres troubles du sommeil, sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et autres troubles neuropsychosensoriels (paresthésies), syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, frissons), céphalées. Selon les recommandations de l'Afssaps de 2006 [29], la période de diminution des posologies doit être d'autant plus prolongée que la durée de traitement a été longue. Elle est généralement comprise entre 1 et 6 mois.

Que faire ?

- Si le traitement a duré moins de 1 an, l'arrêter en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière.
- Si le traitement a duré plus de 1 an, l'arrêter en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés avec la tianeptine, justifiant une modification du résumé des caractéristiques du produit. Le motif principal de l'abus est la recherche d'un effet anxiolytique. Suite à ces abus et dépendance, les conditions de prescription et de dispensation de la tianeptine ont été modifiées depuis 2012 avec une prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours, un chevauchement des prescriptions interdit sauf mention contraire du prescripteur et la conservation de la copie des prescriptions par le pharmacien pendant 3 ans.

Des cas d'abus et de dépendance ont également été rapportés avec la venlafaxine, chez des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et/ou d'autres substances psychoactives. La venlafaxine aurait un effet de type amphétamine à fortes doses [59]. Elle est par ailleurs associée à l'apparition de syndrome de sevrage rapide (demi-vie 5 heures, métabolite actif 11 heures) et particulièrement sévère dans certains cas.

Que faire ?

Apporter une vigilance particulière lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine [60].

Syndrome sérotoninergique Il s'explique par une hypersimulation du système sérotoninergique qui augmente la sérotonine disponible au niveau de la synapse [61, 62]. Il peut survenir en quelques minutes à quelques semaines après l'introduction ou l'augmentation des doses d'un agent sérotoninergique ou après avoir atteint un dosage stable ; sa sévérité et son apparition ne semblent pas dose-dépendantes. Selon Sternbach, après avoir éliminé les autres causes et si un traitement antipsychotique n'a pas été institué ou modifié avant la crise, ce syndrome se traduit par au moins trois des signes suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sueurs, frissons, fièvre, incoordination motrice, tremblements, diarrhée [62]. La myoclonie est le symptôme qui permet de distinguer ce syndrome du syndrome malin des neuroleptiques. Les symptômes disparaissent rapidement si le traitement incriminé est suspendu. Dans les cas les plus graves, des soins palliatifs peuvent être prodigués. Si cet événement est exceptionnel dans la pratique courante, il comporte cependant un risque vital. Par ailleurs, le syndrome sérotoninergique ne serait pas diagnostiqué dans 85 % des cas [63]. Initialement observé lors de l'association d'IMAO avec un ISRS, un syndrome sérotoninergique peut être observé lors de l'association d'un antidépresseur avec un nombre croissant de substances parmi lesquelles le lithium, le dextrométhorphan, la carbamazépine, le tramadol, le linézolide, les triptans, l'ecstasy, etc. [64, 65].

Que faire ?

Être très vigilant lors du recours aux associations médicamenteuses.

Surdosage

Il peut survenir dans deux situations : augmentation des concentrations lors d'une interaction ou intoxication médicamenteuse volontaire. Ces intoxications aiguës présentent un caractère de gravité différent en fonction des principes actifs en cause.

Tricycliques

L'intoxication par les tricycliques est une urgence, engageant rapidement le pronostic vital. Il existe une période muette, de 1 à 4 heures entre la prise du toxique et les pre-

miers signes cliniques. Les premières complications sont neurologiques avec des effets anticholinergiques, vertiges, ataxie, tremblements, dysarthries, agitation, état stuporeux, coma avec mydriase, convulsions et dépression respiratoire modérée. Les complications cardiaques mettent très rapidement le pronostic vital en jeu avec troubles du rythme, de la conduction, hypotension voire choc cardiogénique.

Le traitement consiste en un lavage gastrique évacuateur, en l'administration du charbon activé *per os* et une correction des troubles cardiaques. La surveillance du patient doit être prolongée car il existe parfois des complications retardées. Avant de laisser sortir de la réanimation un patient ayant eu une intoxication, il est indispensable que les concentrations sériques soient redescendues dans la fourchette thérapeutique, que l'électrocardiogramme soit de nouveau normal et que les signes atropiniques aient disparu.

IMAO

Cette intoxication est moins dramatique que la précédente. Elle se caractérise par une ataxie, une stupeur, une excitation, une sécheresse buccale, des sueurs profuses, une tachycardie, une fièvre, des convulsions, une hypo ou hypertension. Les formes d'intoxication graves comportent un coma profond hypo ou hypertonique, des convulsions, une hyperthermie, une tachypnée, une hypo ou hypertension artérielle et des signes de repolarisation à l'ECG [64].

ISRS

Ces médicaments ne semblent pas présenter de létalité importante. Les symptômes présentés lors de ces intoxications sont les suivants : nausées, vomissements, fatigue, somnolence, agitation, céphalées, tachycardie sinusale et/ou hypertension artérielle diastolique. Ces symptômes régressent généralement en 24 heures. Des troubles électrocardiographiques peuvent être retrouvés : tachycardie sinusale, troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire. Des cas d'allongement de l'espace QT ont été rapportés avec le citalopram, la fluoxétine [64].

Le risque le plus important est représenté par l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

IRSNA

Avec ces molécules, le risque en cas de surdosage est l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Concernant la venlafaxine, les effets indésirables observés en cas de surdosage sont des nausées, convulsions, somnolence et tachycardie sinusale [64]. Un effet stabilisant de membrane peut être observé en cas d'intoxication massive. Une mise en garde a été communiquée par l'Agence britannique du médicament en décembre 2004 sur le risque cardiaque et la toxicité en cas de surdosage de la venlafaxine. Le surdosage en venlafaxine est associé à une forte prévalence de toxicité cardiaque, tachycardie et allongement dose-dépendant de l'espace QT [66].

Avec le milnacipran, des vomissements, une somnolence et une augmentation de la fréquence cardiaque sont observés. Les signes et symptômes d'un surdosage en duloxétine incluent somnolence, coma, convulsions, vomissements et tachycardie.

Conseils au patient et/ou éducation thérapeutique

- Les antidépresseurs psychotoniques et intermédiaires sont administrés le matin et dans tous les cas avant 17 h. Par opposition, les antidépresseurs sédatifs sont administrés le soir.
- Une observance thérapeutique optimale est un élément clé de la réussite d'un traitement par antidépresseur. La dépression étant associée à une mauvaise observance surtout en début de traitement (liée à la maladie), un suivi des patients doit être effectué afin d'optimiser l'observance.
- Il est nécessaire d'informer le patient sur :
 - la maladie : origine, type de dépression, risque de rechute ;
 - les thérapeutiques utilisées :
 - le délai avant l'apparition des effets bénéfiques,

- la nécessité de poursuivre le traitement après l'amélioration clinique,
- les principaux effets indésirables,
- les associations médicamenteuses à éviter,
- la durée du traitement,
- les modalités d'arrêt (arrêt progressif) ;
- les risques en cas de conduite automobile. Les antidépresseurs sont classés de niveau 2 (« Soyez très prudent, ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé »). Les effets délétères pour la conduite incluent, outre la somnolence (observée avec les antidépresseurs sédatifs et ceux ayant des propriétés anticholinergiques), des troubles du comportement (anxiété, agitation, confusion, accès maniaque, hallucinations). De plus, les antidépresseurs anticholinergiques exposent les patients à des risques de troubles visuels (troubles de l'accommodation).

Cas clinique n° 1

Mme F., 76 ans, vient de rentrer en maison de retraite, au printemps. Elle a perdu son mari 6 mois plus tôt et ses enfants, ayant peur de la laisser toute seule chez elle, préfèrent la placer en institution. Cette patiente est jusque-là autonome et présente une hypertension artérielle traitée par l'association hydrochlorothiazide 12,5 mg + losartan 50 mg/j. Lors de la dernière vérification, la patiente avait une clairance de la créatinine à 60 mL/min. Très rapidement après son arrivée en maison de retraite, elle a présenté un désintérêt pour les activités proposées, avec une tristesse progressive associée à des crises de larmes matinales. Par ailleurs, des troubles de la mémoire ont été rapportés par moments. Une baisse de l'appétit a également été observée, ainsi que des troubles du sommeil. Ces symptômes ont perduré justifiant une prise en charge spécifique.

Un traitement par escitalopram 5 mg/j associé à de l'oxazépam 10 mg/j est alors prescrit. Après quelques semaines, la posologie de l'escitalopram est augmentée à 10 mg/j. L'état de la patiente s'améliore avec une diminution des symptômes dépressifs.

Quelque temps plus tard, la patiente se plaint de douleurs gastriques, induisant une diminution de l'alimentation : un traitement par ésoméprazole 20 mg/j est alors prescrit. Quelques jours plus tard, Mme F. présente des troubles confusionnels, associés à une agitation de la fièvre et des tremblements. On est alors au mois de juillet.

Un bilan biologique montre une natrémie à 132 mmol/L et une clairance de la créatinine à 40 mL/min.

Un syndrome sérotoninergique étant suspecté tout comme une hyponatrémie induite par escitalopram, l'ésoméprazole est arrêté, et la patiente réhydratée. Tout rentre dans l'ordre.

Questions

1. Quelle est la prise en charge de la dépression chez la personne âgée ?
 - A. Les antidépresseurs tricycliques sont plutôt conseillés en 1^{re} intention en raison de leur propriété sédatrice.
 - B. Les antidépresseurs sérotoninergiques ou les mixtes ou les « autres » antidépresseurs sont préférés en 1^{re} intention en raison de la maniabilité.
 - C. La posologie initiale est la même que celle de l'adulte jeune.

D. La posologie initiale est la moitié de la posologie adulte : cette posologie sera adaptée ultérieurement.

2. Quel est l'intérêt de l'association avec l'oxazépam ?

- A. L'oxazépam est un anxiolytique adapté au sujet âgé en raison de ses propriétés pharmacocinétiques.
- B. Aucun, l'oxazépam n'est pas un hypnotique.
- C. L'oxazépam n'est pas adapté au sujet âgé en raison de sa demi-vie longue.
- D. Même si l'oxazépam n'a pas l'indication dans les troubles du sommeil, son effet sédatif peut être intéressant dans ce contexte.

3. Quelle est l'étiologie de ce syndrome sérotoninergique ?

- A. Il ne s'agit pas d'un syndrome sérotoninergique mais d'un état confusionnel lié à son âge et à la déshydratation.
- B. Le syndrome sérotoninergique est lié à une posologie inadaptée de l'escitalopram.
- C. Le syndrome sérotoninergique est induit par l'interaction ésoméprazole/escitalopram.
- D. Le syndrome sérotoninergique est induit par l'association hydrochlorothiazide-escitalopram.

4. Quelle est l'étiologie de l'hyponatrémie ?

- A. L'effet de l'escitalopram sur la sécrétion de l'hormone antidiurétique.
- B. La fonction rénale altérée.
- C. Une cause non médicamenteuse.
- D. La conjonction de plusieurs facteurs : médicaments, patients, environnement.

Réponses

1. B, D.

B. Les antidépresseurs sérotoninergiques ou les mixtes ou les « autres » antidépresseurs sont préférés en 1^{re} intention en raison de leur moindre toxicité cardiaque et de leur tolérance meilleure que celle des antidépresseurs tricycliques (pas d'effets anticholinergiques). Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés exceptionnellement chez la personne de plus de 75 ans.

D. La posologie d'initiation sera plus faible que chez l'adulte, elle sera par la suite progressivement augmentée en fonction de la tolérance.

2. A, D.

A. L'oxazépam fait partie des benzodiazépines plus particulièrement adaptées au sujet âgé en raison d'une faible lipophilie, d'une demi-vie dite intermédiaire (8–12 heures) et de l'absence de métabolite actif. L'oxazépam subit une glucuronidation avec formation de métabolite inactif excrété dans les urines.

D. Comme toutes les benzodiazépines, l'oxazépam présente des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. L'effet sédatif peut être utilisé pour favoriser le sommeil chez cette patiente avec des troubles du sommeil sans utiliser des benzodiazépines hypnotiques à demi-vie longue. L'autre option aurait été de prescrire un apparenté aux benzodiazépines, type zopiclone. Cependant dans ce cas, il n'a pas d'effet anxiolytique.

3. C.

Les symptômes évoquant un syndrome sérotoninergique sont les signes suivants : confusion, agitation, fièvre, tremblements.

Chez cette patiente, ce syndrome sérotoninergique a pu être induit par l'association ésoméprazole – escitalopram. En effet, l'escitalopram est principalement métabolisé par le CYP2C19 et l'ésooméprazole est un inhibiteur enzymatique de cette isoenzyme. Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'escitalopram à la faveur de cette interaction a pu favoriser l'apparition de ces symptômes. L'altération de la fonction rénale a pu également être un facteur favorisant l'excrétion de l'escitalopram, celle-ci étant majoritairement rénale.

4. D.

L'hyponatémie (valeur 132 mmol/L pour une normale entre 135 et 145 mmol/L) a pu être induite par la conjonction de plusieurs facteurs : tout d'abord les antidépresseurs sérotoninergiques sont connus pour induire des hyponatrémies par un mécanisme de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La coprescription de diurétique est un facteur favorisant. L'ésooméprazole peut rarement induire des hyponatrémies. Par ailleurs, la patiente, âgée, présentait au moment de l'effet une altération modérée de la fonction rénale mais qui a pu en favoriser la survenue. Enfin, dernier élément à prendre en compte, cet effet indésirable est apparu au mois de juillet; une déshydratation de la patiente n'est pas à exclure.

Cas clinique n° 2

Mme C., 30 ans, est hospitalisée aux urgences de l'hôpital après avoir ingéré une tablette d'alprazolam. À l'arrivée, la patiente est consciente, un peu somnolente et regrette son geste. Le médecin décide de la garder en observation une journée. Lors de la consultation avec le psychiatre, Mme C. raconte son histoire : elle a divorcé il y a environ 2 mois et présente depuis une insomnie, avec retour important sur son passé, tristesse, sensation d'avoir raté sa vie, perte de l'envie de travailler et difficulté à se concentrer sur son travail. Il n'y a pas vraiment de volonté suicidaire, mais le besoin d'être écoutée et prise en charge. À la suite de cet entretien, le médecin décide de l'hospitaliser une semaine. Au cours de cette semaine, une psychothérapie est débutée en association avec le traitement suivant : paroxétine 20 mg/j et lévomépromazine 25 mg/j.

Ce traitement a été efficace avec une amélioration de l'humeur et des symptômes associés. La psychothérapie est bien suivie par la patiente. Cependant, très rapidement, elle s'est plainte auprès du médecin de l'effet sédatif de son traitement. Le traitement a été modifié avec la prescription de venlafaxine LP 2 gélules/j, posologie à augmenter et l'arrêt du traitement par lévomépromazine.

Questions

1. Quels sont les signes présentés par cette patiente qui permettent de poser le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé ?
2. Quelle est la raison de l'indication de la lévomépromazine ?
3. Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui apparti(en)nt aux RMO ?
 - A.** Un traitement maximum de 6 mois.
 - B.** Pas de traitement systématique à base d'antipsychotiques au début de la prise en charge.

- C.** Il est possible de traiter avec des doses plus élevées que celles de l'AMM en cas de dépression caractérisée sévère.
 - D.** Un traitement par les benzodiazépines doit toujours être proposé dans le but de réduire l'anxiété de la patiente.
4. Quelle est la conduite à tenir devant une réponse thérapeutique optimale ?
 - A.** Arrêt du traitement après 3 mois de traitement.
 - B.** Suivi régulier de la patiente et évaluation de l'observance thérapeutique.
 - C.** Poursuite du traitement 6 mois à 1 an.
 - D.** Ajout de l'électroconvulsivothérapie.
 5. Concernant la venlafaxine :
 - A.** Ce traitement a été prescrit en raison de son effet psychostimulant.
 - B.** Elle appartient aux « autres » antidépresseurs.
 - C.** Elle appartient aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
 - D.** Il est préférable de la prendre le matin.
 - E.** Elle peut entraîner des poussées hypertensives.

Réponses

1. Les signes présentés par cette patiente permettant de définir un épisode dépressif caractérisé sont les troubles du sommeil (insomnie), les troubles de l'humeur (tristesse), le sentiment de dévalorisation, la perte de l'envie de travailler et difficulté à se concentrer sur son travail. La consommation abusive d'anxiolytiques peut être ajoutée à cette liste.
2. Pendant les premières semaines de traitement, l'activité désinhibitrice (levée du ralentissement et des inhibitions) précède de plusieurs jours le redressement de l'humeur (restauration des intérêts, atténuation de la douleur). Toutes les conditions sont alors réunies pour l'actualisation d'un projet suicidaire. Il convient d'être particulièrement vigilant et d'adapter les traitements

sédatifs selon les besoins. La lévomépromazine est ajoutée au traitement antidépresseur dans le but d'éviter le passage à l'acte. Elle remplace les benzodiazépines qui peuvent être également prescrites mais qui présentent un risque non négligeable de tolérance et de dépendance. La durée du traitement par lévomépromazine doit être la plus courte possible.

3. B.

Selon les RMO, il n'y a pas lieu d'associer systématiquement à un traitement antidépresseur un autre traitement (antipsychotique, thymorégulateur, anxiolytique, hypnotique). Cette coprescription n'est justifiée que si le risque anxiogène et de passage à l'acte est important.

4. B, C.

B. Une réponse thérapeutique efficace est conditionnée par une observance thérapeutique optimale. Le suivi de la patiente régulièrement pendant toute la durée du traitement est donc indispensable afin d'évaluer l'efficacité au long cours ainsi que la tolérance et l'apparition d'effets indésirables pouvant perturber l'observance.

C. Le traitement d'un épisode dépressif caractérisé est d'au moins 6 mois, en général de 6 mois à 1 an.

D. L'électroconvulsivothérapie est réservée aux cas ne répondant pas à la psychothérapie et/ou aux approches pharmacologiques. Dans ce cas, le traitement associé à une psychothérapie semblant efficace, elle n'est pas nécessaire.

5. A, C, D, E.

A, D. La venlafaxine a des propriétés psychostimulantes, liées à son effet d'inhibition de la recapture de la dopamine. Il est donc préférable de l'absorber le matin, afin de préserver le sommeil. L'effet sédatif observé avec la paroxétine était lié aux effets sédatifs de cette molécule. Elle avait été initialement prescrite en raison des troubles du sommeil observés chez cette patiente.

E. À fortes doses, la venlafaxine peut entraîner une hypertension artérielle. Il convient d'être prudent chez les sujets hypertendus. En cas d'augmentation de la pression artérielle, une diminution de la posologie peut être envisagée ou un changement d'antidépresseur.

QCM

Questions

1. La dépression unipolaire est :

- A.** Un trouble de l'humeur alternant épisodes dépressifs et maniaques.
- B.** Un trouble de l'humeur caractérisé défini par un ensemble de symptômes du DSM-5.
- C.** Une maladie à risque suicidaire élevé.
- D.** Une maladie induisant des accès psychotiques.
- E.** Aucune des réponses n'est correcte.

2. Le traitement de la dépression repose :

- A.** Sur une psychothérapie.
- B.** Sur la prescription d'antidépresseurs sérotoninergiques en 1^{re} intention.
- C.** Sur la prescription d'antidépresseurs tricycliques en 1^{re} intention.
- D.** Sur l'association antidépresseurs et électroconvulsivothérapie en 2^e intention.
- E.** Aucune des réponses n'est correcte.

3. Les antidépresseurs tricycliques :

- A.** Sont à utiliser avec précautions chez la personne âgée.
- B.** Sont dénués d'effets anticholinergiques.

C. Peuvent être associés à toutes les autres classes d'antidépresseurs.

D. Sont recommandés en 2^e intention en raison de leur tolérance.

E. Aucune des réponses n'est correcte.

4. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

- A.** Sont plus efficaces que les autres classes d'antidépresseurs.
- B.** Sont associés à des effets indésirables cardiaques surtout à fortes doses.
- C.** Sont peu associés à des interactions médicamenteuses.
- D.** Peuvent être utilisés chez la femme enceinte à l'exclusion de la fluoxétine.
- E.** Aucune des réponses n'est correcte.

Réponses

1. **B, C.**

2. **A, B.**

3. **A, D.**

4. **B.**

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.