

Les antidépresseurs

I. La dépression :

I.1. Définition :

La dépression est une baisse du tonus neuropsychique, c'est un trouble de l'humeur, accompagné d'un état de souffrance psychique, elle s'exprime par :

- ✚ La tristesse de l'humeur
- ✚ La douleur morale (perte de l'estime de soi)
- ✚ L'inhibition psychomotrice (asthénie, difficulté de concentration)
- ✚ L'anxiété
- ✚ Ralentissement physique (troubles du sommeil, troubles digestifs).
- ✚ Idées suicidaires....

On distingue la dépression primaire et la dépression secondaire (d'origine médicamenteuse ou organique)

I.2. Physiopathologie de la dépression :

- a. **La théorie neurochimique** : C'est **la théorie la plus acceptée** et qui implique les amines biogènes, la dépression s'accompagne d'un déficit en :
 - Noradrénaline : donnant les signes végétatifs et anxieux et l'inhibition psychomotrice.
 - Sérotonine : intervient dans la régulation de l'humeur.
 - Dopamine : c'est le précurseur de la noradrénaline.
- b. **La théorie neurohormonale** : (l'axe hypothalamo-hypophysaire) le niveau basal du cortisol est élevé.
- c. **Les nouvelles théories** : une diminution des taux cérébraux d'interleukines (IL-2 et IL-6), et de prostaglandines (PG-E2).

II. Les antidépresseurs :

II. 1. Définition :

Ce sont des substances psychotropes qui améliorent l'humeur déprimée dans ses manifestations les plus graves en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif existant pendant au moins 2 semaines.

On distingue :

- **Les thymoanaleptiques** : stimulants de l'humeur déprimée ; (traités dans ce cours)
- **Les thymorégulateurs** : stabilisateurs de l'humeur (sel de lithium).

II. 2. Classification :

- a) **Classification chimique** : elle est complexe.
- b) **Classification biochimique** : elle permet de classer les antidépresseurs selon leur mécanisme d'action qui est fondé sur les systèmes mono-aminergiques.
 - Les antidépresseurs tricycliques.
 - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
 - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA (IRSN)
 - Les inhibiteurs de la MAO (IMAO)
 - Action sur les autorécepteurs α_2 présynaptiques (**Miansérine**).

II.3. Les différentes classes des antidépresseurs :

1. **Les antidépresseurs tricycliques** : Désignés sous ce terme en raison de leur structure chimique. On distingue :
 - **Les antidépresseurs tricycliques imipraminiques** : où l'Imipramine (Tofranil®) est le prototype.

DCI	Nom déposé
Imipramine	Tofranil®
Clomipramine	Anafranil®
Amitriptyline	Elavil®, Laroxyl®
Désipramine	Pertofran®

Dosulépine	Prothiaden [®]
Doxépine	Quitaxon [®] , Sinéquan [®]
Trimipramine	Surmontil [®]

➤ **Les antidépresseurs apparentés (tétracycliques) :**

Maprotiline (Ludiomil[®]) : cette molécule possède les mêmes propriétés pharmacologiques des tricycliques.

1.1. Action pharmacologique des ATD tricycliques :

Mécanisme d'action : agissent en inhibant la recapture des amines biogènes (noradrénaline, sérotonine) par les terminaisons présynaptiques.

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

a. Sur le système nerveux central :

Les antidépresseurs tricycliques ont un effet sédatif qui peut être bénéfique en début de traitement chez un déprimé qui présente des troubles du sommeil.

b. Sur le système nerveux autonome :

Les antidépresseurs tricycliques ont un effet anticholinergique, adrénolytique à forte dose ; et une action anti histaminique.

c. Sur l'appareil cardiovasculaire :

L'effet le plus courant est représenté par une hypotension orthostatique.

Une tachycardie sinusale est due à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et l'effet anticholinergique.

1.2. Pharmacocinétique des ATD tricycliques :

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

- Bonne résorption
- Très forte fixation aux protéines plasmatiques (80-95%)
- Volume de distribution élevé (10-50 L/kg)
- Métabolisme par N-deméthylation avec formation de métabolites actifs
- Demi-vies prolongées (permettant souvent une seule prise quotidienne).
- Il existe un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

1.3. Indication : Ce sont les états dépressifs de toutes natures

Indications complémentaires:

- Algies rebelles : Amitriptyline, Imipramine
- Prévention des accès de panique : Clomipramine
- Pédiatrie : troubles du comportement : Maprotiline, Imipramine

L'augmentation **progressive** des posologies est une **règle à respecter**.

1.4. Les effets indésirables :

Les effets indésirables des imipraminiques sont fréquents, ils sont souvent bénins..

On distingue :

- **Les effets neuropsychiques:** Des réactivations anxieuses ou délirantes sont possibles, ainsi qu'une **inversion trop rapide de l'humeur** pouvant conduire à un état maniaque..
- **Les effets anticholinergiques:** sécheresse buccale ; douleur épigastrique ; constipation ; tachycardie ; vision trouble ; rétention urinaire.
- **Les effets cardio-vasculaires:** L'hypotension orthostatique, les arythmies et les troubles de conduction avec risque de mort subite (liés aux surdosages).
- **Les effets endocriniens :** les baisses de la libido ou des défauts d'érection en cours de traitement, des dysménorrhées, une hyperprolactinémie, une prise de poids sont décrites.
- **Les troubles hématologiques** sont exceptionnels. Des rashes cutanés allergiques, des hépatites cholestatique sont possibles.

1.5. Interactions médicamenteuses :

- Des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments fortement liés (Aspirine, Phénylbutazone, Phénytoïne).
- Potentialisation des effets des tricycliques par certains **contraceptifs oraux**.
- Les barbituriques et de nombreux sédatifs accélèrent le métabolisme hépatique des tricycliques.
- Les tricycliques potentialisent les effets de l'alcool et autres sédatifs.
- L'association aux **IMAO non sélectifs** est responsable du **syndrome sérotoninergique**. Donc L'association aux **IMAO non sélectifs** est **contre-indiquée**, la règle étant de respecter un intervalle de **15 jours** après l'arrêt des **IMAO** (inversement, un intervalle de **5 jours** est suffisant pour passer des **antidépresseurs tricycliques** aux **IMAO**).
- Les **tricycliques** et la **Fluoxétine** (ISRS) rentrent en compétition au niveau du métabolisme ce qui entraîne une élévation de la concentration plasmatique des tricycliques et qui peut atteindre le seuil toxique.

2. Les ATD inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Ils inhibent spécifiquement et puissamment la recapture de la sérotonine.

DCI	Nom déposé
Sertraline	Zoloft®
Fluoxétine	Prozac ®
Fluvoxamine	Floxyfral ®
Paroxétine	Deroxat ®
Citalopram	Séronam ®

Ils sont beaucoup plus développés à raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques mais possèdent plus d'avantage clinique :

- Ils n'ont pas d'activité anticholinergique
- Ils sont dépourvus de toxicité cardiaque
- Délai d'action court.

2.1. Indication :

Ce sont les états dépressifs de toutes natures. Leur utilisation en première intention est aisément justifiable chez les sujets âgés poly médicamenteux, souffrant de pathologies cardio-vasculaires et chez les sujets présentant des idées suicidaires.

2.2. Effets secondaires :

- Troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie)
- Des insomnies sont décrites ainsi que des céphalées et des baisses de la libido.
- Des syndromes de sevrage ont été décrits.
- **Le syndrome sérotoninergique**, souvent méconnu, justifie l'arrêt **immédiat** du traitement. Il est lié à certains surdosages ou à des interactions et peut entraîner une hospitalisation, voire la mise en jeu du pronostic vital. Il associe un ensemble de symptômes **d'ordre digestifs** (diarrhée), **végétatifs** (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), **moteurs** (tremblements), **neuropsychiques** (confusion, agitation voire coma).

2.3. Interactions médicamenteuses :

- Association aux IMAO même sélectifs ; et Clomipramine: syndrome sérotoninergique.
- Certains ISRS (ex : Fluvoxamine, Paroxétine) sont des **puissants inhibiteurs enzymatiques**. Donc, risque de toxicité lors de l'utilisation des ISRS et antidépresseurs tricycliques.
- Demi-vie d'élimination des ISRS très prolongée (jusqu'à **15 jours** pour certains d'entre eux), persistance du produit dans l'organisme **cinq à six semaines** après arrêt: l'introduction d'un **IMAO reste dangereuse**.
- + **Lithium**: risque de confusion mentale
- + **Neuroleptiques**: troubles extrapyramidaux, troubles du rythme cardiaque.
- + **Triptans**: syndromes sérotoninergiques.

- + **Carbamazépine** : surdosage (nausées, vomissements, troubles visuels, tremblements, vertiges)
- **Phénytoïne** : tremblements, céphalées, troubles cognitifs
- **Anticoagulants oraux** : parfois des hémorragies (surveillance accrue nécessaire)
- **Diurétiques** : nombreuses observations d'hyponatrémie, potentiellement graves (attention ++ chez le sujet âgé)

3. Les inhibiteurs de la recapture de la Noradrénaline et la sérotonine : « dual action antidépresseur »

3.1. Venlafaxine (Effexor®): inhibe la recapture à la fois de la sérotonine et de la NA, leur effets pharmacologiques semblables aux tricycliques mais elle exerce moins d'effet indésirables.

Contre-indications : association aux IMAO non sélectifs ou IMAO-B

Il faut respecter un intervalle de **15 jours** lors du passage d'un traitement par les IMAO et la Venlafaxine et **7 jours** en cas de passage inverse.

3.1) Milnacipran (Ixel®) : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA. Indiqué dans les états dépressifs majeurs de l'adulte.

Les effets indésirables ; des vertiges, des accès de chaleur et d'hypersudation, des signes digestifs à type (nausées et vomissements). De façon **exceptionnelle**, un **syndrome sérotoninergique** peut survenir, risque majoré par l'association aux IMAO.

Contre-indications : association aux IMAO.

4. Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (MAO) :

On distingue deux formes de MAO :

- La **MAO-A** (responsables de la dégradation des amines mono-aminergiques; la noradrénaline , la sérotonine , et de nombreuses amines alimentaires (ex. Tyramine).
- La **MAO-B** (responsable de la transformation de certaines amines toxiques potentiellement impliquées dans des processus neurodégénératifs)

La plupart des IMAO sont non ou peu spécifiques et inhibent les 2 MAO mais on sait que l'effet anti dépresseur est lié à une inhibition de la **MAO-A**.

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

4.1. Les inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO :

Ils se lient à la MAO de manière **covalente**, il en résulte une inhibition **irréversible** et de **longue durée** (environ plusieurs semaines) ce qui entraînent la destruction de l'enzyme, on parle « d'inhibition suicidaire ».

La restauration de l'activité de la MAO après une prise unique d'un IMAO irréversibles nécessite **8 à 15 jours**.

On distingue :

<i>Iproniazide</i>	<i>Marsilid®</i>
Nialamide	Niamide®

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

a. Effets indésirables

- Effets atropiniques
- Hypotension orthostatique
- Insomnie
- Accès brutal d'hypertension en cas de prise alimentaire de tyramine.
- Céphalées sévères
- Hépatites cytolytiques (rares)
- Tentative de suicide, inversion de l'humeur, délire

b. Interactions médicamenteuses :

- + Antidépresseurs imipraminiques, ISRS, et inhibiteurs de la recapture NA et 5HT = syndrome sérotoninergique
- + L-DOPA = potentialisation des effets pharmacologiques
- + Réserpine = agitation psychomotrice
- + Sympathomimétiques alpha, sympathomimétiques indirects = crises hypertensives
- Ne pas les associer aux aliments riches en tyramine et tryptophane (Fromage)

4.2. Les inhibiteurs réversibles et sélectifs de la MAO-A (IMAO-A) :

La MAO n'est pas détruite ce qui fait que le blocage est réversible et limité dans le temps.

On distingue :

Moclobemide	Moclamine [®]
Toloxatone	Humoryl [®]

a. Effets secondaires :

- SNC : Insomnie, irritabilité, agitation (Moclobemide)
- Troubles digestifs
- Vertiges, céphalées
- Hépatites sévères (exceptionnelles)
- Levée de l'inhibition psychomotrice

b. Interaction médicamenteuse :

- + Antidépresseur tricyclique. hyperthermie, convulsion et coma.
- L'association de Lévo-dopa et d'un IMAO entraîne une agitation et une hypertension.
- les IMAO peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Ils prolongent et augmentent les effets des déprimeurs centraux tels que les anesthésiques généraux; les sédatifs ; l'alcool ; et les antihistaminiques.

5. Autres antidépresseurs :

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

	Mécanisme d'action	Effets pharmacologiques
Miansérine (Athymil[®])	Antagoniste des récepteurs α_2 adrénergique	~ Pas d'effet parasympholytiques ni de cardiotoxicité. ~ Elle renforce les effets de l'alcool et des barbituriques.
Tianeptine (Stablon[®])	voie dopaminergique	Effet antidépresseur intermédiaire
Viloxazine (Vivalan[®])	Voie noradrénergique	Pas d'effet sédatif

5.1. Effets indésirables :

Rares : Gastriques (gastralgies, nausées, sécheresse buccale) ou neuropsychiques.

Certains effets spécifiques mais graves doivent être connus :

- Miansérine : agranulocytose (impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement)
- Tianeptine : hépatite (impose l'arrêt immédiat du traitement)

5.2. Interactions médicamenteuses :

Tianeptine, Miansérine : L'association aux **IMAO non sélectifs** = risque de syndrome sérotoninergique.