

Les traitements anti-dépresseurs thymo-analeptique

D) Rappels sur la dépression

Pour prendre ces produits, il faut que le diagnostic de la dépression soit fait : signe majeure présent en général et mineur qui accompagne les signes majeurs ; on parle donc de vraie dépression ou de dépression caractérisé

A) Les signes de la dépression

1) Les signes majeurs

Doivent persister **au moins 15 jours** ; il peut y avoir des petits moments de dépression mais sinon ces signes vont disparaître et on ne peut pas parler de dépression.

Il doit y avoir **au moins deux de ces signes majeures** présents sur les 3 qui existe :

- **Perte d'intérêt**, de plaisir pour des activités normalement agréable pour le patient ; le patient n'a plus envi de faire ces activités, rien de l'intéresse ; perte importante du plaisir de vivre
- **Humeur dépressive présente toute la journée**, non influencé par les circonstances (même si on stimule le patient ou si on le faire participer, il n'en a pas envi) ; on observe une tristesse permanente
- **Fatigue**, apathique et reste assis ou couché toute la journée ; il ne fait rien

2) Les signes mineurs

Parmi ces signes mineurs, certain doivent être présent ; **au moins un sur les 7** :

- **Perte de la confiance en soi ou perte de l'estime de soi** ; il se dévalorise
- **Sentiment injustifié de culpabilité excessive ou inapproprié** ; si quelque chose ne marche pas dans la famille ou au travail, il dit que c'est a cause de lui ; il prend tout sur lui alors qu'il n'en est pas forcément la cause
- **Signe très grave**, on doit donc faire attention a l'antidépresseur utilisé, surtout les stimulant (surtout dans les cas de **pensée de mort**, risque de passage a l'acte par l'effet désinhibiteur de ces antidépresseurs)
- **Diminution de l'aptitude a penser ou a se concentrer** : le patient a du mal a exprimer ces idée oralement, a l'écrit ; il a du mal a se concentrer sur son travail ; le patient ne peut plus travailler
- **Modification de l'activité psychomotrice** : on peut avoir des dépression avec une augmentation de l'activité psychomotrice (agitation stérile) ; on va plutôt donner des antidépresseurs sédatif
- **Perturbation du sommeil très importante** : souvent des difficultés d'endormissement ; le patient a du mal a trouver le sommeil ; il peut mettre plusieurs heures a trouver le sommeil, il va dormir peu de temps, il se réveille tôt et ne sait plus se rendormir
- **Perte d'appétit importante** qui s'accompagne par une perte de poids (jusqu'à 5 à 10kg)

3) Autres signes

On a souvent des troubles de type **anxiété**, des **phases délirantes** ou **d'hallucinations** (il n'est peut être pas déprimer mais bipolaire : voire si il n'y a pas d'accès maniaque et donc une maladie maniaco-dépressive ; il faut donc aussi traiter ces troubles bipolaire), et une **baisse de la libido**

B) Gravité de la dépression

Pour les dépressions légères : il peut continuer a travailler, a avoir des relation familiale et sociale normale ; mais elles seront difficile

Pour les dépressions sévères : le patient ne pourra plus travailler ; il aura beaucoup de difficulté a se concentrer ; son activité psychosociale ne sera plus possible et le patient reste chez lui ;

C) Prévalence de la dépression

On estime que **10% de la population en France** est touché par cette pathologie avec le risque le plus grave qu'est le risque suicidaire, surtout en phase débutante sévère ou si utilisation d'antidépresseur trop psychostimulant

D) Etiologique de la dépression

1) Dépression réactionnelle suite à un stress important

La **première cause est le stress** (perte d'emploi, difficulté au travail, changement de région ou de domicile parfois mal vécu, un deuil, chez la femme enceinte après l'accouchement avec la perte important des taux hormonaux = dépression post-partum, ménopause avec la carence oestrogénique, une pathologie grave...)

Ces dépressions sont en générale **transitoire** : dépression réactionnel, qui sont logique et explicable ; elles s'estompent avec le temps ; on a une réadaptation avec le temps, acceptation des nouvelles condition de vie

Un **antidépresseur n'est pas obligatoire** sauf si cela dure très longtemps (plus d'1 ou 2 ans) ; on essaye d'utiliser des produit a dose faible et on essaye de le sevrer le plus rapidement possible

2) Pathologies associées a la dépression

Souvent dans la **maladie de Parkinson** (en dehors de la triade parkinsonienne) ; on va donc traiter la cause de la dépression (déficit dopaminergique) mais aussi traiter la dépression

On a aussi **après un AVC** : s'explique par l'AVC lui-même par ces effets sur le système nerveux

Les patient souffrant de **trouble cognitif**, on va avoir au début de la maladie, quand ils comprennent encore qu'ils ont des problèmes de mémoire et de compréhension ; le fait de ce voir amoindri entraîne des phénomènes dépressif ; lorsque la maladie progresse, il devient plutôt agressif car il ne sais plus pourquoi il est comme ça

Les **pathologie qui touche les surrénale** (hypo ou hyper) entraîne aussi des dépressions ; ontraite les cause (Cushing ou maladie d'Addison) en plus des antidépresseur

Pareil pour les **hypothyroïdies** en traitant la pathologie associée a des antidépresseurs (idem pour les pathologies des parathyroïdes)

3) Médicaments responsables de la dépression

Certaine classe peuvent entrainer des diminutions de l'humeur : on revoit le traitement (sont-ils indispensable pour la patient ?) si ils sont indispensable on associe a des antidépresseur

Réserpine peut avoir des propriétés antihypertensives ; elle a une action anti hypertensive car diminue les stock de monoamine (adrénaline, dopamine, sérotonine) ; en diminuant les stock, on provoque des symptomes qui ressemble a la dépression : n'est plus utilisé en première intention

Les **analgésiques opioïdes** entraîne en début de traitement une sédation lié a des dose trop forte end ébut de traitement ; on a souvent un phénomène dépressif constaté ; on on augmente progressivement les dose de Morphine sinon ajout d'antidépresseur

Les **hormones stéroïdiennes**, chez certaine personne, le fait d'apporter ces hormones, peut être un facteur de dépression

Cimétidine (anti H2, anti ulcéreux gastrique et duodénaux, diminution de la sécrétion acide de l'estomac) aussi ; on échange par un IPP par exemple

Les **beta-bloquant** : important et de première intention dans l'hypertension artérielle et angine de poitrine et insuffisance cardiaque a faible dose ; ils peuvent être lipophile ou hydrophile

- Pour les plus lipophile (Propranolol : Avlocardil®) : il passe très bien la BHE et vont agir sur le récepteur beta dans le SNC ; il va entrainer une baisse de l'activité noradrénergique au niveau central, qui est génératrice de dépression ; on passera des béta bloquant moins lipophile qui bloque moins les récepteurs beta centraux et sont moins générateur de phénomènes dépressif

Les **interférons beta**, médicament utile pour les manifestations de la sclérose en plaque (plaque de démyélinisation au niveau centrale ; et cette perte de la gaine de myéline entraîne des troubles moteurs important avec des graves trouble de la marche, des trouble urinaire comme des fuites ou incontinence, perte visuelle) ; les interférons beta diminue les symptomatologies et les poussée de la SEP («évite la perte d'un œil en quelques heures). Ils ont un risque d'induire un phénomène dépressif, et risque suicidaire très important chez les patients ; on doit donc traiter la dépression

Les **anticonvulsivants** aussi entraînent des dépressions

Isotrétinoïde, permet de blanchir les lésions de l'acné sévère ; en voie orale, passage systémique avec un risque dépressif très important ; peut entrainer des passages a l'acte chez certain patient

4) Dépression sans cause déclenchante = vraie dépression

C'est la dépression qui survient chez une personne qui n'a pas de pathologies inducteurs de dépression, pas de médicament qui induisent une dépression, pas de problème particulier (deuil, perte d'emploi) qui pourrait expliquer la survenue d'une dépression

= **Dépression sans causes déclenchantes**

Elle nécessite **obligatoirement un traitement** car il y a un **risque suicidaire important**

Chez les patients déprimés : diminution des concentrations des monoamines (NA, sérotonine et dopamine) ; ces neuromédiateurs sont impliqués dans les phénomènes de plaisir.

La plupart des antidépresseurs agissent en **augmentant le taux de monoamine** : action rapidement observée après la mise en route des antidépresseurs (15j à 3 semaines) ; Or le patient va être amélioré à 15j mais ne sera pas guéri. L'effet thérapeutique va être observé un peu plus tard (4 à 8 semaines) pour observer une amélioration de l'humeur du patient (pas chez tous les patients)

On a un problème entre la réaugmentation des monoamines et la vraie amélioration plus tardive

Chez patient où il y a une **baisse des monoamines**, on a une réaction de l'organisme qui entraîne une augmentation du nombre de récepteurs des monoamines et en particulier beta adrénergique et sérotoninergique de type 2A : compensation de l'organisme

Ces récepteurs ne sont donc pas tous occupés ; on pense que la dépression est due à ce nombre de récepteurs qui sont malheureusement inoccupés car pas assez de monoamine

Si on donne un antidépresseur, pendant les 15 premiers jours, on augmente le taux de monoamine ; cette augmentation n'aura pas d'effet antidépresseur ; dans un 2^{ème} temps, il doit y avoir une chute du nombre de récepteurs par augmentation de la concentration en monoamine

Puis les récepteurs seront correctement occupés au bout de 4-8 semaines et on obtiendra l'effet antidépresseur

Autre théorie : **baisse de la tyrosine hydroxylase** qui permet de transformer la tyrosine en Dopa qui est précurseur de la dopamine et de la noradrénaline ; on aura donc un déficit en catécholamine

On aura une dépression du locus coeruleus chez le déprimé, et donc une hypo-transmission dopaminergique

II) Règles d'utilisation des anti-dépresseurs

A) Modalités du traitement

Il faut au moins **4 symptômes présents** (2 majeurs et au moins 1 symptôme mineur) pendant au moins **plus de 15 jours**

Ces symptômes **doivent être sévère** : si le patient continue à avoir une activité psycho-sociale, on ne va pas le mettre tout de suite sous antidépresseur ; à l'inverse, on va l'aider quelque soit la cause de la dépression par des antidépresseurs

On va utiliser **au départ un seul médicament** (monothérapie) pour l'observance du traitement, diminution des effets indésirables, moins de problème d'interaction médicamenteuse ; de plus c'est efficace (70% des patient soulagé au bout de 6-8 semaines)

On privilégie par voie orale, ou injectable parfois (rapidité d'action, meilleur observance, mais par contre, si antidépresseur psychostimulant, on fait passer très vite le patient à une excitation et donc au passage l'acte)

Pour les voies injectables, il faut être sous surveillance 24/24 du patient

Le risque suicidaire est dans les 10 à 15 premiers jours du traitement ; puis diminue

Efficacité : 4-6-8 semaines

- Si le patient répond au traitement, reprend une activité professionnelle (70% des patient avec les antidépresseur en monothérapie) ; en général le patient veut plus être traité et il ne faut surtout pas arrêter brutalement le traitement, sinon rechute dans pratiquement tout les cas
Dans les 5 ans, on a une récurrence avec 75% des patients qui rechute
On va donc consolider le traitement encore 6 mois et on pourra tenter ensuite de diminuer les posologies pour sevrer le patient
- Si inefficacité du traitement au bout de 6-8 semaines, on change de classe d'antidépresseur (pas de bithérapie tout de suite) ; en changeant de traitement, on arrive à gagner 10% de patient répondeur en plus (on passe à 80% de patient qui répondent au traitement)

Il reste donc 20 % : dépression résistantes

B) Dépressions résistante

Certain patient ont **2 antidépresseurs différents**

Si on pense que c'est une dépression qui est bipolaire, on change de stratégie, on garde l'antidépresseur et on ajoute un autre type de traitement : un **normothymique** qui stabilise l'humeur (Lithium ou le Valproate de Sodium ou certain neuroleptique atypique)

On peut aussi utiliser la **photothérapie** pour les dépressions saisonnières

C) Plusieurs classifications pour les anti-dépresseurs

Pour une même classe il y aura des sédatif ou des psychotonique

- **Sédatif** : effet sédatif et hypnotique
On évite de les donner le matin mais après 17h
On ralentit les patient qui sont hyperactif, très anxieux (+ BZD), idée suicidaire ou encore pour leur propriété hypnotique (qui sont des effets indésirables) dans les gros problèmes de sommeil
Parfois trop sédatif, donc les associations avec l'alcool et autres sédatif seront majoré

- **Psychotonique** : stimule l'humeur
Utilisé le matin et la dernière prise avant 17h (sinon risque d'aggravation des troubles du sommeil)
Pour les déprimé avec apathie, fatigue
Augmentation de la nervosité, on lève l'inhibition suicidaire (faire attention les 15 premiers jours de traitement), et pour les patient bipolaire peut entrainer un virage maniaque avec hyperexcitation et éventuellement des hyperactivités

III) Les différentes classes d'anti-dépresseurs

A) Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

1) **Mode d'action**

Ils vont empêcher au niveau synaptique la recapture des monoamines déficitaires en **inhibant les transporteurs de recapture de ces monoamines** : inhibiteur des SERT de la sérotonine, inhibiteur de NET de la noradrénaline ou inhibiteur de la DAT de la dopamine)

Ils restent plus longtemps dans la fente synaptique, et donc up-régulation des récepteurs a ces monoamines

Ils font parti des antidépresseurs les plus efficaces mais pas utilisé en première intention : car ils ont beaucoup d'effets indésirables (2^{ème} intention ou très gros problème dépressif)

2) **Profils thérapeutique**

Sédatif et anxiolytique :

- **Amitriptyline** : Aloryl®
- **Maprotiline** : Ludiomil®
- **Amoxapine** : Défanyl®

Prise **le soir après 17h** et utile pour les dépressions anxieuses, agitée, réactionnel et avec un risque suicidaire élevé (moins de passage l'acte)

Intermédiaire ou psychotonique

- **Clomipramide** : Anafranil®
- **Imipramine** : Tofranil®

Utilisé **avant 17h** ; très efficace, surtout dans les dépressions avec fort ralentissement

Le problème est l'effet psychotonique important, surtout en début de traitement, et doc risque de passage l'acte ; risque de faire passer dans un phase maniaque pour les patients bipolaires

Le traitement est a installer et a **arrêter progressivement**, sinon trop d'effets indésirable a l'installation ; on maintient au moins 6 mois le traitement ; si on pense qu'il peut être sevrer, on **diminue la posologie tous les 10 jours de 25mg en générale**

Si un risque suicidaire élevé, les formes gouttes ont une biodisponibilité importante et donc risque plus facile pour la patient de prendre des grande quantités ; risque de passage a l'acte encore plus important

Traitement injectable plus puissant mais uniquement l'hôpital avec surveillance

3) Effets indésirables

Effets anticholinergique

On se méfie surtout chez le sujet âgé qui entraîne encore plus d'EI

On les observe :

- Au niveau périphérique
 - o **Sècheresse buccale** (compensé par un stimulante de la salivation : Sulfarlem®) ; pas grave mais mal supporté par les patient et facilite les infection de types candidose buccale, surtout chez le sujet âgé
 - o **Constipation** aggravé par l'effet anticholinergique ; il faut la prévenir par des laxatif osmotique sans toxicité pour la muqueuse digestive (appel d'eau dans le tube digestif a base de PEG par exemple) qui facilite l'exonération
Contipation très important chez le sujet âgé : si le patient est contipé pendant plus de 5j, gravissime pour la patient
 - o **Rétention urinaire** ; surtout chez les personne avec une HBP ; il faudra donc sonder le patient
CI si HBP
 - o **Mydriase** qui entraîne des troubles visuel, de l'accommodation, sensation d'éblouissement
CI : glaucome angle fermé
 - o **Tachycardie** : risque d'entraîner des troubles du rythme cardiaque (surtout chez la personne âgé qui a souvent des arythmie)
Nécessite un ECG de contrôle par le cardiologue qui dira si le patient peu ou pas utiliser ce type de produit
CI : IDM récent ou insuffisance cardiaque
 - o **Faiblesse musculaire** : souvent présente chez les patient >75ans
Produit qui facilite les chutes chez les personnes âgées : conséquence grave comme la fracture du col du fémur
- Au niveau centrale
 - o **Confusion mentale** par aggravation des troubles mnésique
 - o **Tremblement fin des extrémités** ; existant déjà chez la personne âgée et donc risque d'aggravation
 - o **Diminution du seuil épileptogène**
CI chez les personnes épileptique car on favorise l'apparition de crise convulsive

Blocage alpha 1 adrénérique périphérique : Vasodilatation

- **Hypotension orthostatique** lors du changement de position du patient (couché a debout par exemple, ou simplement si il se lève d'une chaise)
L'hypotension sera donc exacerbée et risque de chute brutale de la tension et donc risque de chute chez la personne âgée
Ajout d'un sympatomimétique (Heptaminol : Heptamyl®) qui limite cette hypotension orthostatique
- **Tachycardie réactionnel** par compensation de cette hypotension

Effets anti H1 central (Amitriptyline surtout)

- **Sédation** (prise le soir), effet augmenté par les BZD ; très utilisée si on a des idées suicidaires
- **Prise de poids** par augmentation de la prise de nourriture et stimulation de l'appétit ; c'est parfois une raison d'abandon du traitement par le patient

Levée de l'inhibition suicidaire (Psychotonique : Imipramine, Clomipramine)

- Associé un antipsychotique en début de traitement (les 10 premiers jours)
- Si traitement injectable : hospitalisation

Avitaminose B

- Dégradation plus rapide avec des troubles moteurs et syndrome neurologique (se méfier des patients alcooliques)

En cas d'autolyse

- On a une **cardiotoxicité** par l'effet atropinique exacerbé qui entraîne une accélération très importante du rythme cardiaque avec des arythmies graves et un effet quinidine like
On aura des troubles de type Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV)
- On a un **effet convulsif** par baisse du seuil épileptogène et risque de coma fréquent (surtout Macrothymine)

4) Pharmacocinétique et interaction médicamenteuse

On peut les utiliser par voie orale car bonne biodisponibilité

Très **fort métabolisme hépatique** avec beaucoup de métabolites qui peuvent être actifs ou inactifs ; il s'élimine par voie rénale

Produit à **demi-vie longue** donc en général une seule prise par jour ; donc pour les éliminer complètement, il faut au moins 5 à 7 demi-vies ; donc les effets toxiques cardiaques et neurologiques persistent longtemps

Réduction de 50% des doses chez l'insuffisant hépatique ou la personne âgée

Interactions médicamenteuses et contre-indications :

- **Avec les IMAO** qui vont en empêchant les monoamines oxydase de dégrader, avoir un effet antidépresseur (surtout Iproniazide : Marsilid®)
Le risque est d'augmenter l'activité sérotoninergique avec un syndrome sérotoninergique par empêchement de dégradation de la sérotonine : il peut être grave et peut donner la mort du patient
Il faut au moins 15 jours entre ces deux traitements : nécessaire pour l'élimination de l'effet IMAO ; ou 7j pour l'élimination des Imipramides si on veut donner un IMAO
Cela va entraîner :
 - **Effets digestifs** : nausée, vomissement, diarrhée (excès de sérotonine)

- **Effet sur SN** : entraîne une vasoconstriction, donc une élévation de la tension artérielle, mais paradoxalement, des patients font des hypotensions ; tachycardie, élévation de la température centrale sans infection, augmentation de la sudation
- **Problème moteur** : myoclonie, tremblement important et une hyper-réflexie
- **Problème psychique** : agitation, confusion, problème de vigilance, voire le coma et décès

B) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSNA)

1) Médicaments

Beaucoup utilisé car ce sont les produits qui ont un meilleur rapport bénéfice/risque ; un peu moins efficace (60-70% des patients) mais beaucoup moins d'effets indésirables

Pas d'action sur la recapture de la dopamine

On a 3 molécules

- **Venlafaxine : Effexor®**
- **Milnacipran : Ixel®**
- **Duloxétine : Cymbalta®** : effet puissant et plus équilibré au niveau de la recapture de la sérotonine et de la NA (agissent de la même façon)

Ils empêchent la capture des deux monoamines en inhibant les SERT et NET (sérotonine et noradréline)

Augmentation de sérotonine et noradréline puis down régulation des récepteurs

2) Avantages et inconvénients

Mieux toléré, avec moins d'effets indésirables graves ; utilisé plus facilement en première intention chez la personne âgée

Avantages : **effet anticholinergique plus faible**

- Sècheresse buccale et constipation possible (manger des fibres, légumes...)
- CI si adénome de la prostate

Inconvénients

- **Effet noradrénergique périphérique** qui pourrait entraîner une stimulation sympathique avec augmentation de la tension artérielle
- **Effet sérotoninergique** : problème de tolérance digestive (facilite les nausées et vomissements) chez 20% des patients
Entraîne une prise de nourriture moins importante (risque anorexique)
- **Effet anti H1 centrale** : effet sédatif donc à prendre le soir (intéressant si hyperactivité) : surtout Effexor®
- Risque de **levée d'inhibition suicidaire** avec le Cymbalta®, donc prise le matin (psychotonique)
On a aussi un risque de toxicité hépatique avec cytolyse hépatique (dosage des transaminases à surveiller ; si augmente de plus de 3 fois la normale, on arrête le traitement, car peut conduire à la destruction complète du foie)

3) Pharmacocinétique et interaction

Temps de demi vie augmenté si insuffisance rénale ou hépatique

Contre indication avec les IMAO car risque de syndrome sérotoninergique ; augmente la sérotonine centrale et périphérique ; donc 15j d'arrêt des IMAO et 7j pour éliminer les IRSNA avant de prendre des IMAO

Interaction de la **Duloxétine : Cymbalta®** avec les **inhibiteur du CYP1A2** qui diminue le métabolisme (comme le Fluvoxamine : Floxyfral® qui est un ISRS ou encore un antibiotique comme la Ciprofloxacine : Ciflox®)

On aura une augmentation de la Duloxétine **multiplié par 6**

C) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

1) Médicaments

C'est la classe **la plus utilisé** (60-70% d'efficacité) et encore moins d'effets indésirables que les deux classes précédentes

Utilisé en 1^{ère} intention

Ils ont plutôt un profil **psychotonique** :

- Psychotonique +++ : **Fluoxétine : Prozac®** ; prise le matin, attention en début de traitement car risque suicidaire augmenté ; si bipolaire, on aura un risque d'accès maniaque
- Psychotonique intermédiaire ++ :
 - o **Citalopram : Séropram®**
 - o **Escitalopram : Séroplex®**
 - o **Sertaline : Zoloft®**
 - o **Fluvoxamine : Floxyfral®**
- Le moins psychotonique : **Paroxétine**

2) Mécanismes d'action

Inhibiteur de la SET : inhibition de la recapture de la sérotonine, donc persistance de la sérotonine dans la fente synaptique

Au bout de 5-6 semaines on aura la down régulation surtout au niveau des récepteurs 5HT2 et au bout de 6-8 semaines on aura l'efficacité thérapeutique observé chez 60-70% des patients

3) Effets indésirables

Médicament mieux toléré que les ipraminique : **première intention chez la personne âgée**

Avantage

- **Non anticholinergique** : principale avantage
- Blocage alpha 1 adrénergique : **pas de chute de la tension artérielle**
- **Moins de toxicité cardiaque** sauf en cas de surdosage

- **Pas d'effet anti H1 centraux** : moins sédatif et moins de prise de poids

Inconvénients :

- Augmentation de la sérotonine **stimule la zone sensible (CTZ) du centre du vomissement** et peut entraîner des nausée voire des vomissement ; donc problème d'anorexie possible chez certain patient, et donc perte de poids
Produit parfois détourné (Prozac®) pour perdre du poids
Mais peut être utilisé dans les syndrome d'anorexie et boulimie lié a la dépression
- **Hyponatrémie**, surtout chez la personne pagée ; vérifier la bonne hydratation

4) Pharmacocinétique et interaction médicamenteuse des ISRS

Temps de demi vie variable selon les produits : 1 a plusieurs prises par jour

Métabolise auto inductible surtout dans les prise répété du traitement (chute de la demie vie donc augmentation de vitesse d'élimination)

Réduction des posologies si insuffisance rénale et hépatoiq

Contre indication avec les IMAO : risque encore plus élevé de syndrome sérotoninergique (intervalle d'arrêt a respecter)

D) L'agoniste de la mélatonine

E) Les IMAO

- 1) **Les IMAO non sélectif (blocage A et B), non spécifique (blocage centrale et périphérique) et irréversibles (15j)**
- 2) **IMAO sélectifs de type A et réversible**

F) Les antidépresseurs atypiques

IV) Conclusion