

CAPP-INFO

**Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et
Pharmaceutique)**

N° 14, Octobre 2000
Bip : 8 65 60

LES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS

Quels sont les risques ?

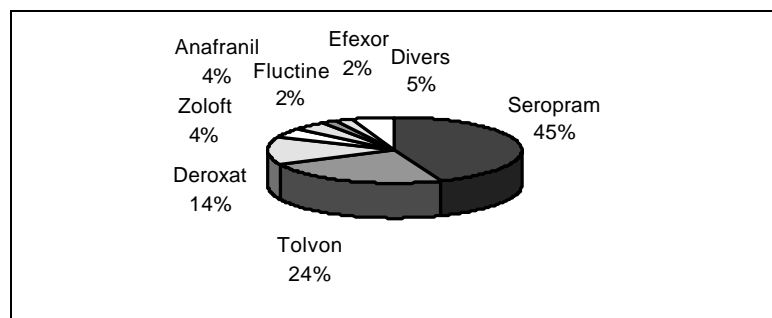
I. INTRODUCTION

Le traitement pharmacologique de la dépression a connu un important développement durant les quatre dernières décennies. Durant cette période, de nombreuses substances nouvelles ont été découvertes, ce qui a permis une diversification des options thérapeutiques, ainsi qu'un élargissement des indications (trouble obsessionnel-compulsif, attaque de panique, boulimie, douleur).

Les efforts des producteurs ont également été guidés par le problème des effets indésirables et l'évolution a permis de mettre à disposition des produits toujours mieux tolérés, en passant de l'iproniazide et la chlorpromazine (hépatotoxicité) aux tricycliques (toxicité cardiaque), puis plus récemment aux nouveaux antidépresseurs inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine (ISRS ou SSRI en anglais). Bien que dépourvue de certains effets indésirables des autres antidépresseurs, cette nouvelle classe thérapeutique n'est cependant pas sans risques, phénomène amplifié par leur forte utilisation. Cet article a pour principal objectif de rappeler les principaux problèmes pouvant potentiellement survenir chez la personne âgée.

II. PREVALENCE D'UTILISATION

Une enquête transversale réalisée à l'Hôpital de gériatrie le 18 mai 2000 a montré que **32% des patients** hospitalisés ce jour-là recevaient un traitement antidépresseur.



Les **ISRS** représentaient le **68%** des traitements en cours, le reste étant surtout représenté par la miansérine (Tolvon).

Le **75%** des traitements étaient conduits avec des médicaments de la **liste des médicaments HUG**. Le traitement **hors liste** le plus fréquent était la **paroxétine** (Deroxat, 14%).

III. INTERETS

L'attrait des ISRS réside dans une efficacité antidépressive comparable à celle des tricycliques ^[1], pour un profil d'effets indésirables plus favorable. La forte sélectivité des ISRS pour le système sérotoninergique permet effectivement de réduire la fréquence de plusieurs effets indésirables particulièrement redoutés chez la personne âgée comme les effets anticholinergiques, la sédation, l'hypotension orthostatique ou la cardiotoxicité ^[2]. L'effet indésirable le plus fréquent avec les ISRS est l'apparition rapide de nausées chez 25% des patients, parfois accompagnées de vomissements ^[2]. Malgré sa fréquence élevée, la faible gravité de cet effet indésirable parle effectivement pour une sécurité accrue.

IV. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, les ISRS sont susceptibles de favoriser la survenue d'interactions médicamenteuses, par un effet d'inhibition du métabolisme au niveau des isoenzymes du cytochrome P450 ^[3]. Une différenciation du risque associé à chaque molécule a pu être mise en évidence et les données actuelles suggèrent un fort potentiel d'inhibition du CYP2D6 (qui métabolise par exemple les

antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, les bêta-bloquants) par la paroxétine (Deroxat) et la fluoxétine (Fluctine), du CYP1A2 (ex. théophylline, propranolol, clomipramine) par la fluvoxamine (Floxyfral) et une inhibition plus modérée du CYP3A4 (ex. benzodiazépines, ciclosporine, anticalciques, méthadone) par la fluoxétine et la fluvoxamine^[4]. Les **ISRS les plus sûrs** en terme d'interactions médicamenteuses semblent être le **citalopram** (Seropram) et la **sertraline** (Zoloft).

V. SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

L'augmentation de l'activité sérotoninergique peut être à l'origine du déclenchement d'un syndrome pouvant mettre la vie du patient en danger (plus de 20 cas de décès décrits)^[5]. Celui-ci se caractérise principalement par un changement de comportement (agitation, confusion, incoordination, coma), un trémor, une rigidité, une hyperréflexie, des diarrhées, des convulsions et une forte hyperthermie^[6]. La survenue de ce syndrome est fréquemment décrite lors de l'association de **plusieurs médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques** (ISRS, tricycliques, IMAO, lithium, buspirone, péthidine, tramadol, dextrométhorphan), mais des cas ont été également signalés sous **monothérapie**^[7]. D'autre part, l'association à des médicaments **inhibiteurs métaboliques**, par l'accroissement des concentrations plasmatiques qu'ils induisent, augmente le risque de survenue^[8]. Lors du passage d'un médicament à l'autre, il est nécessaire d'attendre l'élimination complète du premier médicament avant de débiter le second. Ce délai peut prendre jusqu'à 5 semaines pour la fluoxétine, compte tenu de la très longue demi-vie de son métabolite actif.

VI. SIADH ET HYPONATREMIE

Tout comme les antidépresseurs tricycliques, tous les ISRS peuvent conduire, généralement dans les deux semaines qui suivent l'introduction du traitement, à une hyponatrémie, suite à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)^[9]. Si l'apparition de cet effet indésirable semble occasionnelle (1 cas sur 200 par année de traitement selon une étude rétrospective^[10]), une analyse de 50 cas publiés a montré que l'âge médian des patients était de 78 ans, ce qui suggère une apparition **favorisée chez les patients âgés**^[11]. L'évolution de l'hyponatrémie induite par les ISRS est généralement favorable à l'arrêt du traitement, ne nécessitant parfois aucune mesure thérapeutique ou plus fréquemment des mesures simples de type restriction hydrique^[12].

VII. QUE RETENIR

- La prévalence d'utilisation des antidépresseurs en milieu gériatrique est élevée. Les traitements antidépresseurs font intervenir quasiment exclusivement les ISRS et la miansérine. L'usage des antidépresseurs tricycliques est surtout confiné au traitement des douleurs neurogènes.
- Bien que mieux tolérés par les patients âgés que les antidépresseurs tricycliques, les ISRS ne sont **pas sans risques**. Les 3 principaux sont la survenue :
 - **d'interactions médicamenteuses ;**
 - **d'un syndrome sérotoninergique ;**
 - **d'une hyponatrémie.**
- Pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses, qui sont elles-mêmes un facteur de risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, le choix de la molécule doit s'orienter en priorité vers le **citalopram** (Seropram), qui fait de plus partie de la liste des médicaments HUG.
- La survenue d'un syndrome sérotoninergique doit être prévenue :
 - en évitant les situations de surdosage des ISRS (adaptation des posologies, inhibiteurs enzymatiques) ;
 - en évitant l'association de plusieurs médicaments sérotoninergiques (! tramadol).
- L'impact des ISRS sur la balance sodique doit être suivi par une mesure de la natrémie, particulièrement en début de traitement (dosage après 2-3 semaines).

VIII. REFERENCES

1. Geddes JR, Cochrane Library, 1999. 2. Cooper GL, Br J Clin Psychiatr 1988;153(suppl 3):77-86. 3. Prescrire 2000;20:439-47. 4. Bonnabry P, Méd Hyg 1997;55:834-42. 5. Sporer KA, Drug Saf 1995;13:94-104. 6. Sternbach H, Am J Psychiatr 1991;148:705-13. 7. Lejoyeux M, Acta Psychiatr Scand 1993;88:369-71. 8. Lee DO, Pharmacotherapy 1999;19:894-6. 9. Liu BA, Can Med Assoc J 1996;155:519-27. 10. Wilkinson TJ, Br J Clin Pharmacol 1999;47:211-7. 11. Fonzo-Christe C, écrit de thèse, Université de Genève, 1999. 12. Christe C, J Am Geriatr Soc 1999;47:630-1.