

Les Antidépresseurs

Dr. S. HAOUAT
Pharmacien Spécialiste
en Toxicologie

Plan :

- I. Introduction
- II. Les Antidépresseurs
- III. Les Antidépresseurs tricycliques
- IV. Les Antidépresseurs atypiques
- V. Les ISRS
- VI. Les AD à action duale
- VII. Les IMAO
- VIII. Toxicologie Analytique
- IX. Conclusion



I. Introduction :

Dépression : état de souffrance psychique, une dysrégulation de l'humeur, s'exprime par : une tristesse de l'humeur, douleur morale, anxiété, insomnie, perte de l'appétit, idées suicidaires.

Physiopathologie de la dépression : on estime aujourd'hui que la dépression résulte d'altérations complexes des différents systèmes de neurotransmission, avec diminution des taux synaptiques de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine (hypofonctionnement du système monoaminergique).

Traitement de la dépression :

- **Psychothérapie**
- **Chimiothérapie :** antidépresseurs ou thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur)
- **Sismothérapie :** électrochocs sous narcose.

II. Les Antidépresseurs :

1. Définition : Les antidépresseurs sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques (thymoanaleptiques) selon la classification de Delay et Deniker (1953), ils sont capables d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale.

L'intérêt des antidépresseurs est de corriger une symptomatologie handicapante pour le sujet et la société.

2. Classification :

- Antidépresseurs tricycliques (ADT) ou imipraminiques (dérivés de l'imipramine) : groupe homogène
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Antidépresseurs (2ème génération) : non imipraminiques, non IMAO : Les AD atypiques, ISRS : groupe hétérogène

3. Mécanisme d'action des antidépresseurs :

Antidépresseurs \Rightarrow + [intrasynaptique] monoamines

a. Inhibition recapture présynaptique :

Effet mixte / plusieurs amines : ADT

Effet pur / 5HT : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine = ISRS,

ex : Fluoxétine - Prozac® ...

b. Inhibition dégradation par MAO : Inhibiteurs de la MAO = IMAO

III. Les Antidépresseurs tricycliques :

1. Introduction

1959 : découverte de l'imipramine / Robert KUHN, activité **thymoanaleptique**

⇒ inaugure la classe des antidépresseurs

structure **tricyclique** (1 central à 7 atomes - 2 hexagonaux) ⇒ appellation **ADT**

2. Étiologie des intoxications :

Modes : **adulte** : TS, 2 facteurs : dépression

+ levée inhibition (effet ADT)

⇒ + BDZ / début trt

enfant : accidentelles

3. Toxicocinétique :

a. Absorption :

Dose thérapeutique : absorption rapide / tractus gastro-intestinal, pic plasmatique : **2-8 h**

Surdosage : absorption retardée car **effet anticholinergique** ⇒ ralentissement péristaltisme

⇒ vidange gastrique retardée

⇒ lavage gastrique efficace plusieurs h (**12h**) après ingestion

b. Distribution :

Liaison / protéines plasmatiques : forte (**75-95 %**)

1er passage hépatique : forte proportion dose ingérée métabolisée

Volume de distribution : important (**10-30 l/kg**)

⇒ forte fixation tissulaire : foie, coeur, cerveau, rate, poumons, reins

⇒ **taux sanguin jamais élevé (1-2 mg/l)**

Demi-vie plasmatique : très variable (**moy = 20 h**)

c. Métabolisme : essentiellement hépatique

Quantitativement important : 1er passage hépatique

phase I : cytochromes P450

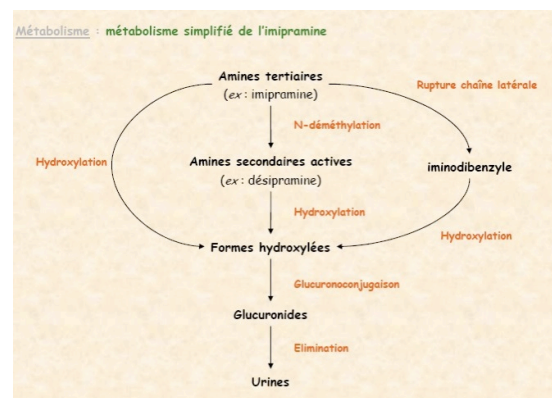
réactions : N-déméthylation, Hydroxylation,

Rupture oxydative chaîne latérale

nombreux métabolites, certains actifs,

ex : imipramine (Tofranil) ⇒ désipramine (Pertofran)

phase II : glucuronoconjugaison / métabolites hydroxylés



d. Élimination :

urinaire / glucuronides inactifs

lente (**10 j**) car : cycle entéro-hépatique, forte fixation tissulaire

⇒ inefficacité épuration (ER, EER)

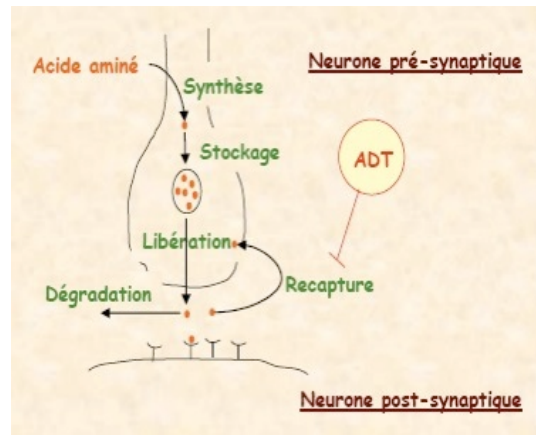
⇒ surveillance prolongée des intoxiqués

4. Mécanisme d'action :

Les antidépresseurs tricycliques inhibent la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau central.

Les amines tertiaires agiraient préférentiellement en inhibant la recapture synaptique de la sérotonine, tandis que les amines secondaires bloquent la recapture synaptique de la noradrénaline.

Les tricycliques ont aussi une action anticholinergique et adrénolytique α et une action antihistaminique H1.



5- Intoxication aiguë :

- C'est une **urgence** qui engage le pronostic vital ;
- Fréquente : 17% des admissions en réanimation (volontaire, accidentelle);
- Marge thérapeutique étroite :

DOSES	ADULTE	ENFANT
Thérapeutique	25-250 mg/j	1.5 kg/mg/j
Toxique	>500 mg	5 kg/mg
Létale	1-2 g	20 mg/kg

* **Phase de latence** (1-4h) ; ensuite apparition des premiers symptômes :

* **Signes neuropsychiques** : les premiers à apparaître :

- troubles nerveux : agitation, délire, tremblement des extrémités, difficulté d'élocution ;
- coma (60% des cas) : peu profond, courte durée (≤ 24 h) « piège clinique » ;
- syndrome pyramidal : hypertonie, hyperréflexie tendineuse, réflexe cutané-plantaire bilatérale en réflexion,...
- convulsion : crise unique le plus souvent (état de mal convulsif).

* **Signes anticholinergiques** : (atropine-like)

- tachycardie sinusale : signe le plus constant ;
- mydriase bilatérale peu réactive : apparition rapide ;
- sécheresse cutané-muqueuse : bouche +++ ;
- rétention urinaire ;
- constipation : persiste plusieurs jours après la phase aiguë, risque occlusif.

* **Troubles cardio-vasculaires** : les ADT sont des *cardiotoxiques directs*. Ces troubles déterminent la gravité des intoxications aiguës, orientent le pronostic et sont d'apparition brutales :

- Perturbation de l'E.C.G. : accentuation de la tachycardie sinusale ; trouble de la repolarisation (arythmies, arrêt cardiaque).
- Modifications hémodynamiques : hypotension, arrêt cardio-circulatoire.

Aggravation de l'état si association avec IMAO, médicaments cardiotropes.

6- Traitement :

* **Symptomatique** :

- Monitoring : surveillance clinique + E.C.G. ;

- Intubation et ventilation mécanique ;
- Convulsion : diazépam I.V. ;
- Correction de l'hypotension artérielle
- Correction des troubles du rythme.

*** Evacuateur :**

- Lavage gastrique (efficace jusqu'à la 12^{ème} heure) ;
- Administration de charbon activé.

Remarque :

- Le traitement épurateur est inutile
- Traitement spécifique en cours : (fragments Fab anti-ADT).

IV. Les Antidépresseurs atypiques (apparentés aux ADT) :

Nom de spécialité	D.C.I.	Présentation	Posologie	Demi-vie
Survector	amineptine	cp à 100 mg	100-200 mg/j	12 h
Stablon	tianeptine	cp à 12,5 mg	37,5 mg/j	2 h
Vivalan	viloxazine	cp à 100, 300 mg ampoules à 100 mg	300 mg/j	4 h
Athymil	miansérine	cp à 10 ou 30 mg	30 mg/j	17 h

2. Cinétique : Très variable et spécifique à chaque molécule :

	Résorption digestive	Demi-vie	Métabolisme	Élimination
Miansérine	rapide (Bd = 30%)	17h	70%	rénale et fécale
Tianeptine	rapide, complète	2h30	90%	rénale
Viloxazine	rapide, presque complète	5h30	80%	rénale
Mirtazapine	Rapide, Tmax = 2h	20 – 40h	> 80%	rénale

3. Mécanisme d'action :

*** Miansérine (Athymil) :** dibenzopyrazinoazépine dont le mécanisme aminergique diffère de celui des antidépresseurs tricycliques.

Elle agit par blocage des autorécepteurs α -adrénergiques; n'inhibe pas le recaptage de la noradrénaline, mais augmente son taux de renouvellement, ne modifie ni celui de la dopamine, ni celui de la sérotonine.

Peu d'effets anticholinergiques. Absence d'effets sur le rythme ou la conduction cardiaque.

Profil EEG identique à celui des antidépresseurs tricycliques.

*** Viloxazine (Vivalan) :** dépourvu de composante anticholinergique et antihistaminique ; son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé.

* **Amineptine (Survector)** : (retiré du marché en 01/99) Dibenzocycloheptène, mécanisme probablement identique aux antidépresseurs tricycliques. Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline, et surtout de la dopamine.

Peu anticholinergique.

Peu antihistaminique.

V. Les ISRS :

Nom de spécialité	D.C.I.	Présentation	Posologie (mg/j)	Demi-vie
Prozac	Fluoxétine	gélule à 20 mg	20 à 60	24 à 96 h
Zoloft	Sertraline	gélule à 50 mg	50 à 200	26 h
Seropram	Citalopram	comprimés à 20 mg	20 à 60	33 h
Deroxat	Paroxétine	comprimés à 20 mg	20 à 40	24 h
Floxyfral	Fluvoxamine	comprimés à 50 ou 100 mg	100 à 300	

2- Cinétique :

* **Absorption** : bonne absorption digestive après administration orale ; premier passage hépatique important.

* **Distribution** : large ; forte liaison aux protéines plasmatiques.

* **Métabolisme** : hépatique avec bioactivation : fluoxétine (norfluoxétine) et citalopram (norcitalopram).

* **Élimination** : rénale ; forme inchangée très faible ; demi-vie : 24h, sauf fluoxétine =2-3j.

3- Mécanisme d'action :

Les IRS, **bloquent le transporteur de la sérotonine**, augmentant ainsi la sérotonine présente dans la fente synaptique. Cette augmentation de la sérotonine dans la fente synaptique induit une activation des auto-récepteurs de la sérotonine - ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de la sérotonine - contraire, dans un premier temps, à l'effet voulu. Mais, la prise répétée de l'antidépresseur, pendant au moins 2 à 4 semaines, entraîne une **hyperactivation des auto-récepteurs** et donc, leur **désensibilisation progressive**. En s'adaptant, ils ne bloquent plus la synthèse de la sérotonine, qui s'accumule dans la fente synaptique (blocage du transporteur et de la recapture).

Ainsi, les antidépresseurs ne sont cliniquement efficaces qu'au bout de 2 à 4 semaines de traitement quotidien et ne doivent jamais être interrompus brutalement (effet rebond).

4- Toxicité :

Effets moindres / ATD

Syndrome sérotoninergique : agitation, tremblements, hyperthermie, myoclonies, troubles conscience, tachycardie ...

5- Traitement :

-Évacuation digestive ; -Traitement symptomatique .

VI. Les AD à action duale :

- Apparus en 1997, ils sont appelés antidépresseurs à action duale en raison de leur impact synaptique multiple.
- Ils présentent eux aussi une sécurité supérieure à celle des imipraminiques.

1. Cinétique :

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination
MILNACIPRAM (IXEL)	Pic : 30' - 2h BD : 85%	L P = 13%	Peu	Rénale + FI
VENLAFAXINE (EFFEXOR)	Forte FPH +++	L P = 30%	Fortement	Rénale + FM

2. Mécanisme d'action :

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Seraient dépourvus d'affinité pour les récepteurs muscariniques, les récepteurs alpha1-adrénergiques et les récepteurs histaminergiques H1 (distinction par rapport aux imipraminiques).

3. Toxicité :

Les surdosages ne semblent donc pas avoir de conséquence sur le pronostic vital des patients, même des plus âgés ; aucune cardiotoxicité n'a été observée.

La venlafaxine peut entraîner une élévation de la pression artérielle diastolique probablement en relation avec sa structure de type amphétaminique.

VII. Les IMAO :

La **MAO** (Mono Amine Oxydase) est une enzyme intracellulaire, fixée sur la mb des mitochondries, retrouvée au niveau du SN, du foie et de l'épithélium intestinal

On distingue : MAO **A** : substrat préférentiel : **NA, 5HT**

B : substrat préférentiel : **Dopamine**

Les IMAO suivent l'apparition des ADT ⇒ AD de 1^{ère} G

1. Classification :

IMAO non sélectifs : bloquent aussi les MAO B, indispensable au métabolisme de la tyramine et des sympathomimétiques exogènes ⇒ risque d'HTA

IMAO A : sélectifs + liaison avec l'enzyme réversible

Toloxatone (Humoryl), Moclobémide (Moclamine)

IMAO B : Aucun de ces IMAO-B n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de l'épisode dépressif majeur.

2. Cinétique :

	T max	T 1/2	Métabolisme	Elimination
Toloxatone (Humoryl),	0.5-1 h	1-1h30	80%	Rénale
Moclobémide (Moclamine)	1 h	1-2 h	> 80%	Rénale

3. Mécanisme d'action :

IMAO non sélectifs : Possèdent des groupements réactifs qui vont se fixer de façon covalent sur l'enzyme, il en résulte une inhibition non compétitive, irréversible et de longue durée ⇒ arrêt de 15 j avant un nouvel trt AD

Ils ne sont pas spécifiques ⇒ Interaction médicamenteuse

Ces IMAO produisent une augmentation rapide et prolongée de la 5HT (+++), de la NA (++) et de la Dopamine (+) dans le cerveau et autres tissus

IMAO A : spécifiques ⇒ risque d'interaction réduit

4. Intoxication aiguë :

IMAO pur : bénigne si décubitus strict / risque hypotension orthostatique

Intoxications mixtes IMAO + ADT : dramatique (convulsions, hyperthermie, hypertension paroxystique, troubles conduction ⇒ mort)

5. Traitement : évacuation digestive

assistance respiratoire

hyperthermie / refroidissement

VIII. Toxicologie Analytique :

Recherche à partir des milieux biologiques (urines, lavage, sang et bile)

- **Dépistage** : Réaction colorées (phosphocérique ou H₂SO₄)
Réaction immunologique (Stick test)
- **Isolement** : extraction /solvant organique
- **Identification** : (CCM/HPLC/HPTLC)
- **Dosage** : (HPLC, EMIT, TDX)

IX. Conclusion :

La toxicité aiguë des nouveaux antidépresseurs ISRS, IRSNA, IMAO sélectifs est modérée voire nulle dans la majorité des cas.

A surveiller Citalopram : risque convulsif et cardiaque.

Venlafaxine : risque neurologique et cardiaque.

A redouter L'association de l'un d'entre eux avec un ADT ou IMAO: risque de syndrome sérotoninergique.