

# *Pharmacologie du système nerveux*

## *Chapitre 3*

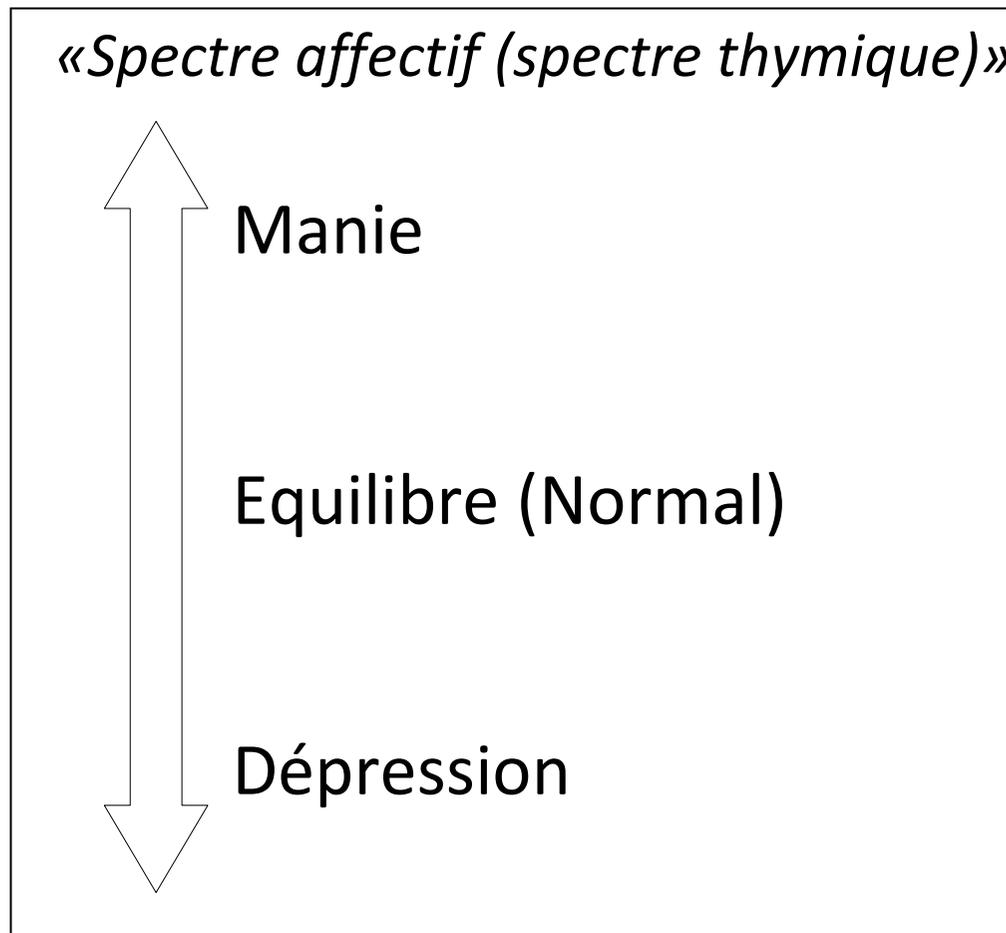
# Les antidépresseurs

*rat forced  
swimming test*



# La dépression

Dépression : trouble affectif, trouble de l'humeur



## Variantes :

- État mixte, à la fois des symptômes positifs et négatifs
- Troubles bipolaires, avec alternances d'épisodes dépressifs et maniaques (troubles maniaco-dépressifs)
- Dysthymie : forme atténuée, mais chronique de la dépression.

# La dépression

Dépression : trouble affectif, trouble de l'humeur

## **Symptômes émotionnels :**

- misères, apathie, pessimisme
- sous estime de soi, sentiment de culpabilité, d'inutilité, de laideur
- indécis, perte de la motivation

## **Symptômes biologiques :**

- lenteur de pensée et d'action
- perte de la libido
- trouble du sommeil et perte de l'appétit

# Diagnostic de la dépression

Le syndrome dépressif (ou maniaque) est diagnostiqué suite à la mise en évidence de symptômes caractéristiques après évaluation de diverses activités

- Activité **émotionnelle** (humeur, affectivité,...)
- Fonctions **végétatives** (sommeil, poids, appétit,...)
- Fonctions **cognitives** (mémoire, attention, tolérance)
- Impulsivité (suicide, homicide)
- Comportement (motivation, plaisir, intérêt, fatigabilité)
- Physique (douleurs épigastriques, tension musculaire, céphalée)

*DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual (des troubles mentaux)*

*CIM-10 : 10<sup>ème</sup> Classification Internationale des Maladies*

# **Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (*DSMIV*)**

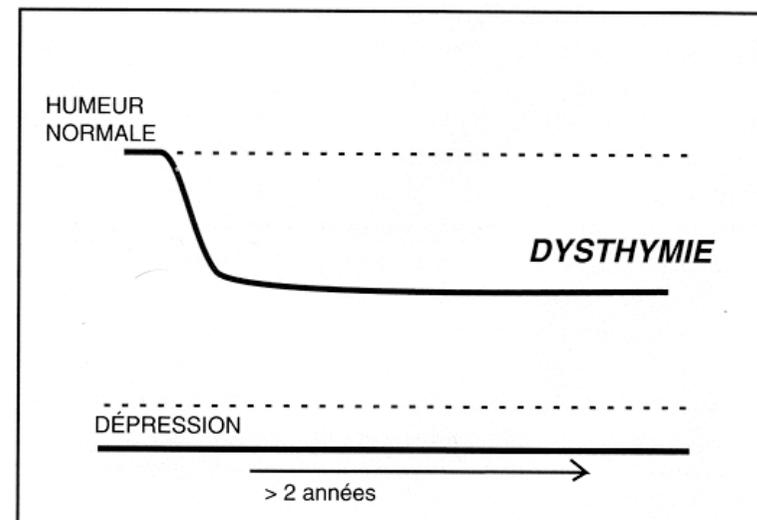
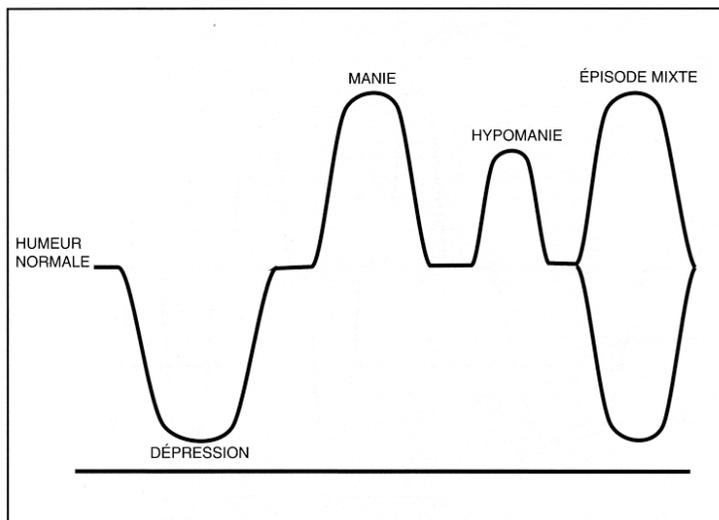
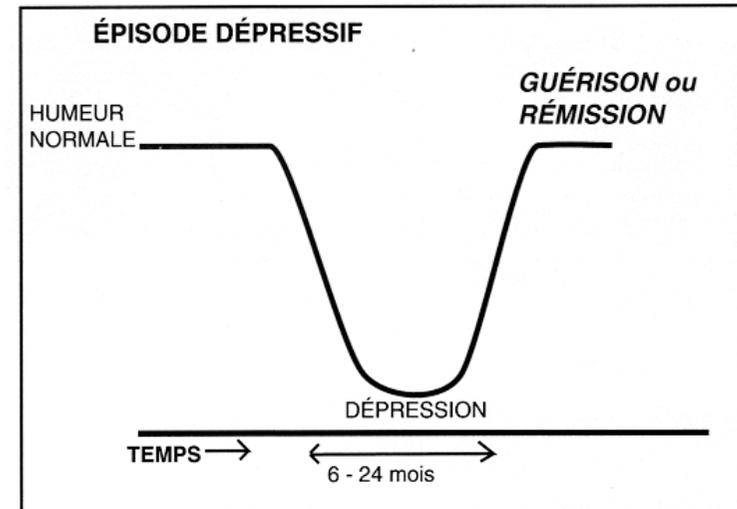
- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB: ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, des idées délirantes ou des hallucinations non congruentes à l'humeur.
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple pleure). NB éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
  3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel en un mois excédent 5 p. 100), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constate par les autres, non limite à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  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 faire grief 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 le sujet ou observée par les autres).
  9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes indiquent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple hyperthyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher. Ils persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

## Critères diagnostiques d'un épisode maniaque (DSMIV)

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins 1 semaine (ou tout autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins trois des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante:
  - 1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
  - 2. Réduction du besoin de sommeil (par exemple le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  - 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
  - 4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
  - 5. Distractibilité (par exemple l'attention est trop facilement attirée par des stimulus extérieurs sans importance ou insignifiants).
  - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
  - 7. Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
- D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien s'il existe des caractéristiques psychotiques.
- E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (par exemple hyperthyroïdie).  
NB : des épisodes d'allure maniaque clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (par exemple médicament, électroconvulsivothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de trouble bipolaire I.

# Dépression : épidémiologie et évolution

- ✓ Incidence de la dépression : ~ 5 %
- ✓ Incidence de troubles bipolaires : ~ 1 %
- ✓ Pic de survenue entre 20 et 40 ans
- ✓ Femme > Homme
- ✓ Existe aussi chez l'enfant et l'adolescent
- ✓ Episode dépressif dure de 6 à 24 mois
- ✓ Récidive dans ~ 50 % des cas



# Dépression : Bases biologiques

*Sur bases d'observations expérimentales :*

- la déplétion de divers transmetteurs (monoamines) induit la dépression
- les substances qui augmentent la disponibilité de ces transmetteurs soignent la dépression

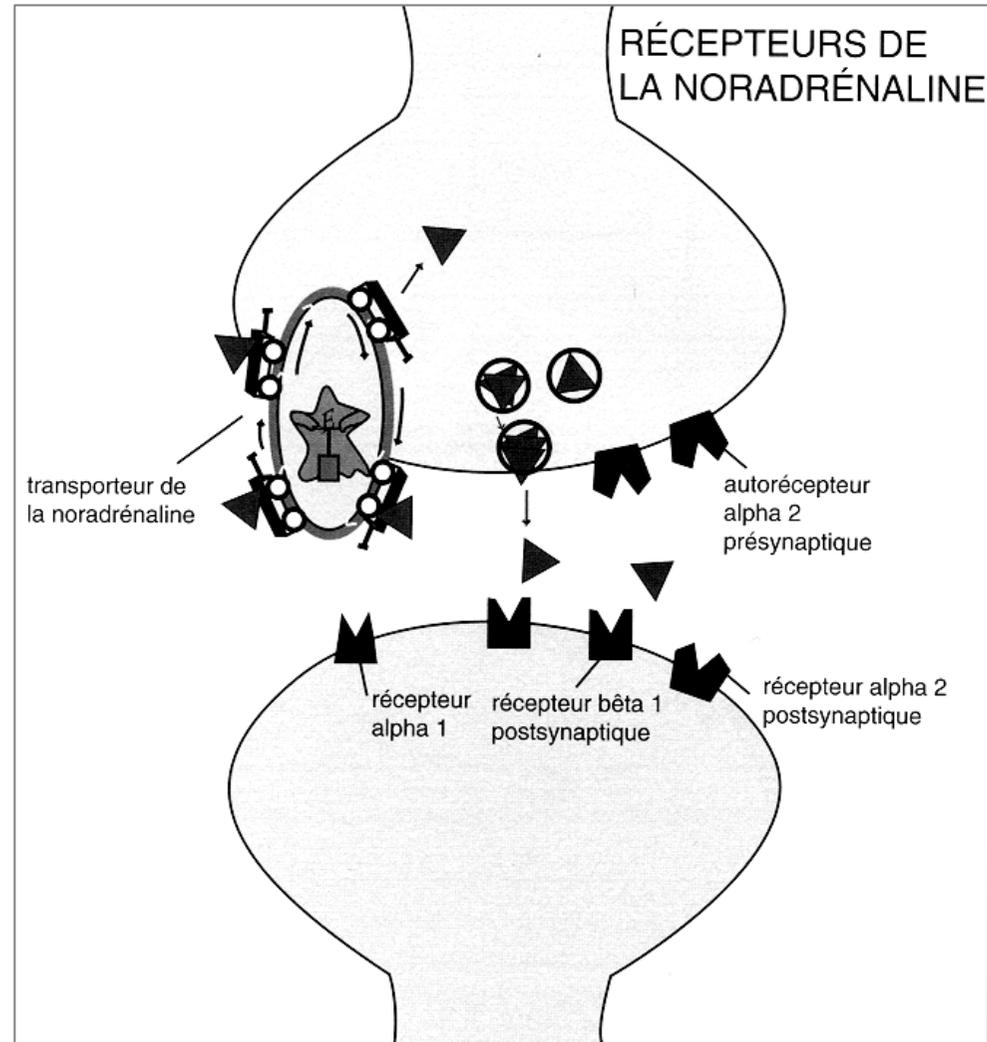
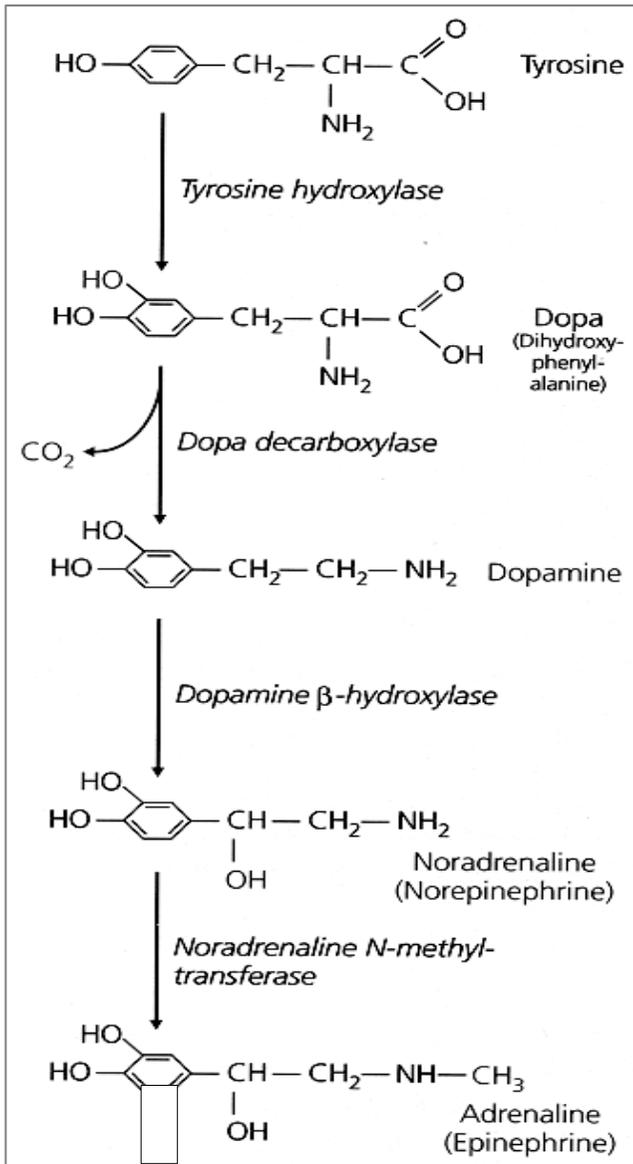
Hypothèse *monoaminergique* :

= déficit des transmissions { Noradrénergique (NA)  
Sérotoninergique (5HT)

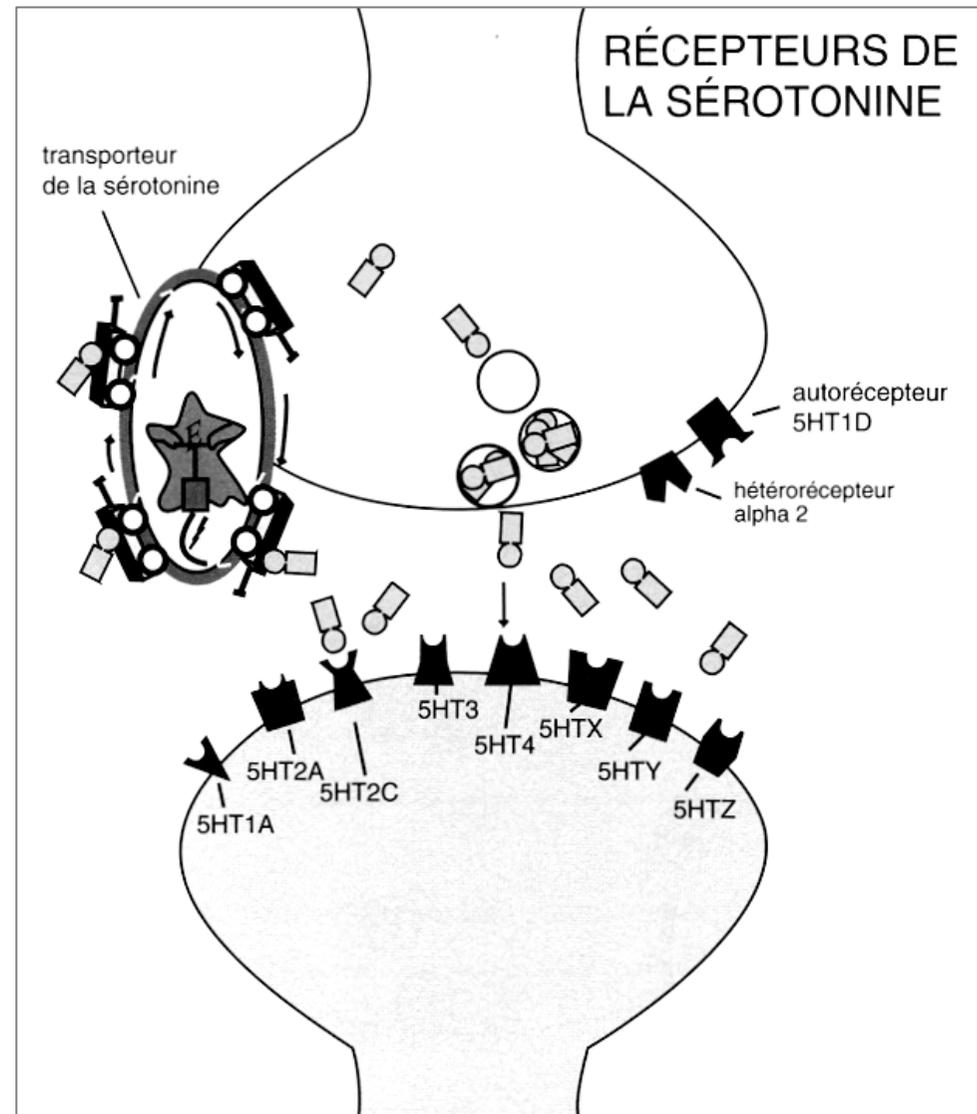
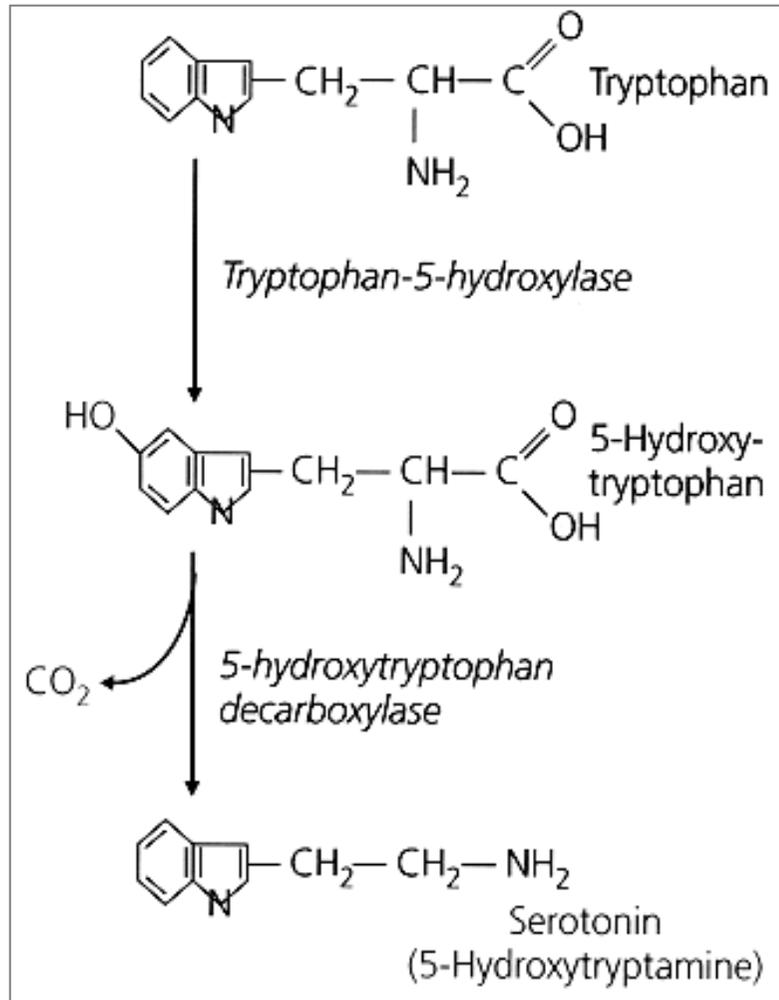
*Rappel des éléments biochimiques des transmissions NA et 5HT :*

- Synthèse à partir de tyrosine (NA) et de tryptophane (5HT)
- Libération (vésicules synaptiques fusionnent avec la membrane cellulaire)
- Fixation sur des récepteurs postsynaptiques, présynaptiques (autorécepteurs)
- Recapture présynaptique par les transporteurs spécifiques
- Dégradation par les monoamines oxydases (MAO) [dans la mitochondrie, NA et 5HT]  
et par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) [intracellulaire, NA]

# Synapse Noradrénergique



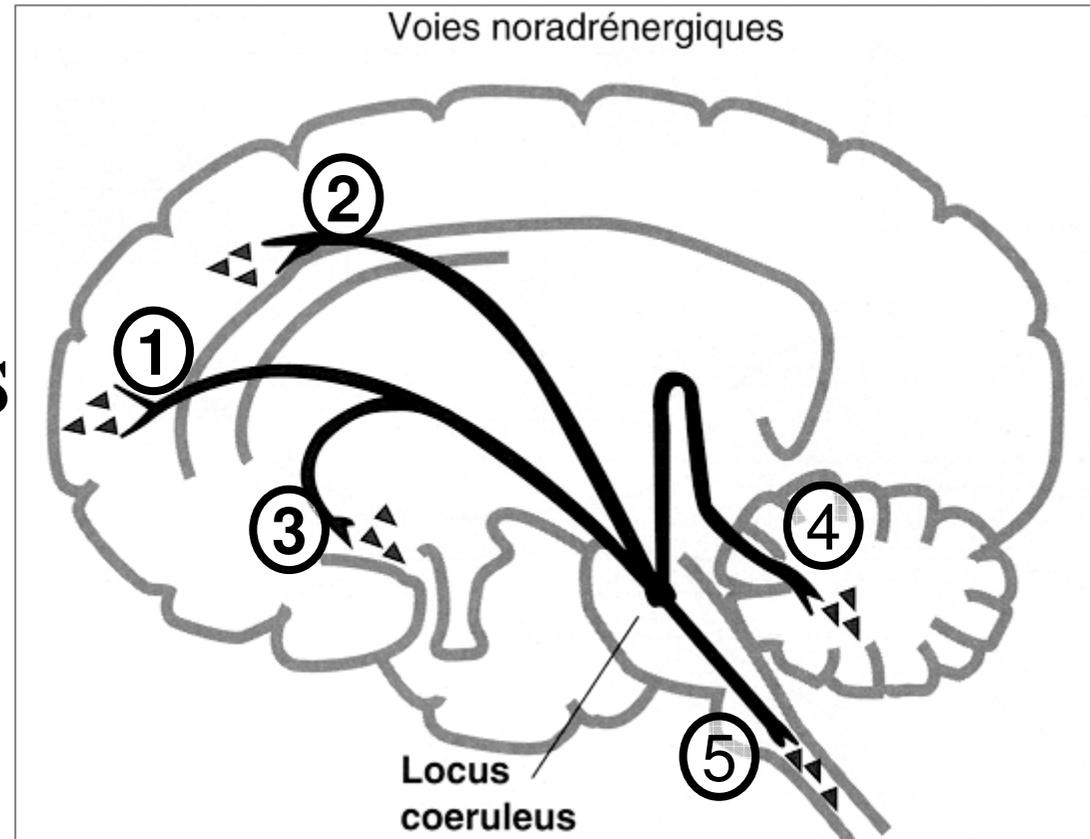
# Synapse Sérotoninergique



# Voies Noradrénergiques

*PHYSIO FARM12*

Corps cellulaires  
dans le  
**LOCUS COERULEUS**  
(tronc cérébral)



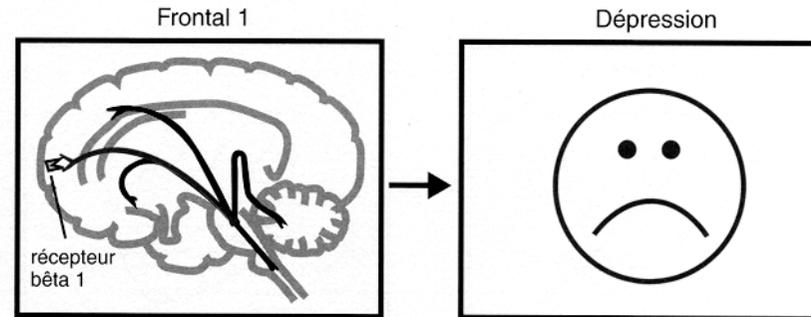
## Principales projections

- |                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| 1. Cortex frontal    | 4. Cervelet       |
| 2. Cortex préfrontal | 5. Tronc cérébral |
| 3. Cortex limbique   |                   |

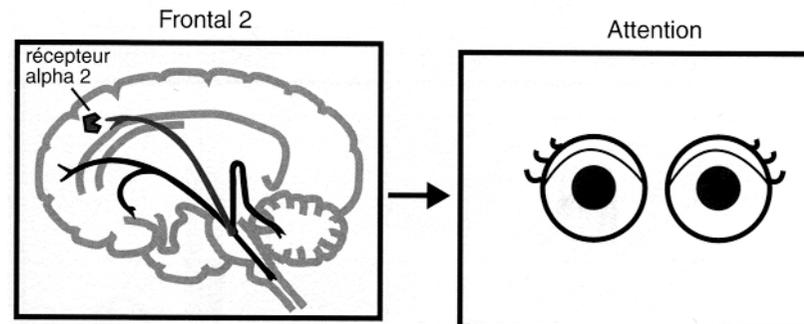
# Voies Noradrénergiques

*PHYSIO FARM12*

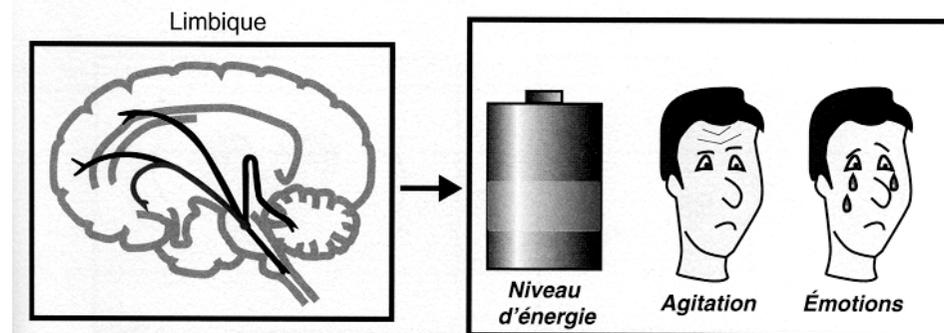
1. Locus coeruleus →  
cortex frontal :  
régulation de l'**humeur**  
(réc  $\beta$ 1 postsynaptiques)



2. Locus coeruleus →  
cortex préfrontal :  
régulation de l'**attention, cognition, mémoire**  
(réc  $\alpha$ 2 postsynaptiques)



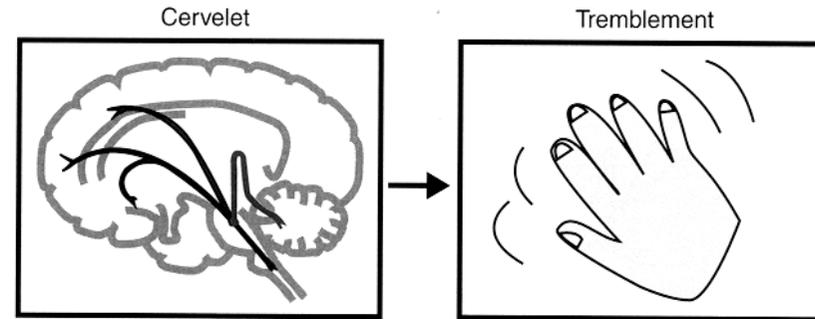
3. Locus coeruleus →  
cortex limbique :  
régulation des **émotions, de la fatigue, agitation**



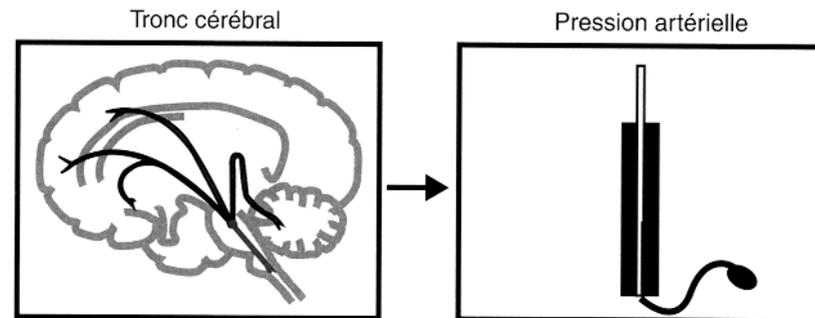
# Voies Noradrénergiques

*PHYSIO FARM12*

4. Locus coeruleus →  
cervelet :  
régulation de la motricité



5. Locus coeruleus →  
tronc cérébral :  
régulation de la pression  
artérielle



! *NA aussi impliquée en périphérie dans  
divers autres contrôles au niveau  
périphérique : activité cardiaque,  
système urinaire, etc...*

# Composante Noradrénergique

## La transmission noradrénergique

- Corps cellulaires dans le locus coeruleus
- Contrôle de l'attention portée à l'environnement (extérieur et intérieur)
- Permet d'élaborer des priorités : fixer son attention, réagir face à une menace, répondre aux stimuli et en garder une trace mnésique, etc...

Étant donné les projections dans diverses zones du cerveau, le locus coeruleus est un carrefour nerveux important dans **la cognition**, **l'humeur**, **les émotions**, **la motricité** et **la pression artérielle**

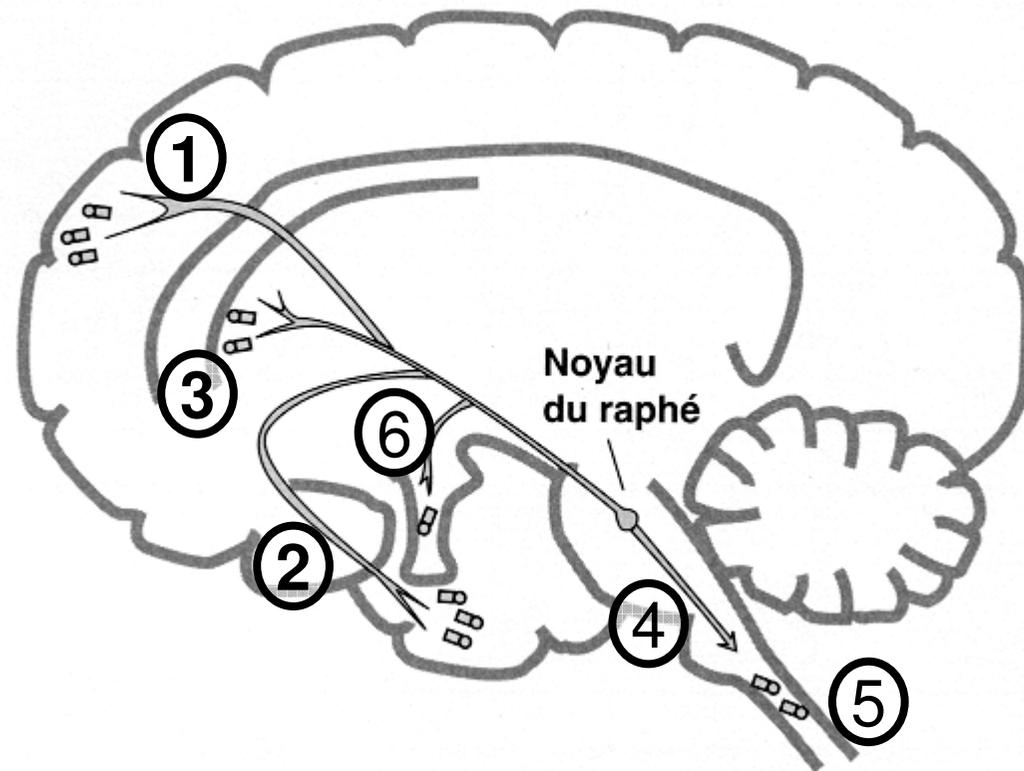
Les altérations de la transmission noradrénergique centrale contribuent donc à l'apparition de divers symptômes de l'anxiété, la dépression,...

- Altération de l'attention
- Problèmes de concentration
- Ralentissement psychomoteur
- Fatigue
- Apathie...

# Voies Sérotoninergiques

*PHYSIO FARM12*

Corps cellulaires  
dans le **RAPHÉ**  
(tronc cérébral)

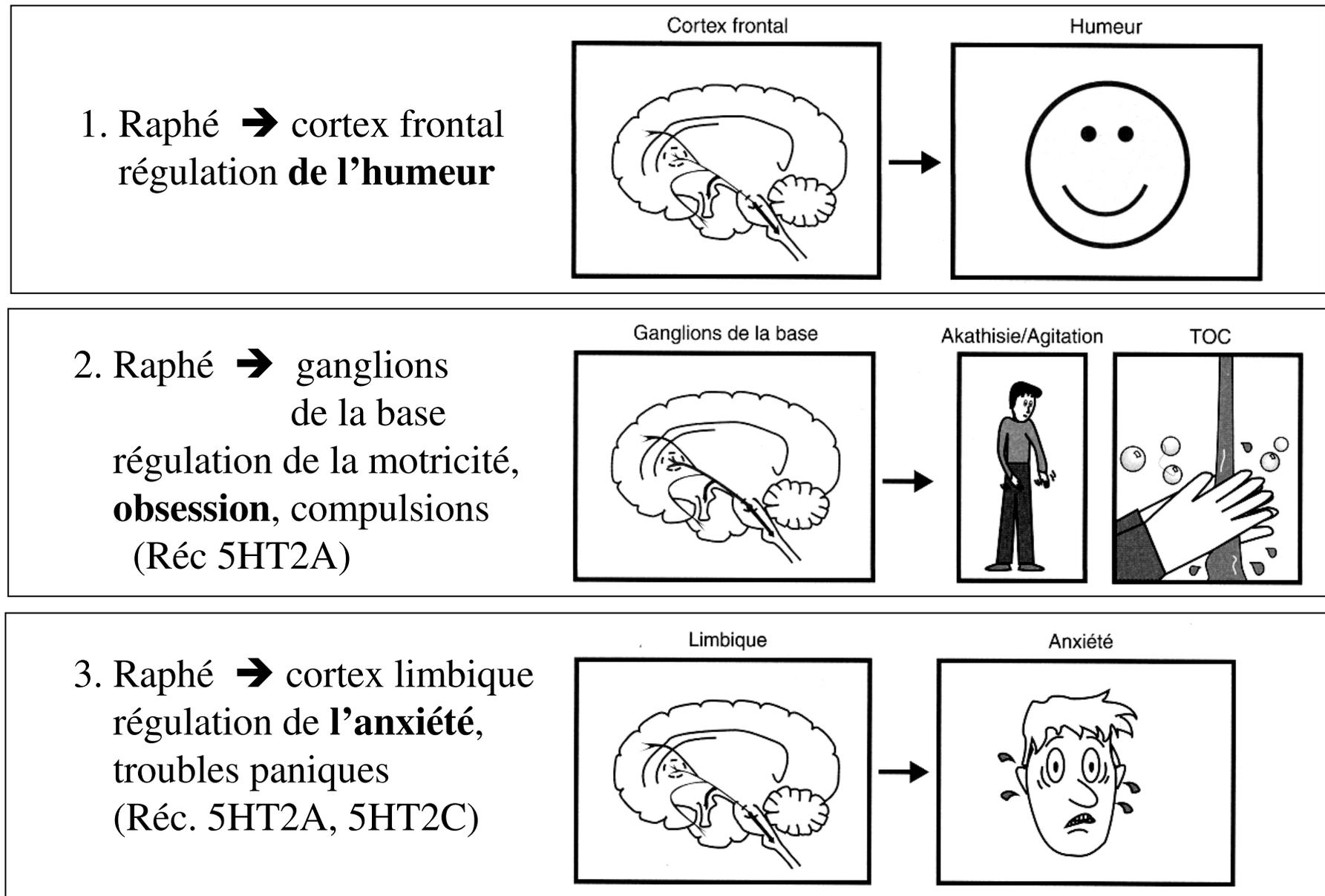


## Principales projections

- |                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| 1. Cortex frontal       | 4. Moelle épinière |
| 2. Ganglions de la base | 5. Tronc cérébral  |
| 3. Cortex limbique      | 6. Hypothalamus    |

# Voies Serotonergiques

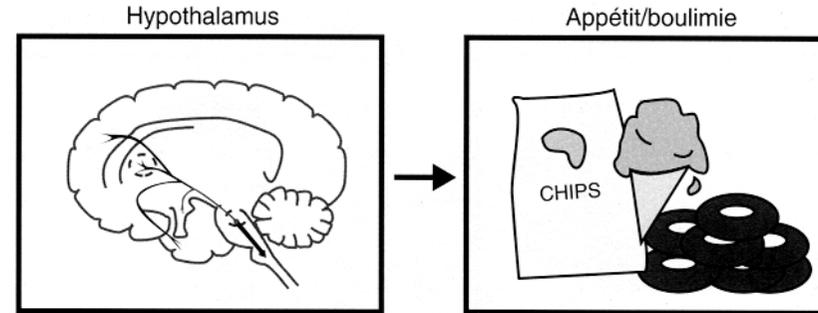
*PHYSIO FARM12*



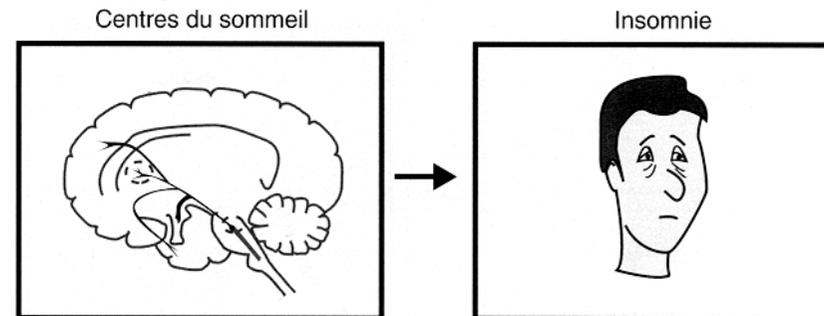
# Voies Serotonergiques

*PHYSIO FARM12*

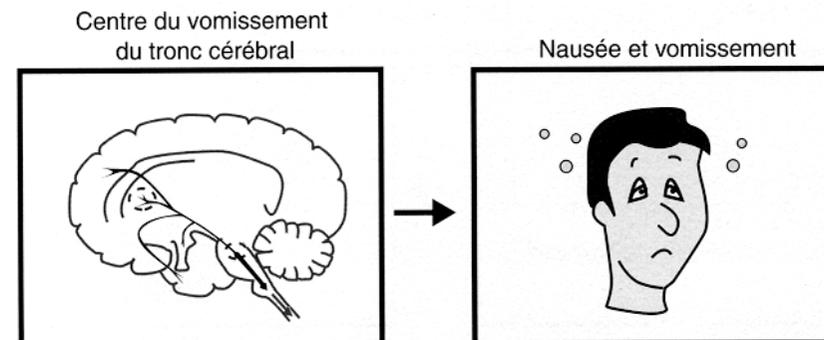
4. Raphé → hypothalamus :  
régulation de l'**appétit** et  
comportement alimentaire  
(Réc. 5HT3)



5. Raphé → tronc cérébral :  
régulation du **sommeil**  
lent et profond  
(Réc. 5HT2A)



6. Raphé → tronc cérébral:  
régulation du centre  
du vomissement  
(Réc. 5HT3)



# Composante sérotoninergique

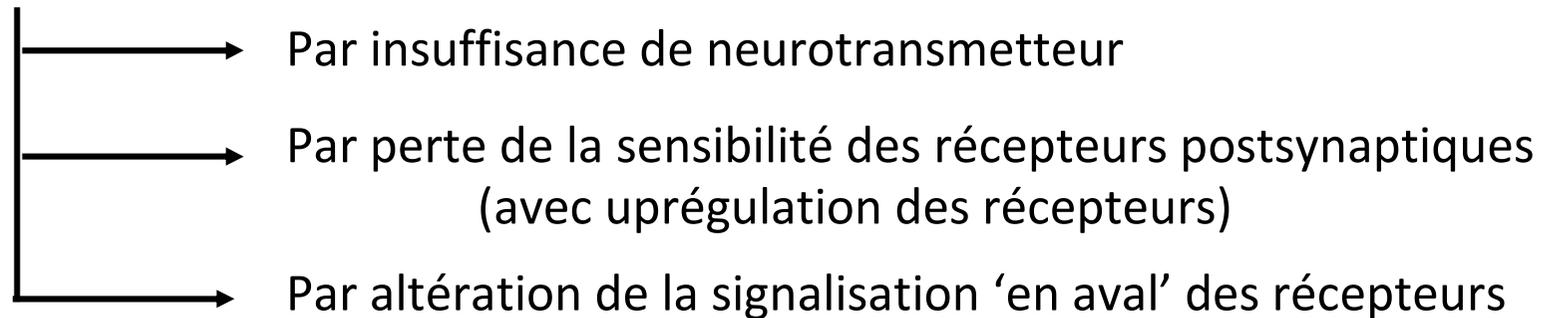
Étant donné les diverses fonctions de contrôle assurées par les voies sérotoninergiques au départ du raphé, les altérations de la transmission sérotoninergique centrale contribuent à l'apparition de divers symptômes de la dépression :

- *anxiété*
- *troubles du sommeil*
- *obsessions, compulsions*
- *troubles alimentaires*
- *troubles de l'humeur*

# Dépression : Bases biologiques

Hypothèse *monoaminergique* :  
= déficit des transmissions { Noradrénergique (NA)...troubles biologiques  
Sérotoninergique (5HT)...troubles émotionnels

*Mécanismes :*



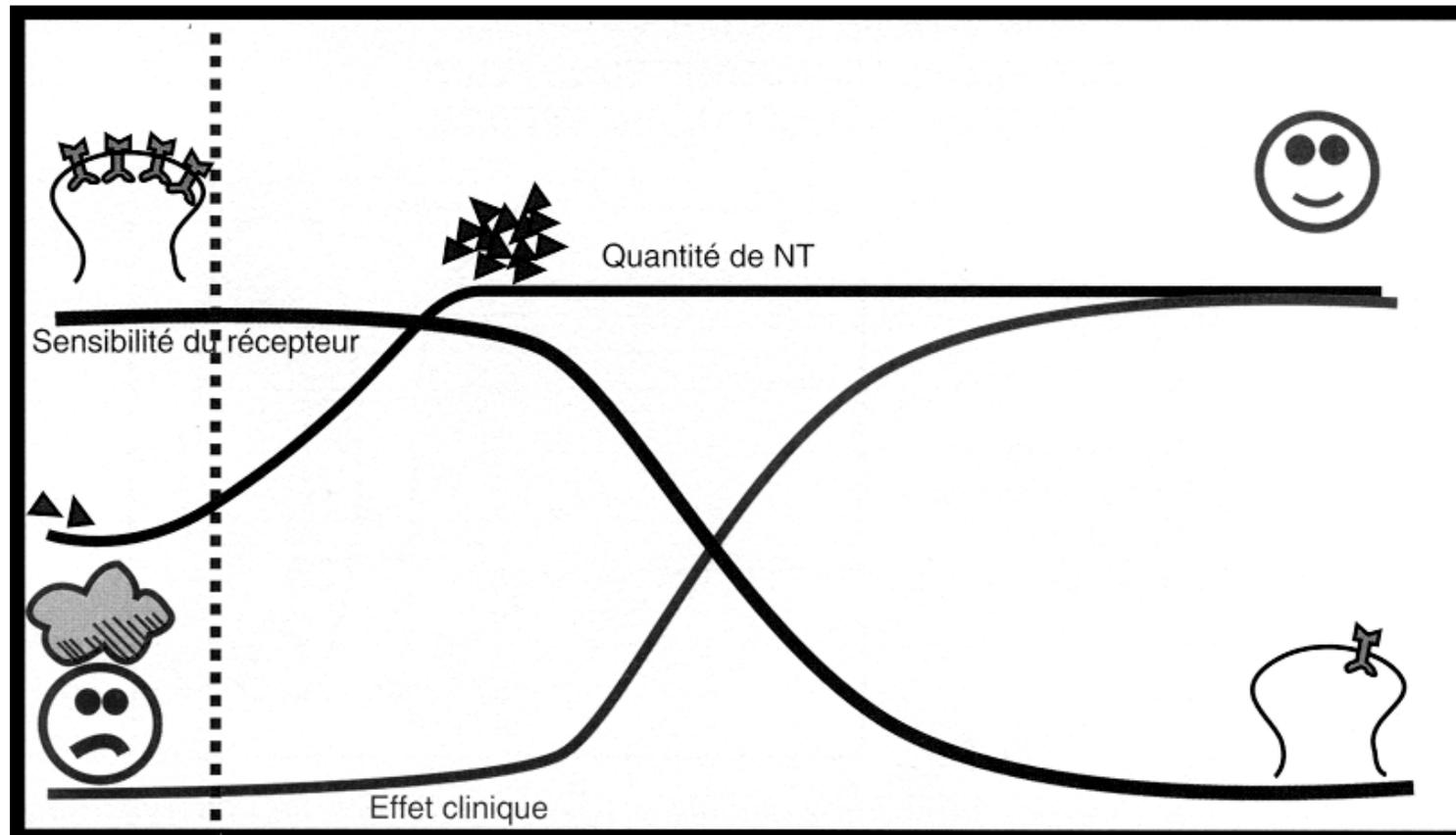
*But du traitement :* augmenter les transmissions monoaminergiques,  
en augmentant la disponibilité de la NA et de la 5HT endogènes

- Inhiber leur **recapture** (inhibiteurs de recapture de NA / de 5HT)
- Inhiber leur **dégradation** (inhibiteur de la monoamine oxydase)
- Inhiber les mécanismes endogènes de rétrocontrôle (**autorécepteurs**)

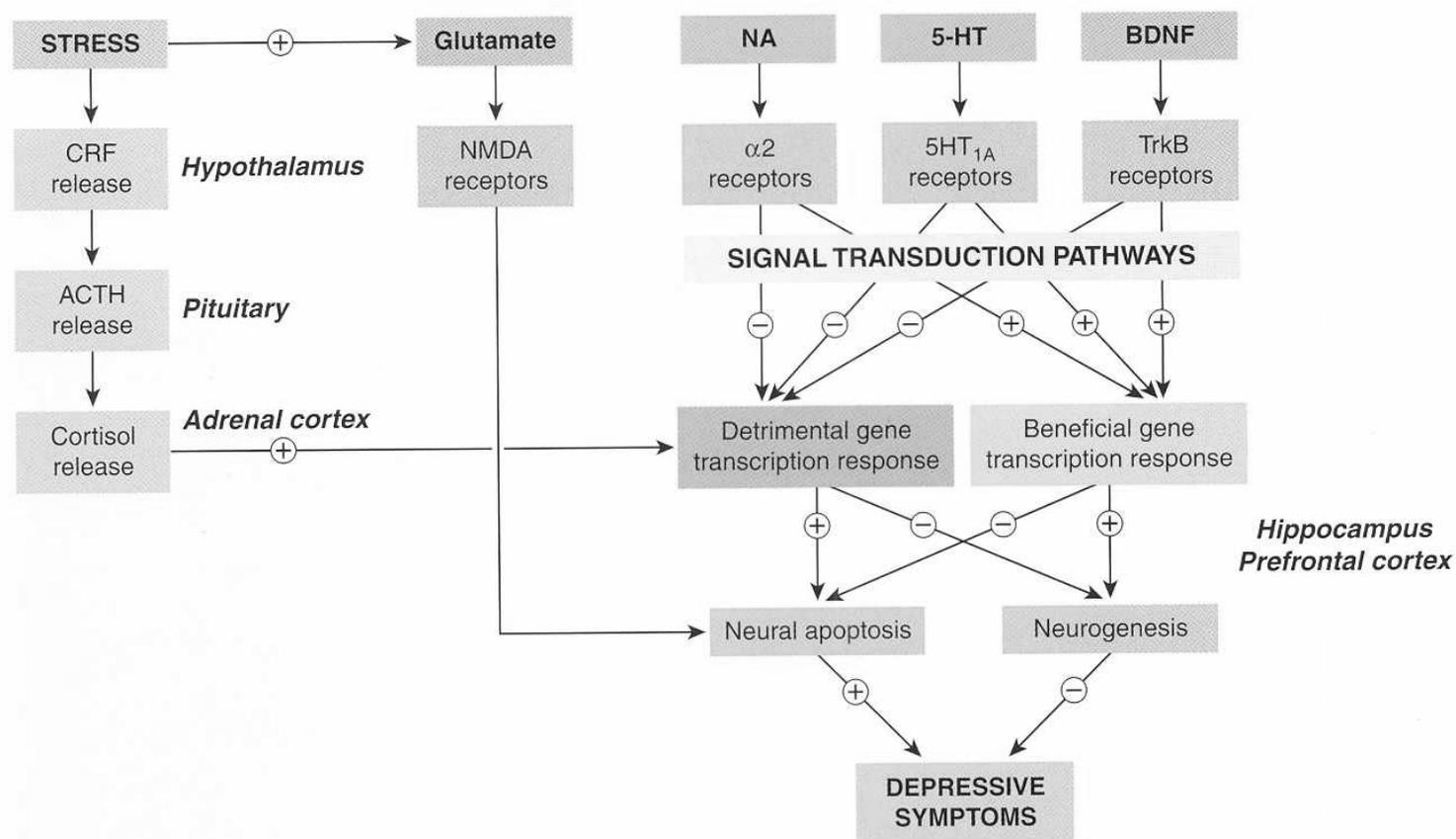
# Traitement antidépresseur :

Évolution temporelle des trois effets des antidépresseurs

- augmentation des taux de neurotransmetteurs
- désensibilisation des récepteurs (qui étaient up-régulés)
- amélioration de l'état clinique

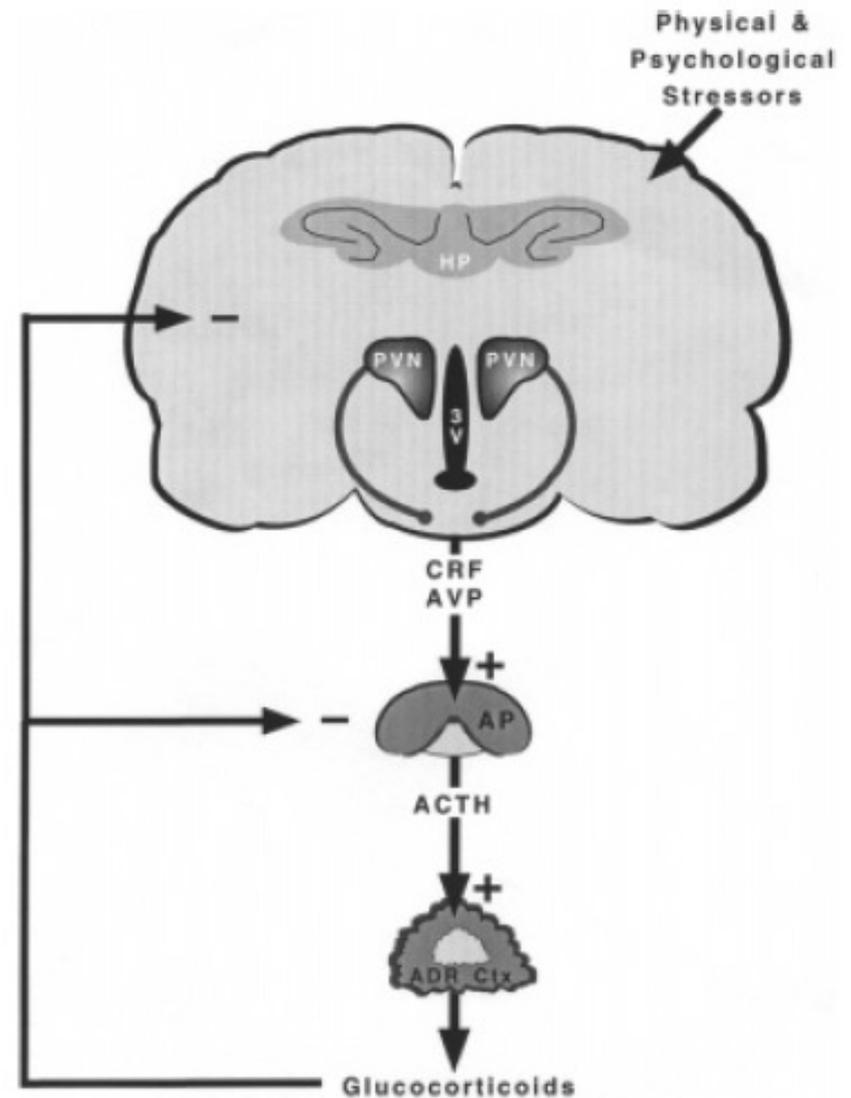


# Stress, axe cortico-surrénalien et dépression



Development and Psychopathology,  
11 (1999), 545–565

The effects of neonatal stress  
on brain development:  
Implications for psychopathology



**Figure 1.** Neurobiological effects of physical and psychological stress on the CRF system and the HPA axis. HP, hippocampus; AP, anterior pituitary; ADR Ctx, adrenal cortex.

# Inhibiteurs de Monoamine oxydase

Monoamine oxydases - A : responsables de la dégradation des amines monoaminergiques

*Aliments riches en tyramine*

- Choux
- Pommes de terres
- Harengs
- Gruyère
- Chianti
- Camembert



: Assurent aussi la dégradation de nombreuses amines alimentaires (ex. Tyramine, dans les fromages). Ces amines deviennent hautement toxiques (hypertension brutale, hémorragie cérébrale) si leur dégradation par les MAO-A est inhibée ↓ régime strict !

*Importance de la réversibilité*

Monoamine oxydases - B : responsables de la transformation de certaines amines toxiques potentiellement impliquées dans des processus neurodégénératifs

# Inhibiteurs de Monoamine oxydase

## IMAO classiques (irréversibles et non-sélectifs IMAO-A/IMAO-B)

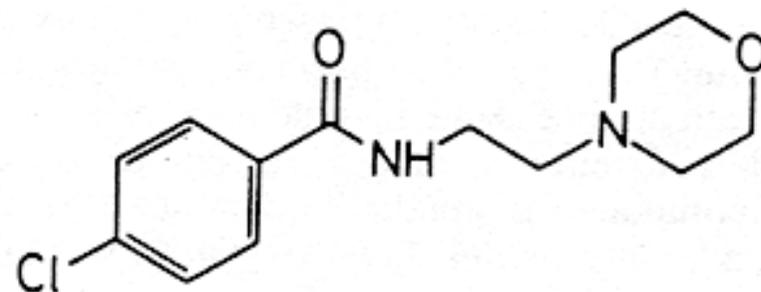
Quasi disparus de l'éventail thérapeutique actuel, étant donné le risque de toxicité liée à leur irréversibilité.

- Iproniazide - *désuet* (analogue chimique de l'isoniazide, antituberculeux)
- **Phénelzine** - disponible en Belgique
- Tranylcypromine - non disponible en Belgique

## IMAO-A sélectifs et réversibles

Pas de risque de toxicité étant donné la réversibilité d'action.

- Moclobémide



moclobémide

## IMAO-B sélectifs

≠ antidépresseurs. Utilisés comme préventif de maladies neurodégénératives:

- Sélégiline *cfr chapitre Parkinson*

# Inhibiteurs de Monoamine oxydase

*Tableau 4: Effets des inhibiteurs de la MAO les plus importants sur l'activité de la MAO-A et de la MAO-B dans le cerveau et le foie de rat*

Inhibiteurs (DCI)	ID <sub>50</sub> mg/kg, s.c.			
	Cerveau		Foie	
	MAO-A	MAO-B	MAO-A	MAO-B
clorgyline	0.1	10	0.6	10
isocarboxazide*	2.5	2.1	—	—
moclobémide	1.5	10	0.6	3
phénelzine	1	2	2	6
sélégiline	10	0.09	10	0.2
tranylcypromine	0.6	0.25	0.45	0.2

Comparaison des spécificités des inhibiteurs de MAO

# Inhibiteurs de Monoamine oxydase

## Uniq. Phénelzine et Moclobémide

### ⇒ Indications :

- Second choix (après les tricycliques) dans le traitement des dépressions
- Souvent utilisé lors d'échec avec les autres antidépresseurs
- Effet thérapeutique nécessite > 80% d'inhibition MAO
- Effet après 2-3 semaines

### ⇒ Effets secondaires :

- SNC : Insomnie, irritabilité, agitation (moclobémide)
- Cardio-vasc : hypotension orthostatique (phénelzine)
- Toxicité hépatique (phénelzine)

### ⇒ Précautions :

- Danger de toxicité des amines (cfr tyramine). Régime alimentaire obligatoire.
- Toxicité aiguë : crise hypertensive, vomissements, céphalée sévères etc...
- Prudence en cas d'association (déconseillée) avec autres antidépresseurs de type inhibiteurs de recapture
- Interdiction de tout sympathomimétique (ex : décongestionnant respiratoire)
- Après traitement IMAO irréversible (phénelzine), respecter un délai de 2 semaines avant fin de régime et autre antidépresseur.

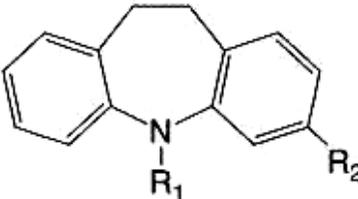
# Les antidépresseurs tricycliques

## *Classification chimique : 1ère génération*

Dibenzazépines et dérivés  
(groupe de l'imipramine)

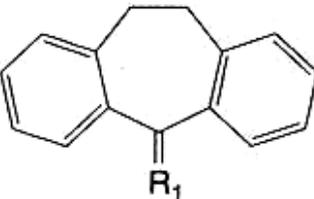
Dibenzocycloheptadiènes  
(groupe de l'amitriptyline)

**Dibenzazepines**



Drug	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Imipramine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
Desipramine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	H
Clomipramine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Cl

**Dibenzocycloheptenes**



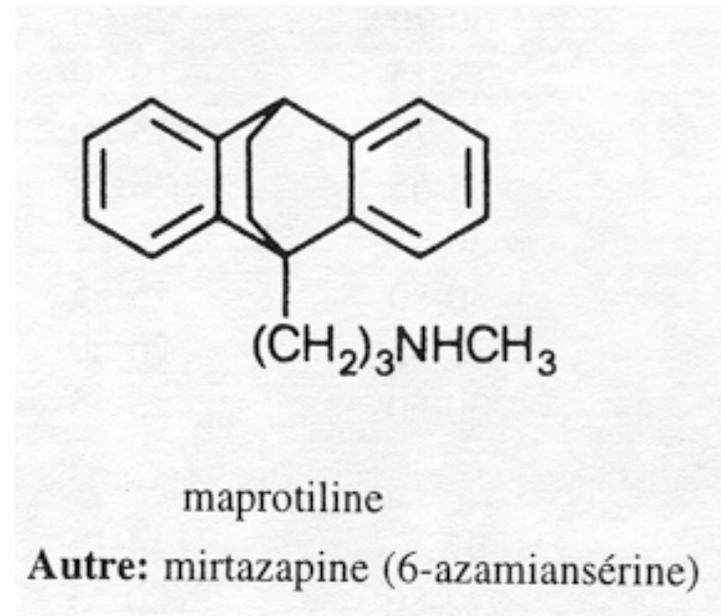
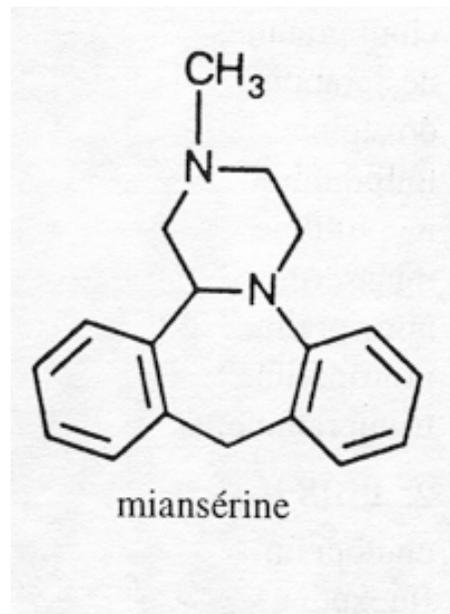
Drug	R <sub>1</sub>
Amitriptyline	$=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
Nortriptyline	$=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$

*Les '-pramines'*

*Les '-ptylines'*

# Substances apparentées aux tricycliques et antidépresseurs tétracycliques

## *Classification chimique : 2ème génération*



+ Autres tricycliques apparentés : doxépine, dosulépine, mélitracène, ...

(voir répertoire commenté des médicaments)

# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## *... en Belgique*



*(Répertoire commenté des médicaments)*

### Première génération

(imipramine, amitriptyline et dérivés)

clomipramine

désipramine

imipramine

nortriptyline

amitriptyline

dosulépine

doxépine

### Deuxième génération

flupentixol

mélitracène

miansérine

maprotiline

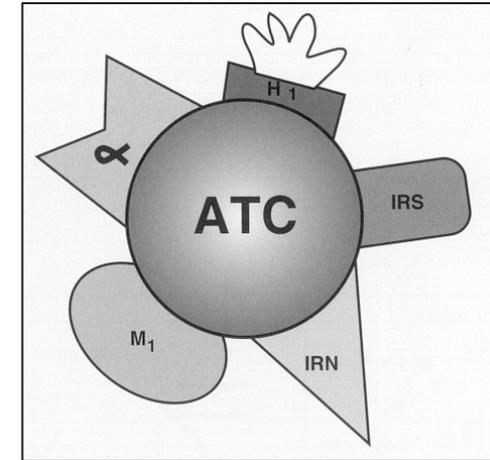
viloxazine

## Mécanisme d'action des antidépresseurs

- **Inhibition de la recapture 5HT et/ou NA** ↑ augmentation de la disponibilité synaptique de ces amines et de la stimulation des récepteurs. L'effet thérapeutique antidépresseur (amélioration de l'humeur, activation du comportement, diminution de l'anxiété) impliquerait principalement les récepteurs 5HT
- **Conséquences :**
  - Projections 5HT raphé / cortex frontal : amélioration de l'humeur
  - Projections 5HT raphé / hypothalamus : amélioration des troubles alimentaires
- La correction des troubles impliqués dans la dépression nécessite une lente et profonde réadaptation biochimique : **régulation des récepteurs** up-régulés, amélioration des couplages intracellulaires de ces récepteurs etc...
- Cependant, la brusque augmentation de la stimulation des récepteurs (up-régulés par la maladie) au début du traitement conduit **temporairement à l'apparition d'effets indésirables d'origine sérotoninergique**. Ceux-ci tendent à disparaître au cours des premières semaines suite à la correction de l'activité des récepteurs.

# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## Propriétés pharmacologiques :



### 1. Inhibition *peu sélective* de la recapture

de la NA et de la 5HT

Note : Clomipramine : 5HT > NA

Désipramine, maprotiline NA > 5HT

} Effet  
antidépresseur  
(+ effet antagoniste  
hétérorécepteurs  $\alpha_2$  ?)

### 2. Blocage des récepteurs muscariniques\*\*

Sécheresse buccale, vision floue, rétention urinaire,  
constipation, troubles de la mémoire

### 3. Blocage des récepteurs histaminiques H1

Sédation, prise de poids

### 4. Blocage des récepteurs adrénergiques $\alpha_1$

Hypotension orthostatique, vertiges

} Effets  
secondaires  
indésirables  
(Toxicité)

\*\* moins d'effets  
antimuscariniques  
avec les AD de  
seconde  
génération

# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## *Effets thérapeutiques*

### **Effets précoces**

Sédation + amélioration du sommeil  
(surtout pour certains composés)

### **Effets retardés (après 2-3 semaines)**

Amélioration de l'humeur  
Correction des troubles de l'appétit  
Activation du comportement  
Diminution de l'anxiété

### **Autres intérêts thérapeutiques :**

Effet antalgique (douleur chronique)  
Effet antiulcéreux  
Prise en charge des dépendances  
Énurésie nocturne infantile

# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## Spécificité d'effet sur les systèmes de recapture

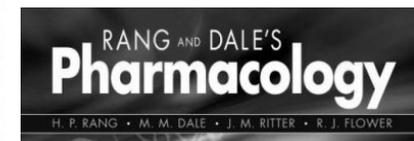
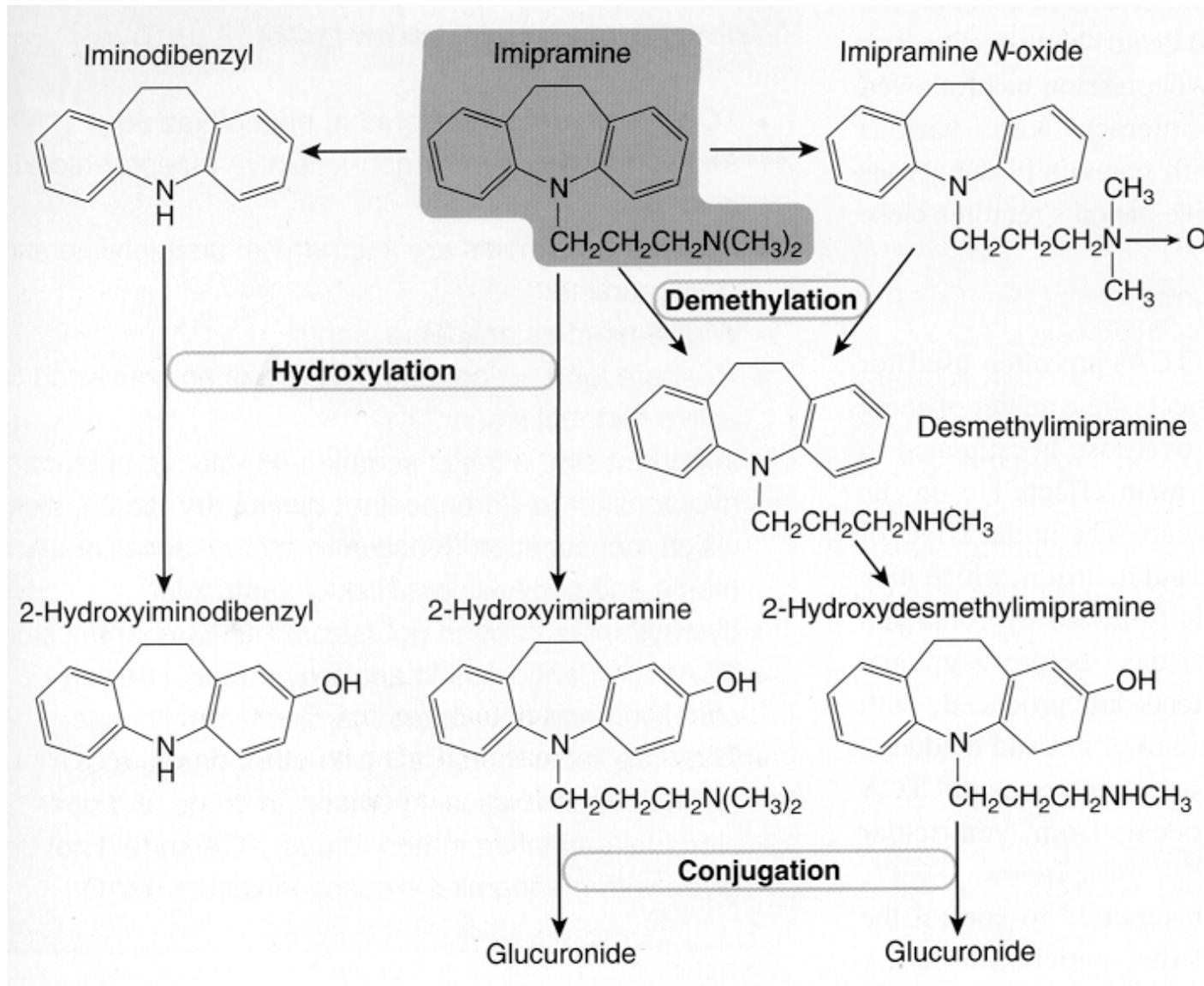
Les ATC présentent une certaine spécificité, mais les métabolites (actifs !) ont une spécificité parfois différente

Drug/metabolite	NA uptake	5-HT uptake
Imipramine	+++	++
Desmethylimipramine (DMI)	++++	+
Hydroxy-DMI	+++	-
Clomipramine (CMI)	++	+++
Desmethyl-CMI	+++	+
Amitriptyline (AMI)	++	++
Nortriptyline (desmethyl-AMI)	+++	++
Hydroxynortriptyline	++	++



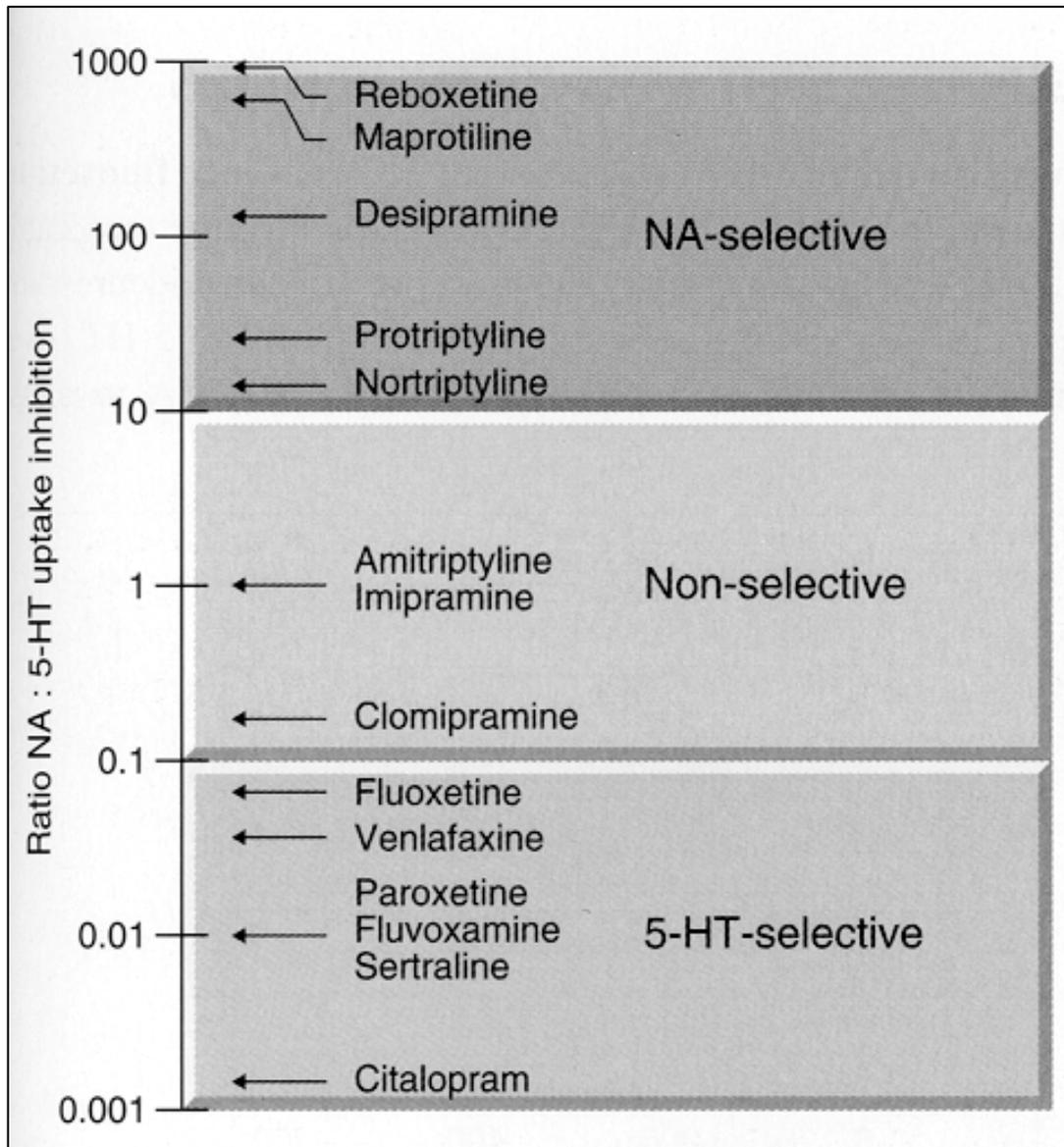
# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## Métabolisme : exemple type, l'imipramine



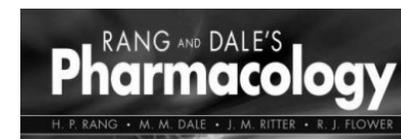
# ATC : antidépresseurs tri/tétracycliques

## Spécificité d'effet sur les systèmes de recapture



**Effet thérapeutique  
sur les troubles  
biologiques  
NA > 5HT**

**Effet thérapeutique  
sur les troubles  
émotionnels  
5HT > NA**



# Antidépresseurs tri/tétracycliques : effets indésirables

## **Aux concentrations thérapeutiques :**

- « effets **atropiniques** » (antagonisme muscarinique) : sécheresse buccale, vision trouble, constipation , rétention urinaire (surtout avec amitriptyline)
- **Hypotension orthostatique** (inattendue!)
- Abaissement du niveau de vigilance, **sédation** (prolongée 24h/24), troubles de la concentration
- **Troubles cardiaques** (dysrythmies ventriculaires)

## **Toxicité aiguë (overdoses et suicides)**

*note : forte liaison protéines plasmatiques. Interaction médicamenteuse avec autres médicaments liés (aspirine, phénylbutazone) et risque de toxicité.*

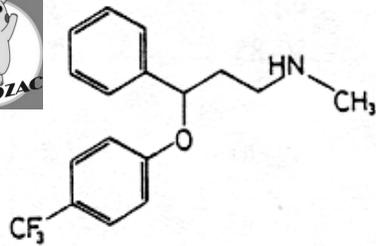
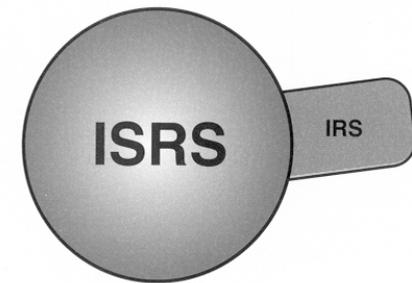
- Effets SNC : Excitation et délires, convulsions, dépression respiratoire, coma.
- Cardiaque : dysrythmie, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque.
- Potentialisation des effets de l'alcool

# Antidépresseurs : Pourquoi autant de molécules ?

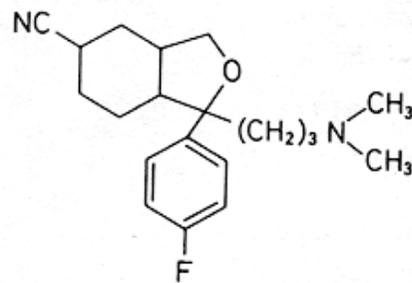
R: Bien que présentant un mécanisme principal identique, les diverses molécules montrent des différences d'activités pharmacodynamiques conduisant à des propriétés thérapeutiques légèrement distinctes (en particulier sur la sédation)

Effet sédatif prononcé :	- miansérine - amitriptyline - doxépine	} <b><i>diminuent l'agressivité</i></b>
Effet sédatif modéré :	- maprotiline - clomipramine - imipramine	
Effet plutôt activateur :	- désipramine, - nortriptyline	} <b><i>augmentent l'agressivité</i></b>

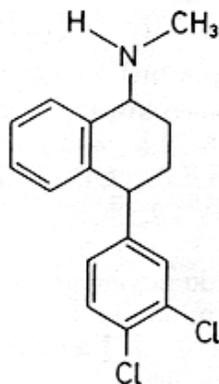
# ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine



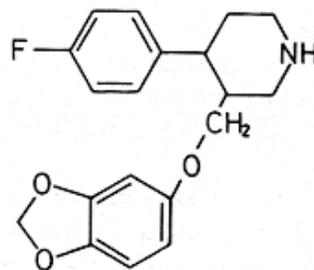
fluoxétine



citalopram



sertraline



paroxétine

Autre: fluvoxamine

5 représentants  
utilisés :

- Fluoxétine
- Fluvoxamine
- Paroxétine
- Sertraline
- Citalopram

→ + effets  
antimuscariniques

Efficacité semblable, mais différence pharmacocinétique et différence d'interactions médicamenteuses (cfr Cyt P450)

Sélectivité = très peu d'effets indésirables liés aux récepteurs muscariniques, histaminiques et adrénergiques = facilité d'usage

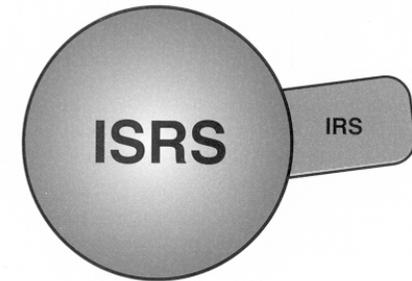
# ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Tableau 3A: Effets des antidépresseurs sur le recaptage de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT)

Antidépresseurs (DCI)	<i>In vitro</i>			<i>In vivo</i>	
	Cerveau de rat	Thrombocytes humains		Cerveau de rat	
	IC <sub>50</sub> exprimée en 10 <sup>-8</sup> M			ID <sub>50</sub> exprimée en mg/kg p.o.	
	NA	5-HT	5-HT	NA	5-HT
amitriptyline	4.1	4.4	55	100	120
citalopram	▶ 440	0.6	30	> 10	2
clomipramine	4.6	0.5	7	80	15
désipramine	0.2	35	300	11	180
dibenzépine	2.3	220	7000	-	-
doxépine	6.5	20	500	300	85
fluoxétine	▶ 55	2.7	44	> 100	8
fluvoxamine	▶ -	-	-	> 100	5
imipramine	4.6	4.4	55	17	50
maprotiline	4.6	> 2000	>10 000	140	> 600
moclobémide	> 1000	> 1000	-	> 100	> 100
miansérine	-	>500	130	-	> 100*
nortriptyline	0.9	17	150	150	200
trazodone	-	-	-	> 100	> 30
viloxazine	25	10 000	1000	40	150

Comparaison des spécificités des ISRS et des AD tricycliques

# ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine



## Lequel choisir ?

- Fluoxétine..... plutôt stimulant (Prozac<sup>®</sup>)
- Fluvoxamine..... plutôt sédatif
- Paroxétine ..... plutôt utilisé comme anxiolytique (dans l'anxiété généralisée)



- Sertraline
- Citalopram

<b>Cipramil</b> (Lundbeck)			
[citalopram] compr. (séc.)			
€ 28 x 20 mg	R <sub>x</sub>	b O	€ 28,41
<b>Sipraléxa</b> (Lundbeck)			
[escitalopram] compr. (séc.)			
€ 28 x 10 mg	R <sub>x</sub>	b O	€ 31,37



# ISRS: effets indésirables

## Effets sérotoninergiques indésirables en début de traitement

*Causés par la stimulation aiguë des récepteurs 5HT dans les diverses voies sérotoninergiques :*

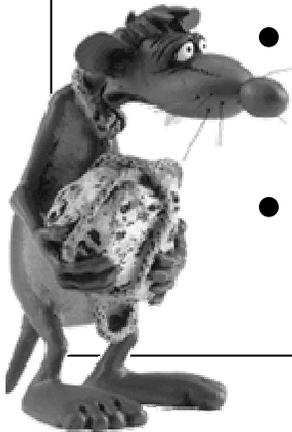
- Projections 5HT raphé / cortex frontal : apathie
- Projections 5HT raphé / cortex limbique : agitation, anxiété, panique
- Projections 5HT raphé / ganglions de la base :  
mouvements anormaux, ralentissement psychomoteur (pseudo parkinson)
- Projections 5HT raphé / tronc cérébral (centre du sommeil) :  
troubles du sommeil
- Projections 5HT raphé / tronc cérébral (centre du vomissement) : nausées
- Projections 5HT raphé / moelle épinière : troubles de l'activité sexuelle
- Tissus périphériques : troubles digestifs

# Intoxication aux antidépresseurs

*A mettre en rapport avec les risque de suicide liés à la dépression*

- *Tricycliques (1ère génération)*

- Risque élevé d'overdose sévère. Cfr petits conditionnements.
- Coma et acidose métabolique, dépression respiratoire, agitation, délire, convulsions, arythmies cardiaques
- Traitement : Assistance médicale - Antiarythmique + correction des constantes biologiques (pH, potassium, etc...)



- *2ème génération, ISRS*

- Risque d'intoxication sévère quasi inexistant. Amplification des effets indésirables
- Syndrome sérotoninergique

# Antidépresseurs et **syndrome sérotoninergique**

## Causes : excès de sérotonine apparaissant

- quelques heures à **quelques jours** après le début d'un traitement augmentant l'activité sérotoninergique (surtout ISRS)
- quand un IMAO-A (moclobémide) est administré avec un ISRS, ce qui est contre indiqué
- lors d'une administration successive d'un IMAO-A et d'un ISRS, dans un intervalle trop court (recommandé 2 semaines sauf dans le sens fluoxétine IMAO-A, mais grande susceptibilité individuelle)
- lors d'une intoxication aiguë, quelques heures après l'ingestion simultanée d'un imipraminique ou un IMAO-A et d'un ISRS

# Antidépresseurs et **syndrome sérotoninergique**

## Forme bénigne

- nausées, agitation, comportement agressif, paresthésies
- évolution favorable en quelques heures après arrêt des traitements

## Forme grave : ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives :

- Agitation, confusion, hypomanie
- Tremblements, myoclonies
- Hypertonie diffuse puis rigidité musculaire avec ses conséquences (difficulté respiratoire,...)
- Mydriase, sueurs, hyperthermie, frissons
- Augmentation de la pression artérielle, tachycardie, tachypnée

# Autres (nouveaux) antidépresseurs :

1. **IRN** : inhibiteur sélectif de la recapture de la NA

**Réboxétine**

2. **IRSN** : inhibiteur de la recapture de la NA et de la 5HT (sans les autres multicomposantes des tricycliques)

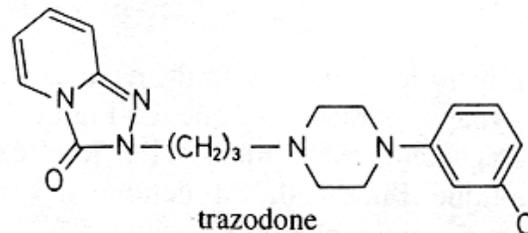
**Venlafaxine**

3. **Antagonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$**  (hétérorécepteurs qui assurent un rétrocontrôle négatif)

**Mirtazapine** (bloque aussi certains récepteurs 5HT, H1,...)

4. **Composés à activité mixte** : Antagoniste récepteur 5HT<sub>2A</sub> et inhibiteurs de la recapture de la 5HT : Les SARI (*serotonin 2A antagonists/reuptake inhibitors*)

**Trazodone**



# Pharmacocinétique des antidépresseurs

---

- **Administration orale**
- **Métabolisme** du noyau polycyclique (hydroxylation) et de la chaîne latérale aliphatique (déméthylation avec métabolites actifs !). La fluoxétine est métabolisée en norfluoxétine (métabolite actif, demi vie de 7 jours!)
- **Demi-vies assez longues** (15-30 heures) permettant une seule administration quotidienne (le soir). Parfois très longue (Problème en cas de changement d'antidépresseur, surtout de ISRS vers un IMAO : 5 semaines de délai après fluoxétine).
- Sauf certains à demi vie plus courte (2x par jour) :  
Venlafaxine et Trazodone

# Antidépresseurs et interactions médicamenteuses

## Antidépresseurs et Cytochrome P450 (I)

CYP450 1A2 et CYP450 2D6

- Certains AD tricycliques (ex : clomipramine, imipramine) **sont métabolisés** par les CYP450 1A2 et CYP450 2D6.
- Certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS; ex : fluvoxamine, paroxétine) **sont des inhibiteurs puissants** des CYP450 1A2 et CYP4502D6.
- Donc, risque de toxicité lors de l'utilisation combinée ou successive des ISRS et AD tricycliques.
- Risque de toxicité des autres médicaments métabolisés par ces enzymes : Théophylline, caféine, ...

# Antidépresseurs et Cytochrome P450 (II)

## CYP450 3A4

- Les ISRS fluoxétine et fluvoxamine **sont des inhibiteurs puissants** du CYP450 3A4.
- Ce CYP450 3A4 est fortement impliqué dans la dégradation de divers médicaments SNC: benzodiazépines, carbamazépine, phénytoïne  
↑ Risque de toxicité.
- Idem pour d'autres substrats du CYP450 3A4 hors du SNC : cisapride (antiémétique), terfénaire (antihistaminique).

**↓ !! Adaptation des posologies !!**

# Pharmacothérapie de la dépression

---

Les effets thérapeutiques ne sont pas immédiats, l'amélioration nécessite plusieurs semaines .

Les IMAO : désuets pour les irréversibles. Regain d'intérêt avec les substances récentes sélectives IMAO-A réversibles (moclobémide).

Les AD tricycliques : efficaces, mais nombreux effets indésirables et risque de toxicité.

Les ISRS : efficaces (pas plus!) et moins d'effets indésirables. Effets secondaires au début, mais s'atténuent progressivement.

Importance des interactions médicamenteuses étant donné l'inhibition des cytochromes P450 par les ISRS ou son implication dans la dégradation des ADT.

# Le traitement de la dépression en résumé :

---

- Choix de l'AD :
  - Dépend du patient - nécessité de sédation ?, efficacité de traitements antérieurs, compatibilité avec autres médicaments etc...
  - **L'efficacité de tous les AD (première et deuxième génération, ISRS) est équivalente.** La différence concerne les effets indésirables et le risque de toxicité.

- Les AD tricycliques (première génération) s'avèrent efficaces dans la plupart des cas de dépression (même préférés pour les dépressions sévères).
- Le recours aux substances de seconde génération ou aux ISRS ne se justifie qu'en cas d'apparition des effets indésirables propres aux AD tricycliques. En outre, certains ISRS présentent plus d'effets indésirables digestifs (nausées).
- Les composés de seconde génération et les ISRS présentent moins de risques cardiotoxiques en cas de surdosage (approprié en cas de tendance suicidaire)

# Le traitement de la dépression en résumé :

- Durée du traitement et posologies
  - Mise en route : quelques semaines.  
*Souvent commencer en joignant une benzodiazépine (15j – petits conditionnement)*
  - Efficacité évaluée après 4-8 semaines.
  - Poursuite : 4-6 mois.
  - Si dépression récurrente : 5 ans ou indéfinie
  - posologie très variable

6.3.1.1. Premier groupe			
Imipramine et dérivés			
<i>ANAFRANIL (Novartis)</i>			
clomipramine chlorhydrate			
compr. Retard (séc., lib. prolongée)			
42 x 75 mg	R/ (b)		17,70 €
drag.			
150 x 10 mg	R/ (b)		9,49 €
30 x 25 mg	R/ (b)		4,14 €
150 x 25 mg	R/ (b)		19,16 €
amp. i.v.			
10 x 25 mg/2 ml	R/ (b)		9,20 €
<i>Posol. per os: jusqu'à 250 mg p.i.</i>			
<i>PERTOFRAN (Novartis)</i>			
désipramine chlorhydrate			
drag.			
100 x 25 mg	R/ (b)		8,85 €
<i>Posol. jusqu'à 200 mg p.j.</i>			
<i>TOFRANIL (Novartis)</i>			
imipramine chlorhydrate			
drag.			
60 x 10 mg	R/ (b)		2,33 €
200 x 25 mg	R/ (b)		10,29 €
<i>Posol. jusqu'à 200 mg p.j.</i>			

Addendum :  
**Utilisation du millepertuis**  
(*Hypericum perforatum*)  
dans la dépression.

Usage (libre) :

- Efficacité variable dans le traitement de dépressions modérées
- Mécanisme ? IRS? IMAO?

Standardisation?

Risque d'interactions avec

Ciclosporine

Théophylline

Anticoagulants oraux

Contraceptifs oraux

Digoxine

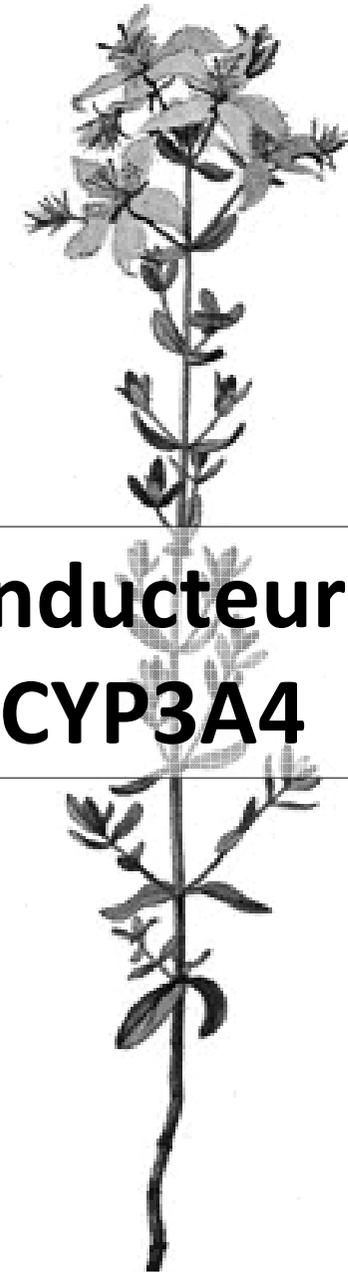
ISRS



!!

Hypericine  
Hyperforine  
Amentoflavone  
B-sitostérol

**Inducteur  
CYP3A4**



# Le lithium (Carbonate de lithium)

→ Chimie :  
Métal alcalin (comme le K<sup>+</sup> et le Na<sup>+</sup>).

Concentration plasmatique :  
efficace : 0,5 - 1 mM  
toxique : >1,5 mM  
*Fenêtre thérapeutique étroite*

→ Classe pharmacologique :  
Stabilisateur d'humeur (normothymique)

Ne provoqu

→ Mécanisme

• Augm

• Attén

• Attén

Tableau périodique des éléments

1	2	Tableau périodique des éléments										3	4	5	6	7	0
																2 He	
3 Li	4 Be										5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
11 Na	12 Mg										13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
			90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	

■ : Radioéléments "naturels"

■ : Radioéléments "artificiels"

nement

pholipase C

# Le lithium (Carbonate de lithium)

→ Chimie :  
Métal alcalin (comme le  $K^+$  et le  $Na^+$ ).

Concentration plasmatique :  
efficace : 0,5 - 1 mM  
toxique : >1,5 mM  
*Fenêtre thérapeutique étroite*

→ Classe pharmacologique :  
Stabilisateur d'humeur (normothymique).  
Ne provoque ni dépression du SNC, ni excitation, ni euphorie.

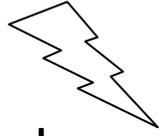
→ Mécanisme d'action incertain :

- Augmente la transmission sérotoninergique  
(augmente la synthèse et la libération de 5HT)
- Atténue la transmission noradrénergique  
(diminue la libération de NA et altère le fonctionnement des récepteurs adrénergiques)
- Atténue les réponses des récepteurs impliquant la phospholipase C  
(inhibe le cycle des phosphoinositides)

# Le lithium (Carbonate de lithium)

---

Indications :



- Traitement de choix pour la **prévention** de **phases maniaques**
- En association (avec antidépresseur), traitement prolongé (prophylactique) des troubles bipolaires (psychose maniaco-dépressive)
- Usage dans les dépressions unipolaires moins justifié (polythérapie?)
- La mise en place de l'effet thérapeutique nécessite 2-3 semaines

*Note : autre normothymiques : bloqueurs de canaux sodium  
carbamazépine, acide valproïque (cfr antiépileptiques), et  
antipsychotiques atypiques (quétiapine, aripiprazole, rispéridone)*

Dose : très variable (! Fonction rénale, poids, âge, etc...).  
Dépend du type de sel. Ordre de grandeur : 500 mg de  
carbonate (ou 2 g de gluconate). Fractionné en 2 ou 3x/j.

# Le lithium (Carbonate de lithium)

## Effets indésirables

- Le lithium présente une **faible sécurité d'usage** (fenêtre thérapeutique étroite).
- Effets secondaires nombreux : nausée, diarrhée, tremblements, sédation, fatigue musculaire, polydipsie, polyurie.
- Le traitement chronique peut conduire à une hypothyroïdie.
- Intoxication : vomissements diarrhée, arythmies cardiaques, convulsions.
- La réduction de la natrémie favorise la réabsorption rénale du  $\text{Li}^+$  (régimes pauvres en  $\text{Na}^+$ , diurétiques).

Inhibe  
iodination de  
la tyrosine?



Remarque : le  $\text{Li}^+$  pénètre dans les cellules en se substituant au  $\text{Na}^+$ , ses cibles sont donc préférentiellement le tissu nerveux, les reins, le cœur,...

# Le lithium (Carbonate de lithium)

---

Thérapeutique efficace (quand elle est bien menée!)...  
... mais difficile à mettre en place (variations inter-individus)  
Traitement de durée très prolongée (prophylactique!)

## Précautions

- Pharmacocinétique très variable. Posologie à adapter.
- Ne pas changer de régime hydrique, ni ionique (! Diurétiques).
- Ne pas changer de spécialité (variations dans la biodisponibilité)
- Précautions d'usage : vérifier les fonctions rénale, cardiaque, thyroïdienne.
- Tératogène : Usage très déconseillé 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

# Chapitre 3 en résumé : *L'arsenal thérapeutique de la dépression :*

IMAO-A

*Moclobémide*

Tri- et Tétracycliques  
et apparentés

*'X-pramine'*

*'Y-ptyline'*

*'Z-épine'*

ISRS

*Fluoxétine*

*Fluvoxamine*

*Paroxétine*

*Sertraline*

*Citalopram*

Antagoniste  $\alpha 2$

*Mirtazapine*

IRSN

*Venlafaxine*

SARI

*Trazodone*

IRN

*Réboxétine*

*Li<sup>+</sup>*