UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2005

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Samuel GELOT

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2005

COMPARAISON DES INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE SUR LE MARCHE EN FRANCE EN 2005

Président : **Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie**
Membres du jury : **Mr Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie**
Mme Marie-Cécile THORETTE, Pharmacien

SOMMAIRE

Introduction 7

Première partie : Présentation des différentes molécules IRS 8

1) Introduction 9
2) Présentation des molécules 9
3) Profil pharmacocinétique chez l'homme sain 10
4) Données pharmacocinétiques chez des populations particulières 15
5) Cas particuliers d'utilisation des IRS 12
6) Cyrochrome p450 et intéractions médicamenteuses 19
7) Autres intéractions médicamenteuses 23
8) Données générales sur le profil pharmacologique des IRS 28
9) Conclusion 29

Deuxième partie : Indications de chacun des IRS 30

1) Introduction 31
2) Indications majeures et reconnues en France en 2005 31
3) Autres indications à l'étude (non reconnues en France en 2005) 41

Troisième partie : profil efficacité/tolérance des IRS 45

1) Efficacité 46
2) Tolérance 77

Bilan : guide pratique pour le choix des IRS 93

Conclusion 96

Liste des abréviations 97

Table des matières 99

Liste des tableaux 107

Annexes 109

Bibliographie 114

INTRODUCTION

La découverte des deux premiers antidépresseurs : l'iproniazide et l'imipramine eut lieu en 1957. Depuis, beaucoup de travaux ont été réalisés pour tenter de synthétiser de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées. Une grande classe fit alors son apparition dans les années 70 : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine encore appelés IRS pour inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Les IRS sont actuellement les molécules antidépressives les plus utilisées : elles représentent la majorité des prescriptions des antidépresseurs aux USA et en Europe. Ils permettent une inhibition sélective et puissante de la recapture de la sérotonine et ont pour propriété fondamentale de redresser l'humeur dépressive.

Bien que les six antidépresseurs IRS actuellement sur le marché partagent le même mécanisme d'action préférentiel, le même profil thérapeutique et les mêmes effets indésirables, on observe souvent de grosses différences de réponses pour un patient donné, d'un produit à l'autre. On peut penser que les caractéristiques pharmacologiques des IRS, qui ne sont pas strictement superposables, peuvent expliquer la large gamme de réponses individuelles que l'on peut avoir avec ces produits. De plus il n'existe pas deux IRS dotés de caractéristiques secondaires identiques. Tout ceci tend à prouver que « ce ne sont pas exactement les mêmes produits ».

Il est donc judicieux de s'intéresser au profil pharmacocinétique de ces molécules, à leur efficacité dans diverses indications ainsi qu'à leur tolérance ; tout ceci dans le but de bien différencier chaque IRS et d'optimiser le choix du clinicien.

PREMIERE PARTIE

Présentation des différentes molécules IRS

1) Introduction

Les IRS sont les molécules les plus prescrites dans le traitement de la dépression en raison de leur efficacité semblable aux tricycliques et de leur faible potentiel d'effets indésirables.
Mais qui sont les IRS, et quelles sont leurs propriétés fondamentales ?

Les IRS sont le résultat d'une recherche rationnelle pour trouver des médicaments aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques, mais avec moins d'effets néfastes et donc une utilisation plus simple.
Ils ont une action sélective et puissante de recapture de la sérotonine, ce qui aboutit à une potentialisation de la neurotransmission sérotoninergique. Cependant, derrière cette apparente homogénéité, les IRS sont structurellement divers (cf annexe 1), avec des variations notables dans leurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

2) Présentation des molécules

Il existe actuellement sur le marché en France six IRS différents commercialisés par cinq laboratoires ; leur structure est présentée dans l'annexe 1. Tous sont maintenant disponibles en génériques sauf la sertraline (mais cela ne devrait pas tarder) et l'escitalopram.
Ils sont tous inscrits en Liste I.

Tableau 1 : Présentation des IRS

Nom commercial (spécialité) en France	***DCI***	***Présentation orale***	***laboratoire***	***Date de mise sur le marché en France***
Floxyfral	fluvoxamine (Gé)	Cp à 50 et 100 mg	Solvay pharma	1984
Prozac	fluoxétine (Gé)	Gél. 20 mg Soluté 20mg/5ml Cp disp. 20 mg	Lilly	1988
Deroxat	paroxétine (Gé)	Cp sécable 20 mg Susp. Buv. 20 mg/10 ml	GlaxoSmith Kline	1992

Zoloft	sertraline (1)	Gél. 25 et 50 mg Sol. Buv. 20 mg/ml	Pfizer	1996
Seropram	citalopram (Gé)	Cp sécable 20 mg Gttes. Buv. 40 mg/ml (2)	Lundbeck	1994
Seroplex	escitalopram	Cp pelliculé sécable 10 mg et 20 mg (3)	Lundbeck	2002

(Gé) : signifie qu'il existe des génériques pour cette molécule
(1) : Fin 2004, le Zoloft n'est pas encore généricué mais cela ne devrait pas tarder
(2) : Le seropram est le seul IRS à disposer d'une forme injectable : celle-ci n'est disponible qu'à l'hôpital. Elle se présente sous 2 formes :
- solution à diluer pour perfusion 40 mg/ml (10 ampoules de 1 ml)
- solution à diluer pour perfusion 20 mg/0,5ml (10 ampoules de 0,5ml)

(3) : 1 nouvelle présentation de seroplex va bientôt être disponible : sous la forme de comprimés pelliculés sécables dosés à 15 mg

Tous les IRS sont remboursés par la sécurité sociale (vignette blanche : remboursement à 65%).

L'escitalopram correspond à l'isomère S du citalopram (isomère actif alors que l'isomère R est inactif).

3) Profil pharmacocinétique chez l'homme sain

Les IRS ont une pharmacocinétique similaire aux tricycliques : bonne absorption, important effet de premier passage hépatique, fort volume de distribution, fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, etc …
Cependant chaque molécule a ses particularités et cela a parfois des implications cliniques.

3-1) Tableau général

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de chaque molécule IRS sont présentées dans le tableau de la page suivante.

Tableau 2 : Données pharmacocinétiques concernant les IRS

	citalopram	escitalopram	fluoxétine	fluvoxamine	paroxétine	sertraline
Absorption - biodisponibilité - effet des aliments	bonne ≥ 80% non	≈ totale ≥ 80% non	bonne ≥ 60% oui (1)	bonne 53% non	bonne 50% non	≈ totale ≥ 88% oui (2)
Demi-vie (h) - de l'IRS - du métabolite	33 à 36 –	30 –	84 (26-220) 146 (4-16 j)	15 (13-19) –	21 (4-65) –	26 62 à 104
C max (h)	2 à 4	5	4 à 8	3 à 8	3 à 8	5,4 à 8,4
Distribution - Vd (L/kg) - liaison PP (%)	20 à 25 ≈ 80	12 à 26 ≤ 80 (56 ?)	12 à 42 ≈ 95	≥ 5 ≥ 77	3,1 à 28 ≈ 95	25 ≥ 97
Métabolisme - hépatique ? - métabolites ?	oui inactifs	oui actifs	oui actifs (norfluoxétine)	oui 32 inactifs	oui inactifs	oui très peu actifs
Elimination - majoritaire - sous forme inchangée (%)	Urine 13	Urine 8 à 10	Urine ≤ 5 (norfluoxétine ≤ 10)	Urine ≈ 4	Urine ≤ 2	Urine =fécès urine : 0 fécès : 12 à 14

(1) : la vitesse d'absorption de la fluoxétine est diminuée lors de la prise concomitante d'aliments mais cela n'entraîne aucune restriction quant à sa prise journalière.
(2) : l'aire sous courbe de la sertraline est augmentée lors de la prise avec des aliments ; on préconise donc d'ingérer la sertraline au milieu du repas.

3-2) Discussion; implications cliniques (40)

Les caractéristiques cinétiques des IRS sont similaires à celles des antidépresseurs tricycliques.

L'**absorption** est bonne par voie orale mais l'effet de premier passage hépatique est significatif : cela entraîne une large variabilité des concentrations plasmatiques entre les sujets. Les **aliments** ne modifient pas les concentrations plasmatiques sauf pour la sertraline pour laquelle la prise pendant le repas augmente la biodisponibilité .

Les IRS ont un fort taux de **liaison aux protéines plasmatiques** (surtout pour la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline); ils peuvent donc déplacer d'autres médicaments et augmenter leurs concentrations plasmatiques. Le **volume de distribution** de tous les IRS est important : ils se distribuent donc largement dans les tissus.

La **demi-vie** des IRS est variable : La fluoxétine est l'IRS ayant la demi-vie la plus longue (son métabolite, la norfluoxétine, a une demie-vie encore plus forte) : l'obtention de l'équilibre des concentrations plasmatiques peut donc être assez long (14 à 28 jours).

Il existe une forte **métabolisation** hépatique des IRS, généralement en métabolites inactifs, sauf pour la fluoxétine et l'escitalopram. La norfluoxétine (métabolite principal de la fluoxétine), est au moins aussi active que la fluoxétine en tant qu'inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

L'**élimination** est principalement urinaire : après administration unique, le pourcentage de la dose récupérée dans les urines sous forme inchangée est très faible.

4) Données pharmacocinétiques chez des populations particulières

4-1) L'insuffisant hépatique (IH)

4-1-1) tableau général

Tableau 3 : Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant hépatique

MOLECULE□	MODIFICATION□
citalopram	élimination moins rapide
escitalopram	clairance diminuée ; demi-vie augmentée
paroxétine	probable demi-vie plus longue ; concentration plasmatique plus élevée
fluvoxamine	demi-vie augmentée ; aire sous courbe augmentée ; clairance diminuée
fluoxétine	demi-vie augmentée (7,5 jours)
sertraline	demi-vie augmentée ; aire sous courbe augmentée ; pic plasmatique augmenté

4-1-2) Discussion

Les IRS ayant une forte métabolisation hépatique, lors d'une insuffisance hépatique on observe une modification du devenir dans l'organisme. Il est donc conseillé, en cas d'IH, de diminuer la posologie initiale et/ou de diminuer la fréquence des prises (par exemple un jour sur deux) (1).
Il faut noter que certaines études concernant la paroxétine n'ont pas montré de modifications des paramètres cinétiques chez l'IH.

4-2) L'insuffisant rénal (IR)

4-2-1) Tableau général

Tableau 4 : Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal

MOLECULE□	MODIFICATION□
citalopram	pas de différences pharmacocinétiques chez l'IR (pas de données chez l'IR sévère)
escitalopram	clairance légèrement diminuée (17 %)
paroxétine	augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie quand la clairance à la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min
fluvoxamine	pas de différences pharmacocinétiques chez l'IR
fluoxétine	concentration plasmatique et demi-vie très peu modifiées
sertraline	peu de modifications pharmacocinétiques chez l'IR (mais peu de données disponibles)

4-2-2) Discussion

On note peu de modifications pharmacocinétiques avec les IRS chez l'IR : on préconise quand même la prudence avec adaptation progressive des doses.
Seule la paroxétine semble avoir des modifications cinétiques non négligeables lors d'une IR avec clairance à la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min : il faut donc, dans ce cas précis, diminuer la dose initiale, espacer les prises et effectuer une surveillance en cours de traitement (2).

4-3) Le sujet âgé

4-3-1) Tableau général

Le tableau de la page suivante rassemble les données concernant les modifications pharmacocinétiques retrouvées chez le sujet âgé traité par un IRS.

Tableau 5 : Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé

MOLECULE□	MODIFICATION□
citalopram	parfois : concentration plasmatique plus élevée et clairance diminuée chez la femme âgée
escitalopram	aire sous courbe et demi-vie augmentées d'environ 50% mais concentration maximale inchangée
paroxétine	demi-vie plus longue, concentration plasmatique à l'équilibre plus élevée et clairance diminuée mais large variabilité entre sujets
fluvoxamine	augmentation de 40% de la concentration plasmatique chez les 66-73 ans par rapport aux 19-35 ans augmentation légère de la demi-vie diminution de 50% de la clairance
fluoxétine	demi-vie allongée de la fluoxétine et de la norfluoxétine mais pas vraiment d'études adaptées disponibles
sertraline	concentration plasmatique diminuée de 40%

4-3-2) Discussion

Les mécanismes de modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé sont connus : les capacités métaboliques sont diminuées; il y a une saturation du métabolisme de premier passage. Il en résulte des concentrations plasmatiques plus importantes après administration d'une dose donnée. De plus, la personne âgée met plus longtemps à répondre au traitement, les effets indésirables neurologiques sont plus fréquents ainsi que l'hyponatrémie.
Il faut donc agir avec une grande prudence quant à la posologie des IRS chez la personne âgée : diminuer la dose initiale, augmenter progressivement la posologie et effectuer une surveillance attentive.
On peut noter que peu de différences sont faites entre chaque IRS : cela peut être dû à deux choses. Tout d'abord, on observe une large variabilité de résultats cinétiques entre deux sujets âgés traités par le même IRS. Enfin, peu d'études bien conduites chez le sujet âgé sont disponibles donc peu de résultats significatifs peuvent être interprétés.

5) Cas particuliers d'utilisation des IRS

5-1) La femme enceinte

5-1-1) Généralités (1, 50)

Aucun effet tératogène des IRS n'a été démontré chez l'animal et chez l'Homme jusqu'à ce jour . En clinique, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique. Certaines études ont cependant notifié un plus grand nombre de prématurés chez les femmes ayant reçu un traitement par IRS lors du troisième trimestre de la grossesse.
Par conséquent, par mesure de précautions, il est préférable de ne pas utiliser un IRS pendant la grossesse en particulier lors du troisième trimestre. Si le traitement doit être stoppé, cela doit être effectué progressivement pour éviter un syndrome de sevrage chez l'enfant.

5-1-2) Particularités de certains IRS

5-1-2-1) *fluoxétine*

Aucun effet tératogène n'a été démontré. Cependant, elle doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si l'index thérapeutique le justifie (45). En effet la longue demi-vie de la fluoxétine (mais surtout de la norfluoxétine) peut entraîner un phénomène de sevrage chez le nouveau-né avec une irritabilité, des tremblements, une hypotonie, des pleurs persistants, des difficultés de succion et des troubles du sommeil. Le délai d'apparition et la durée des symptômes sont liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de la norfluoxétine (4-16 jours) (19). Il y a possibilité de plus, de retrouver chez le nouveau-né des effets sérotoninergiques.
Pour toutes ces raisons, il est déconseillé d'utiliser la fluoxétine pendant la grossesse surtout à la fin, ou juste avant l'accouchement.

5-1-2-2) *autres IRS*

Là encore, aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence. Seulement, peu d'études adéquates et bien menées sont disponibles chez la femme enceinte. L'utilisation des IRS pendant la grossesse doit donc se faire avec prudence et seulement en cas d'extrême nécessité (50).

5-1-3) dernières données de la littérature

Un article paru dans le *Lancet* (46) en février 2005 affirme que plusieurs cas suspects d'effets indésirables chez des nouveaux-nés, dûs probablement aux IRS ont été rapportés. Ces effets indésirables de type convulsions, nervosité, hypertonie, agitation, dyskinésie, vomissements, malaise, hypothermie, etc. pourraient être en relation avec la prise d'IRS par la mère durant la grossesse. Sur 93 cas relevés, 64 concernaient la paroxétine, 14 la fluoxétine, 9 la sertraline et 7 le citalopram.
Les auteurs préconisent donc d'utiliser les IRS, surtout la paroxétine, avec grande

précaution dans le traitement des femmes enceintes atteintes de troubles psychiatiques.

Par ailleurs, la paroxétine est de plus en plus mise en cause lors d'incidents survenant juste après l'accouchement.
Un cas d'hémorragie intraventriculaire a même été décrit chez un garçon né depuis 6 heures (9). La mère prenait de la paroxétine à la dose de 20 mg/j depuis 5 ans (sans arrêter pendant la grossesse). La paroxétine a la capacité de traverser le placenta et pourrait provoquer une diminution de la fonction plaquettaire sans qu'à ce jour on ne soit capable de décrire avec précision ce mécanisme.

A ce jour, aucune recommandation officielle de la part de l'AFSSAPS ou de l'EMEA n'est parue ; il est cependant recommandé d'éviter l'utilisation de la paroxétine (et par extension, de tous les IRS) pendant la grossesse.

5-2) La femme allaitante

5-2-1) Généralités

Le passage des IRS dans le lait maternel est faible mais variable pour chaque IRS. L'effet sur l'enfant allaité est inconnu mais n'est probablement pas nul (1). Donc, en l'absence de données suffisantes, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par IRS (50) : la décision de savoir si on arrête l'allaitement ou le médicament doit se prendre après évaluation du risque d'effets indésirables sévères chez l'enfant par rapport au bénéfice thérapeutique chez la mère.

5-2-2) Particularités de certains IRS

5-2-2-1) *fluoxétine et citalopram* (1)

Pour ces deux molécules, à dose thérapeutique, le pourcentage excrété dans le lait est plus important qu'avec les autres IRS et est non négligeable.
Avec le citalopram, l'enfant peut recevoir jusqu'à 9% de la dose maternelle : les effets sur le nouveau né sont inconnus mais restent possibles donc l'allaitement est fortement déconseillé lors d'un traitement par citalopram.
Avec la fluoxétine, l'enfant peut recevoir jusqu'à 17% de la dose maternelle : si un traitement par fluoxétine s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé. Si l'allaitement est poursuivi, la dose minimale efficace de fluoxétine devra être prescrite.

5-2-2-2) *autres IRS*

On les retrouve sécrétés dans le lait à dose très faible (1) : cette dose est corrélée avec la dose journalière prise par la mère, mais peu de données sont disponibles sur les valeurs de ces IRS dans le lait. Ils sont donc présents en très faible concentration dans le plasma des enfants allaités. Leur utilisation pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

5-3) L'enfant

5-3-1) Définition et épidémiologie (15)

La dépression chez l'enfant et l'adolescent a longtemps été ignorée par les psychiatres et les pédiatres. Les critères diagnostiques restent proches de ceux de l'adulte mais les symptômes s'expriment différemment chez l'enfant et l'adolescent : l'épisode dépressif est généralement plus court et on note la place importante de l'irritabilité qui peut remplacer la tristesse de l'humeur. De plus, la maladie est le plus souvent compliquée par d'autres troubles qu'il faut aussi prendre en compte. Une psychothérapie est systématiquement proposée et un traitement chimiothérapeutique peut éventuellement être mis en place mais cela reste controversé.

5-3-2) Utilisation des IRS chez l'enfant et l'adolescent

Aux USA, la fluoxétine est indiquée dans le traitement de la dépression et des T.O.C. chez l'enfant de plus de 8 ans. En France, aucun IRS n'a l'indication dans les troubles dépressifs et seules la fluvoxamine et la sertraline ont une A.M.M. dans le traitement des T.O.C. chez les enfants.

Le traitement médicamenteux de l'épisode dépressif est indiqué uniquement quand la symptomatologie dépressive est très intense ou lorsque le risque suicidaire est majeur.
On recommande d'utiliser les doses les plus faibles possibles et de maintenir le traitement pendant au moins 9 à 12 mois.

Plusieurs études ont utilisé les IRS dans différents troubles touchant des enfants : autisme, syndrome de Gilles de la Tourette, anxiété, phobie sociale, etc. et les premiers résultats montreraient une efficacité (1).

5-3-3) Données de pharmacocinétique

Les IRS sont absorbés et métabolisés plus rapidement chez les enfants que chez les adultes : les posologies devront donc être relativement élevées (par exemple avec la fluoxétine, des doses journalières de plus de 80 mg/j ont été utilisées) (1).

Pour la fluoxétine, on dispose de données plus précises (44) : les concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine à l'équilibre, sont plus importantes chez les enfants que chez les adultes. Cependant, ces concentrations restent dans la zone thérapeutique des adultes. Comme chez l'adulte, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent après plusieurs prises orales. La concentration d'équilibre est atteinte après 3 à 4 semaines de prises quotidiennes.

5-3-4) Effets indésirables (1)

Les enfants sont plus sujets aux effets indésirables (ceux-ci ont été le plus souvent étudiés avec la fluoxétine). Les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux : nausées (≥ 21%), dyspepsies (6 à 21%) ; ceux-ci peuvent être diminués si on débute le

traitement à doses faibles (5 mg de fluoxétine par exemple) et au milieu du repas. On note aussi une perte de poids, de l'anorexie (≥ 12%), de l'insomnie (≥ 21%), une irritabilité et une désinhibition sociale (≥ 25%) ainsi que de l'agitation et de l'hypomanie. Il apparaîtrait de plus que les IRS augmenteraient le risque de céphalées de 21%.

Il faut noter que quelques études incluant des enfants et des adolescents ont montré que certains IRS ont été associés à une augmentation des idées suicidaires, de l'hostilité, et de l'agitation psychomotrice : des épisodes autoagressifs et un comportement suicidaire ont été rapportés comme étant 1,5 à 3,2 fois plus fréquents avec la paroxétine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qu'avec un placebo. Cela peut être aussi appliqué aux autres IRS ; seule la fluoxétine apparaît plus sûre.

5-3-5) Efficacité des IRS dans le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents

L'efficacité dans les épisodes dépressifs majeurs chez les enfants et les adolescents n'a pas été démontrée dans les études contrôlées avec la sertraline et le citalopram. On ne dispose que de très peu de données en ce qui concerne la fluvoxamine et l'escitalopram.
La paroxétine a fait l'objet de quelques études dans lesquelles l'amélioration de l'état dépressif serait supérieure avec la paroxétine qu'avec le placebo ; cette amélioration n'est pas beaucoup supérieure avec la paroxétine qu'avec l'imipramine (antidépresseur tricyclique de référence) mais la tolérance est bien meilleure avec la paroxétine (15).

C'est la fluoxétine qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études chez les enfants et les adolescents atteints de troubles dépressifs, en particulier aux USA où elle a obtenu une A.M.M. dans cette indication. L'efficacité de la fluoxétine à 20 mg/j dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez des enfants en ambulatoire a été étudiée dans 2 études contrôlées, versus placebo, de 8 à 9 semaines (44). Dans ces 2 études, il a été démontré que la fluoxétine donnait des changements significativement meilleurs que le placebo du début à la fin, mesurés à la CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale Revised). Cependant, les sous-groupes ne montrent pas de différences de réponses selon l'âge et le sexe. Une étude à long terme sur 25 semaines a montré que la fluoxétine était plus efficace que le placebo dans la prévention des rechutes.

5-3-6) Le point sur les recommandations en décembre 2004

Le 9 décembre 2004, l'E.M.E.A. (Agence Européenne d'Evaluation du Médicament) insiste sur le fait que : « Dans l'U.E., les IRS n'ont pas l'indication dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans. La prescription des IRS est déconseillée dans cette population en raison d'une augmentation du risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et de comportement tels que l'auto- ou l'hétéro-agressivité, mis en évidence chez ces patients.
Si la prescription d'un antidépresseur s'avère nécessaire chez un enfant ou un adolescent, elle doit s'accompagner d'une surveillance étroite du patient et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement. L'arrêt de l'IRS doit se faire après avis médical, et doit être progressif afin de diminuer le risque

de sevrage ».
A cette occasion, l'A.F.S.S.A.P.S. rappelle qu'en France : « l'emploi des IRS est déconseillé, voire contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent, à l'exception de la sertraline et de la fluvoxamine possédant une indication chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.).
Le traitement de première intention de la dépression de l'enfant et de l'adolescent est une prise en charge psychothérapeutique. La prescription d'antidépresseurs, si elle est envisagée, ne doit intervenir qu'en seconde intention, dans le cadre d'une dépression majeure, avec une prise en compte de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques possibles. En cas de prescription d'antidépresseurs, une surveillance étroite du patient doit être effectuée et s'accompagner de la recherche d'un comportement suicidaire, surtout en début de traitement ».

6) Cytochrome p450 et intéractions médicamenteuses

6-1) Que sont les cytochromes p450 ? (48)

L'étape de métabolisation d'un médicament a principalement lieu au niveau hépatique. Il existe essentiellement 4 types de biotransformations (oxydation, réduction, hydrolyse et conjugaison), qui aboutissent généralement à des métabolites plus polaires et plus hydrosolubles, susceptibles d'être éliminés plus rapidement que la molécule initiale.

Les réactions d'oxydation représentent la majeure partie des biotransformations des médicaments. Elles mettent en jeu le système du cytochrome p450, système microsomial très peu spécifique, oxydant de très nombreux médicaments. La superfamille des cytochromes p450 est divisée en plusieurs familles : CYP. Parmi les CYP 450, 5 sont plus importants car ils interviennent dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés : il s'agit des CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 et 3A4 (ce dernier est impliqué dans la biotransformation de plus de 60% des médicaments). On peut noter que les CYP 2D6 et 2C19 présentent un polymorphisme génétique : ces isoenzymes font plus ou moins défaut chez environ 5% de la population générale : ces patients métabolisent donc plus lentement certains médicaments, qui, de ce fait, ont chez eux plus d'effets (y compris les effets indésirables).

Il est important de comprendre que la majorité des médicaments sont métabolisés simultanément par plusieurs CYP.

6-2) Médicaments métabolisés par les différentes isoenzymes du cyt p450 (48, 35, 40)

Le tableau de la page suivante présente les médicaments les plus courants, métabolisés par les 5 principaux isoenzymes du cytochrome p450.

Tableau 6 : Principales isoenzymes du cytochrome p450 et leurs substrats

CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 3A4
-Antidépresseurs imipraminiques -Théophylline et caféine -Warfarine -Propranolol (et autres bêta-bloquants à métabolisation hépatique) -Clozapine	-Antidépresseurs imipraminiques -Neuroleptiques (certains : clozapine, olanzapine, etc.) halopéridol) -Antiarythmiques (Flécaïnide, etc.) -Théophylline -Dextrométhorphane -Tamoxifène -Pindolol -Venlafaxine Nombreux autres médicaments	-Phénytoïne, Phénobarbital -Diazépam -Olanzapine	-Mé-phénytoïne -Propranolol -Diazépam -Anti-dépresseurs Imipramini-niques	-Diazépam, triazolam et autres benzo-diazépines -Ritonavir -Ciclosporine -Antiarythmique (propafénone, Quinidine, etc.) -Tamoxifène -Terfénadine Nombreux autres médicaments

6-3) Action de chaque IRS sur les isoenzymes du cyt p450 (48)

L'activité du système du cytochrome p450 peut être augmentée (induite), ou diminuée (inhibée) par des substances chimiques ou des médicaments.

Les IRS sont des inhibiteurs enzymatiques : chaque IRS a une affinité particulière pour telle ou telle isoenzyme du cytochrome p450.
Soit l'IRS : - n'a pas ou très peu d'effets sur l'isoenzyme : 0
- a un effet inhibiteur : - très léger : +/-
- léger : +
- moyen : ++
- important : +++

Ceci est résumé dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Influence des IRS sur les principales isoenzymes du cytochrome p450

DCI / CYP	Citalopram	Escitalopram	Paroxétine	Fluvoxamine	Fluoxétine	Sertraline
1A2	0	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
2D6	0	+/-	+++	+/-	++	+/-
2C9	0	+/-	0	+	+/-	+/-
2C19	0	+/-	0	+	+/-	0
3A4	+	+/-	+	++	++	+/-

L'inhibition enzymatique ralentit la vitesse des biotransformations et augmente les concentrations plasmatiques des médicaments dégradés par l'enzyme inhibée. La conséquence pratique est un risque de surdosage et d'effets indésirables toxiques, dose-dépendants. L'inhibition enzymatique est de survenue plus rapide que l'induction (2 à 3 jours), ce qui explique les modifications brutales des concentrations plasmatiques lorsque l'inhibition se produit avec risque éventuel de toxicité.
Les conséquences cliniques sont variables : pour que l'inhibition enzymatique se manifeste cliniquement il faut :

- que l'agent inhibiteur soit utilisé de manière chronique
- que le médicament inhibé soit métabolisé d'une manière importante et par peu de voies
- que le médicament dont les concentrations sont augmentées par inhibition ait une marge thérapeutique étroite.

6-4) Effets des IRS sur les autres médicaments métabolisés par ces différentes isoenzymes du cytochrome p450

6-4-1) Paroxétine

La paroxétine est inhibitrice du CYP 3A4 mais avec une affinité peu importante. Elle est surtout inhibitrice du CYP 2D6 avec une haute affinité (2), donc avec des doses importantes de paroxétine, il peut y avoir une saturation du CYP 2D6 : il en résulte une possible augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments ainsi que de l'augmentation de leur demi-vie.
Aucune intéraction pharmacocinétique significative n'a été décrite avec la warfarine, la digoxine ou le lithium : on peut donc associer ces médicaments avec la paroxétine mais avec prudence.

Les principales intéractions médicamenteuses dûes à l'inhibition du CYP 2D6 par la paroxétine sont (1) :

- antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptyline, etc.)
- antiarythmiques (propafénone, flécaïnide, mexiletine, etc.)
- néfazodone, trazodone
- venlafaxine
- pindolol
- tamoxifène (dans ce cas, l'effet inhibiteur 2D6 diminue la conversion du tamoxifène en son métabolite (endoxifène) et cela peut donc diminuer l'effet thérapeutique)
- certains neuroleptiques (chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine, clozapine, rispéridone, etc.)

Dans tous les cas, il résulte de ces intéractions une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associée à la paroxétine, avec bien souvent une augmentation des effets indésirables.

On notera par ailleurs que la paroxétine étant elle-même métabolisée par le CYP 2D6, elle subit une augmentation de sa concentration plasmatique lorsqu'elle est associée à la cimétidine (et autres inhibiteurs du CYP 2D6) ainsi qu'une diminution de sa

concentration plasmatique lorsqu'elle est associée au phénobarbital ou à la phénytoïne (et autres inducteurs du CYP 2D6) (715).

6-4-2) Fluoxétine (1)

La fluoxétine est principalement inhibitrice des CYP 2D6 et 3A4.
On retrouvera des intéractions avec :

- antiarythmiques (propafénone, flécaïnide, mexiletine, etc.)
- bupropion (dans ce cas, en plus, on décrit un phénomène de liaison aux protéines plasmatiques et d'additions d'effets pharmacologiques : il en résulte une augmentation importante du taux plasmatique de bupropion avec anxiété, panique, délire, terreur, myoclonie, etc.)
- venlafaxine
- antipsychotiques (on décrit une augmentation de 100% du taux plasmatique de l'halopéridol et de 76% des taux plasmatiques de la chlorpromazine, la fluphénazine, le pimozide, la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la thioridazine, etc.)
- pindolol (augmentation de la demi-vie de 28%)
- ergotamine
- tamoxifène

6-4-3) Sertraline (22)

La faible concentration plasmatique aux doses thérapeutiques de la sertraline lui confère un faible potentiel d'inhibition dose-dépendante du cytochrome p450 et donc un faible risque d'intéractions médicamenteuses. On retrouvera donc des intéractions liées à une action inhibitrice sur le cyt p450 seulement avec des doses élevées de sertraline, supérieures à 100 mg/j.

Différentes études montrent la faible action inhibitrice de la sertraline sur l'isoenzyme 2D6, comparée à la fluoxétine, la paroxétine et leurs métabolites (action inhibitrice 7 à 10 fois inférieure à celle de la fluoxétine).
La sertraline n'a pas d'action inhibitrice significative sur le CYP 1A2 donc pas d'intéraction avec la théophyline, le propranolol, etc.
Enfin, avec les isoenzymes 3A4, 2C9 et 2C19, l'inhibition est très faible et ne donne pas lieu à des intéractions significatives sur le plan clinique.

6-4-4) Fluvoxamine

Tous les auteurs s'accordent à dire que c'est l'IRS qui possède le plus fort pouvoir inhibiteur enzymatique ; il en résulte donc de multiples intéractions médicamenteuses dont nous ne donnerons ici qu'un aperçu.
La fluvoxamine serait un des plus faible inhibiteur du CYP 2D6 parmi les IRS mais c'est de loin celui qui a le plus fort potentiel inhibiteur sur le CYP 1A2. Il a de plus un effet inhibiteur non négligeable sur les CYP 3A4, 2C9 et 2C19.
Ces principales intéractions médicamenteuses sont :

- antidépresseurs tricycliques (augmentation du taux plasmatique : association à prendre en compte)
- warfarine (augmentation de 68% du taux plasmatique : surveillance accrue du

T.P. et éventuelle adaptation posologique des antivitamines K)

- propranolol et autres bêta-bloquants à métabolisation hépatique (augmentation de l'effet bradycardisant sans modifications de la tension artérielle : surveillance clinique et adaptation posologique)
- théophyline (augmentation du taux plasmatique avec risque important de surdosage : surveillance de la théophyllinémie et adaptation posologique)
- clozapine (augmentation du taux plasmatique)
- caféine (augmentation de la demi-vie de 5 à 31h)
- mélatonine
- tacrine

6-4-5) Citalopram

Le citalopram n'a que peu d'effets sur le cytochrome p450 et possède donc un bas potentiel d'intéractions avec d'autres médicaments (45). Seule une faible activité inhibitrice enzymatique sur le CYP 3A4 a pu être mise en évidence mais sans conséquences cliniques significatives (1).

6-4-6) Escitalopram (44)

Là encore les études in-vitro montrent que l'escitalopram n'a que très peu d'effets inhibiteurs sur les 5 principales isoenzymes du cytochrome p450 auxquelles nous nous intéressons. L'escitalopram a donc peu d'effet sur les métabolismes faisant intervenir ces isoenzymes.
Une seule étude in-vivo suggérerait un léger effet inhibiteur sur le CYP 2D6 : la prudence est donc recommandée lors de la co-administration d'une drogue métabolisée par le CYP 2D6 et de l'escitalopram.

6-5) Conclusion

Tous les IRS affectent le cyt p450 : surtout la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine. Le citalopram et surtout l'escitalopram sont les 2 IRS les moins concernés par les intéractions avec les médicaments métabolisés par le cytochrome p450. La sertraline affecte elle aussi le cyt p450 mais seulement à haute dose (sup à 100 mg/j).
Les IRS affectent donc le métabolisme des médicaments métabolisés par ce système : ce sont des inhibiteurs donc ils peuvent augmenter le taux plasmatique de ces médicaments.

7) Autres intéractions médicamenteuses

7-1) Généralités

L'association de deux ou plusieurs médicaments pose quotidiennement des problèmes dans la mesure où les effets ne sont pas toujours prévisibles. Les intéractions médicamenteuses sont à l'origine d'un tiers des effets indésirables observés chez les sujets de plus de 65 ans souvent polymédicamentés.

Il existe de multiples modalités d'intéractions : on les classe en 2 catégories principales :

- les intéractions pharmacocinétiques par intéraction au niveau de la résorption, par compétition au niveau des protéines plasmatiques, par inhibition ou par induction enzymatique, etc.
- les intéractions pharmacodynamiques par action sur le même récepteur pharmacologique ou par des mécanismes différents conduisant au même type d'effet.

En ce qui concerne les IRS les principales intéractions proviennent du phénomène d'inhibition enzymatique présenté au paragraphe 6).
Connaître l'ensemble des intéractions des IRS est donc tout à fait impossible. Il convient toutefois de faire la part des intéractions théoriques et celle des intéractions ayant une réelle conséquence clinique (polymédication, doses élevées, sujet à risque, etc.)

7-2) Récapitulatif des intéractions médicamenteuses concernant les IRS

Nous reprenons ici les principales intéractions médicamenteuses concernant les IRS, retrouvées dans le dictionnaire VIDAL® (50) ainsi que dans la mise à jour de février 2005 du thésaurus des intéractions médicamenteuses publié par l'afssaps (49) ; classées en 4 catégories selon le niveau de risque.
Lorsqu'un IRS est noté entre parenthèses juste après le médicament concerné, l'intéraction ne concerne que cet IRS.

❖ **Associations contre-indiquées**

- *IMAO non sélectifs* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Pimozide* (sertraline) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
- *Thioridazine* (paroxétine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe par diminution du métabolisme hépatique de la thioridazine par la paroxétine
- *Métoprolol* (fluoxétine, paroxétine) : avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque de majoration de ses effets indésirables, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par ces 2 IRS

❖ **Associations déconseillées**

- *IMAO sélectifs A* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Linézolide* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Tacrine* (fluvoxamine) : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de tacrine avec risque de surdosage (par diminution du métabolisme hépatique de la tacrine par la fluvoxamine)
- *Alcool* : potentialisation des effets sédatifs de l'alcool par tous les IRS

❖ Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Anticoagulants oraux* : augmentation de l'effet anticoagulant et donc du risque hémorragique (contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR, adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant l'association et à son arrêt.
- *Antidépresseurs imipraminiques* : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables (surveillance clinique accrue et si nécessaire adaptation posologique). Pour la fluoxétine, en cas de relai d'un traitement à la fluoxétine par un traitement antidépresseur imipraminique, la posologie initiale sera prudente, avec augmentation progressive des doses en raison de la longue demi-vie de la fluoxétine et de son métabolite actif.
- *Lithium* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Millepertuis* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Méthadone* : augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique (surveillance et adaptation posologique si besoin pendant le traitement par IRS et à l'arrêt)
- *Métoprolol* (paroxétine) : dans ses autres indications que l'insuffisance cardiaque : risque de majoration de ses effets indésirables, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine (surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt).
- *Buflomédil* (paroxétine, fluoxétine) : risque d'augmentation des effets indésirables neurologiques (convulsions) du buflomédil en cas d'insuffisance rénale (surveillance clinique, plus particulièrement chez le sujet âgé)
- *carbamazépine* (paroxétine, fluoxétine, sertraline et fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépines et diminution éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par ces IRS et à leur arrêt)
- *Phénytoïne* (fluoxétine, fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec risque de surdosage par inhibition du métabolisme hépatique (surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation posologique si besoin pendant le traitement par ces IRS et à leur arrêt)
- *Clozapine* (fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine avec risque de surdosage (surveillance accrue et adaptation posologique si besoin pendant le traitement par la fluvoxamine et à son arrêt)
- *Propranolol* (fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques du propranolol par inhibition du métabolisme hépatique du propranolol par la fluvoxamine, avec augmentation de son activité et de ses effets indésirables tels qu'une bradycardie excessive, etc. (surveillance et adaptation posologique)
- *Ropinirole* (fluvoxamine) : augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec risque de surdosage par diminution du métabolisme hépatique (surveillance et diminution de la posologie si besoin)
- *Théophylline* (fluvoxamine) : augmentation de la théophyllinémie avec signes de surdosage par diminution du métabolisme de la théophylline (surveillance et contrôle éventuel de la théophyllinémie)

❖ **Associations à prendre en compte**

- *IMAO sélectifs B* : risque de syndrome sérotoninergique (cf syndrome sérotoninergique)
- *Sumatriptan et autres agonistes des récepteurs* $5HT_{1B/1D}$: risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle ou de syndrome sérotoninergique
- *Tramadol* : risque de syndrome sérotoninergique et/ou de convulsions

7-3) Intéractions médicamenteuses en pratique clinique (10)

La capacité de tel ou tel IRS à provoquer des intéractions est influencée par ses effets sur les isoenzymes CYP 1A2, 2D6, 3A4, 2C9 et 2C19 du cytochrome p450 mais il existe une multitude d'autres intéractions possibles au plan théorique.
Il existe toutefois une différence entre les intéractions problématiques sur le plan théorique et les intéractions importantes sur le plan clinique. Ainsi, en pratique, toutes les intéractions mentionnées en 7-2) n'ont pas une traduction clinique ; les conséquences de chaque association sont originales et dépendent de multiples facteurs tels que l'âge, le sexe, les pathologies sous-jacentes, les susceptibilités personnelles, etc.

Le tableau suivant résume les intéractions médicamenteuses avec les IRS les plus pertinentes sur le plan clinique. Celui-ci est basé sur plusieurs années d'observation et se veut donc le reflet de la réalité clinique au quotidien.

Tableau 8 : Intéractions médicamenteuses les plus pertinentes sur le plan clinique

IRS	Substance intéragissant	Résultat possible
Tous	Alcool	Potentialisation possible de l'effet sédatif
Tous	Anticoagulant oral (acénocoumarol, warfarine)	Potentialisation possible de l'effet anticoagulant
Tous	Antidépresseur IMAO	Toxicité SNC
Tous	Antidépresseur imipraminique	Augmentation des taux plasmatiques de certains antidépresseurs imipraminiques
Tous	Antiviral : *ritonavir*	Augmentation possible des concentrations de certains IRS
Tous	Triptans	Toxicité SNC

Tous	Antalgique opioïde : *tramadol*	Augmentation possible du risque de convulsions
Tous	Antimaniaque : *lithium*	Toxicité SNC
Tous	Antipsychotique : *clozapine*	Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la clozapine
Paroxétine	*Phénytoïne* et peut-être d'autres anticonvulsivants	Diminution des concentrations plasmatiques de la paroxétine
Fluoxétine	Antiarythmique : *flécaïnide*	Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide
Fluoxétine	Dopaminergique : *sélégiline*	Excitation SNC, hypertension artérielle
Fluvoxamine	Benzodiazépines	Augmentation des concentrations plasmatiques de certaines benzodiazépines
Fluvoxamine	Bêta-bloquant : *propranolol*	Augmentation des concentrations plasmatiques du propranolol
Fluvoxamine	Bronchodilatateur : *théophylline*	Augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline
Fluoxétine/ Fluvoxamine	Anticonvulsivant - *carbamazépine* - *phénytoïne*	 Antagonisation de l'effet anticonvulsivant (abaissement du seuil épileptogène) Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne
Fluoxétine/ Fluvoxamine	*Halopéridol*	Augmentation des concentrations plasmatiques d'halopéridol

8) Données générales sur le profil pharmacologique des IRS

La découverte des récepteurs sérotoninergiques fut à l'origine d'une nouvelle étape dans le concept pharmacologique de la dépression : pourquoi ne pas traiter cette pathologie par des médicaments capables de corriger sélectivement le dysfonctionnement sérotoninergique considéré comme responsable du trouble de l'humeur ?
L'exploitation de cette hypothèse se traduisit des années plus tard par la commercialisation de spécialités revendiquant une activité exclusive sur la médiation sérotoninergique : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS, en anglais SSRI). Le site transporteur de la sérotonine permettant la recapture de ce médiateur par le neurone pré-synaptique constitue l'une des cibles principales de l'action des IRS.

Les IRS entre eux ont le même mécanisme d'action, profil thérapeutique, profil de tolérance. Mais on observe quand même de grosses différences de réponses pour un patient donné d'un produit à l'autre : on en déduit donc que les caractéristiques pharmacologiques des 6 IRS ne sont pas strictement superposables (48).
Les IRS inhibent de façon spécifique la recapture de la sérotonine mais parmi les IRS, certains sont plus sélectifs que d'autres :

fluoxétine<fluvoxamine<paroxétine<sertraline<citalopram<escitalopram

Le signe < signifie « moins sélectif que ». Cependant l'activité clinique demeure sans corrélation avec le degré de sélectivité ou avec la puissance de l'action sur la recapture de la sérotonine.
En fait, ces 6 molécules agissent sur d'autres cibles que les transporteurs de la sérotonine (5HT) et sur diverses enzymes importantes au niveau de l'efficacité mais aussi des effets indésirables (48).

Les différences pour chaque IRS se situent au niveau de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline (NA), le blocage de la recapture de la dopamine (DA), les effets agonistes $5HT_{2C,}$ les effets anticholinergiques, les intéractions avec les récepteurs sigma, l'inhibition de l'enzyme nitric-oxyde synthétase, l'inhibition des enzymes du cytochrome p450 : 1A2, 2D6, 3A4, etc . mais est ce que ces différences jouent un rôle sur la différence d'efficacité et de tolérance des IRS ? (48)

D'après les données générales concernant les IRS, ce sont des inhibiteurs sélectifs et puissants de la recapture de la 5HT ; ils n'ont pratiquement pas d'effets sur la recapture de la NA, DA, GABA et d'affinité pour les récepteurs adrénergiques alpha 1, alpha 2 et bêta 2, histaminergiques H1, dopaminergiques D1 et D2, ainsi que pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opioïdes. Il en résulte donc peu d'effets indésirables en particulier anticholinergiques, sédatifs ou d'hypotension orthostatique (50).
Cependant, les caractéristiques pharmacologiques des IRS ne sont pas strictement superposables : les mécanismes pharmacologiques secondaires possibles de chacun des 6 IRS sont décrits à la page suivante (48) : ils peuvent conduire à des nuances d'un produit à l'autre :

- *fluoxétine* : effet IRS + agoniste $5HT_{2C}$ + inhibiteur de la recapture de la NA
- *paroxétine* : effet IRS + agoniste muscarinique/cholinergique + inhibiteur de la recapture de la NA
- *fluvoxamine* : effet IRS + effet sigma
- *sertraline* : effet IRS + effet sigma + inhibiteur de la recapture de la DA
- *citalopram* et *escitalopram* : effet IRS

On peut noter que seuls le citalopram et l'escitalopram ont uniquement un effet IRS. De plus, l'escitalopram a un potentiel d'inhibition de la recapture de la 5HT deux fois plus important que le citalopram.

9) Conclusion

Tous ces résultats confirment bien l'idée générale suivante : les 6 molécules IRS actuellement sur le marché sont totalement différentes tant sur le plan chimique : ils appartiennent à des classes chimiques différentes, que sur le plan pharmacologique, avec une action variable sur les neurotransmetteurs tant au niveau de la sélectivité d'action qu'au niveau de la puissance d'action.
On remarque alors que le profil pharmacocinétique varie d'une molécule à l'autre et que les intéractions médicamenteuses diffèrent elles aussi.
On peut alors supposer que chaque IRS va présenter des indications bien particulières et probablement un rapport efficacité/tolérance différent.

DEUXIEME PARTIE

Indications de chacun des IRS

1) Introduction

Les IRS, reconnus pour leur efficacité dans les troubles dépressifs, sont de plus en plus étudiés pour leur apport dans le traitement de divers autres troubles. Il en découle de nouvelles indications dans certains troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée, la boulimie, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), certains troubles sociaux, etc ... Les études testent aussi les IRS dans de nombreux autres troubles psychiatriques tels que l'état de stress post-traumatique, les troubles dysphoriques prémenstruels, etc ...

2) Indications majeures et reconnues en France en 2005

2-1) Les maladies dépressives

2-1-1) Généralités

2-1-1-1) *Epidémiologie*

Les maladies dépressives touchent un nombre important de personnes dans le monde entier. En France, la prévalence sur la vie est estimée à environ 14,7% chez les hommes et 23,9% chez les femmes mais certaines données avancent des chiffres bien plus élevés (42). 70% des déprimés ont moins de 45 ans mais il ne faut pas négliger la prévalence de la dépression chez le sujet âgé, population où le diagnostic, particulièrement difficile, est souvent occulté.
Parmi ces "déprimés", seulement un tiers serait efficacement traité et on dénombre plus de 12000 décès par suicide chaque année dont plus de la moitié semble secondaire à la maladie dépressive (42). La dépression est donc un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et des répercussions médicosociales qu'elle entraîne.

2-1-1-2) *Signes cliniques*

La dépression est un état pathologique caractérisé par une baisse du tonus psychique, d'intensité variable, une perturbation de l'humeur et une inhibition psychomotrice.
La dépression peut s'accompagner de différents symptômes (48) :

- somatiques (troubles du sommeil, de l'appétit, variation de poids)
- cognitifs (troubles de l'attention, de la mémoire)
- impulsifs (vis à vis du suicide, ...)
- comportementaux (perte de motivation, du plaisir; absence de centres d'intérêt)
- physiques (somatiques : céphalées, douleurs épigastriques, ...)

La dépression est épisodique : un épisode non traité dure 6 à 24 mois et est suivi de rémission ou guérison (669).

2-1-1-3) *Diagnostic*

La pathologie dépressive est hétérogène : éclatée en plusieurs sous-groupes (42). Les critères nosographiques se basent mutuellement sur l'intensité de l'épisode dépressif et sur son caractère endogène ou pas.

On distingue alors :

- la dysthymie
- l'épisode dépressif majeur (EDM)
- la mélancolie

On distingue aussi les formes unipolaires se manifestant par une succession d'accès dépressifs, et les formes bipolaires caractérisées par une alternance de phases maniaques et de phases dépressives.
Il est primordial de différencier la tristesse “normale” provoquée par une déception, une mauvaise journée, … d’un réel trouble de l’humeur (48).
Les critères diagnostiques sont fixés dans la 4ème édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and statistical manual : DSM IV) aux USA et dans la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM 10) pour les autres pays.

2-1-1-4) *Traitement*

Traiter les maladies dépressives vise à (42) :

- diminuer la souffrance de l’individu
- augmenter sa qualité de vie
- favoriser sa participation à la vie sociale

Les antidépresseurs constituent le traitement essentiel de la majorité des épisodes dépressifs : ils ont pour propriété fondamentale de redresser l’humeur dépressive ; ils font disparaître la tristesse pathologique en quelques semaines. Parfois ils inversent l’humeur triste en euphorie excessive (42).
Le traitement d’un épisode dépressif modéré dure généralement de 6 mois à 1 an.
Les antidépresseurs sont parfois associés à d’autres médicaments tels que : neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, etc …dans des situations spécifiques.
La psychothérapie tient une place très importante dans la prise en charge des maladies dépressives.
Enfin, dans les situations extrêmes, on peut recourir à l’électoconvulsivothérapie.

On parle de « réponse » quand le traitement de la dépression apporte une réduction d’au moins 50% sur les échelles évaluant l’intensité de l’état dépressif (le patient va mieux mais pas parfaitement bien). On entend par « rémission » le fait que tous les symptômes de la dépression aient disparu ; on peut parler de « guérison » quand ce phénomène dure plus de 6 mois (48).

Il est à noter que tous les IRS ont l’A.M.M. pour le traitement de la dépression chez l’adulte, c'est-à-dire à partir de 18 ans : aucun ne doit donc être utilisé, en théorie, chez l’enfant et l’adolescent. Cependant, étant donné le nombre de dépressions graves dans cette catégorie d’âge et le peu de médicaments disponibles, il est courant de voir des IRS prescrits chez des mineurs pour traiter un épisode dépressif. Certaines études ont d’ailleurs montré que la paroxétine à 10 mg/j chez des adolescents de plus de 15 ans était efficace et bien tolérée dans le traitement de la dépression.

2-1-2) Les différents IRS utilisés

2-1-2-1) *Généralités* (48)

Les 6 IRS ont pour indication principale « traitement de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) ».

Le profil antidépresseur des IRS peut se résumer ainsi :

- la dose d'attaque est semblable à la dose d'entretien
- la réponse au traitement s'obtient en 3 à 8 semaines habituellement
- cette réponse consiste souvent en une rémission complète des symptômes
- les symptômes cibles ne s'aggravent pas lorsque le traitement est instauré

Généralement le traitement est instauré à posologie minimale, cela pendant quelques semaines puis si la réponse est absente ou insuffisante, une augmentation de posologie est envisagée malgré l'existence d'un risque accru d'effets indésirables. Dans tous les cas, la posologie est ajustée au cas par cas afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace.

2-1-2-2) *Tableau général* (50)

Tableau 9 : Les IRS dans la dépression

DCI	Posologies quotidiennes	Particularités d'emploi
Fluoxétine	20 à 60 mg	Posologie initiale recommandée : 20 mg/j Une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non réponse après 3 à 4 semaines de traitement
Fluvoxamine	100 à 300 mg	Débuter à 50 mg/j en 1 prise le soir puis après quelques jours passer à 100 mg/j le soir Une augmentation de posologie peut être envisagée en cas de non réponse après 3 à 4 semaines de traitement : par paliers de 50 mg tous les 4 à 7 jours jusqu'à un maximum de 300 mg/j (au dessus de 100 mg/j passer à plusieurs prises journalières)
Paroxétine	20 à 50 mg	Débuter à 20 mg/j en 1 prise La réponse thérapeutique apparaît après 3 à 4 semaines de traitement Chez les patients non répondeurs à cette dose, on peut augmenter progressivement par paliers de 10 mg/semaine jusqu'à un maximum de 50 mg/j
Sertraline	50 à 200 mg	Débuter à 50 mg/jour pendant au minimum 3 semaines puis augmenter éventuellement la posologie par palier de 50 mg/semaine jusqu'à un maximum de 200 mg/j
Citalopram	20 à 60 mg	Débuter à 20 mg/j puis augmenter à 40 mg/j (dose optimale) selon la réponse clinique, voire jusqu'à 60 mg/j (dose maximale)

Escitalopram	10 à 20 mg	Débuter à 10 mg/j (posologie usuelle) en 1 prise En fonction de la réponse thérapeutique, on peut augmenter la dose à 20 mg/j (dose maximale ; la sécurité à des posologies supérieures à 20 mg/j n'a pas été démontrée)

2-1-3) Prévention des récidives dépressives chez les patients avec troubles unipolaires

La sertraline est le 1er antidépresseur indiqué dans la prévention des récidives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire. La commission de transparence (5) souligne que cela concerne seulement les patients ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs en 4 ans, y compris l'épisode en cours.
L'A.M.M., pour cette indication, date de 2003 et ne concerne que la forme gélule dosée à 50 mg. La posologie recommandée chez l'adulte est de 50 mg/jour ; les données disponibles ne permettent pas de préciser la durée optimale de traitement dans cette indication.

2-2) Le trouble obsessionnel compulsif (T.O.C.)

2-2-1) Généralités

2-2-1-1) *Définition et épidémiologie*

Selon le DSM IV (8) , le T.O.C. est une « association d'obsessions et de rituels ou de compulsions (critère A), reconnus comme excessifs ou irraisonnés par le patient (critère B) et occasionnant une souffrance psychique et une altération du fonctionnement social, affectif et professionnel (critère C) » .
Les obsessions sont vécues mentalement par les patients comme des pensées, des impulsions ou des images (ex : contamination, agression, danger, craintes somatiques, …). Elles sont inopportunes et déplacées, et provoquent une détresse et une anxiété importante.
Les compulsions sont des comportements répétitifs ou des actes mentaux que le sujet se sent obligé d'accomplir (ex : vérification, comptage, rangement, nettoyage, …).
Le T.O.C. est donc une pathologie psychiatrique chronique, invalidante et fréquente (prévalence sur la vie entière : 2 à 3%), dont l'évolution peut se compliquer d'épisodes dépressifs (risque présent chez 80% des patients) (48).
L'âge de début est, dans environ 50% des cas, situé avant la majorité.

Il faut noter que les bases biologiques du T.O.C. demeurent inconnues en dépit de nombreux travaux mais un fonctionnement anormal du système de neurotransmission sérotoninergique est évoqué de plus en plus.

2-2-1-2) *Traitement* (48)

Le traitement de premier choix du T.O.C. est constitué par les antidépresseurs IRS, souvent en association avec d'autres molécules.
Les 6 IRS sont efficaces : ils améliorent l'obsession et la compulsion, mais seuls 4

d'entre eux ont l'A.M.M. en France dans le traitement des T.O.C. Cependant, certains patients répondent mieux à un IRS qu'à un autre, et certains patients souffrant de T.O.C. sont résistants aux IRS : il faut alors envisager d'autres stratégies thérapeutiques (duos T.O.C. : IRS + anxiolytique, IRS + …)
Le mécanisme d'action de l'IRS est différent dans le T.O.C. et dans la dépression : ils agissent par l'intermédiaire de voies sérotoninergiques différentes. Il en résulte un profil particulier :

- la dose d'attaque est semblable à celle utilisée dans la dépression ; la dose d'entretien étant généralement supérieure dans le T.O.C. (car les effets thérapeutiques des IRS ne sont pas aussi forts dans le T.O.C.)
- l'effet de l'IRS est plus tardif dans le T.O.C. : le délai d'apparition d'une amélioration du T.O.C. serait de 6 à 12 semaines (voire 12 à 26 semaines) alors que dans la dépression 4 à 8 semaines sont généralement suffisantes pour évaluer si oui ou non il y a une réponse.
- La réponse clinique habituelle est moins marquée dans le T.O.C. que dans la dépression : en moyenne elle serait d'environ 35% (moins de 50%) de réduction des symptômes après 12 semaines de traitement.

Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique ; il est donc raisonnable de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois voire pendant 1 à 2 ans chez les patients qui répondent au traitement. Cependant, l'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des T.O.C. L'ajustement de la posologie devra se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée périodiquement.
Chez l'enfant, avant toute prescription, le diagnostic devra être confirmé auprès d'un spécialiste (psychiatre, pédopsychiatre, neuropsychiatre, neuropédiatre). La posologie optimale sera atteinte progressivement par paliers, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Seules la sertraline et la fluvoxamine ont l'A.M.M. en France pour le traitement des T.O.C. chez l'enfant.

2-2-2) Les différents IRS utilisés

2-2-2-1) *Tableau général* (50)

Tableau 10 : Les IRS dans le T.O.C.

DCI	Posologie quotidienne	Particularités d'emploi
Paroxétine	4O mg/jour Max. : 60 mg/jour	Dose initiale recommandée : 20 mg/jour puis augmenter par paliers de 10 mg/semaine si réponse insuffisante Réponse après environ 2 semaines de traitement (réellement significative après 6 semaines) Efficacité maintenue pendant 12 semaines

Fluoxétine	20 à 60 mg/jour	Dose initiale recommandée : 20 mg/jour puis augmenter la posologie si non réponse après 2 semaines de traitement (certains auteurs préconisent de ne pas réévaluer l'efficacité du traitement avant 8 semaines en raison du délai nécessaire à l'apparition des effets thérapeutiques) Si absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par la fluoxétine devra être reconsidéré
Fluvoxamine	**<u>Adulte</u>** 100 à 300 mg/jour **<u>Enfant ≥ 8 ans et adolescent</u>** 50 à 100 mg/j Max. : 200mg/j	Posologie initiale : 50 mg/jour pendant 3 à 4 jours puis augmenter progressivement : - jusqu'à 150 mg/jour : 1 seule prise le soir - dose sup. à 150 mg/jour : 2 ou 3 prises/jour Si aucune amélioration après 10 semaines de traitement, la nécessité de poursuite du tt doit être réévaluée Posologie initiale : 25 mg/jour Puis augmenter tous les 3 à 4 jours par palier de 25 mg Rq : les données sont limitées : seules des doses allant jusqu'à 100 mg/ jour en 2 prises pendant 10 semaines ont été étudiées
Sertraline	**<u>Adulte</u>** 50 à 200 mg/j **<u>Enfant ≥ 6 ans et adolescent</u>** 25 à 200 mg/j	Posologie initiale recommandée : 50 mg/jour Réévaluation après 3 semaines de traitement effectif et augmentation éventuelle des doses par palier de 50 mg <u>≤ *40 kg*</u> : débuter à 25 mg/jour pendant 1 semaine puis augmenter à 50 mg/jour La posologie pourra ensuite être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance par palier de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à 200 mg/jour au maximum <u>*+ 40 kg*</u> : débuter à 50 mg/jour pendant 1 semaine puis augmenter si nécessaire par palier de 50 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à 200 mg/jour au maximum

2-3) Attaques de panique et trouble panique

2-3-1) Généralités

2-3-1-1) *Définition et épidémiologie* (48)

Une attaque de panique est un épisode de terreur impromptue durant 5 à 30 minutes, accompagnée de toutes sortes de signes physiques. Les principaux symptômes rencontrés lors d'une attaque de panique sont l'accélération du rythme cardiaque, la sudation, des tremblements, diverses sensations (étranglement, essoufflement, vertige, …) ainsi que la peur de devenir fou, de mourir, etc.

Le trouble panique est fait d'attaques de panique imprévisibles et récurrentes, suivies d'une période d'au moins 1 mois d'anxiété persistante ou d'inquiétude. Il touche environ 2% de la population (il débute généralement à l'adolescence ou chez le jeune adulte). Seulement un tiers des patients reçoit un traitement. Le taux de suicide est comparable chez les patients souffrant de trouble panique et ceux souffrant de dépression majeure.

Attaques de panique et trouble panique sont fréquemment confondus. Pour entrer dans la catégorie du « trouble panique », les patients doivent avoir des attaques survenant de façon tout à fait inattendue (par distinction avec les patients souffrant de phobie sociale, d'état de stress post-traumatique ou de phobies spécifiques qui ont souvent des attaques de panique prévisibles en réponse à une stimulation ou un stimulus spécifique).

Le trouble panique peut ou non être associé à un type de comportement phobique d'évitement appelé agoraphobie ; il s'agit de la peur de sortir de chez soi. C'est un trouble anxieux fréquemment associé au trouble panique : environ un tiers des patients atteints de troubles panique ont aussi une agoraphobie. Lorsque les 2 troubles sont associés, l'évolution est plus sévère et difficile que dans le cas d'un trouble panique seul.

Le trouble panique serait peut être en lien avec des anomalies de la neurotransmission noradrénergique et gabaergique, ainsi que la sensibilité des récepteurs des benzodiazépines, voire avec une anomalie de la régulation de la respiration.

2-3-1-2) *Traitement* (48)

Les IRS sont les médicaments de 1ère intention dans le traitement des attaques de panique et du trouble panique, d'autant plus que souvent il y a une dépression associée. Chaque IRS a ses avantages et ses inconvénients mais ils auraient une efficacité équivalente. Il apparaîtrait que les patients atteints de ces troubles seraient plus sensibles aux IRS que les patients déprimés.
Le profil des IRS dans le traitement du trouble panique peut se résumer ainsi :

- la dose d'attaque est plus faible que celle utilisée dans la dépression
- les attaques de panique et les autres symptômes cibles peuvent s'aggraver préalablement
- la dose d'entretien est supérieure à la dose d'attaque (cette dose d'entretien doit

parfois être supérieure aux doses antidépressives, surtout en ce qui concerne la paroxétine)

- le délai d'action est d'environ 3 à 8 semaines (comparable à celui de la dépression)
- la réponse habituelle correspond à plus de 50% de réduction des symptômes (surtout si association à d'autres médicaments comme par exemple les benzodiazépines : alprazolam, clonazépam, etc.)

2-3-2) Les différents IRS utilisés

Seuls 3 IRS ont une indication dans la prévention des attaques de panique : ils sont présentés dans le tableau général ci-dessous (50).

Tableau 11 : Les IRS dans la prévention des attaques de panique

DCI	Posologie quotidienne	Particularités d'emploi
paroxétine	40 mg/jour	Débuter à 10 mg/jour en 1 prise le matin puis augmenter par palier de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 60 mg/jour
citalopram	**Comprimés** 20 à 30 mg/jour **Sol. Buvable** 16 à 24 mg/j	Débuter à 10 mg/jour en 1 prise puis augmenter par paliers de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 60 mg/jour Débuter à 8 mg/j puis augmenter par paliers de 8 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (efficacité max. atteinte après environ 3 mois de traitement ; traitement poursuivi sur plusieurs mois)
escitalopram	10 mg/jour	Débuter à 5 mg/jour pendant 1 semaine puis augmenter à 10 mg/jour en fonction de la réponse thérapeutique, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour (efficacité max. atteinte après environ 3 mois de traitement ; traitement poursuivi sur plusieurs mois)

2-4) Les troubles phobiques

2-4-1) Généralités

2-4-1-1) *Définition*

Les phobies spécifiques correspondent à une peur irraisonnée d'objets ou de situations spécifiques : l'exposition à la situation ou à l'objet craint induit immédiatement une réponse anxieuse et des symptômes somatiques apparaissent : palpitations, tremblements, sueurs, tension musculaire, bouche sèche, rougissement du visage, etc.

La phobie sociale se caractérise par des attaques de panique attendues (c'est-à-dire redoutées dans des situations particulières).
Dans la phobie sociale, on distingue la phobie sociale simple dans laquelle la peur porte sur des situations sociales très spécifiques comme parler ou donner une représentation en public. Dans la phobie sociale généralisée, le patient craint en pratique toutes les situations sociales où il risque d'être évalué et jaugé. La peur la plus fréquente dans la phobie sociale est celle de parler en public devant un petit groupe de personnes, de parler à des inconnus, d'être dévisagé, etc.
La phobie sociale n'a donc rien à voir avec une simple timidité mais il n'est pas toujours facile de faire la distinction entre simple trait de caractère et état pathologique justifiant une prise en charge thérapeutique.
Par ailleurs, d'autres troubles psychiatriques sont souvent associés : 50% des patients souffrent d'un autre trouble anxieux, 20% d'un trouble dépressif et 10% d'une toxicomanie (38).
Dans les troubles phobiques, on trouve aussi l'agoraphobie dont nous avons donné la définition dans le chapitre 2-3).
Les bases biologiques de ces troubles restent obscures.

2-4-1-2) *Traitement*

On peut remarquer que l'alcool est souvent d'usage répandu chez ces patients : la fréquence de la consommation excessive d'alcool associée à une phobie sociale a été évaluée dans plusieurs études épidémiologiques entre 15 et 27% (38).

Tout d'abord, les thérapies cognitivo-comportementales visent à diminuer l'anxiété et à améliorer les relations interpersonnelles. Plusieurs méta-analyses et synthèses méthodiques ont conclu à une meilleure efficacité de la thérapie comparée à un placebo. Le bénéfice se maintient au moins plusieurs mois après l'arrêt de la thérapie et les rechutes à l'arrêt semblent moins fréquentes qu'après l'arrêt d'un traitement médicamenteux (38).

Le traitement chimiothérapique de première intention est représenté par les IRS (48). Seuls la paroxétine et l'escitalopram sont agréés dans le traitement de la phobie sociale. L'AMM française est stipulée comme suit : « Trouble anxiété sociale caractérisé "phobies sociales" lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales » .
Les autres IRS accumulent les preuves de leur efficacité mais n'ont pas encore d'A.M.M. en France pour les troubles phobiques.

2-4-2) Les différents IRS utilisés (50)

Ceci est présenté dans le tableau de la page suivante.

Tableau 12 : Les IRS dans les troubles phobiques

DCI	Posologie quotidienne	Particularités d'emploi
paroxétine	20 à 40 mg	Posologie initiale : 20 mg/j Evaluer la réponse thérapeutique après 2 à 4 semaines de traitement puis, si nécessaire, augmenter la posologie par paliers de 10 mg/semaine jusqu'à 40 mg/j voire 50 mg/j (au maximum)
escitalopram	5 à 20 mg	Débuter à 10 mg/j Après 2 à 4 semaines, en fonction de la réponse clinique individuelle, la dose pourra être réduite à 5 mg/j ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 12 semaines

2-5) L'anxiété généralisée

2-5-1) Généralités (48)

L'anxiété généralisée est définie selon la classification américaine DSM IV comme une anxiété et des soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant une période d'au moins 6 mois et concernant plusieurs évènements ou activités. Le patient éprouve des difficultés à contrôler ses préoccupations. Trois au moins des six symptômes suivants sont présents : agitation ou sensation d'être survolté ou à bout, fatigabilité, difficultés de concentration ou trous de mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbation du sommeil. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou autre.
Après avoir éliminé une cause somatique sous-jacente et apporté une aide psychologique, un traitement médicamenteux doit être mis en place.
Depuis très longtemps, seules les benzodiazépines et la buspirone était considérées comme efficaces dans le traitement de l'anxiété généralisée (aux USA : Generalized Anxiety Disorder : G.A.D.). De plus, on pensait que les antidépresseurs avaient le potentiel pour aggraver ce trouble.
Tout ceci paraît actuellement remis en question : certains antidépresseurs seraient efficaces et parfois supérieurs aux benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété caractérisée. Le premier à avoir été approuvé fut la venlafaxine en 1999 ; depuis, d'autres ont été aussi approuvés dont la paroxétine qui dispose actuellement de l'A.M.M. dans ce trouble.

2-5-2) Paroxétine dans le traitement du G.A.D.

L'A.M.M. de la paroxétine en France est : « Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois » ; la posologie est celle recommandée dans le traitement de la dépression.

Tableau 13 : La paroxétine dans l'anxiété généralisée

DCI	Posologie quotidienne	Particularités d'emploi
paroxétine	20 à 40 mg	Posologie initiale recommandée : 20 mg/j Evaluer la réponse thérapeutique après 3 semaines de traitement puis, si nécessaire, augmenter la posologie par paliers de 10 mg par semaine jusqu'à un maximum de 50 mg/j Réévaluer régulièrement le diagnostic

3) Autres indications à l'étude (non reconnues en France en 2005)

3-1) Introduction

Les IRS ont été beaucoup étudiés et le sont toujours dans de nombreuses autres indications dont certaines sont déjà validées dans certains pays comme les USA ou l'Angleterre. Ils seraient efficaces dans de nombreux « désordres », incluant plusieurs troubles anxieux. En France, ces nouvelles indications constituent des « pistes » de recherche et probablement dans quelques années le panel d'indications de chaque IRS s'élargira.

3-2) Troubles de l'alimentation et obésité (47)

Ces troubles sont nombreux : anorexie, boulimie, hyperphagie, obésité, etc.
Il est recommandé en premier lieu une approche multidisciplinaire : intervention de la famille, psychothérapie individuelle avec approche cognitivo-comportementale et enfin une éventuelle approche pharmacologique.

3-2-1) Anorexie

Plusieurs IRS, dont la fluoxétine, ont été étudiés mais leur utilisation chez des patients anorexiques n'a montré aucune efficacité.
Aucun IRS n'a donc, en France à l'heure actuelle, d'A.M.M. dans ce trouble.

3-2-2) Boulimie

Des études ont testé la fluoxétine pour voir si, en complément d'une psychothérapie, elle serait efficace dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie, des vomissements ou prises de laxatifs. Il apparaît que dans les études cliniques à court terme (moins de 16 semaines), chez des patients traités en ambulatoire et répondant aux critères diagnostiques du DSM III R de boulimie, la fluoxétine à 60 mg/jour est significativement plus efficace que le placebo dans la réduction des hyperphagies boulimiques et des vomissements ou prises de laxatifs. Cependant, aucune conclusion ne peut être établie sur le maintien de l'efficacité à long terme (plus de 3 mois) (19).

Aux USA, la fluoxétine a reçu l'approbation de la F.D.A. (Food and Drug Administration) dans cette indication.

En France, l'A.M.M. de la fluoxétine stipule dans les indications thérapeutiques : « en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs ». Une posologie de 60 mg/jour est recommandée. Ceci concerne les adultes et personnes âgées ; l'efficacité et la tolérance n'ayant pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), l'utilisation de la fluoxétine dans cette tranche d'âge n'est pas recommandée.

Une étude a recherché l'effet de la fluvoxamine dans la prévention des rechutes de boulimie : elle a démontré un effet significatif.

La fluoxétine a aussi été étudiée dans un phénomène similaire à la boulimie, appelé « binge eating disorder », dans lequel on décrit des épisodes répétés de consommation excessive de nourriture mais sans les phénomènes de vomissements, abus de laxatifs, ou exercices physiques excessifs. Dans ce cas là, les résultats n'ont pas été significatifs.

3-2-3) Obésité

Les mesures diététiques et l'exercice physique sont efficaces pour perdre du poids à court terme mais maintenir une perte de poids au long cours est plus difficile.
Les études avec les IRS ont voulu se baser sur le fait qu'un des effets indésirables des traitements par certains IRS était la perte de poids et que la sérotonine avait un rôle dans la régulation de l'appétit.
La fluoxétine, dans une étude de 8 semaines chez 120 sujets obèses non dépressifs, a donné une perte de poids significativement plus importante qu'avec le placebo. Cependant, une étude sur 52 semaines chez 458 sujets obèses, n'a pas montré de différence significative sur la perte de poids par rapport au placebo.

Avec la sertraline, on a décrit le même profil : à court terme, la sensation de faim est bien diminuée et la perte de poids effective, mais à long terme (54 semaines), on ne démontre pas de différence significative par rapport au placebo.

Aucun IRS n'a donc, en France à l'heure actuelle, d'A.M.M. dans ce trouble.

3-3) Etat de stress post-traumatique (47)

Ce trouble, appelé « Post Traumatic Stress Disorder » (P.T.S.D.) aux USA, a été beaucoup étudié en particulier chez des vétérans de guerre n'ayant pas répondu à d'autres thérapeutiques.
Il est de plus en plus évident que les IRS sont efficaces dans le traitement de ce trouble, mais à l'heure actuelle, en France, aucun IRS n'a l'A.M.M. pour cette indication.

La sertraline a été la première molécule IRS approuvée par la F.D.A.(Food and Drug

Administration) aux USA pour le traitement de l'état de stress post-traumatique. En effet, différentes études chez des vétérans de guerre, des victimes de viol, etc. ont montré une réponse positive sous sertraline dans au moins 50% des cas.
Depuis, des études ont été menées avec la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine : celles-ci tendraient à montrer une efficacité de ces molécules sur divers symptômes de l'état de stress post-traumatique.

3-4) Troubles dysphoriques prémenstruels (47)

Ce trouble, appelé « Premenstrual Dysphoric Disorder » (P.M.D.D.) aux USA, rassemble les symptômes de la dépression et de l'état anxieux en période prémenstruelle.

La fluoxétine a obtenu une indication pour le P.M.D.D. en Angleterre. Aucun IRS n'a, pour l'instant en France, l'A.M.M. dans ce trouble.

La plus grande étude sur ce sujet a montré que la fluoxétine à 20 mg/jour ou 60 mg/jour était supérieure au placebo dans la réduction de la tension, l'irritation et la dysphorie dans la phase lutéale tardive du cycle menstruel : les bénéfices ont été observés dans le premier mois de traitement.
D'autres études sur 2 ou 3 cycles menstruels ont été menées avec la sertraline, la paroxétine et la fluvoxamine : ces molécules paraissent elles aussi être efficaces sur certains symptômes du trouble dysphorique prémenstruel tels que : irritabilité, dépression, fatigue, diminution de concentration et sauts d'humeur.
Enfin, certaines études ont essayé l'utilisation d'IRS uniquement dans la phase lutéale (par exemple avec la sertraline) ou l'utilisation d'IRS au long terme (par exemple avec la fluoxétine), avec des résultats généralement supérieurs au placebo.

3-5) Arrêt du tabac (47)

La prévalence du tabagisme est particulièrement élevée chez les patients atteints de troubles psychiatriques (environ 50%).
Le bupropion est le seul traitement médicamenteux non nicotinique approuvé comme une aide à l'arrêt du tabac.
Plusieurs études ont concerné la fluoxétine : il apparaîtrait qu'elle augmenterait le taux d'abstinence chez les fumeurs atteints de dépression modérée mais pas chez les fumeurs peu ou pas dépressifs.

3-6) Alcoolisme (47)

Les antidépresseurs ont montré leur efficacité dans le traitement de l'alcoolisme avec comorbidité dépressive : les IRS semblent avoir plus d'effets bénéfiques à court terme qu'à long terme.
Cependant, les effets positifs des IRS chez les patients alcooliques non dépressifs n'ont

pas été démontrés.
La fluoxétine a été testée : des patients ayant le diagnostic d'une dépression majeure et d'une dépendance à l'alcool ont reçu soit de la fluoxétine soit un placebo pendant 12 semaines : on a constaté une amélioration des symptômes dépressifs significativement plus importante dans le groupe traité par la fluoxétine et la consommation totale d'alcool pendant l'étude a été significativement inférieure dans le groupe traité par la fluoxétine.
La setraline a elle aussi été étudiée et donne des résultats semblables.

3-7) Autres (47)

Des études ont été menées aussi sur différents troubles de la personnalité, sur le syndrome de fatigue chronique, etc.

3-8) Conclusion

De nombreuses études montrent donc que les IRS sont utiles dans de nombreux troubles psychiatriques, en lien souvent avec la dépression, comme trouble primaire ou comme complication.

TROISIEME PARTIE

Profil
efficacité/tolérance
des IRS

1) Efficacité

1-1) Introduction

Après s'être intéressé aux propriétés fondamentales des IRS et à leurs indications respectives en France, il apparaît intéressant de comparer ces 6 molécules entre elles sur le plan de l'efficacité afin d'aider le clinicien à faire un choix rationnel dans la pratique quotidienne.
Nous présenterons donc dans chaque indication et pour chaque molécule des résultats d'études cliniques tout en étant le plus critique possible sur ces résultats bien souvent biaisés par la présence d'un représentant d'une grande firme pharmaceutique au sein même de l'équipe réalisant l'étude. En aucun cas ce relevé d'études cliniques ne se veut exhaustif, il a pour seul objectif de distinguer les IRS entre eux et de faire ressortir les avantages et les inconvénients de chaque molécule dans chaque indication.

1-2) Critères pris en compte pour évaluer l'efficacité

L'efficacité clinique d'un traitement médicamenteux est l'objectif principal du clinicien. Il existe donc différentes échelles utilisées par les cliniciens pour apprécier l'efficacité clinique des médicaments.
En ce qui concerne la dépression nous en présenterons succintement 4 :

- la M.A.D.R.S. (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) (Annexe 2)

Il s'agit de l'échelle la plus utilisée et la plus juste : elle comprend des items sur la tristesse apparente et exprimée, la tension intérieure, les pensées, le sommeil, l'appétit, la concentration, etc. La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique ; il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être côté sur les items de l'échelle.

- l'échelle de Hamilton

Elle est souvent utilisée mais est pourtant moins appréciée des cliniciens car elle comporte plusieurs items relatifs à l'anxiété : il est donc possible d'avoir une amélioration du score à l'échelle d'Hamilton sans avoir d'amélioration de la maladie dépressive.

- le questionnaire abrégé de Beck (Annexe 3)

C'est un quetionnaire intéressant car il est rempli par le patient lui-même : il doit choisir les propositions qui décrivent le mieux son état actuel. On dénombre 13 items (de A à M) pour lesquels à chaque fois il y a 4 propositions. Chaque item reprend un élément caractéristique de l'état dépressif : tristesse, courage, satisfaction de soi, sentiment d'échec, culpabilité, intérêt pour autrui, image de soi, appétit, fatigue, etc.

- les impressions cliniques globales (C.G.I. : Clinical Global Impressions) (Annexe 4)

Cette échelle est moins utilisée : elle paraît moins précise car comporte moins d'items. Elle est surtout basée sur la gravité de la maladie, l'amélioration globale et l'index thérapeutique (effet thérapeutique/effets secondaires) ainsi que sur l'expérience du clinicien.

1-3) Efficacité des différentes molécules IRS dans leurs indications

1-3-1) Les troubles dépressifs

1-3-1-1) *Introduction*

Le traitement des troubles dépressifs est pour les 6 IRS bien évidemment l'indication principale : on dispose donc d'une multitude de données pour chaque molécule ainsi que de nombreuses études comparatives entre les différents IRS.
On peut cependant remarquer qu'on dispose de beaucoup plus d'informations sur les IRS les plus anciennement mis sur le marché : fluvoxamine, paroxétine et surtout fluoxétine qui sert d'IRS de référence dans une grande partie des études comparatives.

1-3-1-2) *Revue de bibliographie sur l'efficacité de chaque IRS*

1-3-1-2-1) Paroxétine

❖ ***Généralités***

La paroxétine est une des molécules IRS les plus anciennes et fait donc partie de celles qui ont été le plus étudiées : on dispose donc d'une multitude de données la concernant. Les études cliniques ont comparé la paroxétine au placebo, à l'imipramine, la clomipramine, l'amitriptyline, la dothiépine, la doxépine, la maprotiline et la miansérine ; elle a aussi été comparée dans certains articles avec d'autres IRS tels que la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline ainsi qu'à l'E.C.T. (électroconvulsivothérapie). Aucune étude bien menée n'a été retrouvée en ce qui concerne la comparaison de la paroxétine avec le citalopram et l'escitalopram.
L'action antidépressive de la paroxétine chez les patients dépressifs hospitalisés n'a pas été bien étudiée.
L'efficacité chez les enfants et les adolescents ne sera pas traitée compte tenu de l'absence d'AMM dans le traitement de la dépression par les IRS chez les mineurs en France.

❖ ***Efficacité versus placebo***

Selon le *Psychotropic Prescribing Guide (44),* l'efficacité de la paroxétine dans le traitement des troubles dépressifs majeurs (selon les critères du DSM IV) a été montrée dans une étude contrôlée versus placebo de 12 semaines à doses variables, chez des

patients de 18 à 65 ans : la paroxétine a été significativement plus efficace que le placebo selon les mesures des échelles HDRS et CGI .

De nombreuses autres études cliniques ont démontré que la paroxétine à des doses de 20 à 50 mg/j, était plus efficace que le placebo dans la réduction des symptômes de la dépression.
En particulier, une large étude a rapporté une réduction significative du score HDRS de 47,8% chez des patients sous paroxétine, ceci comparé à une réduction de 32,6% du score HDRS avec le placebo (2).

❖ *Efficacité versus antidépresseurs tricycliques (=imipraminiques)*

Nombreuses sont aussi les études ayant comparé la paroxétine aux antidépresseurs tricycliques (considérés comme les antidépresseurs de référence auparavant) et ont montré approximativement la même efficacité thérapeutique entre les différents groupes.
Une large étude, regroupant 717 patients en ambulatoire atteints de dépression majeure a démontré une diminution des scores HDRS de 37,9% avec la paroxétine, 35,1% avec l'imipramine et 21,8% avec le placebo. De plus, la paroxétine a eu un délai d'action moindre par rapport à l'imipramine (2).

❖ *Efficacité versus antidépresseurs IRS*

L'efficacité équivalente de la paroxétine,la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline a été démontrée dans de nombreuses études cliniques randomisées, en double aveugle : il nous est impossible de toutes les citer.
Parmi ces études, deux d'entre elles comparant la paroxétine à la fluoxétine sont intéressantes. L'une d'elles a en effet suggéré que la paroxétine aurait un meilleur délai d'action et serait plus efficace sur l'anxiété associée que la fluoxétine (2). Cependant, ces différences dans le délai d'action et dans l'activité anxiolytique n'ont pas été confirmé dans une autre étude (2). Ces 2 études ont tout de même montré une efficacité à court terme et une tolérance similaire entre la paroxétine et la fluoxétine.
Aucune différence significative en terme d'efficacité entre la paroxétine, la sertraline et la fluvoxamine n'a été rapportée dans plusieurs autres études.

❖ *Efficacité dans la prévention des récidives*

Une étude a porté sur des patients en ambulatoire avec un E.D.M. qui ont répondu à la paroxétine (HDRS <8) durant un traitement de 8 semaines : pendant 1 an ces patients ont reçu soit le placebo soit la paroxétine (étude randomisée) ; on a démontré un taux de récidive significativement plus bas chez les patients prenant la paroxétine (15%) que chez ceux prenant le placebo (39%), aucune différence selon le sexe n'ayant été retrouvée (44).

D'autres études de récidive ont comparé la paroxétine au placebo et à l'imipramine (2) : l'incidence de récidive chez les patients sous paroxtine a été significativement plus bas

que chez les patients sous placebo (15% versus 25%) mais plus élevée que chez les patients sous imipramine (15% versus 4%).

❖ ***Efficacité dans la population âgée***

Les patients âgés atteints de dépression sont très nombreux. Le traitement de ces troubles dépressifs chez les personnes âgées est souvent compliqué par une co-morbidité, de multiples thérapeutiques concomitantes et des modifications de l'absorption et de la métabolisation des médicaments dûes à l'âge. De plus, les patients âgés sont plus susceptibles d'être sujets aux effets indésirables et aux intéractions médicamenteuses que les jeunes adultes d'où la prudence qui est de mise lors d'un traitement antidépresseur dans cette population.

L'efficacité de la paroxétine dans le traitement des troubles dépressifs majeurs (selon les critères du DSM IV) a été montré dans une étude contrôlée versus placebo de 12 semaines et à doses variables portant sur des sujets de 60 à 88 ans : la paroxétine a été significativement plus efficace que le placebo dans le traitement des troubles dépressifs majeurs selon les mesures des échelles HDRS et CGI (44).

La paroxétine a été comparée à de nombreux autres antidépresseurs lors d'études cliniques (2). Son efficacité est équivalente à celle des tricycliques dans plusieurs études avec un meilleur délai d'action dans une étude mais pas dans une autre.

Une étude de 8 semaines (16), randomisée, en double aveugle, a comparé la paroxétine à 20-40 mg/j avec l'imipramine à 50-100 mg/j chez des patients âgés dépressifs et atteints de démence. Une efficacité similaire a été retrouvée dans les 2 groupes mais il y a eu moins d'effets indésirables avec la paroxétine.

L'effet des médicaments sur les fonctions cognitives et les capacités psychomotrices sont des considérations importantes à prendre en compte chez les personnes âgées. Une étude (16) chez des patients âgés volontaires et en bonne santé n'a pas montré de réductions des performances psychomotrices avec la paroxétine à des doses normales. Cependant, il faut relativiser ces données car cette étude ne regroupait que 15 sujets, ce qui est faible, et de plus ceux-ci étaient en bonne santé.

❖ ***Efficacité dans différents sous-types de dépressions (2)***

On ne dispose que de peu de données concernant l'efficacité de la paroxétine dans différents sous-types de dépression.

Dans une étude de dépression bipolaire, la paroxétine a démontré non seulement son efficacité dans cette population difficile à traiter mais aussi un risque moindre de virage maniaque.

La paroxétine, à des doses supérieures à 40 mg/j (mais inférieures aux doses maximales recommandées) a été comparé à la venlafaxine (à des doses supérieures à 300 mg/j) dans le traitement de dépressions résistantes. Le taux de réponse était de 51,9% avec la venlafaxine et de 32,7% avec la paroxétine.

1-3-1-2-2) Fluoxétine

❖ *Généralités*

La fluoxétine est un des plus ancien IRS. Elle a donc fait l'objet d'une multitude d'essais et d'études qui ont tous montré son efficacité antidépressive.
Volontairement, nous ne présenterons que succintement les données d'efficacité de la fluoxétine. Il est en effet plus intéressant de s'intéresser aux méta-analyses et analyses comparatives qui se servent souvent de la fluoxétine comme IRS de référence.

❖ *Efficacité versus placebo*

Le *Psychotropic Prescribing Guide* (44) précise que l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement des patients de plus de 18 ans atteints d'épisodes dépressifs majeurs a été étudiée dans des essais contrôlés versus placebo durant 5 à 6 semaines. La fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo d'après l'échelle HAM-D. La fluoxétine a aussi été significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne l'humeur dépressive, les troubles du sommeil et l'anxiété associée.

La revue « *Prescrire* » (32) affirme que, dans le dossier d'évaluation clinique, l'ensemble des essais où la fluoxétine a été comparée au placebo montre clairement sa supériorité d'action sur le placebo chez les patients présentant un syndrome dépressif sévère ou modéré. Par contre, chez ceux présentant une dépression légère, il n'existe pas de différence nette entre fluoxétine et placebo.

❖ *Efficacité versus antidépresseurs imipraminiques (32)*

La fluoxétine a été comparé à l'imipramine (75 à 300 mg/j), à l'amitriptyline (100 à 200 mg/j) et à la doxépine (50 à 250 mg/j) dans 12 essais ayant réuni 1300 patients atteints de troubles dépressifs majeurs : l'effet antidépresseur de la fluoxétine a paru comparable à celui des 3 antidépresseurs imipraminiques.

Une étude multicentrique française réalisée en double aveugle a comparé l'efficacité antidépressive de la fluoxétine à la dose de 20 à 80 mg/j à celle de la clomipramine à la dose de 50 à 200 mg/j chez 62 patients atteints de dépression endogène sévère de type mélancolique pour certains. Au terme des 8 semaines de l'essai, l'action antidépressive de la fluoxétine ne s'est pas différenciée de celle de la clomipramine.

Deux essais cliniques français ont comparé une posologie plus basse de fluoxétine (20 mg/j) aux posologies moyennes utilisées en ambulatoire de clomipramine (75 mg/j) et d'amineptine (200 mg/j). Aucune différence significative n'a été notée entre la fluoxétine et la clomipramine mais la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que l'amineptine.

❖ ***Efficacité versus autres IRS***

Dans le dossier d'évaluation clinique (32), aucun essai clinique n'a comparé la fluoxétine à la fluvoxamine (seul antidépresseur IRS sur le marché en France à cette époque).

Cependant, depuis sa mise sur le marché, de nombreuses études ont été réalisées avec la fluoxétine qui a d'ailleurs souvent servi d'IRS de référence.

❖ ***Efficacité chez le sujet âgé (44)***

Deux études contrôlées (671 patients randomisés) de 6 semaines ont comparé l'efficacité de la fluoxétine et du placebo chez des sujets âgés de 60 ans ou plus atteints d'épisode dépressif majeur : la fluoxétine à 20 mg/j s'est avérée être efficace et a montré un taux de réponse et de rémission plus élevé que le placebo.

❖ ***Efficacité dans la prévention des récidives***

Un article de la revue « *Prescrire* » datant de 1990 (32) revient sur un essai clinique au cours duquel la fluoxétine (40 mg/j) a été comparé pendant un an au placebo dans la prévention des récidives chez 220 patients ayant déjà présenté au moins un état dépressif majeur durant les 5 dernières années. Au terme de l'essai, 23 patients du groupe fluoxétine (26,1%) et 54 du groupe placebo (57,4%) avaient présenté une rechute (différence statistiquement significative).

D'après le *Psychotropic Prescribing Guide* (44), une étude a été conduite chez des patients dépressifs qui avaient répondu à un traitement initial par fluoxétine (20 mg/j) de 12 semaines. Ces 298 patients sont entrés dans une étude randomisée, double-aveugle de 38 semaines pendant lesquelles ils ont reçu le placebo ou la fluoxétine (20 mg/j). A la fin de l'étude, un taux de rechute significativement plus faible a été observé chez les patients traités par la fluoxétine par rapport au placebo.

❖ ***Conclusion***

La fluoxétine a prouvé son efficacité antidépressive depuis plus de 15 ans dans le monde entier ; ce qui en fait un des antidépresseurs les plus prescrits en France. Cependant aucune étude n'a pu montrer une efficacité supérieure sur les antidépresseurs imipraminiques de référence ou sur les autres IRS.

1-3-1-2-3) Fluvoxamine

❖ ***Généralités***

Les premiers essais cliniques de la fluvoxamine remontent à 1974. Depuis, ce médicament a fait l'objet de très nombreux essais cliniques contre placebo et produits de référence.
La fluvoxamine étant utilisée depuis une trentaine d'années, elle a fait les preuves de son efficacité antidépressive : il ne nous apparaît donc pas essentiel de traiter en détail les données des différentes études réalisées depuis 30 ans.

Lors de sa mise sur le marché en France, la fluvoxamine est la première molécule ayant un mécanisme d'action agissant spécifiquement sur la recapture de la sérotonine ; d'ailleurs la fluvoxamine est plus présentée comme un « antidépresseur non IMAO – non imipraminique ». A cette époque les études comparatives s'effectuent versus placebo et/ou antidépresseurs imipraminiques (considérés comme produits de référence) (56).

❖ ***Fluvoxamine et dépressions majeures***

Parmi les études comparatives réalisées chez des patients présentant une dépression majeure selon les critères du DSM-III-R, 3 sont à souligner (23). La première a comparé la fluvoxamine (dose moyenne : 145 mg/j), l'imipramine (dose moyenne : 159 mg/j) et le placebo chez 86 patients : il a été mis en évidence une efficacité équivalente et statistiquement supérieure à celle du placebo pour les 2 traitements actifs. La seconde étude a comparé sur 4 semaines de traitement la fluvoxamine et la clomipramine : on a observé une tendance à la supériorité de la fluvoxamine même si celle-ci n'atteint pas le seuil de significativité. La troisième, portant sur 135 patients, a comparé les effets du traitement de 6 semaines par la fluvoxamine (50 à 200 mg/j) et par la paroxétine (20 à 30 mg/j) : l'amélioration des scores de dépression et d'anxiété aux échelles d'Hamilton a été équivalente dans les 2 groupes.

La revue « *Prescrire* » de janvier 1987 (31) fait le point sur le dossier d'évaluation clinique de la fluvoxamine : le nombre d'études comparatives contre placebo et/ou produit de référence (antidépresseur imipraminique : imipramine, clomipramine) est relativement important (un peu plus de 700 patients inclus en tout). Ces études indiquent généralement une efficacité supérieure de la fluvoxamine sur le placebo et l'absence de différence nette de la fluvoxamine avec l'imipramine et la clomipramine. Dans ce dossier, aucune étude n'a duré plus de 50 jours et aucune étude comparant la fluvoxamine et un autre antidépresseur non IMAO – non imipraminique n'est rapportée.

❖ ***Fluvoxamine et dépressions au long cours (23)***

Le document cite 2 études : la première conclut que l'efficacité à 6 mois analysée avec plusieurs échelles (MADRS, HAM-D, CGI) fait apparaître 76% de répondeurs. La deuxième montre qu'à la 20ème semaine du traitement, la fluvoxamine s'avère statistiquement plus efficace que l'imipramine pour la CGI et l'évaluation globale du patient ; la même tendance s'observe pour le score HAM-D et s'accentue à la 48ème semaine.

❖ ***Divers (23)***

Différentes études ont montré que :

- sur la composante anxieuse de la dépression, la fluvoxamine a une efficacité anxiolytique comparable à celle du lorazépam (une benzodiazépine) et est plus efficace que l'imipramine sur l'anxiété somatique et psychique.
- la fluvoxamine rétablit une organisation du sommeil proche de celle des patients non dépressifs et ce, dès le 1er jour de traitement, sans effet hypnotique ni sédatif.

- chez les patients à faible risque suicidaire, après 4 semaines de traitement, la fluvoxamine et l'imipramine ont la même efficacité sur les idées suicidaires. Mais chez les patients à haut risque suicidaire, l'efficacité de la fluvoxamine est supérieure à celle de l'imipramine et du placebo et s'exerce plus rapidement, dès la 1ère semaine de traitement.
- chez le sujet âgé, la fluvoxamine est efficace et cela dès la 1ère semaine de traitement. L'efficacité est comparable entre la fluvoxamine, l'imipramine, la dosulépine et la miansérine.

1-3-1-2-4) Sertraline

❖ ***Efficacité antidépressive (26)***

Le dossier d'évaluation clinique de la sertraline est étoffé.
La principale étude de recherche de dose a évalué chez 369 patients, traités durant 6 semaines en double aveugle, les effets des doses de 50, 100 et 200 mg/j de sertraline, comparativement au placebo. Sur le score à l'échelle de dépression de Hamilton, toutes les doses de sertraline ont eu un effet antidépresseur supérieur à celui du placebo, et cet effet a été non différent quelle que soit la dose.

❖ ***Efficacité versus antidépresseurs tricycliques (26)***

Deux essais réalisés en milieu psychiatrique, chez respectivement 448 et 241 patients, ont comparé la sertraline à l'amitriptyline durant 8 semaines. Les 2 antidépresseurs n'ont pas eu des effets statistiquement différents. Cependant, alors que les doses moyennes nécessaires d'amitriptyline étaient relativement modérées (104 mg/j et 88 mg/j), celles de la sertraline ont été relativement élevées (145 mg/j et 116 mg/j).

Un essai a comparé les effets de la sertraline (dose moyenne : 63,5 mg/j) et ceux de la clomipramine (dose moyenne : 60,6 mg/j) après 6 semaines de traitement chez 106 patients déprimés vus par des médecins généralistes, sans mettre en évidence de différence statistique entre les groupes.

❖ ***Efficacité versus fluoxétine (26)***

Trois essais cliniques réalisés en milieu psychiatrique ont comparé en double aveugle les effets de la sertraline et de la fluoxétine. Pour ces 3 essais, la dose initiale a été de 50 mg/j pour la sertraline et de 20 mg/j pour la fluoxétine ; cette dose pouvait être adaptée en cours d'essai, mais elle a été jugée suffisante pour la majorité des patients. En fin de traitement, l'analyse statistique sur les scores globaux de ces échelles n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes.

❖ ***Efficacité versus fluvoxamine (26)***

Un essai en double aveugle sertraline versus fluvoxamine réalisé chez 97 patients ambulatoires traités durant 7 semaines, ne met pas en évidence de différence d'activité entre les 2 antidépresseurs.

❖ ***Efficacité dans la prévention des récidives (5)***

La sertraline est le premier antidépresseur indiqué dans la prévention des récidives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire (seul le dosage de 50 mg est retenu pour cette indication).

On dispose d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en 3 groupes parallèles (1 groupe placebo et 2 groupes recevant des doses fixes de sertraline de 50 mg et de 100 mg) d'une durée de 18 mois. La période de randomisation était précédée par une période placebo de 2 mois. 310 patients ont été randomisés : ils devaient avoir présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs en 4 ans, être non déprimés et en rémission. Les critères de jugement étaient le taux de récidive dépressive et le délai de survenue d'une récidive dépressive (délai pour lequel un seuil de 15% des patients ont récidivé).
Le taux de récidive a été de 34% sous placebo et de 16,3% sous sertraline (50 mg/j) ; le délai de survenue de la récidive a été de 80 jours sous placebo et de 414 jours sous sertraline (50 mg/j) ; la proportion de patients sans récidive a été de 66% sous placebo et de 83,7% sous sertraline (50 mg/j).
La commission souligne que la prévention des récidives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire par la sertraline concerne seulement les patients ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs en 4 ans, y compris l'épisode en cours.
Le rapport efficacité/effets indésirables de la sertraline dans cette indication est important.
L'amélioration du service médical rendu est modérée (niveau III) en terme d'efficacité par rapport aux pratiques usuelles.

Selon la revue *Prescrire* (39), dans la pratique, pour la prévention des récidives d'épisodes dépressifs chez des patients présentant un trouble unipolaire, on fait souvent appel au traitement prolongé par l'antidépresseur efficace lors du dernier épisode dépressif, même si cette pratique n'est pas officialisée en France par des autorisations de mise sur le marché explicites. Dans cette situation, une certaine efficacité de plusieurs antidépresseurs est prouvée.
La sertraline a été plus efficace que le placebo dans un essai non publié en détail mais on ne dispose pas d'essai versus autre antidépresseur.
En conclusion, selon cette revue, en l'absence de comparaison, il n'est pas démontré que la sertraline soit plus efficace ou mieux tolérée que d'autres antidépresseurs pour la prévention des récidives dépressives.

❖ **Conclusion (39)**

Les divers essais cliniques comparatifs réalisés en milieu psychiatrique et un essai réalis en médecine générale ambulatoire montrent que l'efficacité de la sertraline n'est pas différente de celle des antidépresseurs imipraminiques.
D'autres essais n'ont pas mis en évidence de différence d'activité entre la sertraline et la fluoxétine ou la fluvoxamine.
En ce qui concerne la prévention des récidives, le seul essai réalisé a montré une efficacité de la sertraline mais rien ne prouve que d'autres antidépresseurs ne sont pas aussi efficaces.

1-3-1-2-5) Citalopram

❖ ***Généralités***

Le citalopram est un des IRS les plus récents : il a quand même fait l'objet de nombreuses études. Nous nous intéresserons à un article publié en 2000 (41) qui fait la synthèse de 30 études randomisées en double aveugle traitant de l'efficacité antidépressive du citalopram. Parmi ces 30 études, 11 ont comparé le citalopram au placebo, 4 ont étudié l'efficacité du citalopram dans la prévention de la rechute ou la récidive dépressive, 11 ont comparé le citalopram aux antidépresseurs tricycliques et 4 à d'autres IRS.

❖ ***Efficacité versus placebo (41)***

Une grande étude américaine multicentrique de 4 semaines a comparé le citalopram à doses variables (20 à 80 mg/j) au placebo chez 180 patients atteints de dépression majeure et de mélancolie. Les patients ayant reçu le citalopram ont eu une amélioration significative comparativement à ceux ayant reçu le placebo d'après les scores des échelles HAM-D et CGI. Une amélioration statistiquement significative du score de l'échelle HAM-D a été observée dans le groupe traité par citalopram dès la fin de la 1ère semaine (ceci n'a pas été retrouvé dans le groupe placebo). Parmi les patients qui ont terminé l'étude, le taux de réponse a été de 81% pour le groupe citalopram contre 47% pour le groupe placebo à la fin des 4 semaines.

Une seconde grande étude américaine incluant 650 patients atteints de dépression modérée à sévère a comparé le placebo à des doses fixes de citalopram (10, 20, 40 ou 60 mg/j) pendant 6 semaines. Les 4 groupes de patients traités par citalopram ont montré une amélioration significative sur les différentes échelles de mesure utilisées, plus importante que le placebo. Le taux de réponse a été significativement meilleur dans les 4 groupes traités par citalopram que pour le placebo.

L'article fait état de plusieurs méta-analyses qui ont toutes abouti à la même conclusion : le citalopram a donné des réductions significatives des symptomes dépressifs sur les échelles HAM-D, MADRS et CGI-S et il s'est toujours montré plus

efficace que le placebo quelles que soient les doses de citalopram utilisées (entre 20 et 80 mg/j).

❖ ***Efficacité dans la prévention des rechutes et récidives dépressives (41)***

➢ *Prévention des rechutes*

Dans une première étude, 147 patients ayant répondu à un traitement de 6 semaines sous citalopram (score MADRS ≤12) ont été randomisés et ont reçu soit le placebo soit le citalopram à 20 ou 40 mg/j durant 24 semaines. A la fin de l'étude, les taux rechutes ont été de 8% (groupe citalopram 20 mg/j), 12% (groupe citalopram 40 mg/j) et 31% avec le placebo.

Une seconde étude chez 216 patients a montré un taux de rechute plus faible dans le groupe traité par citalopram (14% versus 24% dans le groupe placebo).

➢ *Prévention des récidives*

Une étude a été conduite chez 427 patients âgés de 18 à 65 ans ayant déjà eu au moins 2 épisodes dépressifs. Après 6 à 9 semaines de traitement sous citalopram (dose variable : 20 à 60 mg/j), les patients répondeurs (n=327 : score MADRS <12), ont continué le traitement pendant 16 semaines à la dose la mieux appropriée. Les patients qui ont continué à répondre au traitement (n=269), ont été randomisés en double aveugle et ont reçu soit le placebo soit le citalopram durant 48 semaines ou plus. 80% des patients traités par citalopram n'ont pas eu de récidives durant la phase de maintenance contre 50% dans le groupe placebo.

❖ ***Efficacité versus antidépresseurs tricycliques (41)***

➢ *Versus clomipramine*

Dans une étude de 5 semaines incluant 102 patients dépressifs, le citalopram (40 mg/j) a été moins efficace que la clomipramine (150 mg/j). Le taux de patients ayant été très améliorés (score HAM-D ≤7) a été de 60% dans le groupe clomipramine (n=52) alors qu'il n'a été que de 30% dans le groupe citalopram (n=50). Cependant, si on compare les patients ayant été très améliorés et ceux ayant été améliorés (score HAM-D ≤15), les taux de réponse ont été similaires (72% pour le citalopram contre 75% pour la clomipramine).

➢ *Versus imipramine*

Une étude multicentrique incluant plus de 400 patients dépressifs (18 à 65 ans) a montré que les patients recevant le citalopram (10-30 mg/j et 20-60 mg/j) ou l'imipramine (50-150 mg/j) ont eu des diminutions similaires des scores HAM-D à la fin de la semaine 6 ainsi qu'à la fin de la semaine 22. Les taux de réponse ont été similaires dans les 3 groupes de traitement : 64% (groupe citalopram 10-30 mg/j), 60% (groupe citalopram 20-60 mg/j) et 58% (groupe imipramine) à la fin de la semaine 6 et

82% (groupe citalopram 10-30 mg/j), 87% (groupe citalopram 20-60 mg/j) et 89% (groupe imipramine) à la fin de la 22ème semaine.

❖ ***Efficacité versus autres IRS***

➢ *Versus fluoxétine(41)*

Dans 2 études de 8 semaines, le citalopram (40 mg/j) et la fluoxétine (20 mg/j) ont eu une efficacité similaire d'après les échelles de mesure MADRS, HAM-D, et CGI-S. Chez des patients sévèrement déprimés (score HAM-D ≥25), 16% des patients traités par citalopram ont été très améliorés (score HAM-D ≤7) après 2 semaines de traitement, contre aucun dans le groupe fluoxétine.
Ces données ont été confirmées dans plusieurs autres études : après 2 semaines de traitement, le citalopram est plus efficace que la fluoxétine mais on ne retrouve pas de différences d'efficacité après 8 semaines de traitement.

➢ *Versus sertraline(41)*

L'efficacité du citalopram (20 à 60 mg/j) a été comparée à celle de la sertraline (50 à 150 mg/j) chez 308 patients atteints de dépression majeure dans une étude multicentrique, en double-aveugle, de 24 semaines. Une réduction significative du score MADRS a été observé dans les 2 groupes de traitement dès la 2ème semaine de l'étude. Chez les patients ayant fini l'étude, le taux de réponse à la semaine 24 a été de 90% dans le groupe sertraline et de 93% dans le groupe citalopram.

➢ *Versus fluvoxamine*(41)

Une étude milticentrique, en double-aveugle de 6 semaines a comparé l'efficacité de la fluvoxamine (100 à 200 mg/j) à celle du citalopram (20 à 40 mg/j) chez 217 patients dépressifs en ambulatoire. Les taux de réponse complète et partielle (basés sur le score HAM-D) ont été de 42% dans le groupe citalopram et de 39% dans le groupe fluvoxamine.

➢ Versus escitalopram (14)

Les données proviennent de 3 études randomisées, double-aveugle, contrôlées versus placebo comparant l'efficacité du citalopram (20 à 40 mg/j) et de l'escitalopram (10 à 20 mg/j) chez des patients ayant un score MADRS ≥22. L'escitalopram et le citalopram ont tous deux amélioré significativement les symptômes de dépression et d'anxiété comparativement au placebo. Cependant, alors que le citalopram s'est statistiquement séparé du placebo à la fin de la semaine 4 voire de la semaine 6 (MADRS), l'escitalopram a été significativement plus efficace que le placebo dès la fin de la 1ère semaine de traitement. Cela suggère que l'escitalopram serait plus rapide à agir et aurait une action antidépressive plus forte que le citalopram.

❖ ***Conclusion***

Le citalopram a prouvé son efficacité antidépressive dans de nombreuses études. Comparativement autres autres antidépresseurs, il apparaît aussi efficace, sauf peut-être par rapport à la clomipramine qui serait plus efficace dans les dépressions sévères (41).
On a pu voir aussi que les antidépresseurs IRS pouvaient varier dans leur délai d'action : l'escitalopram paraît agir plus vite que le citalopram, lui-même plus rapide que la fluoxétine ; mais après plusieurs semaines de traitement, l'efficacité est comparable entre les IRS.

1-3-1-2-6) Escitalopram

❖ ***Généralités***

L'efficacité de l'escitalopram dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été établi d'une part en extrapolant les résultats de l'efficacité reconnue du citalopram dont l'escitalopram est l'isomère actif et d'autre part d'après les résultats de quelques études cliniques.
Selon le RCP de l'escitalopram (21), l'efficacité dans le traitement aigü des épisodes dépressifs majeurs a été montrée dans 3 des 4 études à court terme (8 semaines) en double aveugle, versus placebo.

La commission française de la transparence a rendu le 13 octobre 2004 son avis sur l'escitalopram dans l'indication « dépression » : elle a coté IV l'ASMR dans cette indication, c'est-à-dire une « amélioration mineure » (29).
D'après la revue *Prescrire* (29), cette ASMR est injustifiée et incohérente car les données d'évaluation disponibles ne font apparaître aucune différence tangible en termes d'efficacité clinique entre citalopram et escitalopram.

Le dossier d'évaluation clinique de l'escitalopram dans la dépression comporte 4 essais cliniques comparatifs (30) en double aveugle versus placebo d'une durée de 8 semaines dont 3 ont comporté également un groupe traité par citalopram. On dispose aussi d'une analyse groupée des 3 essais cliniques comportant un groupe traité par citalopram, soit 1321 patients (14).
Sur ces 4 études cliniques, 3 ont été positives (dont 2 où le citalopram était utilisé comme comparateur) et 1 a échoué (le résultat n'a pas été représentatif).

❖ ***Efficacité versus placebo***

Sur le score total de MADRS, l'escitalopram a donné une amélioration statistiquement significative des symptômes dépressifs et anxieux (plus efficace à la semaine 1, 2 et 3). La proportion de répondeurs est significativement plus grand pour l'escitalopram (55%) que pour le placebo (42%). Plus de patients traités par l'escitalopram ont eu une rémission complète (score MADRS ≤ 12) que ceux traités par le placebo (18).

Selon la revue *Prescrire* (30), l'utilisation d'un placebo dans des essais cliniques chez des patients déprimés ne se justifie pas en première ligne, dans la mesure où il existe des traitements d'efficacité établie dans la dépression. De plus, ces essais ont mis en évidence un taux élevé de « répondeurs » sous placebo (supérieur à 40%), ce qui pose le problème de la sélection des patients considérés comme « dépressifs », et relativise l'intérêt d'un médicament chez ces patients.

❖ ***Efficacité versus citalopram***

L'escitalopram (10 à 20 mg/j) et le citalopram (40 mg/j) ont amélioré significativement les scores MADRS et HAM-D (18).
L'étude à doses variables a démontré un effet antidépresseur rapide de l'escitalopram.
La séparation entre escitalopram et citalopram à la semaine 1 et 8 est statistiquement et cliniquement significative.
Les effets de l'escitalopram et du citalopram sur les symptômes de l'anxiété sont équivalents mais l'escitalopram se sépare plus tôt que le citalopram du placebo (semaine 1 contre semaine 4).

La revue *Prescrire* (30) juge que dans aucune des études cliniques réalisées l'escitalopram est supérieur au citalopram en terme d'efficacité.

❖ ***Efficacité dans les dépressions sévères (score MADRS ≥ 30)(18)***

L'escitalopram se sépare du placebo à la semaine 1 et maintient sa supériorité sur le placebo pendant les 8 semaines de traitement (pas de différences significatives avant la semaine 2). L'escitalopram se sépare du citalopram à la semaine 1, puis à la 6 et à la 8.

❖ ***Efficacité dans la prévention des récidives***

Une étude (51) a été réalisée chez 274 patients en ambulatoire atteints de dépression majeure selon les critères du DSM IV. Ces patients qui avaient répondu pendant une phase initiale de traitement de 8 semaines en ouvert avec de l'escitalopram à 10 ou 20 mg/jour ont été randomisés pour poursuivre le traitement avec de l'escitalopram à la même posologie ou du placebo, pour une durée allant jusqu'à 36 semaines.
Durant les 36 semaines en double aveugle, le temps avant une rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram que dans le groupe placebo et le taux cumulatif de rechutes était significativement plus bas avec l'escitalopram qu'avec le placebo (23% contre 35%).

Selon la revue *Prescrire* (30), il y a trop peu de données à long terme disponibles pour pouvoir conclure à une réelle efficacité de l'escitalopram dans la prévention des récidives.

❖ ***Conclusion***

Les résultats du pool des analyses confirment l'effet antidépresseur de l'escitalopram. De plus, l'escitalopram pourrait être supérieur au citalopram en terme de rapidité

d'action et d'intensité des effets cliniques, ceci à des doses d'escitalopram de 10 à 20 mg/jour, connues pour être très bien tolérées.
Le profil thérapeutique de l'escitalopram paraît supérieur à celui du citalopram : ceci est peut-être expliqué par le profil pharmacologique différent de l'isomère et du racémique. En effet, l'escitalopram (isomère) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine plus puissant et plus sélectif que le citalopram ; de plus il se peut que le R-isomère inhibe ou diminue les effets du S-isomère (escitalopram) dans le citalopram.

Tout ceci n'est pas de l'avis de la revue *Prescrire* (30) qui regrette qu'aucun essai n'ait comparé l'escitalopram versus un autre antidépresseur imipraminique de référence tel que l'imipramine, qu'aucun essai n'ait montré une réelle supériorité de l'escitalopram sur le citalopram en terme d'efficacité, etc. Cette revue considère que la sélection d'un isomère, l'escitalopram, n'apporte pas de progrès thérapeutique tangible par rapport au mélange racémique de citalopram et que cette commercialisation peut apparaître surtout comme une stratégie pour remplacer le citalopram et lutter contre les génériques arrivés sur le marché à l'échéance de son brevet.

1-3-1-3) *Données des méta-analyses et études comparatives*

1-3-1-3-1) Généralités

La méta-analyse présente l'avantage de regrouper de nombreuses études et donc de donner des résultats concernant une population importante de patients.
Ici nous nous attacherons à une méta-analyse regroupant 21 études et plus de 35000 patients (10).Toutes ces études sont randomisées, en double aveugle et versus placebo ou une autre molécule.
On notera que sur les 21 études identifiées, 16 comportaient une comparaison avec la fluoxétine, ce qui prouve que la fluoxétine est largement utilisée comme IRS de comparaison « standard ».

Par ailleurs, on remarquera qu'à la date de l'étude, l'escitalopram n'était pas encore sur le marché : il n'intervient donc à aucun moment de l'analyse. De même, le citalopram et la sertraline étant plus récents que la fluoxétine, la paroxétine et la fluvoxamine, les données sur ces 2 molécules sont moins complètes.

1-3-1-3-2) Résultats

- ***Résultats généraux***

Sur 21 études, seules 3 ont étudié au-delà de 10 semaines de traitement la fluoxétine et la sertraline. Dans une de ces études, la sertraline s'est avérée supérieure à la fluoxétine en terme de qualité de vie. Une autre étude a, quant à elle, démontré une supériorité de la sertraline sur la fluoxétine en terme pharmaco-économique.

Malgré quelques petites variations, aucune différence concordante n'a été rapportée en terme d'efficacité globale : aucune différence significative d'efficacité n'a été retrouvée lors de comparaisons de chacun des IRS avec les IRS en tant que groupe.

❖ ***Résultats concernant la fluoxétine***

Aucune différence dans l'efficacité globale de la fluoxétine par rapport aux autres IRS n'a pu être démontrée.
Seules quelques études ont mis en évidence des particularités :

- une étude a montré une efficacité supérieure de la paroxétine sur la fluoxétine chez des patients âgés.
- une étude a montré une efficacité supérieure du citalopram sur la fluoxétine dans les dépressions sévères.
- une étude a montré une efficacité supérieure de la sertraline sur la fluoxétine dans la mélancolie (selon les critères diagnostiques du D.S.M. III R)

Dans toute les études où l'on a pu comparé la fluoxétine avec les autres IRS on a remarqué :

- *à 2-3 semaines de traitement* : l'efficacité des autres IRS est supérieure à celle de la fluoxétine (surtout pour la paroxétine)
- *à 6 semaines de traitement* : on observe une tendance à une plus grande efficacité des autres IRS que la fluoxétine
- *à 7 semaines de traitement ou plus* : on n'observe plus cette tendance

1-3-1-3-3) Discussion

Le profil pharmacologique de chaque IRS est comparable : on n'observe donc pas de différences concordantes en terme d'efficacité globale. Les nombreuses différences mises en évidence entre les IRS ont des significations incertaines et pourraient être dûes au hasard.

Mais une observation s'est révélée confortée par l'analyse quantitative : « le début d'action antidépressive de la fluoxétine est plus lent aux semaines 2 et 3 de traitement ». Une autre hypothèse, un peu moins sûre, a aussi été émise : « l'effet thérapeutique de la fluoxétine n'atteint pas tout à fait celui des produits de comparaison à la semaine 6 ».
En fait, la fluoxétine est l'IRS doué de la plus faible activité inhibitrice de la recapture de la 5HT ; c'est aussi l'IRS doté de la plus longue demie-vie d'élimination à cause de son métabolite, la norfluoxétine (demie-vie = 1 semaine). Il en résulte que les concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine n'atteignent pas l'état d'équilibre avant 4 à 5 semaines après le début du traitement (à la différence des autres IRS où les concentrations d'équilibre sont atteintes en moins d'une semaine).
On en déduit donc que la mise en route d'un traitement antidépresseur par une dose de 20 mg/j se traduira par un retard à l'obtention de la concentration plasmatique minimale efficace de la fluoxétine.
En conclusion, il semble que la fluoxétine (à 20 mg/j) ne soit pas l'IRS de choix si l'on souhaite obtenir un début d'action antidépressive rapide.

1-3-2) Les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.)

1-3-2-1) *Introduction*

La prévalence sur la vie des T.O.C. est estimée à 2 à 4% : dans plus de 80% des cas, le trouble apparaît pour la 1ère fois dans l'enfance ou dans l'adolescence (2). De nombreuses études ont donc été menées chez l'enfant et l'adolescent et on dispose donc de données intéressantes dans cette classe de la population. Cependant, en France, seuls 2 des 6 IRS ont une AMM dans le traitement des T.O.C. chez les enfants et les adolescents : la sertraline et la fluvoxamine. Pour les autres IRS, nous ne présenterons donc pas d'études et de résultats d'efficacité concernant les mineurs malgré les nombreuses études américaines prouvant leur relative sûreté et efficacité dans ce trouble.
On notera que les échelles de mesure servant à évaluer l'efficacité d'une thérapeutique dans le traitement des T.O.C. sont différentes de celles utilisées pour les troubles dépressifs. On citera les 2 principales : la *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (YBOCS) et la *National Institute of Health Obsessive-Compulsive Scale* (NIHOCS).

1-3-2-2) *Revue de bibliographie sur l'efficacité de chaque IRS*

1-3-2-2-1) Paroxétine

- ***Versus placebo et versus clomipramine (2)***

Chez des patients atteints de T.O.C., la paroxétine à des doses allant de 20 à 60 mg/j a significativement réduit les scores de différentes échelles (YBOCS et NIHOCS) comparativement au placebo. Avec la paroxétine, la réponse est apparue après 2 semaines de traitement et a été plus significative après 6 semaines de traitement. Son efficacité a été maintenue pendant plus de 12 semaines.
De plus, dans cette étude, la paroxétine à 20-60 mg/j est apparue au moins aussi efficace que la clomipramine à 50-250 mg/j.

- ***Versus autres IRS***

Peu de données intéressantes sont disponibles en ce qui concerne la comparaison entre la paroxétine et les autres IRS dans le traitement des T.O.C.

1-3-2-2-2) Fluoxétine

- ***Efficacité versus placebo***

L'article paru dans la revue « *L'Encéphale* » en 2001 (11), a recensé 5 études évaluant l'efficacité de la fluoxétine sur une durée minimale de 8 semaines, en utilisant des posologies variant de 20 à 80 mg/j. Pour les 2 études incluant le plus grand nombre de patients, le taux de répondeurs varie de 32,4 à 48% pour une posologie de 40 mg/j et de 35,1 à 47% pour une posologie de 60 mg/j. Les résultats de ces travaux montrent une efficacité significativement supéreure de la fluoxétine par rapport au placebo. Pour les études à posologies fixes, une efficacité plus importante est retrouvée pour des

posologies de 40 à 60 mg/j. Seule une étude a retrouvé une efficacité équivalente des doses de 20, 40 et 60 mg/j.

Selon le revue « *Prescrire* » (27), lors des essais versus placebo, l'efficacité de la fluoxétine n'a pas été constamment mise en évidence : les résultats ont varié selon les essais et les échelles d'évaluation utilisées.

❖ ***Efficacité versus clomipramine***

D'après l'article tiré de « L'Encéphale »(11), 3 publications étudient l'efficacité de la fluoxétine versus la clomipramine sur des périodes de 8 à 24 semaines : 2 études mettent en évidence un effet comparable des 2 molécules et une étude rétrospective retrouve une efficacité significativement supérieure de la clomipramine par rapport à la fluoxétine.

La revue « *Prescrire* »(27) considère que, dans 2 essais comparant l'efficacité de la fluoxétine à celle de la clomipramine, la petite taille des effectifs et, pour l'un des 2 essais, la brièveté de son compte-rendu n'autorisent aucune conclusion.

❖ ***Efficacité à long terme***

Un essai a comparé la fluoxétine et la sertraline sur une durée de 6 mois (17) : bien que l'action de la sertraline semble plus précoce que celle de la fluoxétine (différence non significative), les auteurs concluent à une efficacité et une tolérance similaire des 2 molécules.

Selon la publication de 2001 (11), une étude a montré un maintien de l'efficacité sur 20 mois (et même 36 mois pour l'étude la plus longue). Ainsi, dans cette première étude, on retrouve 86% de patients répondeurs stabilisés sur 20 mois ; les patients ayant interrompu leur traitement au bout de 12 mois ont présenté un taux de rechute de 23%, la plupart sous forme d'un TOC ou d'un épisode dépressif majeur.

❖ ***Conclusion***

Les études ouvertes publiées retrouvent une efficacité de la fluoxétine dans les TOC, de même que les études menées versus placebo, avec une posologie efficace se situant entre 40 et 60 mg/j. La comparaison de la fluoxétine à la clomipramine a démontré une efficacité comparable sauf dans quelques études.
La revue « *Prescrire* »(27) considère que la démonstration d'un intérêt éventuel de la fluoxétine manque de solidité.

1-3-2-2-3) Fluvoxamine

❖ ***Versus placebo chez l'adulte***

D'après la revue *Drugs* (13), l'administration orale de fluvoxamine à des doses de 100 à 300 mg/j pendant 6 à 10 semaines a réduit significativement les symptômes du TOC comparativement au placebo dans plusieurs études randomisées et en double aveugle.

Des diminutions significatives des scores des échelles Y-BOCS, NIMH-OC, etc. ont été observées après 3 à 4 semaines. La plupart des études contrôlées versus placebo ont rapportées un taux de réponse de 38 à 52% pour la fluvoxamine contre 0 à 18% pour le placebo.

L'avis de la commission de la transparence du 19 mai 2004(7) s'est basé sur 2 études (J.H. GREIST, W.K. Goodman) de supériorité, randomisées, double- aveugle chez des patients de plus de 18 ans présentant un diagnostic de TOC depuis au moins 12 mois.
Dans l'étude Greist, 160 patients ont été inclus et les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 216 et 251 mg/j pendant 5 à 10 semaines. Après 10 semaines de traitement, les variations des scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine (-4,9 et -1,7) ont été supérieures à celles observées sous placebo (-1,7 et -0,65) ; le pourcentage de répondeurs (CGI – Amélioration globale) a été supérieure dans le groupe fluvoxamine.
Dans l'étude Goodman, 160 patients ont été inclus et la posologie moyenne de fluvoxamine a été de 215 à 245 mg/j pendant 5 à 10 semaines. Après 10 semaines de traitement, les diminutions de scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine ont été supérieures à celle observées sous placebo ; le pourcentage de répondeurs à 10 semaines de traitement a été supérieur dans le groupe fluvoxamine.
L'efficacité de la fluvoxamine n'a pas été étudiée au-delà d'une période de 10 semaines dans cette indication.
Le niveau du Service Médical Rendu par la fluvoxamine dans le TOC est important.
Dans l'indication « TOC » de l'adulte, la fluvoxamine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres IRS indiqués dans la prise en charge de ces patients.

- ***Versus clomipramine chez l'adulte***

D'après la revue *Drugs* (13), il apparaît clair que la fluvoxamine (≤300 mg/j) et la clomipramine (≤300 mg/j) sont de la même efficacité chez les patients atteints de TOC traités pendant 9 ou 10 semaines. Le taux de réponse allait de 56 à 85% pour la fluvoxamine et de 53 à 83% pour la clomipramine, ce qui est similaire. Les 2 molécules ont significativement réduits les symptômes du TOC dans une étude incluant 128 patients ; il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre ces 2 molécules.

L'avis de la commission de la transparence du 19 mai 2004(7) s'est basé sur l'étude S.114.901/EU de supériorité, randomisée, double-aveugle chez 227 patients. Là-encore, l'analyse a montré que les variations des scores Y-BOCS et des sous-scores Y-BOCS Obsession et Y-BOCS Compulsion observés sous fluvoxamine n'ont pas différé de celles observées sous clomipramine à 10 semaines.

- ***Versus autres IRS(13)***

Seule une étude publiée a comparé l'efficacité de la fluvoxamine et celle d'autres IRS. Cette petite étude en simple aveugle suggère que la fluvoxamine a une efficacité similaire à la paroxétine et au citalopram. Les taux de réponse et d'amélioration sur les

échelles Y-BOCS et NIMH-OC n'ont pas été significativement différents entre les 3 groupes.

❖ ***Versus placebo chez l'enfant et l'adolescent***

L'avis de la commission de la transparence du 19 mai 2004 (7)s'est basé sur l'étude RH.114.02.01 de supériorité, randomisée, double-aveugle chez 120 patients âgés de 8 à 18 ans présentant un diagnostic de TOC selon les critères DSM-III-R depuis au moins 6 mois. Les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 156 et 173 mg/j pendant la période de 4 à 10 semaines de traitement. Après ces 10 semaines de traitement, les variations des scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine ont été supérieures à celles observées sous placebo ; cette différence entre les 2 groupes de traitement n'a pas été retrouvée dans le sous-groupe des adolescents.

D'après cette commission, chez l'enfant et l'adolesscent, le rapport efficacité/effets indésirables de la fluvoxamine après 10 semaines de traitement est modéré. La fluvoxamine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la sertraline.

❖ ***Conclusion***

D'après la commission de la transparence (7), l'efficacité et la tolérance à long terme de la fluvoxamine (au moins 6 mois de traitement) n'ont pas été évaluées.

La revue *Prescrire* (28) considère qu'en pratique, l'octroi en France de cette indication pour la fluvoxamine ne change en rien la prise en charge des troubles obsessionnels compulsifs, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant. En effet, selon elle, chez l'adulte, les études réalisées versus placebo et versus clomipramine ont montré que l'effet de la fluvoxamine n'est que partiel (1/3 environ de patients « répondeurs ») et voisin de celui de la clomipramine. Chez l'enfant et l'adolescent, le seul essai réalisé a montré un effet encore plus modeste (15% de « répondeurs » versus 10% sous placebo).

1-3-2-2-4) Sertraline

❖ ***Efficacité chez les enfants âgés de 6 à 17 ans***

Une seule étude contrôlée en double aveugle (6) a évalué l'efficacité et la tolérance de la sertraline (n=92) versus placebo (n=95) pendant 12 semaines chez des enfants âgés de 6 à 17 ans (âge moyen : 13 ans) souffrant de TOC. Les échelles de mesure utilisées ont été la CY-BOCS (Child Yale BOCS), NIMH, CGI-S et CGI-I. Les doses de sertraline ont été en moyenne de 155 mg chez les enfants de 6 à 12 ans et de 185 mg chez les enfants de 12 à 17 ans. Sur toutes les échelles de mesure la sertraline s'est avérée significativement plus efficace que le placebo.
Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Le service médical rendu de la sertraline dans cette indication est important.

Chez l'enfant, la sertraline présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la prise en charge habituelle (psychothérapie cognitivocomportementale).

Selon la revue « *Prescrire* » (25), le dossier d'évaluation clinique ne comporte qu'un seul essai versus placebo (celui précédemment détaillé) : l'analyse statistique a conclu à une supériorité de la sertaline sur le placebo. Cependant, la majorité des patients sont restés symptomatiques, ce qui indique un impact clinique modéré de la sertraline. En l'absence de comparaison directe, l'efficacité de la sertaline semble du même ordre de grandeur que celle de la clomipramine. De plus, on ne sait rien des effets, favorables ou non, de la prise prolongée de sertraline chez l'enfant.
En conclusion, la sertaline est une option, en cas d'impossibilité de recourir à la thérapie comportementale ou d'effets bénéfiques insuffisants de la clomipramine.

❖ ***Efficacité chez l'adulte (24)***

➢ *Généralités*

La sertraline a été le 3ème IRS à obtenir l'indication dans le traitement des TOC chez l'adulte après la fluoxétine et la paroxétine.
Dans le traitement des TOC chez l'adulte, le dossier d'évaluation clinique de la sertraline est de qualité méthodologique satisfaisante, mais il est incomplet pour répondre vraiment aux questions qui se posent en pratique : outre les essais versus placebo, la sertraline n'a été comparée qu'à la clomipramine dans un seul essai disponible et n'a été comparée ni à la fluoxétine ni à la clomipramine.

➢ *Efficacité versus placebo*

Trois essais versus placebo en double aveugle sont disponibles : ils montrent qu'un traitement de 8 à 12 semaines par la sertraline est plus efficace que le placebo dès la dose de 50 mg/j pour améliorer les signes des TOC évalués à l'aide de l'échelle Y-BOCS.
Un de ces essais a fait l'objet d'une extension : les patients répondeurs au traitement initial ont poursuivi ce traitement en double aveugle pour atteindre une durée totale de traitement de 1 an. Ceci a permis de conclure à un effet prolongé sur l'échelle Y-BOCS lors de traitement par sertraline à la dose de 200 mg/j (-6,2 par rapport à l'inclusion versus -2,8 sous placebo).

➢ *Efficacité versus clomipramine*

Un essai en double aveugle chez 168 patients atteints de TOC a comparé la sertraline à la clomipramine (pour les 2 médicaments, les doses variaient de 50 à 200 mg/j en fonction de l'efficacité et de la tolérance). L'interprétation des résultats est délicate.
Si on considère l'analyse en intention de traiter (analyse prenant en compte tous les patients ayant eu au moins une évaluation après le début du traitement), la sertraline a été statistiquement plus efficace que la clomipramine.

Mais si l'on considère uniquement les patients traités au moins 4 semaines (délai minimum pour avoir un effet sur les TOC), il n'existe plus de différences significatives entre les groupes.

➢ *Conclusion*

Les essais versus placebo montrent l'efficacité de la sertraline dans les TOC. L'essai versus clomipramine a donné une efficacité semblable entre la sertraline et la clomipramine (mais un taux d'arrêts de traitement pour évènement indésirable plus élevé sous clomipramine).
Faute d'évaluation suffisante, il n'est pas démontré que la sertraline se distingue des autres IRS en termes de bénéfices ou de risques chez les patients de TOC.

1-3-2-3) *Données des méta-analyses*

Nous avons retrouvé une méta-analyse (17) qui revient sur les données d'efficacité et de tolérance provenant de 4 larges études randomisées, contrôlées versus placebo concernant la clomipramine, la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline. La principale échelle de mesure utilisée a été la Y-BOCS pour les 4 études.
Les résultats ont été les suivants : les 4 molécules ont été significativement plus efficaces que le placebo ; la clomipramine a été significativement plus efficace que les 3 IRS ; un pourcentage significativement plus important de patients traités par clomipramine ont obtenu un score « amélioré » ou « très amélioré » par rapport aux patients traités par les 3 IRS.

Une publication (11) fait état de 3 autres méta-analyses ayant évalué l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le traitement des TOC. La première, publiée en 1993, inclut 25 études utilisant la clomipramine, la fluoxétine et les thérapies comportementales : les 3 traitements sont retrouvés significativement efficaces dans le traitement des TOC, sans que les auteurs concluent à la supériorité d'un des traitements par rapport aux autres. Une autre méta-analyse a conduit les auteurs à conclure, par comparaison directe, à une efficacité similaire de la clomipramine et de la fluoxétine dans le traitement des TOC. Enfin, une troisième méta-analyse a permis aux auteurs d'étudier les effets de différents traitements pharmacologiques dans les TOC et de retrouver une supériorité de la clomipramine sur la fluoxétine dans les études menées contre placebo, le nombre d'études sur la fluoxétine étant cependant restreint.

1-3-3) Le trouble panique

1-3-3-1) *Introduction*

Les antidépresseurs imipraminiques, les IMAO ainsi que les benzodiazépines ont tous été utilisés dans le traitement du trouble panique : tous ont prouvé leur efficacité mais tous ont aussi montré des inconvénients majeurs en terme de tolérance, dépendance, toxicité lors de surdosage et complexité dans les prises journalières. Des études ont

donc été menées avec les IRS pour évaluer leur profil efficacité/tolérance dans ce trouble.
Les échelles de mesure utilisées ici sont plus ou moins différentes de celles utilisées dans la dépression. On citera les principales : Marks Sheehan Phobia Scale, Sheehan Disability Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), CGI, MADRS, Zung Self Rating for Anxiety Scale, Patient Global Evaluation Scale (PGE-S).

1-3-3-2) *Revue de bibliographie sur l'efficacité des IRS*

1-3-3-2-1) Paroxétine

❖ ***Versus placebo (2)***

Une étude contrôlée, versus placebo a évalué des patients par différentes échelles : les patients atteints de troubles panique avec ou sans agoraphobie, traités par la paroxétine à des doses allant de 10 à 60 mg/j, ont vu la fréquence des attaques de panique significativement réduite et ont eu une bonne amélioration de l'anxiété généralisée et des conduites d'évitement phobique.
La réponse à la paroxétine était évidente après 3 à 4 semaines de traitement et l'efficacité dans la diminution de la fréquence des attaques de panique s'est maintenue pendant plus de 48 semaines. Les patients traités ont continué à montrer une amélioration et un moindre risque de récidive.
Tout ceci a été confirmé dans une autre étude.

❖ ***Versus clomipramine***

➢ ***A court terme (2)***

Dans une étude incluant la clomipramine, la paroxétine et le placebo, comparativement à la clomipramine à des doses allant de 10 à 150 mg/j, la paroxétine (10 à 60 mg/j) a été au moins aussi efficace dans la réduction de la fréquence des attaques de panique et dans le soulagement des symptômes associés tels que l'anxiété, la peur, la famille, la vie sociale et les problèmes professionnels.
La paroxétine a été significativement plus efficace que la clomipramine au vu du pourcentage de patients n'ayant eu aucune attaque de panique entre les semaines 7 et 9 traitement (fin de l'étude). De plus, la paroxétine a démontré un meilleur délai d'action par rapport à la clomipramine (4 à 5 semaines avec la paroxétine contre 10 à 12 avec la clomipramine).

➢ ***A moyen terme (16)***

La paroxétine a été évaluée comme étant de la même efficacité que la clomipramine dans une étude à moyen terme, en double aveugle, mais avec moins d'effets indésirables.

❖ ***Efficacité à long terme***

Après 6 à 12 mois de traitement, une tentative de diminution puis d'arrêt du médicament est préconisée. Si le patient est victime de récidive, le traitement doit être réinitié et il

peut être envisagé un traitement d'entretien de durée indéterminée dans les situations de récidives récurrentes (2).

Le maintien à long terme des effets de la paroxétine dans le trouble panique a été montré dans une étude (44) : les patients ayant répondu au traitement par paroxétine durant une phase de 10 semaines en double aveugle puis durant 3 mois ensuite ont été randomisés et ont reçu soit le placebo soit la paroxétine durant 3 mois. Les patients traités par paroxétine ont eu significativement moins de récidives comparativement à ceux ayant reçu le placebo.

❖ ***Conclusion (2)***

La paroxétine apparaît comme un choix de première intention rationnel pour le traitement à court terme du trouble panique aussi bien que pour sa prise en charge à long terme.

1-3-3-2-2) Citalopram

❖ ***Efficacité à court terme***

Selon un document annexe à la monographie Seropram® (20), l'efficacité à court terme du citalopram dans la prévention des attaques de panique (avec ou sans agoraphobie), a été analysée et comparée à celle de la clomipramine et au placebo. Des résultats équivalents ont été obtenus pour les 2 traitements. La posologie optimale du citalopram, dans cette indication, varie entre 20 et 30 mg/j et doit être atteinte progressivement en débutant avec 10 mg/j.

La revue « *Prescrire* »(33) donne plus de précisions quant à cet essai comparatif sur lequel se base le dossier d'évaluation clinique du citalopram dans les attaques de panique. 475 patients ont été divisés en 5 groupes : un traité par placebo, un autre traité par la clomipramine (60 à 90 mg/j), et les 3 autres traités par le citalopram à des posologies variables. Pour chacune des 3 échelles utilisées, une analyse en intention de traiter effectuée après 8 semaines de traitement montre que le pourcentage de patients répondeurs est statistiquement supérieur à celui du placebo pour les 2 groupes les plus fortement dosés en citalopram (20 à 30 mg/j et 40 à 60 mg/j) et pour le groupe clomipramine. Seul le groupe traité à faible dose de citalopram (10 à 15 mg/j) n'a pas eu une évolution statistiquement différente de celle du placebo.
Les pourcentages de patients s'estimant très améliorés à 8 semaines sont de 21% sous placebo, 42% sous citalopram (20 à 30 mg/j), 27% sous citalopram (40 à 60 mg/j) et 38% sous clomipramine. Par ailleurs, sous citalopram, le délai d'apparition d'un effet statistiquement différent du placebo a été de 4 semaines.

Aucun essai clinique publié n'a comparé l'efficacité du citalopram à celle de la paroxétine pour le traitement des attaques de panique.

❖ ***Efficacité à long terme***

Le document annexe à la monographie Seropram* (20) affirme que l'effet thérapeutique du citalopram est maximal au 3ème mois de traitement. Après un an de traitement, le résultat maximal obtenu après 3 mois est toujours présent au même niveau. La dose optimale est également de 20 à 30 mg/j.

Là encore la revue « Prescrire »(33) détaille ces données : 279 patients ayant terminé l'essai précédent et considérés comme ayant tiré bénéfice du traitement reçu ont continué à recevoir celui-ci en double aveugle durant 12 mois au total. Si l'on considère le pourcentage de patients répondeurs selon leur propre jugement ou celui du médecin, le citalopram (20 à 30 mg/j ou 40 à 60 mg/j) et la clomipramine sont demeurés globalement statistiquement plus efficaces que le placebo à long terme. Les auteurs de cet essai ont estimé que le délai pour obtenir la réponse maximale sous citalopram était de 3 mois.

❖ ***Conclusion***

Le citalopram n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure à celle de la clomipramine pour le traitement des attaques de panique. En l'absence d'essai clinique, il n'est pas démontré que le citalopram soit plus efficace que la paroxétine pour le traitement des attaques de panique.
Cependant, en raison d'un profil d'effets indésirables différent, le citalopram peut constituer une alternative à la clomipramine.

1-3-3-2-3) Escitalopram

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité de l'escitalopram dans le traitement du trouble panique : nous citerons une seule étude (51) de 10 semaines, randomisée, en double aveugle réalisée chez 351 patients ayant le diagnostic de trouble panique selon les critères du DSM IV et qui ont eu au moins 4 attaques de panique dans les 4 semaines précédant l'étude ; les patients avaient un score HAM-D ≤ 17 au début de l'étude. Tous les patients ont subi une période de 2 semaines sous placebo, en simple aveugle. Puis ils ont reçu soit de l'escitalopram (5 mg/j au début puis augmentation à 10 ou 20 mg/j si besoin), soit le placebo, soit du citalopram (10 mg/j au début puis augmentation à 20 ou 40 mg/j si besoin). On a mesuré la fréquence des attaques de panique ainsi que les scores de différentes échelles : Panic and Anticipatory Anxiety Scale, Panic and Agoraphobia Scale (P&A-S), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), Clinical Global Impressions Improvement Scale (CGI-I),etc. L'escitalopram a été significativement plus efficace dans le traitement du trouble panique que le placebo : il a donné une réduction significative de tous les paramètres du trouble panique comparé au placebo, en particulier les scores du QOL (Quality Of Life questionnaire) et du PGE (Patient Global Evaluation).

Cependant, selon la revue *Prescrire* (30), dans le trouble panique, le seul essai disponible ne permet pas d'affirmer que l'effet de l'escitalopram est différent de celui du citalopram : aucune analyse statistique comparant les groupes traités par escitalopram et citalopram ne figure dans les comptes rendus disponibles

1-3-4) Troubles de l'anxiété caractérisée (phobies sociales)

1-3-4-1) *Introduction* (38)

La prévalence sur la vie est estimée aux alentours de 2 à 14% selon les études épidémiologiques. Le début se situe souvent à l'adolescence vers 15-16 ans (parfois dans l'enfance ou chez le jeune adulte) et évolue sur un mode chronique. Aucun IRS ne possède d'AMM en France chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de ces troubles : on ne présentera donc aucun résultat d'études dans cette classe d'âge.

1-3-4-2) *Revue de bibliographie sur l'efficacité des IRS*

1-3-4-2-1) Paroxétine

❖ ***Versus placebo***

Dans plusieurs études de 12 semaines, randomisées,en double aveugle, à doses flexibles, contrôlées versus placebo (2), chez des patients en ambulatoire atteints de phobies sociales (selon la définition du DSM III R ou du DSM IV), la paroxétine à des doses allant de 20 à 60 mg/j, a été significativement plus efficace que le placebo dans la réduction de la sévérité des symptômes cliniques (symptômes mesurés par différentes echelles cliniques telles que : Clinical Global Impressions Improvement, Liebowitz Social Anxiety Scale, etc.). Un début d'action a été noté après 2 semaines de traitement et une amélioration des symptômes a été clairement démontrée des semaines 3 et 4 à la semaine 12 (fin de l'étude). La supériorité de la paroxétine n'a pas été seulement démontrée avec les échelles de mesure pour chaque patient mais aussi en terme de nombres de patients répondeurs. Toutes les doses de paroxétine se sont avérées significativement meilleures que le placebo mais aucune différence d'efficacité n'a pu être mise en évidence selon que l'on administre 20, 40, 50 ou 60 mg de paroxétine par jour.

Une autre étude (16) s'intéressa au traitement à court terme de ce trouble : 55% (50 personnes sur 91) des patients prenant de la paroxétine contre seulement 23,9% (22 personnes sur 92) des patients prenant le placebo ont été améliorés voire très améliorés à la fin du traitement.

Enfin, aucune analyse n'indique une quelconque différence d'efficacité selon le sexe, l'âge ou la race (44).

Selon la revue *Prescrire* (37), les résultats des essais cliniques montrent une supériorité de la paroxétine sur le placebo. Dans les essais à dose ajustée sur la réponse clinique, la majorité des patients sont restés symptomatiques, ce qui indique un impact clinique modéré de la paroxétine. La diminution du score de l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz obtenu dans le groupe paroxétine représente surtout un passage d'un niveau marqué à un niveau modéré.

De plus, selon cette même revue, le dossier d'évaluation clinique de la paroxétine dans la phobie sociale comporte essentiellement 3 essais en double aveugle versus placebo, d'une durée de 12 semaines, sans suivi au-delà. Les comptes rendus publiés ne précisent pas la proportion de patients qui avaient déjà suivi une thérapie cognitivo-comportementale.
Enfin, la paroxétine n'a pas été comparée à une thérapie cognitivo-comportementale, ni aux autres antidépresseurs, notamment IMAO. L'association d'une telle thérapie et de la paroxétine n'a pas non plus été évaluée.

❖ ***Efficacité à long terme***

Une étude (2) suggère que l'efficacité de la paroxétine se maintiendrait pendant au moins 24 semaines et serait associée à un moindre risque de rechute (14% sous paroxétine versus 39% sous placebo).
Cependant, le score final moyen à l'échelle de Liebowitz a été inférieur à 50 sous placebo (ce qui est la limite inférieure pour parler de phobie sociale) et le taux de rechute dans les semaines suivant la fin de l'essai, au-delà des 24 semaines de double aveugle, n'est pas rapporté (37).
Enfin, aucune autre étude supérieure à 12 semaines n'est disponible.
En conclusion, l'efficacité de la paroxétine dans la phobie sociale à long terme n'est pas totalement démontrée alors qu'il s'agit par définition d'une affection persistante.

❖ ***Conclusion (37)***

Si la thérapie cognitivo-comportementale n'est pas efficace ou n'est pas accessible au patient, un traitement médicamenteux par paroxétine peut être envisagé même si son efficacité est modeste et qu'on ignore si elle est acquise après l'arrêt du médicament. De plus les effets indésirables sont notables et parfois gênants. Enfin, une comparaison, même indirecte, avec la thérapie cognitivo-comportementale est impossible, l'efficacité n'ayant pas été évaluée sur des critères communs.
En pratique, la paroxétine peut être utile pour certains patients bien informés des limites de ce traitement , en attendant une meilleure évaluation.

1-3-4-2-2) Escitalopram

L'indication dans la phobie sociale n'a été obtenue que très récemment par l'escitalopram : peu d'études sont donc disponibles. Nous présenterons donc les données du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) puis les résultats d'une étude américaine datant de 2002.

Selon le RCP (21), l'escitaloprams'est montré efficace à la fois dans 3 études à court terme (12 semaines) et dans une étude de prévention des rechutes menée sur 6 mois chez des patients répondeurs. Le bénéfice du traitement devant être réévalué à intervalles réguliers. L'efficacité des doses de 5, 10 et 20 mg/j a été démontrée dans une étude de recherche de dose sur 24 semaines.

Une étude américaine sur 358 patients avec un premier diagnostic d'anxiété sociale (SAD : Social Anxiety Disorder), selon les critères du DSM IV, a observé que les patients ayant reçu l'escitalopram ont montré une meilleure réduction des scores des échelles de mesure du SAD, que ceux ayant reçu le placebo (51). Après 1 semaine sous placebo, l'étude randomisée, en double aveugle a duré 12 semaines : les patients ont reçu soit l'escitalopram à la dose initiale de 10 mg/j (pouvant être augmentée à 20 mg/j après 4, 6 ou 8 semaines) soit le placebo. Le premier paramètre d'efficacité a été la variation du score de l'échelle LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) entre le début de l'étude et la semaine 12. Les autres paramètres d'efficacité utilisés ont été les variations des scores sur les échelles CGI-S, CGI-I et SDS (Sheehan Disability Scale) durant la même période. Les patients étaient en ambulatoire, âgés de 18 à 65 ans, avec un score de base ≥ 70 sur l'échelle LSAS et ≥ 4 sur l'échelle CGI-S.
Les patients ayant reçu l'escitalopram (dosage moyen : 14,7 mg/j) ont montré une augmentation plus importante du score de l'échelle LSAS que ceux ayant reçu le placebo (≈34% contre ≈27%). De plus le score sur l'échelle CGI-I à la semaine 12 était meilleur chez les patients sous escitalopram que chez ceux sous placebo (2,5 contre 2,9).
Aucune étude comparant l'escitalopram à un autre médicament n'a pu être trouvée.

1-3-5) Anxiété généralisée

1-3-5-1) *Introduction* (2)

Les benzodiazépines ont prouvé leur efficacité et leur sûreté dans le traitement de l'anxiété généralisée. Cependant, leur efficacité à long terme est moins claire et leur potentiel de dépendance et d'accoutumance est bien établi.
Ces inconvénients ont poussé les investigateurs à trouver d'autres molécules pour le traitement de ce trouble. Il apparaît évident que les antidépresseurs imipraminiques sont au moins aussi efficaces que les benzodiazépines ; néanmoins, il faut être prudent car les études réalisées avant les années 90 utilisaient des critères diagnostiques différents de ceux utilisés aujourd'hui et intégraient alors une population hétérogène atteints d'anxiété généralisée mais aussi de troubles paniques, dépression, phobies, etc.
Malgré l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans l'anxiété, l'efficacité de la venlafaxine n'est pas établie de manière rigoureuse, alors que ses effets indésirables et ses risques d'intéractions sont notables.
Actuellement des études sont menées sur les IRS et seule la paroxétine a obtenu une AMM en France.
On remarquera que le profil des effets indésirables de la paroxétine dans l'anxiété généralisée est comparable à celui observé dans les autres indications, et plus généralement de celui des autres IRS.

1-3-5-2) *Efficacité de la paroxétine*

Dans une étude (2) de 1997, chez des patients atteints d'anxiété généralisée (selon les critères du DSM IV), la paroxétine à 20 mg/j et l'imipramine ont été plus efficace dans la réduction des symptômes à partir de la semaine 4 que le diazépam.

Une autre étude intéressante (2) de 1998 démontra l'efficacité de la paroxétine (20 mg/j) selon les critères diagnostiques de l'anxiété du DSM IV.
Enfin, une étude (16) montra aussi que les effets bénéfiques ont débuté tôt : une efficacité a été observée dès la 1ère semaine (item « humeur anxieuse » de la Hamilton Rating Scale).

1-3-5-3) *Discussion* (34)

Selon la revue *Prescrire,* le dossier d'évaluation clinique de la paroxétine dans l'anxiété généralisée ne répond pas aux questions pratiques : on y trouve uniquement des essais versus placebo. Il n'y a pas d'évaluation correcte versus psychothérapie, ni versus benzodiazépines ou buspirone.
Par ailleurs, selon cette même revue, les résultats des essais à court terme sont d'une pertinence clinique incertaine : par exemple, les patients inclus dans les études n'avaient pas d'autres troubles psychiatriques (état dépressif, trouble anxieux, etc.), ils avaient une anxiété modérée à modérément sévère (les 2/3 des patients avaient un score de l'échelle de Hamilton-anxiété inférieur ou égal à 25 à l'inclusion, alors que le score maximal de cette échelle est de 56), etc. Dans 2 études sur 3, l'efficacité a été significative mais la pertinence clinique de ces résultats est incertaine : seulement 1 à 3 points de différence en moyenne versus placebo. En fait, un effet spécifique de la paroxétine serait intervenu pour environ 10% des patients en terme de rémissions.
De plus, la revue *Prescrire* souligne des problèmes méthodologiques dans les protocoles des essais cliniques. En effet, la grande majorité des patients inclus avaient des symptômes de dépression associés (score supérieur à 7 sur l'échelle de MADRS) ce qui est un facteur de biais en faveur de la paroxétine, dont l'effet antidépresseur est établi. Il est aussi soulevé le fait que le critère d'évaluation principal a été l'échelle de Hamilton-anxiété remplie par les investigateurs : la sensibilité de cette échelle au changement est importante, au détriment de la discrimination entre anxiété et dépression.
Enfin, le dossier d'évaluation de la paroxétine dans l'anxiété généralisée ne contient aucun essai probant versus benzodiazépines et aucune comparaison directe paroxétine versus psychothérapie, ni paroxétine versus buspirone n'est par ailleurs disponible.

1-3-5-4) *Conclusion* (34)

La paroxétine a entraîné au cours de 2 essais cliniques à court terme sur 3 une amélioration statistiquement plus importante que le placebo des scores sur des échelles classiques d'évaluation de l'anxiété. Mais bon nombre de patients ont été améliorés sous placebo. En pratique, on ne sait pas quelle est réellement la pertinence clinique pour les patients des modestes différences de scores entre paroxétine et placebo mesurées par les investigateurs.
La paroxétine n'a pas été comparée aux autres traitements médicamenteux de l'anxiété généralisée : benzodiazépines en particulier. D'ailleurs, la Commission de la transparence a estimé qu'«en l'absence d'étude comparative versus la venlafaxine, la buspirone ou les benzodiazépines, la Commission ne peut conclure à une amélioration du service médical rendu » (avis de la Commission Déroxat - 06/02/02).

En pratique, quand une aide psychologique n'est pas suffisante pour endiguer l'anxiété généralisée, une benzodiazépine prescrite en cure de courte durée lorsque l'anxiété dépasse les possibilités d'adaptation du patient, reste le traitement de première ligne.
L'efficacité clinique de la paroxétine n'est pas démontrée, alors que ses effets indésirables et ses risques d'intéractions ne sont pas négligeables. Dans ces conditions, il y a peu d'arguments pour la proposer au patient.

1-4) Relations entre la posologie, les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique

1-4-1) Introduction (1)

Le problème de la posologie initiale d'un traitement antidépresseur est compliqué. Il apparaîtrait qu'environ 75% des patients répondent à la dose initiale, même si elle est faible. On ne peut pas augmenter la posologie avant que l'état d'équilibre ne soit atteint ; soit 4 semaines environ pour la fluoxétine et 7 à 10 jours pour les autres IRS.
Cependant, augmenter la posologie trop rapidement à cause de l'absence d'effets thérapeutiques ou à cause d'effets indésirables peut résulter en un dépassement de la zone thérapeutique.

1-4-2) Relations Posologie – Concentrations plasmatiques

En règle générale, la pharmacocinétique des IRS à l'état d'équilibre n'est pas linéaire : l'augmentation de la posologie par un facteur 2 ne résulte pas en l'obtention d'une concentration plasmatique double.

Avec la paroxétine, des données plus précises sont disponibles (40) : chez les sujets avec des concentrations plasmatiques initiales basses, si on augmente la dose, on observe une augmentation disproportionnée du pic de concentration plasmatique et de l'aire sous courbe. Mais chez les sujets avec des concentrations plasmatiques initiales élevées, on peut observer une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique.

D'autres études ont concerné la fluvoxamine (43) : 2 d'entre elles montraient que les concentrations plasmatiques étaient reliées linéairement à la dose (entre 100 et 300 mg/j) mais une autre étude, plus précise, a montré que multiplier la dose journalière par un facteur 2 a donné une augmentation de 3,3 fois de la concentration plasmatique d'équilibre. En fait, les concentrations plasmatiques d'équilibre de la fluvoxamine après ingestion de 100 à 300 mg/j varient entre 20 et 500 µg/L : il existe donc une grande variabilité des résultats. Il n'y a donc pas de relations claires entre la dose journalière de fluvoxamine et les concentrations plasmatiques à l'équilibre.

1-4-3) Relations Concentrations plasmatiques – Effet thérapeutique (40)

Si cette corrélation est cruciale pour de nombreux médicaments, elle n'a pas été démontrée avec les IRS.

Avec la paroxétine, aucune corrélation n'a été constatée entre les effets thérapeutiques et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

Une étude de 6 semaines chez 13 patients déprimés en ambulatoire a été réalisée dans le but de montrer si oui ou non les concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine étaient en relation avec l'effet antidépresseur : aucune corrélation exploitable n'a été constatée entre l'état clinique et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

1-4-4) Relations Dose- Effet thérapeutique

On pourrait poser le problème comme suit : « est-ce qu'augmenter la posologie conduit obligatoirement à une amélioration significative de l'état clinique ? »

En fait, comme les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont très variables selon les doses, il est difficile de relier dose et effet.

Pour le citalopram et l'escitalopram, peu de données sont disponibles : on sait juste que la posologie initiale recommandée du citalopram est de 20 mg/j et que celle-ci peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg/j. En ce qui concerne l'escitalopram, la posologie habituelle est de 10 mg/j ; après 1 semaine, on peut l'augmenter à 20 mg/j. Une étude à dose fixe a démontré l'efficacité à 10 mg/j et à 20 mg/j mais il apparaîtrait qu'on aurait un meilleur bénéfice thérapeutique avec 20 mg/j qu'avec 10 mg/j.

La fluvoxamine, débutée à 50 mg/j le soir, peut subir une augmentation de posologie de 50 mg tous les 4 à 7 jours jusqu'à un maximum de 300 mg/j en plusieurs prises (50). Cependant, aucune étude ne prouve l'efficacité supérieure des hautes posologies.

La fluoxétine est débutée à 20 mg/j le matin ; on peut augmenter la posologie jusqu'à 80 mg/j. Certaines études tendraient à prouver que certains patients non répondeurs à doses usuelles, le seraient à des doses supérieures à 80-100 mg/j.

Pour la sertraline il en va de même : les doses habituellement utilisées vont de 50 à 200 mg/j mais des études montreraient que pour certains patients, des doses supérieures à 300 mg/j seraient bénéfiques.

Les posologies habituelles de la paroxétine vont de 20 à 50 mg/j. Cependant, la paroxétine est un cas à part : elle est le seul IRS qui a bénéficié de la preuve d'une relation effet-dose. En effet, passer de 20 à 40 mg/j augmente nettement la proportion de patients répondeurs, cela étant limité par l'apparition d'effets indésirables (3).

1-4-5) Conclusion

Il est très difficile avec les IRS d'établir des relations entre la dose ingérée, les concentrations plasmatiques mesurées et l'efficacité clinique. L'ajustement des posologies se fera donc au cas par cas, selon l'état clinique du patient.

2) Tolérance

2-1) Introduction

Nous parlerons ici de tolérance dans le sens de réactions indésirables aux IRS qui ont pu être notifiées durant les études cliniques et depuis leur mise sur le marché.

Plusieurs problèmes méthodologiques importants empêchent de tirer des conclusions définitives quant à l'incidence relative des effets indésirables : il s'agit notamment de la diversité des critères diagnostiques, des contextes thérapeutiques, des plans d'étude, des schémas posologiques, des durées de traitement et des seuils de notification des symptômes. Il est par conséquent difficile d'établir des comparaisons pertinentes à partir des différentes revues essentielles des réactions indésirables. Il faut donc considérer comme aussi importants les autres résultats rapportés par ailleurs tels que les études comparatives et les méta-analyses.
De plus, il faut remarquer que les 6 IRS n'ont pas été mis sur le marché au même moment : on dispose de beaucoup plus de données sur la fluvoxamine ou la fluoxétine que sur le citalopram ou l'escitalopram.

Nous présenterons donc un récapitulatif de tous les effets indésirables signalés lors des études cliniques puis nous nous attarderons sur les résultats de quelques méta-analyses et études comparatives. Nous finirons enfin par quelques effets indésirables particuliers.

2-2) Effets indésirables les plus fréquemments rencontrés

2-2-1) Généralités (48)

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents sont surtout notés durant la 1ère, voire les 2 premières semaines de traitement. La plupart s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif.
Ces EI sont dûs à la stimulation aigüe d'au moins 4 sous-types de récepteurs de la sérotonine ($5HT_{2A,\ 2C,\ 3\ et\ 4}$) : ce sont donc des EI généralement aigüs qui apparaissent dès la 1ère dose et s'atténuent avec le temps. On en déduit donc que l'augmentation aigüe de 5HT dans la synapse est suffisante pour induire des EI mais insuffisante pour entraîner une action thérapeutique.

2-2-2) Effets indésirables les plus fréquents (50)

2-2-2-1) *Troubles digestifs gastro-intestinaux*

Ce sont de loin les effets indésirables les plus décrits avec les IRS. Ils résultent de l'inhibition de la recapture de la sérotonine et donc de l'activation des récepteurs $5HT_3$.

On décrit majoritairement des nausées et des vomissements en début de traitement : l'intensité et la fréquence de ces troubles diminuant généralement avec le temps dû fait de la désensibilisation progressive des récepteurs $5HT_3$.

On peut voir aussi des phénomènes de constipation, diarrhée, météorisme, ballonement : généralement transitoires et liés à la dose. Des cas de sécheresse buccale et de douleurs abdominales ont été décrits.

La fluoxétine semble plus sujette aux effets indésirables gastro-intestinaux surtout à forte dose : on a décrit des cas de stomatites, glossodynies et oesophagites (quand prise de gélules au coucher).

2-2-2-2) *Troubles neuro-psychiques*

Ces troubles, très courants, sont aussi très nombreux. Ils résultent de l'antagonisme aux récepteurs H1 et α1.

Des cas de diminution de l'attention, de pertes de mémoire à court terme, de problèmes cognitifs et de confusion mentale (surtout chez le sujet âgé) ont été décrits.

Une apparition ou une aggravation des symptômes extrapyramidaux (chez les patients atteints de la maladie de Parkinson) incluant des dyskinésies bucco-faciales ont été décrits (plus souvent quand association avec des médicaments qui induisent ces troubles tels que les antipsychotiques).

Les cas de manies ou d'hypomanies pharmacoinduits sont fréquents chez les patients traités par IRS : cela concerne plus de 30% des patients bipolaires (1).

Des cas d'insomnies et de cauchemars ont été décrits avec tous les IRS mais avec la fluoxétine, on a décrit plus de cauchemars, rêves « sexuels » et obsessions. Des cas de somnanbulisme ont été rapportés avec la paroxétine.

Des phénomènes d'excitation ou de sédation peuvent apparaître indifféremment en début de traitement. L'excitation, l'agitation et l'anxiété sont plus fréquents à haute dose. On peut aussi voir apparaître des cas de psychose ou de réactions de panique.
Parfois, en début de traitement, on décrit une activation motrice, une agressivité et des idées suicidaires : on a montré à ce sujet que chez les patients d'âge inférieur à 18 ans qui prennent de la paroxétine (mais cela peut s'appliquer aux autres IRS), les épisodes auto-agressifs et les conduites suicidaires sont de 1,5 à 3,2 fois plus fréquents qu'avec le placebo (1). Cela a motivé les autorités de santé à limiter au maximum l'utilisation des IRS chez les mineurs. Seule la fluoxétine serait plus sûre.

Enfin, il a été notifié des cas de somnolence, asthénie, étourdissement, sensations vertigineuses, tremblements, nervosité, céphalées, dépersonnalisation, etc.

2-2-2-3) *Hyponatrémie*

Des cas d'hyponatrémie, dont certains sévères, ont été rapportés. Ce phénomène a été décrit avec tous les IRS et est plus fréquent dans les premières semaines de traitement. Cela n'a pas de relation avec le sexe, l'âge, le statut de la dépression, la sévérité de l'état ou la consommation d'autres médicaments.

En fait, l'A.D.H. (hormone antidiurétique ou vasopressine) est une hormone polypeptidique sécrétée par l'hypothalamus et qui stimule la réabsorption de l'eau au niveau du tube distal du rein. Les IRS provoquent un syndrome de S.I.A.D.H. (Sécrétion Inappropriée en Hormone AntiDiurétique) : il en résulte une hémodilution avec baisse du taux de sodium et de la pression osmotique du plasma sanguin.
Les signes cliniques qui résultent de ce phénomène sont : nausées, fatigue, céphalées. Cela peut être révélé par un syndrome confusionnel voire des convulsions.

La prévalence et l'incidence précises sont difficiles à évaluer à cause de différents facteurs : autres médicaments consommés, conditions médicales, etc.
La plupart des cas a été décrits chez des patients âgés, ou prenant des diurétiques, ou encore hypovolémiques. En effet, le risque de développer une hyponatrémie est plus important chez la personne âgée (et surtout chez la femme), chez la personne avec des antécédents d'hyponatrémie et surtout chez les patients traités avec d'autres médicaments connus pour induire une hyponatrémie (tels que les diurétiques thiazidiques).

Cette hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement : le taux de sodium redevient normal après quelques jours à quelques semaines après arrêt du traitement par l'IRS. On notera que l'arrêt de l'IRS peut être évité si le taux de sodium est étroitement surveillé.

On recommande donc chez les sujets âgés sous IRS, un bilan avant le début du traitement avec la mesure du taux plasmatique de sodium et sa surveillance pendant le traitement.

On remarquera que la majorité des cas d'hyponatrémie ont été décrits sous fluoxétine. Le citalopram paraît incriminé dans quelques cas lui aussi. Les autres IRS seraient moins susceptibles de donner une hyponatrémie, en particulier la fluvoxamine.

2-2-2-4) *Troubles de la libido, de l'éjaculation, galactorrhée et autres symptômes suggérant une hyperprolactinémie*

Les troubles sexuels de type diminution de la libido, impuissance et troubles de l'éjaculation apparaissent assez fréquemment. Ils sont le résultat d'une modification de l'activité dopaminergique D2, d'un blocage acétylcholinergique et d'une inhibition de la recapture de la sérotonine. Ceci est apparemment lié à la dose, le risque étant accru avec l'âge et l'utilisation concomitante d'autres médicaments.

Les troubles parfois notifiés avec chacun des IRS sont retrouvés dans le tableau de la page suivante.

<u>Tableau 14</u> : Troubles urinaires ou sexuels parfois rencontrés avec les IRS

IRS	Troubles
Paroxétine	Rares cas de rétention urinaire 1 cas de gynécomastie chez un homme Troubles sexuels divers
Fluvoxamine	Très rarement : éjaculation retardée, galactorrhée avec ou sans hyperprolactinémie
Fluoxétine	Troubles sexuels divers, anesthésie de l'appareil génital Cas d'hyperprolactinémie avec galactorrhée
Citalopram	Troubles de la libido et de la miction Cas de priapisme chez des hommes et des femmes
Escitalopram	Cas de rétention urinaire Troubles sexuels dont impuissance, troubles de l'éjaculation, anorgasmie Galactorrhée
Sertraline	Troubles de la libido et de la miction Troubles sexuels divers dont anesthésie de l'appareil génital

Il serait possible de discuter longtemps de ces données ; en effet, les troubles de la fonction sexuelle sont difficiles à évaluer car ils sont souvent sous-notifiés. Ce sont des effets indésirables très gênants pour les patients et ils ne sont pas à négliger car dans de nombreux cas, ils peuvent conduire à une mauvaise observance du traitement.
Enfin, il est d'autant plus difficile d'apprécier les effets indésirables de nature sexuelle dûs aux médicaments qu'il existe aussi des troubles sexuels tels que la diminution de la libido parmi les symptômes classiques de la dépression.

2-2-3) <u>Effets indésirables moins fréquents ou moins graves</u>

2-2-3-1) *Réactions allergiques*

Ce sont des phénomènes rares, caractérisés par des symptomes tels que : rash, urticaire, psoriasis, prurit, œdème, photoallergie ou photosensibilisation.

De rares cas de dyscrasies avec neutropénies, anémie, hémorragies avec pétéchies et purpura, épistaxis ont été notifiés avec la fluoxétine.

2-2-3-2) *Ecchymoses, hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéo-muqueux*

Ces effets indésirables le plus souvent bénins sont rares mais peuvent apparaître avec tous les IRS.

Seul l'escitalopram ne semble pas avoir ce genre d'effets indésirables mais étant donné le peu de recul dont on dispose avec cette molécule il faut être prudent quant aux conclusions émises.

2-2-3-3) *Eruptions maculo-papuleuses, urticaire*

Ces réactions sont rares mais peuvent être graves.

Avec la paroxétine et la sertraline on a noté des cas d'éruptions maculo-papuleuses, d'urticaires et exceptionnellement d'œdèmes de Quincke.

Le citalopram n'est pas concerné par ces effets indésirables à la différence de l'escitalopram pour lequel des cas de rash, d'ecchymoses, de prurit et d'oedèmes ont été notifiés.

La fluoxétine a présenté plus fréquemment ces effets indésirables : éruptions maculo-papuleuses, urticaire et plus rarement : vascularite, érythème polymorphe voire exceptionnellement un syndrome de Lyell, des cas d'éruptions avec fièvre et arthralgies évoquant une maladie sérique.

Enfin la fluvoxamine a donné de rares cas de dermatoses bulleuses, d'éruptions cutanées avec ou non prurit et de photosensibilisation.

2-2-3-4) *Effets cardio-vasculaires*

A la différence des antidépresseurs imipraminiques, les IRS sont dénués de tout effet cardiotoxique. Dans de rares cas, on retrouve des troubles cardio-vasculaires repertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Effets cardio-vasculaires des IRS

IRS	Troubles cardio-vasculaires décrit
Paroxétine	Diminution ou augmentation de la tension artérielle régressant à l'arrêt du traitement
Sertraline	Diminution ou augmentation de la tension artérielle Tachycardie
Fluvoxamine	Rarement : palpitations, tachycardie
Fluoxétine	Rares cas de bradycardies sinusales
Escitalopram	Hypotension orthostatique
Citalopram	Tachycardie, hypotension orthostatique Bradycardie chez les patients ayant une fréquence cardiaque basse

2-2-3-5) *Troubles hépatiques*

Pour la paroxétine, la fluoxétine et la sertraline, de rares cas d'augmentation des aminotransférases (ALAT et ASAT) ont été rapportés ainsi que quelques cas isolés d'hépatites aiguës. Exceptionnellement, en cas d'anomalies de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement s'impose.

De rares cas d'augmentation ds enzymes hépatiques (réversible à l'arrêt du traitement) ont été décrits avec la fluvoxamine.

L'escitalopram a perturbé, exceptionnellement, des tests hépatiques.

Le citalopram quant à lui n'aurait pas d'effets hépatiques.

2-2-3-6) *Effets sur le poids*

Les médicaments sont souvent mis en cause par les patients lors d'une prise de poids. En réalité, peu de médicaments ont un effet significatif sur le poids.
En ce qui concerne les IRS, il a été notifié aussi bien des prises de poids que des pertes de poids.

En fait, l'anorexie et la perte de poids sont fréquemment rapportées en début de traitement surtout chez les patients en surpoids ou avides de glucides.
La prise de poids est, elle, un effet indésirable fréquent lors d'un traitement antidépresseur à court ou à long terme.

La paroxétine semble être plus susceptible de donner une prise de poids que les autres IRS lors d'un traitement au long cours (12).

Le citalopram serait associé à des désirs compulsifs de sucre.

Pour les autres IRS, aucune donnée n'est interprétable.

Enfin, il faut noter que le sujet dépressif a souvent une perte d'appétit avec généralement une perte de poids. Il est donc difficile d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la variation de poids.

2-2-3-7) *Effets indésirables liés à la nature même de la maladie dépressive*

On classera ici :

- la levée de l'inhibition psychomotrice (cf troubles neuropsychiques), avec risque suicidaire
- la réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques
- les manifestations paroxystiques d'angoisse avec les IRS psychostimulants tels que la fluoxétine, le citalopram et la sertraline

Enfin, les réactions d'inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques sont présentes chez près de 30% des patients bipolaires. Dans les études cliniques avant mise sur le marché, les réactions maniaques ou hypomaniaques étaient présentes chez

0,1 à 0,4% des patients traités par le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine ou la sertraline (placebo : 0 à 0,1%). Avec la fluvoxamine,on atteignait 1% et avec la paroxétine on atteignait 1% chez les patients unipolaires et beaucoup plus chez les patients bipolaires

2-2-3-8) *Effets indésirables divers*

Chez tous les IRS, il a été notifié des cas d'alopécies, de rétention urinaire, d'exacerbation de syndrome de Reynaud, etc.

Le tableau suivant récapitule les divers effets indésirables retrouvés dans de rares cas avec chacun des IRS.

Tableau 16 : Effets indésirables rares notifiés avec chacun des IRS

IRS	Effets indésirables
Paroxétine	Hypersudation, sécheresse buccale, mydriase
Fluvoxamine	/
Fluoxétine	Toux, dyspnée, exceptionnellement pneumopathie
Citalopram	Troubles de l'accomodation, hypersudation
Sertraline	Troubles visuels, troubles thyroïdiens, hypersudation
Escitalopram	Troubles visuels, troubles musculaires, arthralgies, myalgies

On remarquera de plus que les IRS peuvent perturber l'habileté physique et mentale pour réaliser des tâches simples comme conduire une voiture, manipuler une machine, etc.

Enfin, les IRS peuvent potentialiser les effets de l'alcool d'où sédation, somnolence, etc.

2-3) Quelques réactions indésirables particulières

2-3-1) Phénomène de sevrage ou dépendance psychique

2-3-1-1) *Définition et signes cliniques* (1)

L'arrêt brutal d'un traitement à haute dose peut causer un syndrome de sevrage avec des symptômes :

- *somatiques* : sensation vertigineuse (exacerbée par le mouvement), léthargie, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fièvre, sueurs, frissons, malaise, incoordination, insomnie, etc.
- *neurologiques* : myalgies, paresthésies, dyskinésies, sensation de choc électrique, discoordination visuelle, etc.
- *psychologiques* : anxiété, agitation, pleurs, irritabilité, confusion, ralentissement de la pensée, désorientation et plus rarement : agressivité, impulsivité, hypomanie et dépersonnalisation.

On note que ces symptômes sont différents de ceux associés à une récidive de dépression. Cela apparaît plus fréquemment dans les 24-48 heures après l'arrêt du traitement mais on peut avoir des réactions de sevrage jusqu'à 1 semaine voire 10 jours après l'arrêt du traitement (93% des cas de sevrage surviennent dans un délai d'une semaine après l'arrêt du traitement) (10). Les signes disparaissent spontanément en 2 semaines maximum.

2-3-1-2) *Les IRS peu susceptibles de donner des réactions de sevrage*

L'incidence des phénomènes de sevrage (de 2 à 40%) est en relation avec la demi-vie de l'IRS : les IRS à demi-vie courte seraient plus susceptibles de donner des réactions de sevrage à l'arrêt du traitement que les IRS à demi-vie plus longue.

En ce qui concerne le citalopram, peu de données sont disponibles mais au vu des notifications d'effets indésirables, il y aurait eu peu de phénomènes de sevrage.
Pour l'escitalopram, très récent, aucune donnée n'est disponible mais on peut penser que les risques de sevrage sont équivalents à ceux rencontrés avec le citalopram.
Avec la sertraline, les effets indésirables à titre de sevrage sont rares.
Pour la fluvoxamine, les réactions de sevrage concerneraient 0,4% des patients et les symptômes sont peu sévères (13).
Les patients traités par fluoxétine semblent être protégés par sa demi-vie plus longue : les syndromes de sevrage sont donc très peu fréquents.

2-3-1-3) *Cas de la paroxétine* (10)

Une différence notable a été observée entre la paroxétine et les autres IRS en ce qui concerne les notifications de syndromes de sevrage enregistrées à l'arrêt du traitement. Au cours des 2 premières années qui ont suivi la commercialisation de la paroxétine, il y a eu 133 notifications de symptômes de sevrage contre 7 ou moins pour les autres IRS, par le C.S.M. (comité de sécurité du médicament) aux USA. Après étude approfondie, un plus grand nombre de réactions de sevrage étaient notifiées à l'arrêt du traitement par la paroxétine qu'à l'arrêt du traitement par la fluvoxamine, la fluoxétine ou la sertraline (5,1% contre 0,06 à 0,9%).
D'après la revue *Prescrire* (36), en France aussi, la paroxétine est l'IRS le plus impliqué dans la survenue d'un phénomène de sevrage à l'arrêt du traitement.

2-3-1-4) *Conduite à tenir*

Les IRS (en particulier la paroxétine) doivent être stoppés en diminuant progressivement les doses après un usage prolongé : au maximum 25% de diminution de posologie par semaine tout en surveillant la récurrence des symptôme dépressifs.
En cas d'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, il faut recommencer à donner l'IRS en cause puis diminuer la posologie plus lentement.

2-3-1-5) *Conclusion*

Les réactions de sevrage, même si elles sont plus fréquentes à l'arrêt du traitement par la paroxétine qu'à l'arrêt du traitement par les autres IRS, restent rares et le pronostic vital du patient n'est jamais mis en jeu

2-3-2) Surdosage et indice de toxicité fatale

2-3-2-1) *Généralités* (10)

L'indice de toxicité fatale est le nombre de décès par surdosage pour 1 million de prescription. Les IRS (comme les autres antidépresseurs plus récents) ont un indice de toxicité fatale plus faible que celui des antidépresseurs plus anciens tels que les tricycliques (imipraminiques) provoquant en particulier de graves troubles cardiaques. Les IRS sont donc relativement sûrs en cas de surdosage : on ne note pas d'effets cardiotoxiques chez les adultes sains. Cependant, très peu de données cliniques sont disponibles quant aux effets relatifs du surdosage de tel ou tel IRS. Les renseignements que l'on peut obtenir proviennent pour la plupart de cas notifiés et décrits de surdosage dans la population traitée par IRS.

On remarquera qu'il n'existe d'antidote pour aucun des IRS : le traitement d'urgence est donc purement symptomatique.

Du fait de sa mise sur le marché très récente, on ne dispose pas de données en ce qui concerne un surdosage à l'escitalopram.

2-3-2-2) *Cas des 4 IRS autres que le citalopram* (45)

La fluoxétine, la paroxétine, la fluvoxamine et la sertraline apparaissent assez sûrs en cas de surdosage : aucun cas mortel n'a été notifié lorsque ces IRS ont été pris seuls.

- *fluoxétine* : en cas de surdosage, on observe des nausées, vomissements ainsi qu'une certaine agitation et de l'hypomanie. Seule, la fluoxétine ne présente que peu de risque létal. Sur 38 rapports de surdosage aigü en fluoxétine, 2 décès ont été notifiés mais il apparaîtrait qu'il y avait une consommation concomitante d'alcool et d'autres drogues.

- *paroxétine* : les symptômes observés lors d'un surdosage incluent des nausées et vomissements, somnolence, mydriase, etc. Aucun cas d'anomalies de l'E.C.G., de coma ou de convulsions n'ont été rapportés et il n'y a pas eu de notification de décès par surdosage aigü en paroxétine.

- *fluvoxamine* : aucune notification de cas mortels n'a été enregistrée. Cependant, les symptômes associés à un surdosage sont parfois assez sévères : somnolence, vomissements, diarrhées, vertiges mais aussi coma, tachycardie, bradycardie, hypotension, anomalies des fonctions hépatiques, convulsions, etc. ont pu être observés.

- *sertraline* : les overdoses sont fréquentes : environ 80 rapports de surdosages aigüs mais non mortels ont été enregistrés. Les symptômes sont : somnolence, nausées, vomissements, tachycardie, troubles de l'E.C.G., anxiété, etc. Autant il n'y a pas eu de rapports de décès avec la sertraline lorsqu'elle a été prise seule, autant des cas de décès ont été notifiés lorsque la sertraline a été associée à de l'alcool ou à d'autres drogues.

2-3-2-3) *Cas du citalopram*

Le citalopram pourrait constituer une exception au profil de tolérance des IRS en cas de surdosage.
Des surdosages de plus de 5200 mg (soit plusieurs centaines de fois la dose journalière habituelle de 20 mg) n'ont pas entraîné la mort : on a observé des nausées, vomissements, convulsions, tremblements, hyperventilation, tachycardie, somnolence, coma,etc. Donc seul, le citalopram n'aurait que peu de risque létal même à forte dose : un seul cas fatal a été rapporté après ingestion de 3290 mg de citalopram seul (45).
Cependant, 6 cas de suicides secondaires à des surdosages en citalopram ont été enregistrés : la médecine légale a évoqué des troubles du rythme cardiaque et des crises convulsives comme mécanisme possible à l'origine du décès. Mais cette hypothèse a été plusieurs fois remise en cause pour différentes raisons : en particulier à cause du fait que dans 5 des 6 cas rapportés les personnes avaient pris en plus d'autres médicaments sédatifs et de l'alcool (10).

On en conclut donc que la sécurité en cas de surdosage au citalopram seul est égale à celle obtenue avec les autres IRS mais les surdosages en citalopram associé à d'autres substances (alcool ou autres drogues) s'avèrent plus dangereux que dans le cas des autres IRS : ils peuvent causer des symptômes très sévères voire le décès.

2-3-3) <u>Syndrome sérotoninergique</u>

2-3-3-1) *Définition et signes cliniques* (1)

L'utilisation d'un IRS avec d'autres médicaments à visée sérotoninergique peut entraîner un syndrome sérotoninergique, rare mais grave.

Cela apparaît généralement dans les 24 heures après l'initiation du traitement ou le changement de posologie. Cette apparition, généralement brutale, peut nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Les symptômes peuvent être d'ordre :

- *psychiques* : agitation, confusion, hypomanie, délire, éventuellement coma.
- *moteurs* : myoclonies, tremblement, augmentation du tonus musculaire avec contractions musculaires, hyperréflexie, hyperactivité, rigidité, démarche instable.
- *végétatifs* : hypo- ou hypertension, hyperthermie, palpitations, tachycardie, frissons, sueurs, vertiges,etc.
- *digestifs* : nausées, diarrhées, etc.

2-3-3-2) *Médicaments en cause dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique* (50)

Les intéractions médicamenteuses pouvant conduire à un syndrome sérotoninergique sont identiques pour tous les IRS, à savoir :

- ***associations contre-indiquées*** :
  - IMAO non sélectif (iproniazide) : il est recommandé de respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début de traitement par IRS et au moins 1 semaine entre l'arrêt de l'IRS et le début de traitement par IMAO.Pour la *fluoxétine*, il faut respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début de traitement avec la fluoxétine et 5 semaines entre l'arrêt de la fluoxétine et le début de traitement par IMAO.

- ***associations déconseillées*** :
  - IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone) : l'associaton est déconseillée ; toutefois, lorsqu'elle s'avère indispensable (dans des cas exceptionnels), une surveillance clinique très étroite est nécessaire, en milieu hospitalier pendant les premiers jours d l'association. Débuter aux posologies minimales recommandées et en aucun cas ne dépasser la posologie maximale recommandée.

- ***associations nécessitant des précautions*** :
  - Lithium : l'association de lithium à un IRS nécessite une surveillance clinique régulière.

- ***associations à prendre en compte*** :
  - IMAO sélectifs B (sélégiline)
  - Agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$ (triptans)

2-3-3-3) *Conduite à tenir*

Quelques règles simples peuvent éviter l'apparition d'un syndrome sérotoninergique :
- respecter scrupuleusement les doses
- être vigilant quant à l'automédication avec des médicaments à visée sérotoninergique
- être vigilant quant aux associations médicamenteuses
- etc.

En cas de syndrome sérotoninergique avéré, arrêter le traitement, mettre en place un traitement symptomatique et reconsidérer la thérapeutique mise en place.

2-4) Données des méta-analyses et des études comparatives

2-4-1) Critères pris en compte

La méta-analyse présente l'avantage de regrouper de nombreuses études et donc de donner des résultats concernant une population importante de patients.
Ici nous nous attacherons à une méta-analyse regroupant 21 études et plus de 35000 patients (10).Toutes ces études sont randomisées, en double aveugle et versus placebo ou une autre molécule.
On notera que sur les 21 études identifiées, 16 comportaient une comparaison avec la fluoxétine, ce qui prouve que la fluoxétine est largement utilisée comme IRS de comparaison « standard ».

Par ailleurs, on remarquera qu'à la date de l'étude, l'escitalopram n'était pas encore sur le marché : il n'intervient donc à aucun moment de l'analyse. De même, le citalopram et la sertraline étant plus récents que la fluoxétine, la paroxétine et la fluvoxamine, les données sur ces 2 molécules sont moins complètes.

Enfin, en ce qui concerne les résultats des analyses de tolérance, on distinguera 3 critères importants :

- le taux total d'arrêt du traitement
- le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables
- le pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable sous traitement

On retrouvera ces notions tout au long de l'analyse.

2-4-2) Résultats notables (10)

2-4-2-1) *Concernant tous les IRS*

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- *nausées* : sur 17 études réunissant 2706 patients, le pourcentage de patients présentant des nausées sous IRS a été de 21,3%.
- *autres troubles gastro-intestinaux*
- *céphalées, agitation, anxiété, insomnie*

2-4-2-2) *Concernant chaque IRS en particulier*

❖ ***Fluvoxamine***

Le taux total d'arrêt du traitement a été plus important dans les études avec la fluvoxamine : dans 2 études sur 5, on a montré un taux plus important d'abandon de traitement avec la fluvoxamine.
En fait, l'incidence des effets indésirables n'est pas plus important avec la fluvoxamine mais c'est plus la sévérité que la fréquence des effets indésirables qui suggère que la fluvoxamine a une tolérance médiocre.
Ceci est peut être lié aux posologies élevées de la fluvoxamine (150 mg/j voire plus) : en effet, on aurait une forte corrélation entre dose de molécule IRS et pourcentage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables. Ceci est confirmé par le fait qu'à 100 mg/j, on ne retrouve plus ce taux total important d'arrêt du traitement.
C'est donc la sévérité des effets indésirables qui est liée à la dose, et non la simple survenue d'effets indésirables.

❖ ***Citalopram et paroxétine***

Avec ces 2 molécules, aucune différence concordante du profil d'effets indésirables n'a été observée par rapport à l'IRS de comparaison.

❖ ***Fluoxétine***

Aucune étude n'a rapporté une différence globale dans les abandons du traitement entre la fluoxétine et l'IRS de comparaison : il n'y a donc pas d'éléments concordants permettant d'affirmer que la fluoxétine serait moins bien tolérée que les autres IRS.

Cependant, plusieurs études montreraient une incidence plus élevée de perte de poids et d'éruptions cutanées avec la fluoxétine : cette incidence est faible mais significativement plus importante qu'avec les autres IRS.

En ce qui concerne les phénomènes d'agitation, le taux global d'agitation est faible (7,4%) mais le risque relatif et le risque absolu sont plus important pour la fluoxétine. On peut cependant suspecter un biais de sélection car on ne dispose d'aucune donnée sur les autres effets « stimulants ».
En fait, seuls 3% de patients de plus sous fluoxétine ont présenté une anxiété ou une agitation : ce phénomène est peu important sur le plan clinique mais il est raisonnable de prescrire un autre médicament chez les patients souffrant déjà d'agitation.

❖ ***Sertraline***

Contrairement à une idée reçue, les troubles de la fonction sexuelle sous sertraline ne sont pas plus fréquents qu'avec les autres IRS mais il faut être prudent quant à ces résultats car il est difficile d'évaluer les effets indésirables de nature sexuelle car ces effets sont souvent sous-notifiés.

Par ailleurs, 2 études ont rapporté un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables plus faible avec la setraline.

2-4-3) Conclusion et discussion (10)

Avec la paroxétine, la sertraline serait le mieux toléré des IRS : ceci n'étant pas suffisamment important sur le plan clinique pour jouer un rôle dans le choix initial de l'IRS. En revanche, cela justifie d'essayer la sertraline chez les patients n'ayant pas toléré les autres IRS.

Il faut être très prudent dans l'interprétation des résultats. En effet, le nombre d'essais est relativement faible (bien que cette méta-analyse rassemble les données concernant plus de 35000 patients, cela représente un pourcentage infime de patients traités par IRS) mais surtout il existe de nombreux biais potentiels : notification sélective d'effets indésirables spécifiques, soutien des laboratoires pharmaceutiques, etc.
Toutes les conclusions émises serviront juste de « pistes » pour une meilleure approche de la tolérance de chacun des 6 IRS.

2-5) Données des organismes de surveillance des effets indésirables (10)

2-5-1) Introduction

Les données dont nous disposons proviennent exclusivement de 2 organismes basés aux USA et chargés de la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché : c'est donc l'équivalent de la pharmacovigilance en France.
On distingue le C.S.M. (Comité de Sécurité du Médicament) et la P.E.M. (surveillance des évènements liés aux presriptions).
L'escitalopram, trop récemment mis sur le marché, ne fait pas l'objet de données interprétables.

2-5-2) Données du C.S.M.

2-5-2-1) *Concernant la classe des IRS*

Il y a toujours plus d'effets indésirables notifiés au cours des 2 premières années après le lancement sur le marché.
Dans ces 2 années, les effets indésirables les plus souvent notifiés sont les troubles gastro-intestinaux (surtout les nausées) puis par ordre décroissant : les troubles de l'état général et les troubles neuro-psychiatriques (notamment céphalées et tremblements).

2-5-2-2) *Concernant chaque IRS en particulier*

Un nombre plus important de réactions gastro-intestinales ont été enregistrées avec la fluvoxamine et la paroxétine (2 fois plus que sous fluoxétine, 4 fois plus que sous sertraline et 8 à 9 fois plus qu'avec le citalopram).

Globalement, un nombre plus important de réactions ont été rapportées avec la paroxétine qu'avec les autres IRS. Elle a été associée au nombre le plus élevé de réactions générales, psychiatriques et neurologiques. On notera que le 2ème effet indésirable notifié avec la paroxétine est le phénomène de sevrage.

On remarquera enfin que le 3ème effet indésirable notifié avec la fluoxétine est l'urticaire.

2-5-2-3) *Discussion*

Ces résultats sont à interpréter avec précautions car il est impossible d'établir une relation de causalité entre un évènement indésirable notifié au C.S.M. et le médicament reçu par le patient.
De plus, on ne peut pas interpréter les différences existant entre le nombre de notifications et le nombre de patients traités car ces derniers ne sont pas connus avec certitude.

2-5-3) Données de la P.E.M.

2-5-3-1) *Introduction et discussion*

Ces données ne concernent que 3 IRS : la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine (la sertraline intervient aussi dans quelques résultats).
Ici, la répartition des patients par âge et par sexe, le nombre de patients traités par chaque IRS, l'indication de prescription de l'IRS et les traitements associés administrés étaient comparables : on peut donc effectuer des comparaisons valables.

On notera que tous les résultats suivants ont été enregistrés durant le 1er mois de traitement.

2-5-3-2) *Résultats par symptômes*

- ***Symptômes gastro-intestinaux***

Rapportés plus souvent avec la fluvoxamine (surtout nausées et vomissements) qu'avec la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine.

- ***Somnolence, sédation et tremblements***

Rapportés plus souvent avec la fluvoxamine et la paroxétine qu'avec la sertraline et la fluoxétine.

- ***Sueurs***

Rapportés plus souvent avec la paroxétine qu'avec les 3 autres IRS.

- ***Impuissance ou défaut d'éjaculation***

Rapportés plus souvent avec la paroxétine qu'avec les 3 autres IRS.

- ***Sevrage***

Plus fréquemment notifié avec la paroxétine.

- ***Evènement agressifs, suicidaires et apparentés***

L'incidence de ces évènements pendant un traitement par fluoxétine n'est pas plus élevée qu'avec la fluvoxamine et la paroxétine.

- ***Réactions de malaise***

Rapportées plus souvent avec la fluvoxamine qu'avec la fluoxétine ou la paroxétine.

2-5-3-3) *Bilan*

Globalement, une incidence considérablement plus élevée d'effets indésirables (notamment nausées/vomissements et malaise/lassitude) a été rapportée au cours du traitement par la fluvoxamine par rapport au traitement par les autres IRS.

2-6) Discussion

Nous avons pu découvrir au cours de tous ces résultats que malgré une apparente homogénéité, le profil d'effets indésirables de chaque IRS présente des particularités.
Bien entendu, ces données et les conséquences que l'on peut en tirer vont évoluer encore pendant toute la durée de vie de ces médicaments : les rapports de pharmacovigilances et les données des organismes de surveillance des effets indésirables nous apporteront sans doute encore beaucoup d'informations sur la tolérance des IRS, ce qui contribuera à une meilleure utilisation de ces médicaments dans l'avenir.

Après avoir étudié le profil de tolérance des IRS, il peut être intéressant de se poser la question suivante : « est-ce qu'un patient n'ayant pas toléré un IRS est forcément intolérant à un autre IRS ? ». Ceci nous amènerait à la question : « faut-il changer de classe pharmacologique lorsqu'un patient présente des effets indésirables gênants à un IRS ou peut-on remplacer cet IRS par un autre.
C'est justement le sujet d'une étude présentée dans le « *Journal of Clinical Psychiatry* » en 1995 (4).
Dans cette étude, 113 patients atteints de dépression majeure ont arrêté la fluoxétine pour cause d'effets indésirables : ils sont alors inclus dans une étude ouverte multicentrique de 8 semaines pendant laquelle ils ont reçu 50 mg/j de sertraline (augmentée si nécessaire jusqu'à 200 mg/j). A la fin de l'étude, seuls 9,8% des patients ont arrêté la sertraline pour cause d'effets indésirables alors que, selon l'échelle CGI, 71,8% des patients ont été évalués pour l'efficacité comme « fortement améliorés » ou « très fortement améliorés ».
Cela suggère donc que les patients ayant stoppé un traitement par un IRS pour cause d'effets indésirables peuvent être traités avec succès par un autre.
Cependant, plusieurs limites sont à prendre en compte dans cette étude : tout d'abord, l'étude n'était pas en double aveugle et ne permet pas de déterminer comment ces patients auraient tolérés la fluoxétine s'ils avaient recommencé un nouveau traitement par fluoxétine. Ensuite, ces patients devaient être très motivés pour essayer un nouveau traitement : on peut donc supposer qu'il y ait eu une moindre notification des effets indésirables, ce qui constitue un biais à l'étude. Ceci est contre-balancé par le fait que ces patients étaient peut-être plus sujets aux effets indésirables des IRS que d'autres patients.
En conclusion on peut donc suspecter que le profil d'effets indésirables de la sertraline est différent de celui de la fluoxétine et qu'il apparaît judicieux d'échanger la fluoxétine contre la sertraline lorsque des effets indésirables gênants surviennent.
De là à dire que tous les patients ayant arrêté un traitement par IRS pour cause d'effets indésirables peuvent être traités avec succès par n'importe quel autre IRS, il n'y a plus qu'un pas …

Bilan

Guide pratique
pour le choix des
IRS

1) **Avantages et inconvénients des différents IRS** (10)

Tableau 17 : Avantages et inconvénients de chaque IRS

IRS	Avantages	Inconvénients
Citalopram	-Potentiel probablement moindre d'intéractions médicamenteuses	-Médicament assez nouveau donc moins de données -Observation de décès par surdosage
Escitalopram	-Grande sélectivité d'action sur la recapture de la sérotonine -Très peu d'intéractions médicamenteuses décrites	-Médicament très récemment mis sur le marché donc peu de données concernant l'efficacité et la tolérance -Grande ressemblance avec le citalopram : apport nouveau à confirmer
Fluoxétine	-Demi-vie plus longue donc peut permettre des administrations moins fréquentes chez les patients qui font preuve d'une observance médiocre et effets au sevrage moins gênants	-Début d'action peut-être plus lent -Incidence peut-être plus élevée d'effets stimulants, dermatologiques et de perte de poids -Délai plus long requis avant de passer aux IMAO -Intéractions médicamenteuses potentiellement dangereuses avec certains anti-épileptiques, certains anti-psychotiques, le flécaïnide, le ritonavir, la sélégiline
Fluvoxamine		-Incidence plus élevée de nausées et probablement de sédations et de tremblements, à l'origine d'une tolérance médiocre -Intéractions médicamenteuses potentiellement dangereuses avec certains anti-épileptiques, certains anti-psychotiques, la théophylline
Paroxétine		-Incidence plus élevée de sédation, tremblements, sueurs et réactions de sevrage
Sertraline	-Potentiel probablement moindre d'intéractions médicamenteuses	-Intéraction potentiellement dangereuse avec le ritonavir

2) **Recommandations pour guider le choix des IRS** (10)

Tableau 18 : Guide pour choisir judicieusement un IRS

Type de patients	Commentaires
Sévèrement déprimés	Quand un effet antidépresseur rapide est attendu, la fluoxétine n'est peut être pas le meilleur choix en raison d'un début d'action peut-être plus lent. Chez les patients qui ont déjà repondu favorablement à la fluoxétine et chez lesquels ce médicament est de nouveau choisi, il conviendra d'utiliser une dose initiale plus forte
Agités	La fluoxétine n'est peut-être pas l'IRS de choix car son effet stimulant pourrait aggraver l'agitation
Suicidaires et/ou susceptibles d'auto-empoisonnement	Le citalopram, s' il existe un risque sévère d'auto-empoisonnement, n'est peut-être pas le meilleur choix en raison de la possibilité d'une mortalité par surdosage plus élevée qu'avec les autres IRS (surtout en association)
Dépressifs recevant d'autres traitements	Un IRS qui n'intéragit pas avec les autres médicaments devrait être choisi. En cas de doute, on peut choisir le citalopram ou la sertraline dans la mesure où le potentiel d'intéractions médicamenteuses est théoriquement moins important avec ces 2 produits. Si l'on associe des médicaments susceptibles de présenter des intéractions, il conviendra de suivre les patients de manière extrêmement prudente
Faisant preuve d'une mauvaise observance	La fluoxétine doit être envisagée en raison de sa demi-vie prolongée (ainsi que celle de son métabolite)
Ne tolérant pas les effets indésirables des IRS	Il peut être utile d'essayer un IRS autre que celui précedemment prescrit
Ayant présenté des symptômes de sevrage des IRS gênants	La paroxétine doit être évitée La fluoxétine doit être envisagée en raison de sa demie-vie prolongée Il est conseillé de prévoir une diminution progressive de la dose de l'IRS à la fin du traitement
Pour lesquels un relai par IMAO est envisagé	Un IRS autre que la fluoxétine doit être envisagé dans la mesure où un intervalle libre plus long est nécessaire pour éviter le syndrome sérotoninergique dans le cas de la fluoxétine par rapport aux autres IRS (5 semaines contre 1 à 2 semaines)

CONCLUSION

Les sujets atteints de troubles dépressifs ont été traités efficacement pendant de longues années à l'aide des antidépresseurs imipraminiques, encore appelés antidépresseurs tricycliques.
La découverte de la classe pharmacologique des IRS a constitué une quasi révolution car elle fournissait une alternative sûre et efficace aux tricycliques dont la toxicité, en particulier cardiaque, est bien connue.

La composante « sérotoninergique » de la dépression a alors été privilégiée par les équipes de recherche. Ceci a débouché sur la synthèse de pas moins de 5 molécules structurellement différentes (l'escitalopram ne constitue pas une innovation structurelle car il n'est que l'isomère actif d'une molécule déjà existante) mais avec un profil pharmacologique voisin.
Les IRS ont fait l'objet de multiples études et ont prouvé leur efficacité et leur sécurité d'emploi au fur et à mesure du temps, ce qui leur a permis de devenir des molécules majeures et incontournables dans le traitement des troubles dépressifs.
Puis, d'autres voies de recherche ont été développées : l'impact « noradrénergique » (associé à l'aspect « sérotoninergique ») de la dépression aboutissant à la synthèse des antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : le milnacipran et la venlafaxine. D'autres voies de recherche ont bien sûr été explorées et le sont encore.

Pour donner un nouvel élan aux IRS, de nouvelles indications ont été recherchées et on peut maintenant utiliser un IRS dans plusieurs troubles psychiatriques différents (jusqu'à 5 pour la paroxétine) ! On peut cependant regretter l'insuffisance de preuves apportées par les laboratoires pharmaceutiques quant à l'efficacité réelle de ces IRS dans ces nouvelles indications ; et quant à l'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques déjà existantes.

Toujours est-il que les IRS sont actuellement les antidépresseurs les plus utilisés dans le monde et qu'ils sont en première ligne dans le traitement de nombreux troubles anxieux pour lesquels ils constituent souvent le traitement de premier choix.

Des différences ont été repérées parmi les 6 IRS, susceptibles d'être mises à profit pour traiter les patients relevant de ce type de médications.

Certaines études restent à faire pour évaluer le rapport bénéfice/risque des IRS chez l'enfant et l'adolescent ainsi que chez la femme enceinte.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché (d'un médicament)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CDRS-R : Childhood Depression Rating Scale Revised

CGI : Clinical Global Impressions

CGI-I : Clinical Global Impressions Improvement

CIM : Classification Internationale des Maladies

CYBOCS : Child Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

ECT : ElectroConvulsivoThérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

FDA : Food and Drug Administration

GAD : Generalized Anxiety Disorder

HAM-A : HAMilton Anxiety rating scale

HAM-D : HAMilton rating scale for Depression

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale

MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

NIMHOCS : National Institute of Mental Health Obsessive-Compulsive Scale

PAS : Panic and Agoraphobia Scale

PGE-S : Patient Global Evaluation Scale

PMDD : PreMenstrual Dysphoric Disorder

PTSD : Post-Traumatic Stress Disorder

QOL : Quality Of Life questionnaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAD : Social Anxiety Disorder

SDS : Sheehan Disability Scale

SMR : Service Médical Rendu

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

YBOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

Table des matières

Introduction 7

Première partie : Présentation des différentes molécules IRS 8

1) Introduction 9
2) Présentation des molécules 9
3) Profil pharmacocinétique chez l'homme sain 10
   3-1) Tableau général 10
   3-2) Discussion ; implications cliniques 11
4) Données pharmacocinétiques chez des populations particulières 12
   4-1) L'insuffisant hépatique (IH) 12
      4-1-1) Tableau général 12
      4-1-2) Discussion 12
   4-2) L'insuffisant rénal (IR) 13
      4-2-1) Tableau général 13
      4-2-2) Discussion 13
   4-3) Le sujet âgé 13
      4-3-1) Tableau général 13
      4-3-2) Discussion 14
5) Cas particuliers d'utilisation des IRS 15
   5-1) La femme enceinte 15
      5-1-1) Généralités 15
      5-1-2) Particularités de certains IRS 15
         5-1-2-1) fluoxétine 15

5-1-2-2) autres IRS 15
5-1-3) Dernières données de la littérature 15
5-2) La femme allaitante 16
5-2-1) Généralités 16
5-2-2) Particularités de certains IRS 16
5-2-2-1) fluoxétine et citalopram 16
5-2-2-2) autres IRS 16
5-3) L'enfant 17
5-3-1) Définition et épidémiologie 17
5-3-2) Utilisation des IRS chez l'enfant et l'adolescent 17
5-3-3) Données de pharmacocinétique 17
5-3-4) Effets indésirables 17
5-3-5) Efficacité des IRS dans le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents 18
5-3-6) Le point sur les recommandations en décembre 2004 18
6) Cytochrome p450 et intéractions médicamenteuses 19
6-1) Que sont les cytochromes p450 ? 19
6-2) Médicaments métabolisés par les différentes isoenzymes du cytochrome p450 19
6-3) Action de chaque IRS sur les isoenzymes du cytochrome p450 20
6-4) Effet des IRS sur les autres médicaments métabolisés par ces différentes isoenzymes du cytochrome p450 21
6-4-1) Paroxétine 21
6-4-2) Fluoxétine 22
6-4-3) Sertraline 22
6-4-4) Fluvoxamine 22
6-4-5) Citalopram 23
6-4-6) Escitalopram 23
6-5) Conclusion 23
7) Autres intéractions médicamenteuses 23
7-1) Généralités 23
7-2) Récapitulatif des intéractions médicamenteuses concernant les IRS 23

7-3) Intéractions médicamenteuses en pratique clinique 26
8) Données générales sur le profil pharmacologique des IRS 28
9) Conclusion 29

Deuxième partie : Indications de chacun des IRS 30

1) Introduction 31
2) Indications majeures et reconnues en France en 2005 31
2-1) Les maladies dépressives 31
2-1-1) Généralités 31
2-1-1-1) Epidémiologie 31
2-1-1-2) Signes cliniques 31
2-1-1-3) Diagnostic 31
2-1-1-4) Traitement 32
2-1-2) Les différents IRS utilisés 33
2-1-2-1) Généralités 33
2-1-2-2) Tableau général 33
2-1-3) Prévention des récidives dépressives chez les patients avec troubles unipolaires 34
2-2) Le trouble obsessionnel compulsif (T.O.C.) 34
2-2-1) Généralités 34
2-2-1-1) Définition et épidémiologie 34
2-2-1-2) Traitement 34
2-2-2) Les différents IRS utilisés 35
2-2-2-1) Tableau général 35
2-3) Attaques de panique et trouble panique 37
2-3-1) Généralités 37
2-3-1-1) Définition et épidémiologie 37
2-3-1-2) Traitement 37
2-3-2) Les différents IRS utilisés 38
2-4) Les troubles phobiques 38
2-4-1) Généralités 38

2-4-1-1) Définition 38
2-4-1-2) Traitement 39
2-4-2) Les différents IRS utilisés 39
2-5) L'anxiété généralisée 40
2-5-1) Généralités 40
2-5-2) Paroxétine dans le traitement du G.A.D. 40
3) Autres indications à l'étude (non reconnues en France en 2005) 41
3-1) Introduction 41
3-2) Troubles de l'alimentation et obésité 41
3-2-1) Anorexie 41
3-2-2) Boulimie 41
3-2-3) Obésité 42
3-3) Etat de stress post-traumatique 42
3-4) Troubles dysphoriques prémenstruels 43
3-5) Arrêt du tabac 43
3-6) Alcoolisme 43
3-7) Autres 44
3-8) Conclusion 44

Troisième partie : profil efficacité/tolérance des IRS 45

1) Efficacité 46
1-1) Introduction 46
1-2) Critères pris en compte pour évaluer l'efficacité 46
1-3) Efficacité des différentes molécules IRS dans leurs indications 47
1-3-1) Les troubles dépressifs 47
1-3-1-1) Introduction 47
1-3-1-2) Revue de bibliographie sur l'efficacité de chaque IRS 47
1-3-1-2-1) Paroxétine 47
1-3-1-2-2) Fluoxétine 50
1-3-1-2-3) Fluvoxamine 51
1-3-1-2-4) Sertraline 53

1-3-1-2-5) Citalopram 55
1-3-1-2-6) Escitalopram 58
1-3-1-3) Données des méta-analyses et études comparatives 60
1-3-1-3-1) Généralités 60
1-3-1-3-2) Résultats 60
1-3-1-3-3) Discussion 61
1-3-2) Les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.) 61
1-3-2-1) Introduction 61
1-3-2-2) Revue de bibliographie sur l'efficacité de chaque IRS 62
1-3-2-2-1) Paroxétine 62
1-3-2-2-2) Fluoxétine 62
1-3-2-2-3) Fluvoxamine 63
1-3-2-2-4) Sertraline 65
1-3-2-3) Données d'une méta-analyse 67
1-3-3) Le trouble panique 67
1-3-3-1) Introduction 67
1-3-3-2) Revue de bibliographie sur l'efficacité des IRS 68
1-3-3-2-1) Paroxétine 68
1-3-3-2-2) Citalopram 69
1-3-3-2-3) Escitalopram 70
1-3-4) Troubles de l'anxiété caractérisée (phobies sociales) 71
1-3-4-1) Introduction 71
1-3-4-2) Revue de bibliographie sur l'efficacité des IRS 71
1-3-4-2-1) Paroxétine 71
1-3-4-2-2) Escitalopram 72
1-3-5) Anxiété généralisée 73
1-3-5-1) Introduction 73
1-3-5-2) Efficacité de la paroxétine 73
1-3-5-3) Discussion 74
1-3-5-4) Conclusion 74
1-4) Relations entre la posologie, les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique 75

1-4-1) Introduction 75
1-4-2) Relations Posologie – Concentrations plasmatiques 75
1-4-3) Relations Concentrations plasmatiques – Effet thérapeutique 75
1-4-4) Relations Dose- Effet thérapeutique 76
1-4-5) Conclusion 76
2) Tolérance 77
2-1) Introduction 77
2-2) Effets indésirables les plus fréquemments rencontrés 77
2-2-1) Généralités 77
2-2-2) Effets indésirables les plus fréquents 77
2-2-2-1) Troubles digestifs gastro-intestinaux 77
2-2-2-2) Troubles neuro-psychiques 78
2-2-2-3) Hyponatrémie 78
2-2-2-4) Troubles de la libido, éjaculation, galactorrhée et autres symptômes suggérant une hyperprolactinémie 79
2-2-3) Effets indésirables moins fréquents ou moins graves 80
2-2-3-1) Réactions allergiques 80
2-2-3-2) Ecchymoses, hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéo-muqueux 80
2-2-3-3) Eruptions maculo-papuleuses, urticaire 81
2-2-3-4) Effets cardio-vasculaires 81
2-2-3-5) Troubles hépatiques 81
2-2-3-6) Effets sur le poids 82
2-2-3-7) Effets indésirables liés à la nature même de la maladie dépressive 82
2-2-3-8) Effets indésirables divers 83
2-3) Quelques réactions indésirables particulières 83
2-3-1) Phénomène de sevrage ou dépendance psychique 83
2-3-1-1) Définition et signes cliniques 83
2-3-1-2) Les IRS peu susceptibles de donner des réactions de sevrage 84

2-3-1-3) Cas de la paroxétine 84
2-3-1-4) Conduite à tenir 84
2-3-1-5) Conclusion 84
2-3-2) Surdosage et indice de toxicité fatale 85
2-3-2-1) Généralités 85
2-3-2-2) Cas des 4 autres IRS que le citalopram 85
2-3-2-3) Cas du *citalopram* 86
2-3-3) Syndrome sérotoninergique 86
2-3-3-1) Définition et signes cliniques 86
2-3-3-2) Médicaments en cause dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique 86
2-3-3-3) Conduite à tenir 87
2-4) Données des méta-analyses et des études comparatives 87
2-4-1) Critères pris en compte 87
2-4-2) Résultats notables 88
2-4-2-1) Concernant tous les IRS 88
2-4-2-2) Concernant chaque IRS en particulier 88
2-4-3) Conclusion et discussion 89
2-5) Données des organismes de surveillance des effets indésirables 90
2-5-1) Introduction 90
2-5-2) Données du C.S.M. 90
2-5-2-1) Concernant la classe des IRS 90
2-5-2-2) Concernant chaque IRS en particulier 90
2-5-2-3) Discussion 90
2-5-3) Données de la P.E.M. 91
2-5-3-1) Introduction et discussion 91
2-5-3-2) Résultats par symptômes 91
2-5-3-3) Bilan 92
2-6) Discussion 92

Bilan : guide pratique pour le choix des IRS 93

1) Avantages et inconvénients des différents IRS 94
2) Recommandations pour guider le choix des IRS 95

Conclusion 96

Liste des abréviations 97

Table des matières 99

Liste des tableaux 107

Annexes 109

Bibliographie 114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : 9
Présentation des IRS

Tableau 2 : 11
Données pharmacocinétiques concernant les IRS

Tableau 3 : 12
Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant hépatique

Tableau 4 : 13
Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal

Tableau 5 : 14
Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé

Tableau 6 : 20
Principales isoenzymes du cytochrome p450 et leurs substrats

Tableau 7 : 20
Influence des IRS sur les principales isoenzymes du cytochrome p450

Tableau 8 : 26
Intéractions médicamenteuses les plus pertinentes sur le plan clinique

Tableau 9 : 33
Les IRS dans la dépression

Tableau 10 : 35
Les IRS dans le T.O.C.

Tableau 11 : 38
Les IRS dans la prévention du trouble panique

Tableau 12 : 40
Les IRS dans les troubles phobiques

Tableau 13 : 41
La paroxétine dans l'anxiété généralisée

Tableau 14 : 80
Troubles urinaires ou sexuels parfois rencontrés avec les IRS

Tableau 15 : 81
Effets cardio-vasculaires des IRS

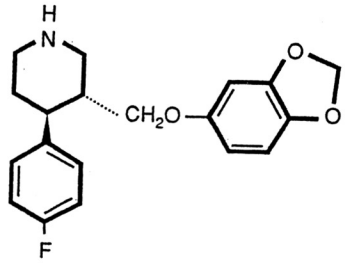
Tableau 16 : 83
Effets indésirables rares notifiés avec chacun des IRS

Tableau 17 : 94
Avantages et inconvénients de chaque IRS

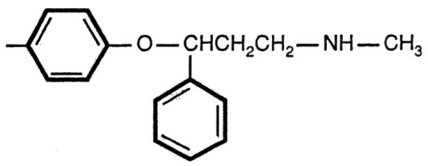
Tableau 18 : 95
Guide pour choisir judicieusement un IRS

ANNEXES

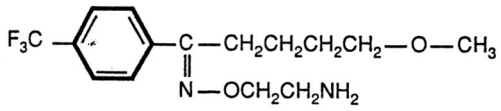
Annexe 1 : Structures chimiques des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine



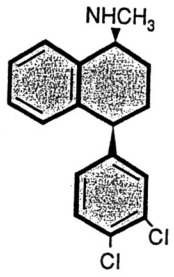
Paroxétine



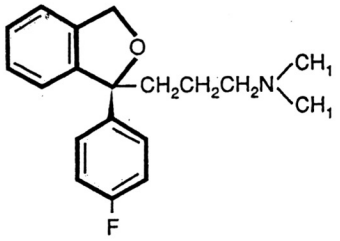
Fluoxétine



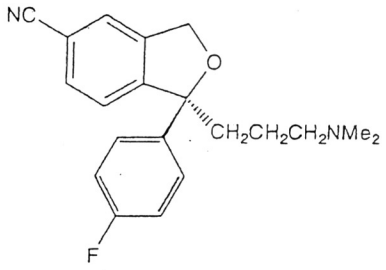
Fluvoxamine



Sertraline



Citalopram



Escitalopram

Annexe 2 : Echelle de dépression **MADRS**

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979
Traduction française : T. LEMPERIERE

NOM ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ PRÉNOM ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

SEXE ☐ AGE ☐☐ DATE ☐☐☐☐☐☐

EXAMINATEUR ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item le chiffe le plus adéquat

1 - Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.
Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

- ☐ 0 Pas de tristesse
- ☐ 1
- ☐ 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- ☐ 3
- ☐ 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- ☐ 5
- ☐ 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2 - Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.
Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- ☐ 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- ☐ 1
- ☐ 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3 - Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.
Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- ☐ 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- ☐ 1
- ☐ 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- ☐ 5
- ☐ 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4 - Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir.
La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou au gens est réduite.

- ☐ 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- ☐ 1
- ☐ 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- ☐ 3
- ☐ 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

5 - Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords et de ruine.

- ☐ 0 Pas de pensée pessimiste.
- ☐ 1
- ☐ 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
- ☐ 3
- ☐ 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

6 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide.
Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- ☐ 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- ☐ 1
- ☐ 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- ☐ 3
- ☐ 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.
- ☐ 5
- ☐ 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

7 - Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- ☐ 0 Dort comme d'habitude
- ☐ 1
- ☐ 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- ☐ 5
- ☐ 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

8 - Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.
Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- ☐ 0 Appétit normal ou augmenté.
- ☐ 1
- ☐ 2 Appétit légèrement réduit.
- ☐ 3
- ☐ 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- ☐ 5
- ☐ 6 Ne mange que si on le persuade.

9 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.
Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- ☐ 0 Pas de difficultés de concentration.
- ☐ 1
- ☐ 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- ☐ 3
- ☐ 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- ☐ 5
- ☐ 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

10 - Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- ☐ 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Difficultés à commencer des activités.
- ☐ 3
- ☐ 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- ☐ 5
- ☐ 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

Annexe 3 : Questionnaire abrégé de **BECK**

Traduction française : P. PICHOT

NOM ⌊_____⌋ PRÉNOM ⌊_____⌋

SEXE ⌊_⌋ AGE ⌊__⌋ DATE ⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋

Instructions

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état **actuel.**

Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

A.	Je ne me sens pas triste.	0
	Je me sens cafardeux ou triste.	1
	Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir.	2
	Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.	3
B.	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir.	0
	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.	1
	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.	2
	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.	3
C.	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.	0
	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	1
	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.	2
	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants).	3
D.	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.	0
	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1
	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2
	Je suis mécontent de tout.	3
E.	Je ne me sens pas coupable.	0
	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.	1
	Je me sens coupable.	2
	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vaux rien.	3
F.	Je ne suis pas déçu par moi-même.	0
	Je suis déçu par moi-même.	1
	Je me dégoûte moi-même.	2
	Je me hais.	3
G.	Je ne pense pas à me faire du mal.	0
	Je pense que la mort me libérerait.	1
	J'ai des plans précis pour me suicider.	2
	Si je le pouvais, je me tuerais.	3
H.	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
	Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3
I.	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3
J.	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.	0
	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.	1
	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.	2
	J'ai l'impression d'être laid et repoussant.	3
K.	Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
	Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
L.	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.	0
	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.	1
	Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
	Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
M.	Mon appétit est toujours aussi bon.	0
	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
	Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

Annexe 4 : **CGI** (Clinical Global Impressions) : Impressions cliniques globales

CGI

NOM ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ PRÉNOM ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

SEXE ☐ AGE ☐☐ DATE ☐☐/☐☐/☐☐

EXAMINATEUR ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

INSTRUCTIONS

Compléter l'item 1 (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1. Gravité de la maladie

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?

0	non évalué	☐
1	normal, pas du tout malade	☐
2	à la limite	☐
3	légèrement malade	☐
4	modérément malade	☐
5	manifestement malade	☐
6	gravement malade	☐
7	parmi les patients les plus malades	☐

2. Amélioration globale

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

0	non évalué	☐
1	très fortement amélioré	☐
2	fortement amélioré	☐
3	légèrement amélioré	☐
4	pas de changement	☐
5	légèrement aggravé	☐
6	fortement aggravé	☐
7	très fortement aggravé	☐

3. Index thérapeutique

Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection.

Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : entourez 06.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16

Non évalué = 00

BIBLIOGRAPHIE

1. BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ., JEFFRIES JJ.
Clinical handbook of Psychotropic Drugs ; 2004

2. BOURIN MICHEL, CHUE PIERRE and GUILLON YANNICK
Paroxétine : a review
CNS Drug Reviews ; 2001 ; 7 (1) : 25-47

3. BOURIN M. , DAVID D. J. P. , JOLLIET P. et GARDIER A.
Mécanisme d'action des antidépresseurs et perspectives thérapeutiques
Thérapie ; 2002 ; 57 (4) : 385-396

4. BROWN W A. , HARRISON W.
Are Patients Who Are Intolerant to One Serotonin Selective Reuptake Inhibitor Intolerant to Another ?
J Clin Psychiatry ; 1995 ; 56 : 30-34

5. Commission de la Transparence République Française
Zoloft 50 mg gélule ; Avis de la commission ; 29/10/2003
www.thériaque.org 08/09/2004

6. Commission de la Transparence République Française
Zoloft 50 mg gélule ; Avis de la commission ; 21/02/2001
www.thériaque.org 08/09/2004

7. Commission de la Transparence République Française
Floxyfral 50 mg cpr ; Avis de la commission ; 19/05/2004
www.thériaque.org 08/09/2004

8. DSM IV
Diagnostic and statistical manual of mental disorders
4th edition ; 1994 ; American Psychiatric Association

9. DUIJVESTIJN C.M.Y, KALMEIJER D.M, et al.
Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxétine
Br J Clin Pharmacol ; 2003 ; 56 : 581-582

10. EDWARDS JG, ANDERSON I.
Systematic review and guide to selection of Selective Serotonin reuptake inhibitors Drugs ; 1999 Apr ; 57 (4) : 507-533. Erratum in : Drugs ; 1999 Dec ; 58 (6) : 1207-1209

11. ETAIN B. , BONNET-PERRIN E.
Intérêt de la fluoxétine dans les troubles obsessionnels et compulsifs de l'adulte : revue de la littérature
L'Encéphale ; 2001 ; 27 ; 280-289

12. FAVA MAURIZIO
Weight Gain and Antidepressants
J Clin Psychiatry ; 2000 ; 61 (suppl 11) : 37-41

13. FIGGIT D P. , McCLELLAN K J.
Fluvoxamine : An Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders
Drugs ; 2000 Oct ; 60 (4) : 925-954

14. GORMAN J M. , KOROTZER ANDREW, SU GUOJIN
Efficacy Comparison of Escitalopram and Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder : Pooled Analysis of Placebo-Controlled Trials
CNS Spectrums. 2002 ; 7 (suppl 1) : 40-44

15. GOUBAULT V.
La dépression et son traitement chez l'enfant et l'adolescent ; 2002
Thèse pour le doctorat en pharmacie ; Faculté de Pharmacie de Nantes

16. GREEN BEN
Focus on paroxétine
Current Medical Research and Opinion ; 2003 ; 19 (1) : 13-21

17. GREIST J H. , JEFFERSON J W. , KOBAK K A. , KATZELNICK D J. , SERLIN R C.
Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-compulsive Disorder : A Meta-analysis
Arch Gen Psychiatry ; 1995 ; 52 : 53-60

18. HIRSCHFELD ROBERT M. A. , VORNIK LANA A.
Newer Antidepressants : Review of Efficacy and Safety of Escitalopram and Duloxétine
J Clin Psychiatry 2004 ; 65 (suppl 4) : 46-52

19. Laboratoires Lilly
Mentions légales complètes PROZAC® comprimé dispersible sécable ; Décembre 2003

20. Laboratoires Lundbeck
Document annexe à la monographie SEROPRAM® ; 2000

21. Laboratoires Lundbeck
Mentions légales complètes SEROPLEX® comprimé pelliculé sécable ; Juin 2004

22. Laboratoires Pfizer
Dossier d'information concernant ZOLOFT®

23. Laboratoires Solvay Pharma
FLOXYFRAL® 100 mg comprimé enrobé sécable

24. La Revue Prescrire
Sertraline et troubles obsessionnels compulsifs : une évaluation limitée
Avril 2000 ; tome 20 ; n°205 ; 246-248

25. La Revue Prescrire
Sertraline ; Nouvelle indication : Quelquefois utile en cas de troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant
Février 2002 ; tome 22 ; n°225 ; 95-100

26. La Revue Prescrire
Sertraline et dépression
Avril 1997 ; tome 17 ; n°172 ; 231-234

27. La Revue Prescrire
Fluoxétine : Nouvelle indication « Troubles obsessionnels compulsifs »
Juin 1994 ; tome 14 ; n°141 ; 323-325

28. La Revue Prescrire
Fluvoxamine dans le trouble obsessionnel compulsif : pas de progrès
Janvier 2004 ; tome 24 ; n°246 ; 11

29. La Revue Prescrire
Escitalopram : une ASMR injustifiée
Avril 2005 ; tome 25 ; n°260 ; 267

30. La Revue Prescrire
Escitalopram : un isomère du citalopram, sans aucun avantage thérapeutique
Mai 2004 ; tome 24 ; n°250 ; 325-328

31. La Revue Prescrire
Fluvoxamine dans la dépression
Janvier 1987 ; tome 7 ; n°61 ; 6-7

32. La Revue Prescrire
Fluoxétine dans la dépression
Février 1990 ; tome 10 ; n°93 ; 55-56

33. La Revue Prescrire
Citalopram dans les attaques de panique
Juillet/Août 1998 ; tome 18 ; n°186 ; 493-496

34. La Revue Prescrire
Paroxétine dans l'anxiété généralisée : une efficacité trop incertaine
Mai 2003 ; tome 23 ; n°239 ; 328-331

35. La Revue Prescrire
Fiche 1 : Le cytochrome p450 en bref
Mars 2005 ; tome 25 ; n°259 (suppl. Intéractions Mé dicamenteuses) ; 91

36. La Revue Prescrire
Paroxétine et syndrome de sevrage
Avril 2003 ; tome 23 ; n°238 ; 267

37. La Revue Prescrire
Paroxétine : nouvelle indication dans la phobie sociale : une évaluation à minima
Mars 2003 ; tome 23 ; n°237 ; 167-170

38. La Revue Prescrire
La phobie sociale : ne pas confondre avec la timidité
Mars 2003 ; tome 23 ; n°237 ; 214-216

39. La Revue Prescrire
Sertraline en prévention des récidives dépressives : pas de progrès
Novembre 2004 ; tome 24 ; n°255 ; 729

40. LINDSAY DE VANE C.
Pharmacocinétique des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine
J Clin Psychiatry ; 1992 ; 53 (2. suppl) : 13-20

41. MARTIN B. KELLER, M.D.
Citalopram Therapy for Depression : A Review of 10 Years of European Experience and Data From U.S. Clinical Trials
J Clin Psychiatry ; 2000 ; 61 : 896-908

42. OLIE J.P, POIRIER M.F, LOO H.
Les maladies dépressives ; 2003
Editions Flammarion ; deuxième édition

43. PERUCCA EMILIO, GATTI GIULIANA and SPINA EDOARDO
Clinical Pharmacokinetics of Fluvoxamine
Clinical Pharmacokinetics ; 1994 ; 27 (3) : 175-190

44. Psychotropic Prescribing Guide
2004 ; septième édition ; édition Thomson PDR

45. QUITKIN FM., ADAMS DC., BOWDEN CL., et al.
Current Psychotherapeutic Drugs ; 1998 ; deuxième édition

46. SANZ EMILIO J, DE-LAS-CUEVAS CARLOS, et al.
Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome : a data base analysis
Lancet ; 2005 Feb ; 365 (9458) : 482-487

47. SCHATZBERG ALAN F.
New Indications for Antidepressants
J Clin Psychiatry ; 2000 ; 61 (suppl 11) : 9-17

48. STAHL SM.
Psychopharmacologie essentielle
Ed. Flammarion ; 2002

49. Thésaurus des intéractions médicamenteuses
AFSSAPS ; mise à jour de février 2005

50. VIDAL® Le Dictionnaire
édition 2004

51. WAUGH JOHN, GOA KAREN L.
Escitalopram : A Review of its Use in the Management of Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders
CNS Drugs ; 2003 ; 17 (5) : 343-362

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la soutenance
2005

Nom – Prénoms : GELOT Samuel Patrick Yannick

Titre de la thèse : COMPARAISON DES INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE SUR LE MARCHE EN FRANCE EN 2005

Résumé de la thèse :

La classe pharmacologique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comporte actuellement six molécules différant autant structurellement qu'au niveau de leurs profils pharmacocinétiques.

Bien qu'appartenant à une même classe, les IRS ont des caractéristiques pharmacologiques secondaires variables selon les molécules, ce qui pourrait expliquer les divergences d'effets indésirables rapportées. Il reste des études à faire pour confirmer l'innocuité des IRS chez l'enfant, l'adolescent et la femme enceinte.

Si l'efficacité antidépressive des six molécules ne fait aucun doute, elle n'est jamais supérieure à celle des antidépresseurs imipraminiques.

Enfin, tous les jours de nouvelles études confirment l'utilité des IRS dans d'autres indications telles que les phobies ou l'anxiété sans que les preuves d'efficacité soient toujours complètes et sûres.

MOTS CLES : INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE – COMPARAISON - FLUVOXAMINE – FLUOXETINE – PAROXETINE – SERTRALINE - CITALOPRAM - ESCITALOPRAM

JURY

PRESIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mr Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie, Chef de service du SHUPPM, Hôpital St Jacques de Nantes
Mme Marie-Cécile THORETTE, Pharmacien
25 Bd Georges Pompidou, 44200 Nantes

Adresse de l'auteur : 6 rue du Bocage
49340 TREMENTINES