

Décembre 1995

La théorie et la pratique

Dans le domaine des psychotropes, le problème du lien entre la théorie et la pratique quotidienne se pose de manière plus aiguë ou peut-être plus apparente que dans d'autres domaines de la médecine. Une distance sépare les habitudes de prescription, dont l'origine la plupart du temps s'ancre dans la connaissance, l'expérience et le sentiment de sécurité qu'un médecin chef a développé autour de quelques médicaments et les propositions du psychopharmacologue intégrant les dernières recherches et la pharmacocinétique d'un produit. Un des buts de ce bulletin peut être de chercher des ponts entre théorie et pratique en faisant réfléchir ensemble les cliniciens qui doivent intégrer ces éléments. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes est un bon exemple de ce lien à trouver permettant au praticien de confronter son évaluation clinique de la médication qu'il donne avec une valeur métabolique précise. La fréquence (env. 30 %) des demandes de dosages inadéquates nous renseigne, à mon avis, sur les difficultés pour les praticiens dans l'utilisation des données pharmacologiques qu'ils pourraient obtenir.

Lorsque nos mesures thérapeutiques habituelles de médication, de thérapie du milieu, de thérapie individuelle ou familiale sont mises en échec et que la souffrance psychique et l'angoisse persistent, la complexité de nos modalités thérapeutiques actuelles risque de nous mettre dans une confusion nous amenant à modifier de multiples paramètres autour du patient et de son entourage thérapeutique ou familial. La pression est alors importante sur le clinicien pour une modification du dosage ou du type de médicament lui-même. A ce moment, un dosage bien préparé du psychotrope est certainement une mesure utile donnant au clinicien une sécurité sur sa pratique et prévenant des actings inutiles. Une bonne connaissance et un bon lien théorie-pratique en psychopharmacologie est nécessaire aussi pour le psychiatre d'orientation psychothérapeutique qui risque à défaut d'être pris dans un fantasme ambivalent d'un médicament omnipotent ou inutile.

Toutes les questions méritent donc d'être posées et surtout les plus simples qui sont souvent ni bêtes ni aisées à répondre. La commission souhaite dans ce bulletin par une rubrique question-réponse ouvrir un espace sans a priori qui soit directement utile pour le praticien.

Dr D. Söderström

NOUVEAU
Des Janvier 1996**Permanence téléphonique pour avis de psychopharmacologie****021 /643.64.85**

LES INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

Dr Christian BRYOIS *

Depuis une dizaine d'années, une nouvelle classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sont présents sur le marché helvétique : on en compte actuellement 5 (voir tableau) :

DCI	citalopram	fluoxétine	fluvoxamine	paroxétine	sertraline
Spécialités	Seropram®	Fluctine®	Floxyfral®	Deroxat®	Zoloft® / Gladem®
Métabolite actif	desmethyl- citalopram	norfluoxétine			norsertaline
1/2 vie plasmatique	33 h.	1 - 3 j. norfluoxétine 7-15 j.	15 h.	~ 24 h.	~ 24 h.
Inhibition de cytochrome CYP2 D6 CYP1 A2	+ NON	+++ NON	+ ++	+++ NON	+(+) NON
Posologie	20 - 60 mg	20 - 40 mg	100 - 300 mg	20 - 40 mg	50 - 200 mg
Prix sfr *	2,95 - 8,85	2,98 - 5,97	2,14 - 6,42	3,01 - 6,02	2,98 - 11,95

* Prix en fonction de la dose minimale et maximale / j.
Source : compendium suisse des médicaments.
Comparaison : Anafranil TR 75 - 150 mg 1,08 - 2,16 sfr.

Neuropsychopharmacologie

Hormis la clomipramine, l'ensemble des antidépresseurs tricycliques classiques montre peu de sélectivité pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Selon l'hypothèse actuelle, l'efficacité antidépressive de tous les ISRS réside dans leur capacité à inhiber de manière réversible et sélective la recapture de la sérotonine dans la terminaison nerveuse. En outre, et en opposition aux antidépresseurs tricycliques classiques, ils montrent une affinité négligeable pour les récepteurs cérébraux tels que les récepteurs α - et β -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, sérotoninergiques et muscariniques, responsables des effets secondaires. In vitro, la paroxétine et la sertraline sont les plus puissants inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tandis que la fluoxétine est la moins puissante. Enfin, le citalopram est l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine le plus sélectif.

Métabolisme

Le métabolisme des ISRS est hépatique et leur élimination se fait principalement par voie rénale pour la fluvoxamine et la fluoxétine mais aussi par voie entérale pour la paroxétine, la sertraline et le citalopram. La paroxétine et la fluvoxamine forment des métabolites qui sont inactifs sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Le métabolite de la sertraline, en raison de sa très faible lipophilie, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Par contre, les métabolites de la fluoxétine (norfluoxétine) et du citalopram (N-desméthylcitalopram) sont actifs et peuvent interférer cliniquement sur l'efficacité et la production d'effets secondaires. La norfluoxétine a une activité inhibitrice sur la recapture de la sérotonine comparable à sa molécule-mère et sa demi-vie est de 7 à 15 j. ; ceci entraîne que le steady state des concentrations plasmatiques est obtenu entre 1 à 4 mois

après le début du traitement d'une part et que d'autre part l'élimination complète après arrêt du traitement prend plusieurs semaines.

Le N-desméthylcitalopram est moins sélectif pour l'inhibition de la sérotonine que la molécule-mère en raison d'une action inhibitrice noradrénergique. Bien que sa concentration plasmatique soit inférieure de 50 % à celle de sa molécule-mère, ceci diminue la sélectivité pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Toutefois, ceci est cliniquement peu significatif.

Cinq pour cent des patients déprimés présentent une déficience génétique touchant le cytochrome CYP2D6. Ces sujets, pauvres métaboliseurs, ont un risque accru de voir les concentrations plasmatiques des substances métabolisées préférentiellement par le CYP2D6 devenir très hautes et des effets toxiques peuvent apparaître. La pharmacocinétique de la paroxétine est influencée par ces facteurs génétiques, ce qui n'est probablement pas le cas de la sertraline.

Par ailleurs, la fluoxétine, la paroxétine et leurs métabolites sont de puissants inhibiteurs de CYP2D6 tandis que la fluvoxamine, la sertraline et le citalopram ne le sont que faiblement. Ceci peut entraîner des interactions médicamenteuses. On peut ainsi assister à l'augmentation des taux plasmatiques de certaines substances métabolisées par le CYP2D6, tels certains antiarythmiques, β -bloquants, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques. Enfin, la fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et des interactions médicamenteuses sont envisageables avec les substrats du CYP1A2 telle la clozapine.

Efficacité

De nombreuses études en double aveugle contre placebo ont démontré que la fluvoxamine, le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont plus efficaces que le placebo chez les patients souffrant de dépression majeure. La plupart des études ont été effectuées chez des patients déprimés, en ambulatoire. Dans ce cadre, les ISRS se sont montrés aussi efficaces que les tricycliques classiques (imipramine, amitriptyline, clomipramine, desipramine). Les patients déprimés nécessitant une hospitalisation ont classiquement des symptômes plus sévères de dépression ou de mélancolie et ont fréquemment plus de comorbidité psychiatrique. De manière générale, les antidépresseurs tricycliques sont mieux supportés par les patients hospitalisés que par les patients ambulatoires. La littérature est relativement avare d'études comparant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques aux ISRS chez des patients déprimés hospitalisés. Et la question de savoir si l'efficacité des ISRS est équivalente aux tricycliques ou si des tricycliques sont supérieurs chez les patients déprimés hospitalisés, reste actuellement ouverte et nécessite de futures études. Par contre, certains ISRS (et la clomipramine) se montrent plus efficaces que les antidépresseurs tricycliques chez des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs avec ou sans état dépressif. Dans le cadre des dépressions résistantes, l'adjonction de lithium au citalopram et à la fluoxétine s'est montrée efficace.

Les différents ISRS ne se distinguent pas les uns des autres en termes d'efficacité. Sur le plan galénique, le citalopram peut être administré en perfusion à raison de 20 à 40 mg/j.

Tolérance et effets secondaires

L'incidence des effets secondaires induite par les ISRS est inférieure à celle des tricycliques. Ceci favorise la compliance médicamenteuse. Les principaux effets secondaires des ISRS sont les nausées, les vomissements, les diarrhées, la somnolence, l'anxiété, l'insomnie, le tremor, les céphalées et les troubles sexuels. La plupart de ces effets secondaires sont dose dépendants et passagés. La fluvoxamine semble induire plus de nausées que les autres ISRS. De manière générale, les troubles gastro-intestinaux peuvent diminuer en débutant le traitement par des petites doses.

Les études contre placebo ont montré que les ISRS étaient de manière générale très bien tolérés et ne présentaient pas, contrairement aux tricycliques, d'effets cardio-vasculaires ou anticholinergiques. D'autre part, les ISRS ont un index thérapeutique important et une faible toxicité en cas de surdosage. Enfin, les ISRS peuvent être responsables d'un syndrome sérotoninergique caractérisé par une hyperreflexie, des myoclonies, des impatiences motrices, des frissons ainsi que par des troubles du comportement, tout particulièrement quand ils sont prescrits en association. Dernièrement, plusieurs case report évoquent la possibilité d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des

ISRS sous forme de vertiges, asthénie, céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, choc électrique et étourdissement.

Conclusion

Les ISRS sont des médicaments efficaces dans le cadre des épisodes dépressifs majeurs tout particulièrement chez le patient ambulatoire. De manière générale, ils sont mieux tolérés que les tricycliques, ce qui entraîne une meilleure compliance. Ceci est particulièrement important dans le cadre du maintien du traitement antidépresseur. Leur faible toxicité aiguë en fait des médicaments relativement sûrs en cas de surdosage dans un but suicidaire. Il est actuellement difficile de distinguer les ISRS les uns des autres en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Leur différence majeure s'exprime au niveau de leur pharmacocinétique et de leur métabolisme. Leurs indications principales sont les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs, les attaques de panique. Certaines études suggèrent qu'ils seraient utiles dans le cadre de l'alcoolisme et dans les troubles de comportement alimentaire.

Bibliographie

Baumann P., Rochat B.: Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors : a look behind the mirror. *Int clin psychopharmacology* 10 (suppl 1) ; 15-21, 1995.

Anderson IM., Tomenson BM. : The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressant. *J of Psychopharmacology* 8 (4) ; 238-249, 1994.

Baumann P., Nil R., Souche A., Montaldi S., Baettig D., Lambert S., Uehlinger C., Kasas A., Amey M., Jonzier-Perey M. : A double blind placebo controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients. A clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J clin psychopharmacology* (in press).

Swinkels J.A., Jonghe F. : Safety of antidepressants. *Int clin psychopharmacology* 9 (suppl 4) ; 19-25, 1995

Montgomery S.A., Henry J., McDonald G., Dinan T., Lader M., Hindmarch I., Clare A. And Nutt D. : Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int clin psychopharmacology* 9 ; 47-52, 1995

* Médecin associé, clinique psychiatrique B - Département Universitaire de Psychiatrie Adulte (DUPA) - Professeur F. Ferrero - Chef de Département

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - I. Lenarth - A. Lohrinus - P. Meister - D. Soderström - F. Vuille - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery - 1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69