PHARMA-CLINICS
LE MÉDICAMENT DU MOIS
La venlafaxine (Efexor®)

M. ANSSEAU (1)

RÉSUMÉ : La venlafaxine (Efexor®) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antidépresseurs : les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. La dose habituelle est de 75 mg par jour en deux prises mais peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 375 mg par jour dans les cas de dépression sévère ou résistante, particulièrement chez les patients hospitalisés. L'efficacité de la venlafaxine est au moins équivalente aux antidépresseurs de référence. A doses élevées, la venlafaxine pourrait même posséder une efficacité supérieure et une latence d'action plus courte que les autres antidépresseurs. Son profil d'effets indésirables est assez similaire à celui des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine avec principalement des nausées, si l'on excepte une augmentation de la pression artérielle qui peut apparaître à doses élevées. Au total, la venlafaxine constitue un apport intéressant dans le traitement pharmacologique de la dépression.

VENLAFAXINE (EFEXOR®)

SUMMARY : Venlafaxine (Efexor®) is the first representative of a new class of antidepressants : serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. Its usual dose is 75 mg/d in two intakes but can be progressively increased until a maximal daily dose of 375 mg/d in severe or resistant depression, particularly among inpatients. The efficacy of venlafaxine is at least equivalent to reference antidepressants. At high doses, venlafaxine could even exhibit a better efficacy and a shorter latency than current compounds. Its profile of side-effects is quite similar to selective serotonin reuptake inhibitors with mainly nausea, with the exception if an increase in blood pressure which can appear at high doses. In total, venlafaxine represents an interesting innovation in the pharmacological treatment of depression.

KEY WORDS : *Venlafaxine - Antidepressants - Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors - Depression*

Fréquente, parfois grave mais heureusement curable, la dépression intéresse directement le médecin praticien. Selon une enquête épidémiologique récemment réalisée dans la Province de Liège, 28,9 % de la population avaient souffert/ou souffraient d'un épisode dépressif majeur (1). Le traitement des états dépressifs peut s'articuler suivant deux grands axes : psychothérapique et médicamenteux.

Les antidépresseurs sont actuellement classés en 4 grands groupes principaux (2) :

1. les antidépresseurs tricycliques, tels que la clomipramine (Anafranil®);
2. les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) avec parmi les IMAO classiques le niamide (Niamid®) et parmi les inhibiteurs réversibles de la MAO-A, le moclobémide (Aurorix®);
3. les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine avec, par exemple, la fluoxétine (Prozac®);
4. divers produits non apparentés : la viloxazine (Vivalan®), la trazodone (Trazolan®) et la miansérine (Lerivon®).

La venlafaxine, commercialisée par les Laboratoires Wyeth-Lederle sous le nom d'Efexor®, est un composé original, non apparenté aux substances actuellement disponibles et qui constitue le premier représentant d'une nouvelle classe d'antidépresseurs : les *inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline* (serotonin noradrenaline-reuptake inhibitors ou SNRI). En effet, la venlafaxine inhibe le recaptage présynaptique à la fois de la noradrénaline et de la sérotonine, ce qui la rapproche de certains tricycliques classiques tels que l'imipramine (Tofranil®), tout en étant dépourvue d'affinité significative pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques ou alpha-adrénergiques responsables de la plupart des contre-indications et des effets indésirables des tricycliques. La venlafaxine inhibe le recaptage de la noradrénaline (avec une IC50 de 0,64 µmol/l) à des doses qui sont supérieures à celles qui inhibent le recaptage de la sérotonine (avec une IC50 de 0,21 µmol/l).

Sur le plan pharmacocinétique, la venlafaxine est principalement métabolisée en O-desméthylvenlafaxine, qui inhibe également le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. Les demi-vies d'élimination de la venlafaxine et de l'O-desméthylvenlafaxine sont respectivement d'environ 5 et 11 heures. En administration répétée, le métabolite atteint une concentration plasmatique 2 à 3 fois plus élevée que celle de la substance-mère. Ces données pharmacocinétiques imposent une administration en 2 ou 3 prises quotidiennes. Une forme de venlafaxine permettant une seule administration quotidienne est actuellement en développement.

L'*efficacité* antidépressive de la venlafaxine a été bien établie dans de très nombreuses études démontrant une supériorité évidente par rapport au placebo et au moins une équivalence avec les antidépresseurs de référence, généralement de type tricycliques ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. La dose habituelle

(1) Chargé de cours, Université de Liège, Chef du Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale.

quotidienne de venlafaxine chez les déprimés ambulatoires est de 75 mg, en 2 prises de 37,5 mg matin et soir. Elle peut être doublée en cas de réponse insuffisante ou de gravité du tableau clinique. La posologie peut éventuellement être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 375 mg par jour en 3 prises.

Le profil d'efficacité de la venlafaxine présente deux caractéristiques originales.

1. L'augmentation de la posologie permet d'augmenter le taux d'efficacité de la venlafaxine. Ainsi, les études qui ont comparé différentes doses quotidiennes (habituellement 75 mg, 150-225 mg et 300-375 mg) ont mis en évidence une augmentation du nombre de répondeurs en fonction de la posologie utilisée, particulièrement chez les déprimés résistants ou hospitalisés. En fait, la venlafaxine pourrait, à faible dose (75 mg/j), se comporter comme un "sérotoninergique" classique mais, suite à l'ascension posologique, associer une action noradrénergique nécessaire chez certains patients. Cette relation dose-efficacité distingue clairement la venlafaxine des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine chez lesquels l'accroissement de la dose augmente peu l'efficacité. Confirmant cette différence, deux études ont mis en évidence une efficacité supérieure de la venlafaxine à doses élevées sur la fluoxétine (Prozac®) : dans la première étude, d'une durée de 8 semaines chez des déprimés ambulatoires, la venlafaxine était administrée à raison de 75 mg pendant 2 semaines puis augmentée à 150 mg si la réponse était insuffisante (54 % des patients) alors que la fluoxétine était administrée à 20 mg durant toute l'étude (3). Dans la seconde étude, d'une durée de 6 semaines chez des déprimés hospitalisés, 200 mg par jour de venlafaxine étaient comparés à 40 mg par jour de fluoxétine (4).

2. La latence d'action de l'effet antidépressif peut être raccourcie lors de l'utilisation de doses élevées de venlafaxine. C'est ainsi que la venlafaxine à 169 mg/j s'est déjà révélée supérieure au placebo après 4 jours de traitement chez des déprimés hospitalisés (5).

La venlafaxine possède un profil d'activité plutôt de type "neutre", c'est-à-dire sans effets activateur (avec comme corollaire anxiété, nervosité, agitation, insomnie...) ou sédatif (avec comme corollaire somnolence, asthénie...) marqués.

Le *profil d'effets indésirables* de la venlafaxine est globalement très voisin de celui des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine avec principalement des nausées, apparaissant surtout durant la 1ère semaine de traitement et nettement liées à la dose administrée (6). D'autres effets indésirables sont également rencontrés mais avec une fréquence moindre : somnolence, vertiges, sécheresse buccale, sudations, constipation, anorexie, asthénie, insomnie, nervosité et troubles de la fonction sexuelle. Tout comme les sérotoninergiques, la venlafaxine a peu d'influence sur le poids, ce qui la distingue des tricycliques et des IMAOs. Un effet indésirable distingue cependant la venlafaxine des sérotoninergiques : la possibilité d'une augmentation de la pression artérielle. Cette augmentation survient essentiellement lorsque la venlafaxine est utilisée à fortes doses (à partir de 150 mg/j) et surtout aux doses supérieures à 300 mg/j (5 % des patients).

Cependant, la présence d'une pression artérielle élevée ou d'une hypertension traitée ne semble pas prédisposer les patients à un risque augmenté pendant le traitement par la venlafaxine. Chez les patients traités avec des posologies supérieures à 200 mg/j, il faut envisager de contrôler régulièrement la pression artérielle.

Les interactions médicamenteuses de la venlafaxine sont limitées. La venlafaxine n'exerce qu'un effet négligeable ou limité sur les activités des différents systèmes enzymatiques. Elle ne semble guère potentialiser les effets de l'alcool. Cependant, l'administration concomitante d'antidépresseurs IMAO est strictement interdite et des réactions toxiques graves ont été rapportées. Une période de deux semaines après l'arrêt des IMAOs est nécessaire pour passer à la venlafaxine et une période minimale d'une semaine après l'arrêt de la venlafaxine, pour commencer les IMAOs. Enfin, la toxicité aiguë de la venlafaxine semble faible et il n'a pas été, jusqu'à ce jour, rapporté de suicide.

Bien que les modifications pharmacocinétiques de la venlafaxine liées à l'âge semblent faibles, son administration aux déprimés âgés demande une plus grande prudence dans l'ascension posologique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la dose de venlafaxine doit être réduite.

Les principes d'utilisation de la venlafaxine correspondent à ceux des autres antidépresseurs avec recherche de la posologie optimale administrée durant une durée suffisante et approche psychothérapique conjointe (2). Au total, la venlafaxine représente un antidépresseur au mécanisme d'action original susceptible d'enrichir l'arsenal thérapeutique dans une affection importante par sa fréquence et la souffrance qui y est associée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ansseau M, Reggers J.— *Epidémiologie des troubles psychiatriques dans la Province de Liège*. 1998, à paraître.
2. Ansseau M.— Les antidépresseurs. *Rev Med. Liege*, 1996, **51**, 78-84.
3. Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A.— A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 1996, **20**, 57-71.
4. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillès J.— A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994, **9**, 139-143.
5. Guelfi JD, White C, Hackett D, et al.— Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiat*, 1995, **56**, 450-458.
6. Danjou P, Hackett D.— Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995, **10** (Suppl. 2), 15-20.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Ansseau, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.