

par M. Anseau (Liège)

Les antidépresseurs peuvent être classés selon trois modalités principales : leur structure chimique (tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase et de «seconde génération»), leur mécanisme d'action biochimique (inhibition du recaptage de la noradrénaline ou de la sérotonine). C'est cependant la classification en fonction de leur spectre thérapeutique qui présente le plus d'intérêt pour le médecin praticien. A ce propos, nous proposons une représentation graphique de l'activité clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon un modèle «en étoile» comportant trois paramètres d'activité thérapeutique (antidépresseur, psychostimulant et anxiolytique) et trois paramètres d'effets indésirables (anticholinergique, sédatif et hypotenseur). Différents conseils pratiques pour une utilisation optimale des antidépresseurs complètent cette revue.

Introduction

Parmi les affections psychiatriques, la dépression est certainement la plus répandue. Lors d'une récente enquête réalisée en France, 19% des personnes interrogées déclaraient avoir déjà «fait une dépression». La dépression est aussi une maladie grave, non seulement par ses répercussions familiales, professionnelles et sociales mais également par le risque vital qui y est attaché. La dépression est cependant une maladie essentiellement curable. En effet, divers traitements, psychologiques ou biologiques, ont démontré leur efficacité.

Fréquente, potentiellement grave, mais curable, la dépression intéresse particulièrement le médecin praticien. Celui-ci est confronté quotidiennement avec le malade dépressif. Le diagnostic des états dépressifs n'est cependant pas chose facile et leur abord thérapeutique n'est guère aisé.

Dans le cadre de cet article, nous ne décrirons pas les étapes diagnostiques des troubles dépressifs ni leur approche psychothérapeutique pour nous concentrer spécifiquement sur les médicaments antidépresseurs.

Schématiquement, les antidépresseurs peuvent être classés selon trois modalités principales :

1. leur structure chimique ;
2. leur mécanisme d'action biochimique supposé ;
3. leur spectre thérapeutique.

La classification chimique des antidépresseurs

Sur le plan chimique, les antidépresseurs peuvent être répartis en trois groupes principaux : les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs IMAO et les antidépresseurs dits «de seconde génération».

Cette classification chimique a peu d'intérêt pour le médecin, hormis l'opposition classique entre antidépresseurs tricycliques et IMAO. La connaissance de l'appartenance chimique d'un antidépresseur à l'un de ces deux groupes informe sur la nature des éventuels effets indésirables. Par contre, il n'existe pas de relation claire entre la structure chimique et le spectre thérapeutique. De même, les mécanismes d'action biochimiques supposés responsables de l'activité antidépressive varient largement entre les différents antidépresseurs tricycliques.

Les antidépresseurs tricycliques se caractérisent par un squelette commun comportant 3 cycles. Les substances commercialisées en Belgique sont présentées dans le tableau 1. Avant de prescrire un dérivé tricyclique, il est nécessaire de vérifier l'absence de quelques contre-indications importantes, essentiellement dues aux propriétés anticholinergiques de ces substances :

1. le glaucome à angle fermé ;
2. la rétention urinaire (troubles vésiculo-prostatiques) ;
3. les troubles cardiaques, particulièrement les troubles de conduction et les troubles du rythme ;
4. l'épilepsie ;
5. la détérioration intellectuelle.

Les dérivés tricycliques ont également des effets secondaires fréquents, souvent gênants, surtout en début de traitement et également en relation pour la plupart avec leurs propriétés anticholinergiques :

1. la sécheresse de bouche ;
2. la constipation ;
3. la vision floue (secondaire à la mydriase) ;
4. le tremblement (tremor fin des extrémités) ;
5. les sudations ;
6. l'hypotension.

De plus, tous ces produits sont toxiques et rapidement léthaux en ingestion aiguë dans un but suicidaire.

Les antidépresseurs IMAO (tableau 1) constituent en fait un groupe hétérogène sur le plan chimique présentant comme propriété commune d'inhiber les monoamines oxydases. Ils ont deux contre-indications importantes :

1. les troubles hépatiques ;
2. l'hypotension artérielle.

Leurs effets secondaires importants se limitent à l'hypotension, particulièrement à l'hypotension orthostatique. De nouveau, ces produits sont rapidement toxiques en ingestion aiguë.

Mais en fait, la faible utilisation de ce groupe d'antidépresseurs provient essentiellement de leurs interactions diététiques et médicamenteuses. Le patient sous IMAO doit respecter un régime dépourvu de boissons alcoolisées (particulièrement les vins rouges) et de fromages vieux ou fermentés. De plus, de nombreux médicaments ne peuvent pas a priori être associés aux IMAO : les antidépresseurs tricycliques, les sympathicomimétiques, les amphétaminiques, la L-DOPA et de nombreux antihypertenseurs, notamment.

Pendant, utilisés avec prudence, les IMAO peuvent s'avérer des antidépresseurs efficaces et bien tolérés, surtout chez les patients âgés.

Les antidépresseurs de seconde génération comprennent actuellement 5 molécules non apparentées chimiquement qui ont juste en commun de ne pas posséder la structure tricyclique et de ne pas avoir d'effet IMAO (tableau 1). Ces antidépresseurs ont des effets anticholinergiques nuls ou très faibles, ce qui permet de les utiliser en cas de contre-indication des antidépresseurs tricycliques. Leur tolérance est généralement meilleure que les antidépresseurs classiques, grâce notamment au petit nombre de plaintes d'effets anticholinergiques. Par contre, ces antidépresseurs donnent souvent plus de problèmes d'intolérance digestive. Ils sont également beaucoup moins toxiques en ingestion aiguë. Enfin, l'efficacité de ces antidépresseurs n'est pas toujours équivalente aux antidépresseurs de référence, particulièrement dans les dépressions sévères.

Tableau 1. Antidépresseurs commercialisés en Belgique

Nom générique	Nom commercial	Dosages des formes orales (mg)	Posologie journalière moyenne (mg)
1. Antidépresseurs tricycliques			
imipramine	Tofranil®	10, 25	50-200
désipramine	Pertofran®	25	50-150
clomipramine	Anafranil®	10, 25	50-225
	Anafranil Retard®	75	
trimipramine	Surmontil®	25, 100	50-250
amitriptyline	Redomex®	10, 25	
	Redomex diffucaps®	25, 50, 75	50-200
	Tryptizol®	10, 25	
	Tryptizol Retard®	75	
nortriptyline	Laroxyl®	10, 25	
	Allegron®	10, 25	50-200
	Nortrilen	10, 25	
protriptyline	Concordin®	5, 10	10- 40
butriptyline	Evadyne®	25, 50	50-200
doxépine	Sinequan®	10, 25, 50	100-300
	Quitaxon®	25, 50	
dolusépine	Prothiaden®	25, 75	50-200
mélitracène	Dixeran®	10, 25	50-225
dibenzépine	Noveril TR®	240	240-480
quinupramine	Kevopril®	2,5	7,5- 20
lofépramine	Tymelyt®	70	140-280
maprotiline	Ludiomil®	10, 25, 50	50-200
2. Antidépresseurs IMAO			
isocarboxazide	Marplan®	10	20- 40
iproclozide	Iproclozide®	10	20- 40
phénelzine	Nardelzine®	25	50-100
nialamide	Niamid®	100	100-300
3. Antidépresseurs de «seconde génération»			
viloxazine	Vivalan®	100, 200	100-400
miansérine	Lerivon®	10, 30	30- 90
	Serelan®	30	
trazodone	Trazolan®	100	150-400
fluvoxamine	Floxyfral®	50	100-300
fluoxétine	Prozac®	20	20- 60

La classification des antidépresseurs en fonction de leur mécanisme d'action

Les *antidépresseurs IMAO* augmentent la concentration synaptique des monoamines en inhibant l'activité enzymatique des monoamines oxydases. Ce mécanisme d'action explique les interactions alimentaires et médicamenteuses des IMAO. En effet, la monoamine oxydase intestinale étant inhibée, des quantités importantes de tyramine (présente dans certaines boissons alcoolisées et les fromages fermentés) peuvent être résorbées et donner lieu à des à-coups hypertensifs sévères.

Les *antidépresseurs tricycliques* augmentent la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique en inhibant le recaptage périphérique des monoamines, particulièrement la noradrénaline et la sérotonine. Il existe des différences notables de spécificité pour l'un ou l'autre de ces neurotransmetteurs entre les différents antidépresseurs commercialisés. Les dérivés tricycliques amines tertiaires (imipramine, clomipra-

mine, amitriptyline, doxépine) inhibent préférentiellement le recaptage de la sérotonine tandis que les amines secondaires (désipramine, nortriptyline, protriptyline, maprotiline) inhibent préférentiellement la recapture de la noradrénaline. L'intérêt clinique de cette classification biochimique reste cependant limité dans la mesure où il n'existe pas de corrélation évidente entre la symptomatologie clinique et une anomalie biochimique spécifique et qu'aucun examen biologique simple ne permet actuellement de différencier les divers types biochimiques de dépression. Cependant, les recherches actuelles sur les «marqueurs biologiques» des états dépressifs se concentrent sur des paramètres biochimiques, neuroendocriniens et neurophysiologiques particulièrement prometteurs pour le choix d'un traitement spécifique (1). Jusqu'à ce que de telles techniques soient utilisables en routine ambulatoire, la connaissance du mécanisme d'action des antidépresseurs peut juste être utile en cas d'échec d'un produit où l'on aura intérêt à passer à un dérivé présentant un mécanisme d'action différent.

Les antidépresseurs «de seconde génération» n'ont pas de mécanisme d'action univoque. La viloxazine (Vivalan®) inhibe préférentiellement le recaptage de la noradrénaline tandis que la trazodone (Trazolan®), la fluvoxamine (Floxyfral®) et la fluoxétine (Prozac®) sont des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine. La miansérine (Lerivon®, Sérélan®) augmenterait la concentration de noradrénaline synaptique en bloquant des récepteurs présynaptiques inhibiteurs.

La classification thérapeutique des antidépresseurs

La classification thérapeutique des antidépresseurs paraît la plus utile pour le médecin praticien. La propriété thérapeutique essentielle d'un antidépresseur est de redresser l'humeur dépressive. Cependant, les antidépresseurs n'agissent pas exclusivement sur l'humeur mais peuvent posséder une activité associée sur des symptômes non spécifiques de la dépression : l'anxiété et l'inhibition. Ces propriétés anxiolytiques ou psychostimulantes se manifestent parfois dès les premiers jours de traitement et peuvent procurer une amélioration symptomatique initiale partielle indépendante de l'activité antidépressive. Dans cette optique, une distinction s'est progressivement dégagée entre :

- les antidépresseurs psychostimulants (également appelés psychotoniques ou désinhibiteurs) agissant préférentiellement sur l'inhibition dépressive ;
- les antidépresseurs anxiolytiques (ou sédatifs) apaisant l'anxiété dépressive (3).

Dans ce domaine, les informations dont dispose le médecin sont souvent soit trop limitées pour être utiles, soit trop complexes pour être interprétées dans la réalité clinique. C'est dans ce contexte que nous avons conçu une représentation en «étoile» de l'activité clinique des antidépresseurs (2). En effet, la représentation graphique constitue manifestement la façon la plus claire, la plus simple et la plus parlante de fournir une information.

Ce modèle comprend trois paramètres d'action thérapeutique :

1. *antidépresseur* (ADP) : action sur l'humeur déprimée, incluant la tristesse et la diminution de l'élan vital ;
2. *psychostimulant* (PST) : action sur le ralentissement psychomoteur ;
3. *anxiolytique* (ANX) : action sur l'anxiété.

Ce modèle comprend également trois paramètres d'effets indésirables :

1. *les effets anticholinergiques* (ACH) : sécheresse de bouche, constipation... ;
2. *l'effet sédatif* (SED) ;
3. *l'effet hypotenseur* (HYP).

Chaque paramètre a été évalué de 0 à 5 de façon indépendante par 11 psychiatres experts en pharmacothérapie par rapport à des substances de référence (cotées 5) : pour le paramètre antidépresseur, l'iproniazide (Marsilid®), 75 mg/j ; pour le paramètre psychotonique, la métamphétamine (Pervitin®), 15mg/j ; pour le paramètre anxiolytique, le diazépam (Valium®), 20 mg/j ; pour les effets anticholinergiques, l'atropine, 0,75 mg/j ; pour l'effet sédatif, le phénobarbital, 200 mg/j et pour l'effet hypotenseur, l'iproniazide (Marsilid®), 75 mg/j (figure 1). Des effets indésirables particuliers ont été mentionnés nommément à côté de la figure et également cotés de 0 à 5 selon leur importance et leur fréquence. La dose représentée était définie comme correspondant à la dose habituelle d'entretien en traitement ambulatoire.

Les moyennes des évaluations des différents paramètres ont servi, après avoir été arrondies au chiffre le plus proche, à la représentation graphique présentée à la figure 2 (2).

- 0 = EFFET NUL
1 = EFFET TRÈS FAIBLE
2 = EFFET FAIBLE
3 = EFFET MOYEN
4 = EFFET PUISSANT
5 = EFFET TRÈS PUISSANT

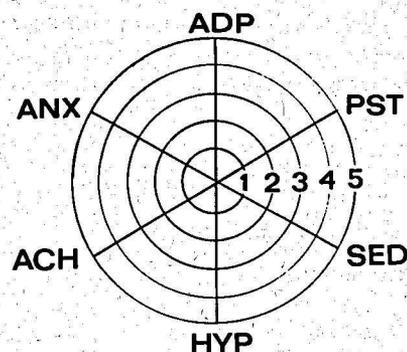


Figure 1. Modèle «en étoile» pour l'évaluation de l'activité clinique des antidépresseurs selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP).

Cette représentation, au but volontairement pragmatique, vise à refléter de manière claire l'évaluation subjective d'un groupe de cliniciens habitués à manier les antidépresseurs pour fournir à la fois aux médecins praticiens et aux étudiants en médecine un instrument utile pour leur pratique quotidienne.

Règles pratiques de traitement

1. Il vaut mieux bien connaître quelques antidépresseurs plutôt que de les essayer tous.

2. Commencer par des doses faibles (25 à 50 mg en général pour les tricycliques) et les augmenter progressivement (tous les 3 ou 4 jours par exemple) jusqu'à une dose efficace, généralement un minimum de 75 mg pour les antidépresseurs tricycliques classiques.

3. Tous les antidépresseurs sédatifs peuvent se prendre avantageusement en prise unique le soir. Cette méthode permet d'utiliser l'effet sédatif de ces antidépresseurs pour induire le sommeil (et donc diminue la nécessité de recourir à des hypnotiques), réduit l'intensité des effets secondaires, simplifie le traitement et augmente sa compliance. Seuls les IMAO et les antidépresseurs stimulants (désipramine ou Pertofran®, nortriptyline ou Allegron®, protriptyline ou Concordin®, viloxazine ou Vivalan®) seront de préférence administrés en deux prises matin et midi.

4. Tous les antidépresseurs n'agissent réellement qu'après une latence d'environ deux semaines. Il est important d'expliquer au patient la nécessité de continuer son traitement même s'il ne ressent pas d'amélioration immédiate («il faut un certain temps pour recharger la batterie»).

5. Prévenir le patient des effets secondaires prévisibles et lui expliquer qu'ils sont inévitables mais ont tendance à diminuer au fur et à mesure du traitement.

6. En cas d'amélioration insuffisante après 3 ou 4 semaines de traitement à doses efficaces, augmenter la dose si le traitement est bien toléré. Dans le cas contraire, passer à un autre antidépresseur.

7. En cas d'échec d'un traitement par certains antidépresseurs tricycliques, il peut être utile de réaliser un taux plasmatique afin de vérifier que le patient se trouve bien à des taux thérapeutiques. Si ce n'est pas le cas, adapter la posologie.

8. Éviter l'association d'antidépresseurs. En cas d'échec d'un antidépresseur, substituer une autre molécule au lieu d'«empiler» plusieurs antidépresseurs.

9. Éviter les associations médicamenteuses. Des anxiolytiques peuvent parfois être utiles en début de traitement chez des déprimés anxieux mais ils seront progressivement diminués

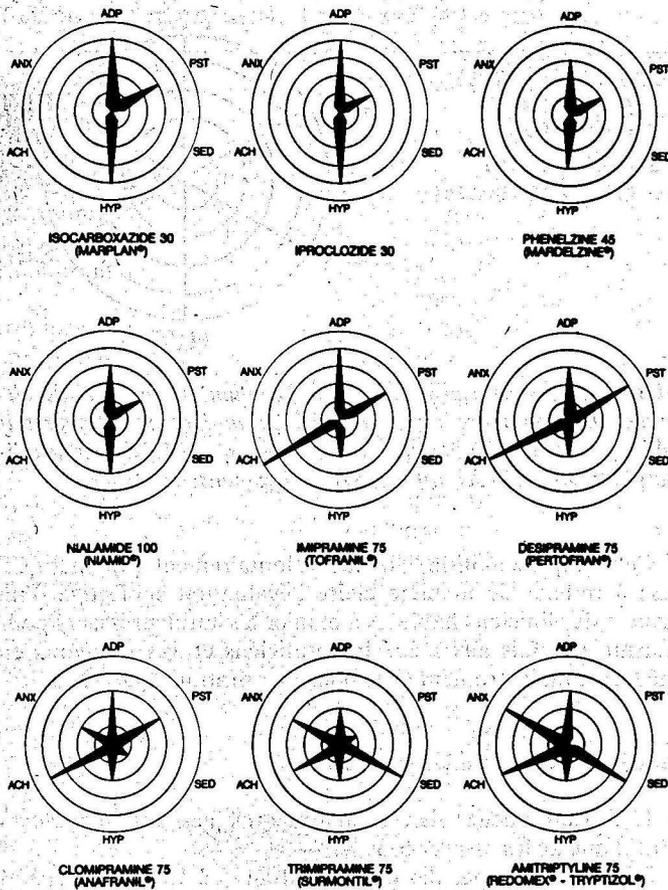


Figure 2 (1^{re} partie)

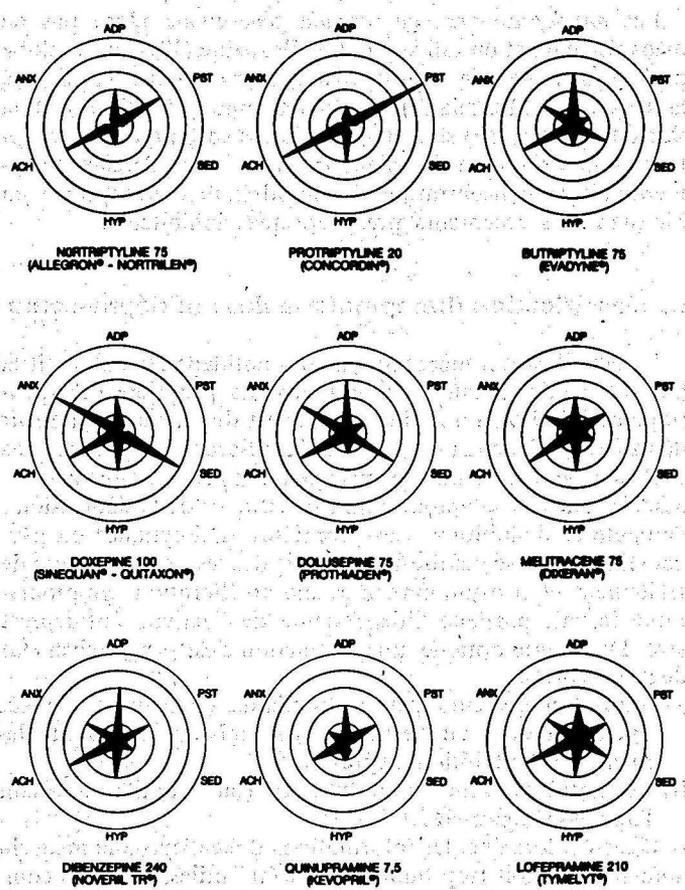


Figure 2 (2^e partie)

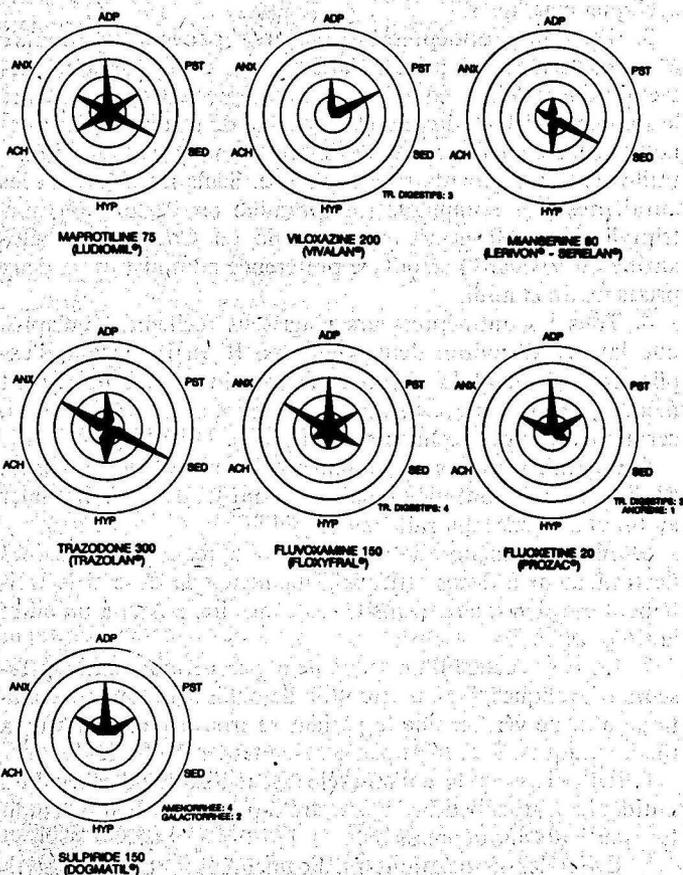


Figure 2 (3^e partie)

et arrêtés dès que l'état dépressif s'améliorera. Les hypnotiques doivent également être utilisés prudemment et diminués puis arrêtés dès que possible. De plus, l'utilisation d'antidépresseurs sédatifs en prise unique le soir permet souvent de s'en passer. Les médicaments «correcteurs» (de l'hypotension, de la sécheresse de bouche...) ne seront utilisés qu'en cas de réelle nécessité.

10. Après disparition de la symptomatologie dépressive, maintenir le traitement inchangé pendant au moins 3 à 4 mois avant d'envisager une diminution progressive de la posologie antidépressive. Diminuer alors par exemple la posologie d'un comprimé toutes les 2 semaines en revoyant le patient régulièrement et en revenant à la posologie initiale en cas de réapparition de symptômes dépressifs.

11. En cas de particulière gravité de la symptomatologie (risque suicidaire notamment) ou d'absence d'amélioration thérapeutique, ne pas s'acharner inutilement et penser à adresser le patient à un psychiatre ou envisager une hospitalisation. L'hospitalisation peut permettre la rupture avec un environnement pathogène ; elle peut également permettre d'utiliser de plus hautes doses d'antidépresseurs, des antidépresseurs en perfusion, des associations d'antidépresseurs délicates en ambulatoire, comme celle d'antidépresseurs IMAO et tricycliques, voire exceptionnellement de recourir à des électrochocs sous anesthésie générale et curarisation.

Figure 2. Représentation de la physionomie clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP). La dose journalière est mentionnée en mg.

12. Certains états dépressifs chroniques ou récidivants peuvent nécessiter un traitement antidépresseur prolongé, voire chronique.

Conclusion

Le traitement médicamenteux de la dépression reste difficile et insatisfaisant. Depuis 1957, aucun antidépresseur n'est parvenu à dépasser la proportion de succès thérapeutique des antidépresseurs de référence, imipramine (Tofranil®) et iproniazide (Marsilid®). Environ deux tiers des patients déprimés répondent à un traitement antidépresseur correctement administré alors que le placebo se montre déjà efficace dans un tiers des cas. De plus, les produits classiques sont mal tolérés et nécessitent une période de latence d'environ 2 semaines avant d'évaluer leur efficacité. Ils sont également toxiques en ingestion aiguë, ce qui est particulièrement ennuyeux chez des patients potentiellement suicidaires. Les produits plus récents sont souvent mieux tolérés, nettement moins toxiques, mais fréquemment au prix d'une efficacité réduite et toujours avec la même latence d'action.

Il reste à espérer que les prochaines années permettront des progrès sensibles dans la pharmacothérapie des états dépressifs.

Bibliographie

1. Anseau M. : Les marqueurs biologiques de la dépression. *Revue médicale de Liège* 41, 349-360, 1986.
2. Anseau M., Diricq St., Bataille M., Breulet M., Cerfontaine J. L., Collard J., Couteaux F., Dufrasne M., Fraipont J., Gernay P., Troisfontaines B. et Bobon D. : Une physiologie comparée originale de l'activité clinique des antidépresseurs. *Acta Psychiatrica Belgica* 85, 644-661, 1985.
3. Zarifian E. et Loo H. : *Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques*. Paris, Roché, 1982.

Adresse de l'auteur : Dr M. Anseau, Unité de Psychiatrie, Centre hospitalier universitaire de Liège, Domaine universitaire de Sart Tilman (B 35), 4000 Liège 1, Belgique.

Tiré à part N° 5755

Summary

Antidepressants can be classified according to three main ways : their chemical structure (tricyclics, monoamine oxidase inhibitors, and «second generation» antidepressants), their biochemical mechanisms of action (norepinephrine or serotonin reuptake inhibition). It is however the classification according to their therapeutic profile which is the most useful for the general practitioner. With this regard, we propose a graphical

representation of the clinical activity of antidepressants marketed in Belgium according to a «star» model, comprising three parameters of therapeutic activity (antidepressant, psychostimulant, and anxiolytic) and three parameters of side-effects (anticholinergic, sedative, and hypotensive). Practical guidelines for an optimal use of antidepressants complete this review.

Analyse de livres

Pharmacodépendance

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-quatrième rapport. Série de Rapports techniques, N° 761. 37 pages. ISBN 92 4 220761 6. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1988.

Cette publication rend compte des travaux et des conclusions d'un comité d'experts chargé d'évaluer un certain nombre de stupéfiants et de substances psychotropes et de formuler des recommandations en vue de leur contrôle éventuel au plan international.

Le corps du rapport fait le point de la situation pour sept substances : l'acécarbromal, le carbromal, le clométhiazole, le chloralodol, le méthylpentynol, le triclofos et le sécobarbital. Après évaluation des données dont on dispose concernant ces substances, leurs analogues avec des substances déjà connues, leurs effets sur le système nerveux central, leur capacité à engendrer la dépendance, leur abus possible et

leur utilité thérapeutique, des recommandations sont formulées concernant la nécessité d'un contrôle et le degré de ce contrôle.

L'intérêt qu'il y aurait à modifier la classification de la méthaqualone est ensuite examiné, ainsi que les graves problèmes posés sur le plan de la santé publique et sur le plan social par les analogues de substances placées sous contrôle. Cinq de ces «médicaments bricolés» – trois analogues du fentanyl, le MPPP, et le PEPAP – sont étudiés plus en détail. Le Comité a recommandé de placer toutes ces substances sous contrôle et de les inscrire aux tableaux I et IV de la Convention unique de 1971 sur les Stupéfiants telle qu'elle a été amendée par le Protocole de 1972.

Le reste du rapport traite du contrôle de la métamfetamine racémique, de la notification du Gouvernement finlandais concernant les préparations exemptées des mesures à prendre à son égard et du rôle futur de l'OMS en la matière. *