

# LES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES ET LES IMAO ONT-ILS ENCORE UNE PLACE DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION ?

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3)

**RÉSUMÉ :** Aujourd'hui, les antidépresseurs tricycliques sont beaucoup moins prescrits que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN). Ces molécules plus récentes sont associées à une bien meilleure tolérance et une moindre toxicité. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont toujours prescrits, mais de manière encore plus exceptionnelle. La nouvelle génération de psychiatres est clairement peu à l'aise avec ces vieilles molécules. Pourtant, leur utilisation peut, sans doute, encore se justifier dans certains cas de dépression résistante, dans la gestion de troubles anxieux et la prise en charge de la douleur chronique (pour les tricycliques). Cependant, leur prescription nécessite une bonne connaissance des complications dont ils peuvent être responsables.

**MOTS-CLÉS :** Dépression majeure - Antidépresseurs - Tricycliques - Inhibiteurs de la monoamine oxydase

## INTRODUCTION

C'est en 1957 que l'activité thérapeutique des deux grandes familles d'antidépresseurs, tricycliques et inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO), a été mise en évidence, dans les deux cas de façon tout à fait inattendue et grâce à la perspicacité de cliniciens expérimentés (1).

L'imipramine (Tofranil®), synthétisée dans les laboratoires Geigy à Bâle, possédait un noyau tricyclique un peu différent de celui de la chlorpromazine (Largactil®), mais avec la même chaîne latérale. Elle fut confiée au psychiatre suisse Roland Kuhn qui, avec ténacité, traita environ 300 cas de psychoses avec des résultats décevants. Avant d'établir un bilan final, il décida d'évaluer l'efficacité du produit dans les dépressions endogènes et, après les 3 premiers patients, fut persuadé de son action antidépressive. Les premiers résultats portant sur 40 déprimés furent présentés en 1957 au 2<sup>ème</sup> congrès international de psychiatrie à Zurich et accueillis «avec quelque intérêt et une grande quantité de scepticisme». Les études ultérieures ont cependant pleinement confirmé les propriétés antidépressives de l'imipramine. La famille des tricycliques était née et a donné lieu à la

## TITLE

**SUMMARY :** Today, tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors are prescribed less frequently compared to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors. These new medications are associated with a better safety profile. The new generation of psychiatrists is not really comfortable with these old medications. However, their use is still justified in some cases of treatment resistance, in the treatment of some anxious disorders, and in the management of chronic pain. But, their prescription requires a good knowledge of the potential complications.

**KEYWORDS :** Major depression - Antidepressants - Tricyclics - Monoamine oxidase inhibitors

commercialisation de nombreux antidépresseurs (Tableau I). Ce n'est qu'en 1964 que leur mécanisme d'action commença à être élucidé avec la mise en évidence de leur action inhibitrice sur la recapture présynaptique de la noradrénaline d'abord, de la sérotonine ensuite.

En 1951, avaient été synthétisés dans les laboratoires Hoffmann-La Roche deux antituberculeux, l'isoniazide (Nicotibine®) et l'iproniazide (Marsilid®). Au cours des études cliniques, l'iproniazide se révéla amener des modifications psychologiques importantes chez les tuberculeux traités, notamment une sensation de bien-être et un accroissement de l'appétit, sans relation avec l'amélioration de l'infection. C'est en 1957, au congrès de l'American Psychiatric Association à Syracuse (USA), que Nathan Kline rapporta des guérisons spectaculaires de déprimés sévè-

TABLEAU I. TRICYCLIQUES ET IMAO COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE

1. Antidépresseurs tricycliques et apparentés		
DCI	Nom déposé	Posologie usuelle/j (mg)
Amitriptyline	Redomex®	75-150
Clomipramine	Anafranil®	50-250
Dosulépine	Prothiaden®	75-150
Doxépine	Sinequan®	75-225
Imipramine	Tofranil®	75-150
Maprotiline	Ludiomil®	75-150
Nortriptyline	Nortrilen®	75-150
2. Antidépresseurs IMAO		
Phénelzine	Nardelzine®	30-90

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège

res traités par iproniazide. L'action inhibitrice de l'iproniazide sur les monoamine-oxidases avait été établie dès 1952. La famille des IMAO était née. Cependant, la toxicité hépatique de l'iproniazide et les interférences des IMAO avec les aliments contenant de la tyramine allaient en limiter le développement.

Aujourd'hui, les antidépresseurs tricycliques sont beaucoup moins prescrits que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) (2). Ces molécules plus récentes sont associées à une bien meilleure tolérance et une moindre toxicité. Les IMAO sont encore prescrits, mais de manière encore plus exceptionnelle. Les risques de crises hypertensives potentiellement sérieuses liées à l'interaction des IMAO avec d'autres médicaments ou certains aliments en limitent fortement l'utilisation. La nouvelle génération de psychiatres est clairement peu à l'aise avec ces vieilles molécules. Pourtant, leur utilisation peut sans doute encore se justifier dans certains cas de dépression résistante, dans la gestion de troubles anxieux et la prise en charge de la douleur chronique (pour les tricycliques). Cependant, leur prescription nécessite une bonne connaissance des complications dont ces antidépresseurs peuvent être responsables.

## ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

En dépit de leur grande efficacité, les tricycliques peuvent être responsables d'effets secondaires importants (Tableau II) (3-6). Généralement, les amines secondaires (nortriptyline, maprotiline) sont mieux tolérées que les amines tertiaires (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine). Les tricycliques sont potentiellement très dangereux en intoxication aiguë. Le risque de décès en cas d'overdose serait aux environs de 6% (7). Le risque de décès étant très élevé, l'utilisation des tricycliques doit être particulièrement prudente chez les patients suicidaires.

## INDICATIONS

L'indication principale des antidépresseurs tricycliques est la dépression majeure (6). En termes d'efficacité, les tricycliques restent une véritable référence. Certaines méta-analyses ont montré que les tricycliques étaient plus efficaces que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Cette plus grande efficacité de la classe des tricycliques serait due principalement à la puissance antidépressive de l'amitriptyline, antidépresseur

TABLEAU II. COMPARAISON DES EFFETS SECONDAIRES DES PRINCIPAUX TRICYCLIQUES

Antidépresseurs	Sédation	Cardiotoxicité	Effets anticholinergiques	Prise de poids
Amitriptyline (Rédomex®)	+++	+++	+++	++
Clomipramine (Anafranil®)	++	+++	++	++
Doxépine (Sinéquan®)	+++	++	++	++
Imipramine (Tofranil®)	++	+++	+++	++
Nortriptyline (Nortrilen®)	+	++	++	+

agissant à la fois sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline de manière relativement équilibrée. Les tricycliques ont également fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des troubles anxieux comme le trouble panique, le trouble obsessionnel-compulsif, l'anxiété généralisée, l'état de stress post-traumatique, et la phobie sociale (3). Des produits comme la clomipramine et l'amitriptyline sont efficaces dans le traitement des douleurs résistantes aux traitements classiques. Les types de douleur susceptibles de bénéficier d'une prescription de tricycliques sont les douleurs d'origine musculo-squelettique, les douleurs neuropathiques d'origine diabétique, la fibromyalgie ou l'arthrite rhumatoïde (8). Les tricycliques ont également été utilisés pour traiter l'éjaculation précoce, les épisodes cataleptiques associés à la narcolepsie ou l'énurésie nocturne.

Aujourd'hui, dans le traitement de la dépression ou des troubles anxieux, le recours aux tricycliques reste assez limité, particulièrement en ambulatoire. On dispose d'antidépresseurs plus récents avec une efficacité équivalente et un profil d'effets secondaires beaucoup plus avantageux. Cependant, les tricycliques gardent sans aucun doute une place dans la prise en charge des problématiques les plus résistantes (9). L'amitriptyline et la clomipramine sont alors les produits qu'il faut privilégier. Certains cliniciens préfèrent la nortriptyline pour ses propriétés psychostimulantes en relation avec sa capacité à bloquer préférentiellement la recapture de la noradrénaline, et d'autres l'amitriptyline pour ses effets sédatifs permettant d'améliorer la qualité du sommeil. Dans le cas de troubles obsessionnels-compulsifs résistants aux ISRS, la clomipramine peut se révéler particulièrement efficace à des doses généralement supérieures à

150 mg et avec un délai d'action supérieur à 6 semaines (10).

## MÉCANISME D'ACTION

Les antidépresseurs tricycliques augmentent la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique en inhibant la recapture présynaptique des monoamines, particulièrement la noradrénaline et la sérotonine, et en diminuant la sensibilité des récepteurs postsynaptiques noradrénergiques («down-regulation») (3). Ces phénomènes biochimiques ne peuvent cependant pas expliquer la totalité des effets cliniques, car certains antidépresseurs en sont dépourvus. 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 (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine) inhibent préférentiellement la recapture de la sérotonine tandis que les amines secondaires (nortriptyline, 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, en cas d'échec d'un produit, on aura intérêt à passer à un dérivé présentant un mécanisme d'action différent, même si cette attitude clinique fréquente n'a pas été clairement validée dans la littérature scientifique.

## EFFETS SECONDAIRES

### *EFFETS ANTICHOLINERGIQUES*

Les manifestations cliniques des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques constituent les effets secondaires les plus fréquents (4). Par ordre de fréquence décroissant, ils sont représentés essentiellement par les manifestations suivantes :

- la sécheresse de bouche, parfois compliquée de stomatite et qui peut être partiellement évitée par le masticage d'un chewing-gum sans sucre ou par la prise régulière de pastilles à sucer de vitamine C;
- la constipation qui peut facilement être traitée par un régime riche en fibres ou par des laxatifs doux;
- la vision floue due à l'effet mydriatique des tricycliques;

- les difficultés mictionnelles pouvant provoquer une rétention urinaire qui peut favoriser les infections et l'insuffisance rénale.

La vigilance s'impose chez les personnes âgées plus à risque de développer une obstruction ou un ileus paralytique.

Les effets anticholinergiques surviennent dès les premiers jours du traitement, bien avant l'amélioration thymique. Ils constituent l'une des causes principales de la faible observance au traitement par tricycliques. La tolérance reste cependant très variable d'une personne à l'autre. En effet, certains déprimés ne décrivent que de très faibles manifestations anticholinergiques lors du traitement par tricycliques même à doses élevées.

### *EFFETS CARDIO-VASCULAIRES*

Au niveau cardiaque, la conséquence principale de l'administration d'antidépresseurs tricycliques à des doses thérapeutiques est l'accélération de la fréquence cardiaque (4). Cette tachycardie sinusale est fréquente et bien tolérée chez les sujets sans affection cardiaque préexistante. Elle est le simple reflet de l'effet atropinique des antidépresseurs tricycliques.

Les tricycliques sont également responsables de modifications des propriétés électrophysiologiques du cœur (11). Un électrocardiogramme réalisé chez un patient sous tricycliques montre un allongement de l'espace P-R (temps mis par l'influx sinusal pour traverser l'oreillette, le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His et atteindre le ventricule), un élargissement du complexe QRS proportionnel à la dose, une prolongation de l'intervalle Q-T (durée totale de dépolarisation et de repolarisation du ventricule) et parfois des altérations des phases terminales sous forme d'un aplatissement ou d'une inversion de l'onde T et d'un sous-décalage du segment S-T. Ces effets sont surtout marqués lors d'intoxications aiguës. En fait, les conséquences cardio-vasculaires de doses toxiques d'antidépresseurs tricycliques sont proches de celles rencontrées lors d'intoxication avec des antiarythmiques de classe I tels que le disopyramide (Rythmodan®), ou la lidocaïne (Xylocaïne®), démontrant ainsi les propriétés «quinidine-like» des tricycliques.

Des études réalisées chez l'animal ont suggéré que les tricycliques déprimaient la contractilité myocardique. Des effets inotropes négatifs attribués aux tricycliques ont également été observés chez l'homme et des cas de décompensation cardiaque aiguë ont été décrits chez des patients porteurs d'une affection cardiaque traités par tri-

cycliques. Ces effets peuvent aussi se rencontrer aux doses thérapeutiques sur un terrain cardio-vasculaire prédisposant (antécédents d'infarctus, trouble du rythme, décompensation cardiaque). En 2000, dans une étude de suivi, Cohen et al. ont montré que les tricycliques pouvaient augmenter le risque relatif d'infarctus du myocarde. Une étude prospective récente a montré que l'utilisation des antidépresseurs est associée à une augmentation de 35% du risque d'affection cardio-vasculaire (12).

En pratique clinique, l'effet secondaire cardio-vasculaire le plus important est l'apparition d'une hypotension orthostatique. Celle-ci est retrouvée chez environ 20 % des patients traités par tricycliques, avec une chute de pression supérieure à 25 mmHg et nécessite l'arrêt du traitement chez un quart de ces patients. Différentes études montrent que des doses importantes de tricycliques sont responsables d'anomalies dans le fonctionnement des réflexes cardiaques identiques à celles observées lors de neuropathies sévères du système autonome, comme dans le diabète ou l'insuffisance rénale. Différents facteurs prédisposent à cette hypotension :

- a) la présence d'une maladie cardio-vasculaire;
- b) l'emploi simultané de médications susceptibles de diminuer la pression artérielle (anti-hypertenseurs, neuroleptiques);
- c) l'existence d'une hypotension orthostatique préexistante;
- d) le type d'antidépresseur utilisé.

Les conclusions pratiques sont les suivantes :

- a) des doses normales d'antidépresseurs tricycliques ne sont pas associées à un risque plus élevé d'apparition de troubles du rythme ou de conduction;
- b) une prudence particulière s'impose chez les patients présentant des troubles de conduction importants, notamment un bloc de branche bilatéral, un bloc de branche avec une prolongation de l'espace P-R, un bloc de branche alternant, ainsi que les blocs auriculo-ventriculaires du second et du troisième degré;
- c) le clinicien doit tenir compte des facteurs prédisposant à l'hypotension orthostatique et arrêter le traitement si une intolérance se manifeste chez une personne âgée ou un porteur d'une affection cardiaque.

#### TROUBLES NEUROLOGIQUES

L'effet neurologique le plus fréquent est un tremblement fin des extrémités perturbant l'écriture et l'exécution de tâches délicates. Ce

tremblement induit par les tricycliques peut parfois être amélioré par un  $\beta$ -bloquant comme le propranolol (Indéral®), mais avec le danger d'aggraver l'hypotension.

Les études chez l'animal ont démontré que pratiquement tous les antidépresseurs tricycliques sont capables d'abaisser le seuil convulsif et d'induire une crise d'épilepsie. Des convulsions ont en effet été rapportées chez des patients traités par antidépresseurs tricycliques. L'incidence de cet effet secondaire semble être, selon les auteurs, de 1 à 4 % et peut-être inférieure à 0,5 % dans une population sans antécédents épileptiques. En intoxication aiguë, le risque d'épilepsie peut atteindre plus de 30% (7). Le risque de voir survenir une crise convulsive au cours d'un traitement par antidépresseurs tricycliques est fonction de nombreux facteurs prédisposants. Ceux-ci incluent les antécédents familiaux d'épilepsie, les crises comitiales antérieures, les lésions cérébrales, l'athérosclérose, l'alcoolisme, un sevrage de barbituriques ou de benzodiazépines ou des antécédents de traitement par électrochocs. Chez les patients à risque, un suivi électroencéphalographique s'impose.

La sédation est un effet classique de certains tricycliques comme l'amitriptyline (Redomex®), la doxépine (Sinéquan®) ou la maprotiline (Ludiomil®). La sédation peut perturber le fonctionnement diurne du patient et entraîner des problèmes de coordination et de concentration perturbant la conduite automobile. Cependant, ces effets sédatifs se manifestent surtout le soir et sont associés à une amélioration de la qualité du sommeil.

Un état confusionnel s'observe surtout chez les personnes âgées. Le patient âgé, en effet, est plus sensible aux effets anticholinergiques centraux des tricycliques, particulièrement lorsqu'ils sont associés à des phénothiazines ou à des anti-parkinsoniens.

De l'akathisie peut apparaître chez des patients sous tricycliques, surtout avec l'imipramine (Tofranil®). Des myoclonies sont parfois rencontrées. Cependant, la plupart des auteurs les considèrent comme une complication rare du traitement par tricycliques.

#### EFFETS SUR LE COMPORTEMENT ET LES FONCTIONS COGNITIVES

Le traitement d'un épisode dépressif par un antidépresseur est susceptible d'induire un virage maniaque ou hypomaniaque chez les patients bipolaires (13). Cette évolution se rencontre plus fréquemment chez les répondeurs au traitement et semble corrélée au pouvoir antidépresseur du



médicament. Aujourd'hui, un virage maniaque sous antidépresseur tend à signer le diagnostic de trouble bipolaire.

La maladie dépressive est souvent accompagnée d'une détérioration des fonctions cognitives comprenant les processus d'attention, de perception, de mémoire, d'apprentissage et de prise de décision. Les tests psychomoteurs utilisés pour évaluer ces déficits voient leurs résultats s'améliorer proportionnellement à l'amélioration clinique. Cependant certains antidépresseurs, tels que l'imipramine et l'amitriptyline sont associés à une aggravation nette du déficit cognitif. Les effets délétères de certains antidépresseurs sur les fonctions cognitives seraient en rapport avec leurs propriétés anticholinergiques. Les personnes âgées et les sujets atteints de démence peuvent présenter des troubles cognitifs importants en relation avec le traitement par antidépresseurs tricycliques.

#### *TROUBLES MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS*

Pratiquement, tous les antidépresseurs tricycliques sont susceptibles d'entraîner un gain pondéral par un mécanisme mal élucidé (augmentation de l'appétit, rétention liquidienne ou action hypothalamique) (14). L'augmentation de poids peut être importante, allant parfois jusqu'à plus de 20 Kg. Aujourd'hui, ce risque de prise de poids est un facteur de risque important de non-observance thérapeutique. Des cas exceptionnels d'hyponatrémie sont rapportés dans la littérature avec l'amitriptyline, et la nortriptyline.

#### *TROUBLES DERMATOLOGIQUES*

La prévalence des réactions cutanées aux antidépresseurs tricycliques est estimée à environ 4%, mais varie selon l'antidépresseur (15). Ainsi le risque d'éruption cutanée allergique est plus élevé avec l'amitriptyline comparé à l'imipramine. Généralement, la toxicité dermatologique se manifeste sous forme d'un urticaire, d'une éruption exanthémateuse ou d'une réaction de photosensibilisation. Une transpiration excessive est souvent rencontrée, surtout avec la clomipramine (Anafranil®). Une perte de cheveux a également été décrite avec certains tricycliques.

#### *TROUBLES DES FONCTIONS SEXUELLES*

Les antidépresseurs tricycliques peuvent être responsables de perturbations des fonctions sexuelles : déficit de l'érection et de l'éjaculation ou diminution de la libido. Ces effets secondaires sont fréquents, mais difficiles à distinguer des symptômes dépressifs. Ils peuvent jouer un

rôle important dans l'observance au traitement (16).

#### *TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE*

Les effets secondaires hématologiques des tricycliques sont rares : quelques cas de dyscrasies sanguines (agranulocytose, neutropénie, aplasie médullaire et hyperéosinophilie) ont été décrits. Entre 1964 et 1981, 18 cas mortels de dyscrasie sanguine ont été rapportés avec l'amitriptyline. Cependant, la majorité de ces effets toxiques est réversible à l'arrêt du traitement.

#### *TOXICITÉ HÉPATIQUE*

Le traitement au long cours par les tricycliques peut entraîner une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques. Des cas d'hépatite et de cholestase ont été décrits, exceptionnellement associés à une hyperéosinophilie ou une agranulocytose. Ces complications ne sont pas fréquentes et n'imposent pas de contrôle régulier de la fonction hépatique chez un sujet sans signe clinique, car l'élévation des transaminases reste le plus souvent sans signification particulière.

#### **CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les contre-indications des tricycliques découlent des effets secondaires observés et sont essentiellement basées sur leurs propriétés anticholinergiques (3, 4, 6).

1. Le glaucome à angle irido-cornéen fermé est une contre-indication absolue vu le risque élevé de poussées d'hypertension intra-oculaire avec les médicaments anticholinergiques.
2. L'hypertrophie prostatique requiert une prudence particulière et doit être recherchée chez l'homme âgé avant d'instaurer le traitement. Les antidépresseurs tricycliques peuvent en effet occasionner une dysurie ou une rétention urinaire aiguë.
3. Les affections cardio-vasculaires contre-indiquent le traitement par tricycliques dans le cas de troubles du rythme, de troubles de conduction et d'infarctus récent.
4. Les patients épileptiques peuvent être traités par les tricycliques, mais ils doivent être suivis sur le plan électroencéphalographique et clinique après une mise au point précise du traitement anti-comitial. Cependant, de nombreux anticonvulsivants possèdent une action inductrice enzymatique hépatique et peuvent dès lors abaisser le taux plasmatique de l'antidépresseur associé.

5. La détérioration intellectuelle liée à l'âge ou à une maladie cérébrale évolutive, notamment la maladie d'Alzheimer, est généralement accentuée par les antidépresseurs tricycliques qui, par leurs propriétés anticholinergiques, altèrent les fonctions cognitives.

6. De nombreux médicaments interagissent avec les antidépresseurs tricycliques (Tableau III) (17). En fait, les antidépresseurs tricycliques sont principalement métabolisés par le CYP2D6.

L'association d'un tricyclique avec un IMAO classique est généralement déconseillée car elle peut entraîner un risque vital pour le patient (voir paragraphe sur les IMAO). Le risque est particulièrement important avec la clomipramine (Anafranil®). Par contre, l'amitryptiline (Rédomet®) a été utilisée en association avec un IMAO classique dans des cas de dépression résistante sans complications importantes. Envisagée uniquement en milieu hospitalier, cette stratégie n'est pratiquement plus utilisée en pratique clinique. Les tricycliques antagonisent les effets hypotenseurs de la clonidine (Catapressan®, Dixarit®) et de l'alpha-méthyl dopa (Aldomet®). Les effets anticholinergiques et toxiques des antiparkinsoniens et des neuroleptiques ainsi que l'activité des sympathomimétiques sont potentialisés par les tricycliques. En outre, les processus de métabolisation des antidépresseurs tricycliques sont stimulés par les barbituriques, la carbamazépine (Tégrétol®), la phénytoïne (Epanutin®, Véthoïne®), les contraceptifs oraux ou la cigarette. Le métabolisme des tricycliques est inhibé par les bêta-bloquants, le disulfiram (Antabuse®), les antagonistes calciques, la cimétidine, les phénothiazines, l'halopéridol (Haldol®), les stimulants centraux comme le méthylphénidate (Rilatine®, Rilatine MR®, Concerta®) et les dérivés d'amphétamines, ainsi que les ISRS.

Les antidépresseurs tricycliques ont été largement utilisés pendant la grossesse et sont considérés comme les médicaments antidépresseurs les plus sécurisants pendant la grossesse (8). Cependant, idéalement, les tricycliques doivent être évités pendant le premier trimestre de la grossesse et diminués progressivement avant le terme pour éviter des problèmes de sevrage chez le nouveau-né. Pendant la lactation, les antidépresseurs tricycliques ne semblent pas associés à des problèmes cliniques particuliers et sont considérés comme le traitement de choix pendant cette période. En effet, bien que les tricycliques soient sécrétés dans le lait maternel, leurs concentrations plasmatiques chez l'enfant sont très faibles. En outre, le développement de

TABLEAU III. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES.

Interactions médicamenteuses	Effets
Carbamazépine, phénytoïne, barbituriques, alcool	Abaissent les taux des ATC
ISRS, cimétidine, bêta-bloquants	Augmentent les taux des ATC
Anticholinergiques	Augmentation des E.S. anticholinergiques
Antihypertenseurs (méthyl dopa, clonidine)	Antagonisme de l'effet antihypertenseur
Sympathomimétiques	Hypertension
Anti-arythmiques de classe I	Risque de trouble du rythme
Antihistaminiques, alcool, benzodiazépines, barbituriques (autres sédatifs)	Sédation renforcée
Stimulants du SNC (amphétamines, méthylphénidate)	Inhibition du métabolisme des ATC
Levodopa	Diminution de la résorption de la levodopa
IMAO	Syndrome sérotoninergique

l'enfant n'est apparemment pas influencé par la prise de tricycliques.

Un arrêt brutal du traitement par tricyclique peut entraîner un rebond cholinergique avec l'apparition de symptômes comme des nausées, des crampes, de la transpiration, des céphalées, des douleurs cervicales, des vomissements ou un virage maniaque (18).

## LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXIDASE

### INDICATIONS

Les IMAO sont particulièrement efficaces dans la dépression majeure avec symptômes anxieux prédominant, et notamment dans la dépression atypique. (6) Sur base des études cliniques, les IMAO sont considérés comme moins efficaces que les tricycliques. Cette conclusion n'est absolument pas le reflet de l'impression clinique des psychiatres cliniciens. Au contraire, les IMAO sont généralement considérés par ceux qui les ont beaucoup utilisés comme les antidépresseurs les plus efficaces. Ce paradoxe s'explique par le fait que les études d'efficacité ont utilisé des doses trop faibles, et pendant des durées trop limitées. En effet, les IMAO sont associés à un délai d'action plus long par comparaison avec les tricycliques. En dehors de la dépression, les

IMAO peuvent être efficaces dans le traitement du trouble panique, dans l'état de stress post-traumatique et dans la phobie sociale. Actuellement, en Belgique, la phénelzine (Nardelzine®) reste le seul représentant de la classe des IMAO.

Les IMAO irréversibles et non-spécifiques agissent sur les trois neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline, dopamine) en inhibant la monoamine oxydase. L'action dopaminergique représente un avantage majeur des IMAO. En effet, le système dopaminergique joue un rôle important dans la pathophysiologie de la dépression et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs (19).

#### EFFETS SECONDAIRES

##### *Effets cardio-vasculaires*

Contrairement aux tricycliques, les IMAO ont peu d'influence sur le rythme cardiaque et aucune sur la conduction auriculo-ventriculaire (4). Le risque principal est représenté par l'hypotension, particulièrement l'hypotension orthostatique. Cet effet secondaire fréquent est l'inconvénient majeur de l'utilisation des IMAO dans le traitement de la dépression.

Il est essentiel d'informer le patient du risque d'hypotension et des moyens simples de contrôler les symptômes : passage lent de la position couchée à la position debout, se coucher ou s'asseoir à la moindre sensation lipothymique. De même, l'emploi de bas anti-stase ou la prise de suppléments sodés chez les patients sans décompensation cardiaque ou hypertension artérielle peuvent aider à réduire la fréquence des accès d'hypotension. En clinique, l'administration de petites doses de 9-alpha-fluorohydrocortisone donne de bons résultats. Cependant, il s'agit d'un minéralocorticoïde imposant un suivi cardiologique et électrolytique.

##### *Toxicité hépatique*

Les lésions hépatiques induites par les IMAO ont généralement un début insidieux avec de l'anorexie, de la faiblesse, des nausées et un ictère (4). Une insuffisance hépatique aiguë peut rarement se développer. Les transaminases s'élèvent à des taux 8 à 100 fois supérieurs aux valeurs normales. L'ictère est habituel et le risque létal est fonction de sa sévérité. Les troubles hépatiques se rencontraient dans 1 % des cas avec l'iproniazide avec une mortalité de 20 %. C'est la raison pour laquelle cet IMAO a été retiré du marché au profit de produits moins hépatotoxiques. Le risque de développement d'une atteinte hépatique n'est pas négligeable et

peut imposer un contrôle régulier de la biologie hépatique chez les patients traités par IMAO pendant plusieurs mois.

##### *Autres effets secondaires des IMAO*

Les IMAO peuvent être responsables d'autres effets secondaires dont certains sont identiques aux tricycliques.

- a) Une hyperphagie et un gain pondéral sont souvent observés au cours du traitement par IMAO.
- b) Par leur action sur la levée de l'inhibition psychomotrice, les IMAO peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire, particulièrement au début du traitement.
- c) Les IMAO induisent parfois un virage maniaque ou hypomaniaque chez les déprimés bipolaires. Cette exaltation de l'humeur est rarement rencontrée chez les déprimés unipolaires.
- d) Les patients traités par IMAO peuvent présenter des troubles des fonctions sexuelles, essentiellement un retard d'éjaculation.
- e) Les oedèmes périphériques peuvent être également une complication du traitement par IMAO. Les oedèmes se manifestent généralement après quelques mois de traitement.
- f) Les IMAO peuvent également favoriser l'hypoglycémie.
- g) D'autres effets secondaires comme la sédation, l'agitation, la constipation, les vertiges ont également été décrits avec les IMAO. Les IMAO de type hydrazine comme la phénelzine peuvent être associés à un déficit en piridoxine (vitamine B6) et entraîner des problèmes de polyneuropathie.

L'intoxication par les IMAO peut avoir des conséquences sérieuses et est parfois fatale. Les symptômes d'une intoxication aux IMAO sont généralement l'agitation, la tachycardie, la rigidité musculaire et le coma. Les signes cliniques d'une intoxication peuvent se développer pendant plusieurs heures et durer plus de 15 jours.

#### CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les IMAO requièrent peu de précautions sur le plan somatique (4).

1. Une atteinte hépatique sous forme de cirrhose, d'une hépatite virale ou toxique ou d'une cholestase contre-indique formellement les IMAO.
2. La tendance à l'hypotension n'est pas une contre-indication absolue mais nécessite une surveillance médicale régulière, particulièrement chez les sujets âgés.

3. L'hypertension artérielle peut constituer une contre-indication lors de l'association avec des antécédents vasculaires cérébraux.

4. L'éthylisme chronique nécessite une prudence particulière et une évaluation scrupuleuse du niveau d'observance thérapeutique.

*LES PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR IMAO SONT D'ORDRE MÉDICAMENTEUX ET ALIMENTAIRE (3, 20).*

1. Les amines sympathomimétiques favorisent l'apparition de crises d'hypertension paroxystiques; les vasopresseurs donnés par voie générale comme l'étiléfrine (Effortil®) ou administrés localement comme les gouttes nasales contenant de l'éphédrine doivent être évités.

2. Certains médicaments antihypertenseurs (clonidine, alpha-méthyl dopa) associés aux IMAO peuvent être responsables de collapsus par potentialisation de l'effet hypotenseur de l'IMAO. Cependant, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont sans danger.

3. Certains analgésiques de type morphinique comme la péthidine (Dolantine®) et le fentanyl (Fentanyl®) sont contre-indiqués.

4. Les amphétamines et autres anorexigènes dérivés sont proscrits en raison du risque de réactions hypertensives.

5. Les anesthésiques locaux contenant de l'éphédrine sont contre-indiqués. Le patient doit prévenir son dentiste qu'il est traité par IMAO. L'anesthésie générale n'est pas contre-indiquée à condition de prévenir l'anesthésiste et que le traitement par IMAO soit installé à doses fixes depuis au moins 3 semaines.

6. L'association d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO est formellement interdite en raison du risque de crises hypertensives graves. Des cas de crises hyperpyrétiques ou convulsives ont été rapportés lors de l'utilisation conjointe d'un tricyclique et d'un IMAO. Un délai d'au moins deux semaines entre la prise d'un IMAO et la prescription d'un antidépresseur tricyclique doit être respecté. Ce délai n'est que d'une semaine lorsque l'on passe d'un tricyclique à un IMAO. L'association avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un nouvel antidépresseur comme la venlafaxine (Efexor®), la duloxétine (Cymbalta®), la mirtazapine (Rémérgon®), la réboxétine (Edronax®), le milnacipran, ou la néfazodone est également contre-indiquée de manière absolue. Il est important de respecter un délai de deux semaines entre la prise d'un IMAO et la prescription d'un ISRS. En raison de sa longue demi-vie et d'un effet d'accumu-

lation, la fluoxétine (Prozac®) doit être arrêtée pendant 5 à 6 semaines avant d'initier un traitement par IMAO. Les autres ISRS doivent être arrêtés pendant environ 2 semaines. La combinaison d'un IMAO et d'un ISRS peut entraîner «un syndrome sérotoninergique» associant des symptômes de type agitation, myoclonies, hyperréflexie, frissons, tremblements, diarrhée, incoordination, fièvre, confusion mentale ou hypomanie. Ce syndrome sérotoninergique est proche du syndrome neuroleptique malin. En pratique, l'adjonction de petites doses de trazodone (Trazolan®) à un traitement par IMAO ne semble pas poser de problème.

7. L'association avec certains antiparkinsoniens comme la L-DOPA est clairement interdite. Des crises hypertensives graves ont été décrites.

8. La prudence s'impose avec certains antitussifs centraux (dextrométhorphan).

En outre, les IMAO interfèrent avec le métabolisme de diverses substances médicamenteuses dans le sens d'une potentialisation des effets: corticoïdes, anticoagulants, antiparkinsoniens, insuline, phénothiazine. Les aliments contenant de la tyramine doivent être exclus du régime vu le risque de crises hypertensives graves (Tableau IV). Les produits contre-indiqués sont essentiellement constitués par certaines boissons alcoolisées et les aliments fermentés.

Les IMAO ne se sont pas associés à un risque accru de crise d'épilepsie. Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse car considérés comme potentiellement tératogènes. Les IMAO doivent également être évités pendant la période de lactation.

Avec un respect scrupuleux des contre-indications, les IMAO peuvent être utilisés en toute sécurité. L'observance au traitement demeure en fait l'obstacle majeur à la prescription des IMAO. En effet, 30 à 40 % des déprimés traités par IMAO ne suivent pas les restrictions alimentaires. Ceci explique la raison pour laquelle les IMAO sont essentiellement prescrits par le spécialiste, souvent plus à même d'apprécier la capacité du patient à adhérer au traitement.

TABEAU IV. RESPECT DE RÈGLES DE DIÉTÉTIQUE AVEC LES IMAO

**Tous les aliments fermentés :**

- Certains fromages : gruyère, emmenthal, brie, camembert, ...
- Boissons alcoolisées : particulièrement les vins rouges comme le chianti, certaines bières (y compris sans alcool).
- Aliments fumés comme les poissons, jambons, saucissons, ...
- Les légumes des marais.
- Les produits de volailles.



## CONCLUSION

Aujourd'hui, malgré les importantes avancées scientifiques et le développement de nouvelles molécules antidépressives, la prise en charge de la dépression est loin d'être optimale. L'utilisation des antidépresseurs reste associée à un niveau de rémission très bas. Pourtant, cet objectif doit rester à tout moment une priorité. Le clinicien doit chercher à obtenir la rémission la plus complète possible quel que soit le type de thérapeutique envisagée. Plusieurs stratégies médicamenteuses existent pour gérer le problème de la résistance ou de la rémission partielle, et permettre d'atteindre la rémission complète même dans les situations paraissant désespérées. Généralement, en cas de non-réponse, le clinicien envisage l'essai d'un autre antidépresseur appartenant à une classe différente ou possédant un mécanisme d'action biochimique différent. Dans le cadre de ce choix thérapeutique, les tricycliques et les IMAO gardent une place justifiée par leur grande efficacité. Cependant, leur profil d'effets secondaires, leur toxicité et les risques d'interactions médicamenteuses, ainsi que l'existence d'alternatives thérapeutiques plus sûres et plus faciles à utiliser expliquent qu'ils soient utilisés principalement après l'échec d'autres traitements.

## BIBLIOGRAPHIE

- Zarifian E, Loo H.— Les antidépresseurs : aspects biologique, clinique et thérapeutique. Paris, Printel, 1982.
- Ansseau M, Pitchot W.— Guérison de la dépression. In Michel Goudemand, Les Etats Dépressifs. *Médecine Sciences Publications*, 2010, 223-235.
- Ansseau M, Pitchot W.— Revue des antidépresseurs. In : JD Guelfi, F Rouillon. *Manuel de Psychiatrie*, Eds Masson, 2007, 504-515.
- Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In : M Dierick, M Ansseau, H D'Haenen, J Peuskens, P Linkowski. *Manuel de Psychopharmacologie*. Gent, Academia Press, 2003, 169-229.
- Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al.— Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants : a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 2008, **22**, 343-396.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C.— Antidepressants. In : Manual of Clinical Psychopharmacology, 3rd Edition. American Psychiatric Press, 2005, 31-100.
- Eyer F, Stenzel J, Schuster T, et al.— Risk assessment of severe tricyclic antidepressant overdose. *Hum Exp Toxicol*, 2009, **28**, 511-519.
- Perry PJ, Alexander B, Liskow BI.— Antidepressants. In: Psychotropic Drug Handbook, 7th Edition. American Psychiatric Press, 2005, 131-205.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Guérir la dépression : une question d'objectif et de détermination. *Rev Méd Liège*, 2010, **65**, 10-14.
- Ansseau M, Scantamburlo G, Pinto E, Pitchot W.— Neurobiologie et pharmacothérapie du trouble obsessionnel-compulsif. *Rev Méd Liège*, 2008, **63**, 359-363.
- Sala M, Coppa F, Cappucciati C, et al.— Antidepressants : their effects on cardiac channels, QT prolongation and torsade de pointes. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, **7**, 256-263.
- Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, et al.— Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease : the Scottish Health Survey. *Eur Heart J*, sous presse.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Les antidépresseurs dans la dépression bipolaire : attention aux risques. *Rev Méd Liège*, 2008, **63**, 391-395.
- Debrun A, Pitchot W.— Impact des antidépresseurs au niveau pondéral. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2009, **109**, 5-11.
- Braham C, Paquet P, Pitchot W, et al.— Réactions cutanées indésirables aux antidépresseurs. *Rev Méd Liège*, 2003, **58**, 22-24.
- Licitsyna O, Ansseau M, Pitchot W.— Dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Rev Méd Liège*, sous presse.
- Vergouwen ACM, D'Haenen H.— Aspects pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antidépresseurs. In : Le Bon Usage du Médicament, supplément de la revue Le Généraliste, 1995, **283**, 18-23.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E, Ansseau M.— Syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. *Rev Méd Liège*, 2007, **62**, 624-627.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Dopamine et dépression : le neurotransmetteur oublié. *Rev Méd Liège*, 2008, **63**, 378-384.
- Bazire S.— The Psychotropic Drug Directory. HealthComm, UK, 2009.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.