

SYNDROME DE DISCONTINUATION ASSOCIÉ AUX ANTIDÉPRESSEURS

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), E. PINTO (3), M. ANSSEAU (4)

RÉSUMÉ : L'arrêt brutal du traitement antidépresseur peut parfois être associé à des symptômes à la fois physiques et psychologiques. Ces symptômes font partie du syndrome de discontinuation. Ces manifestations symptomatiques ne correspondent pas à des signes de rechute ou de récurrence. Le syndrome de discontinuation se manifeste en général dans un délai inférieur à une semaine et dure en moyenne moins de trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur. Dans la majorité des situations, la symptomatologie se résout spontanément dans un délai de 15 jours et ne nécessite pas d'intervention particulière. Si les symptômes persistent ou si leur intensité est trop élevée, la réintroduction de la médication antidépressive permet une disparition rapide et totale du syndrome de discontinuation. Idéalement, l'arrêt de la médication antidépressive doit se faire progressivement.

MOTS-CLÉS : Antidépresseurs - Syndrome de discontinuation - Observance

DISCONTINUATION SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIDEPRESSANTS
SUMMARY : Sometimes, the discontinuation of antidepressant therapy is associated with both physical and psychological symptoms. These symptoms are parts of the discontinuation syndrome and are very different from relapse or recurrence. The discontinuation syndrome appears within 1 week and lasts about 3 weeks after discontinuation of the antidepressant. In the vast majority of cases, the symptomatology is self-limiting. Sometimes, in the presence of a severe syndrome, reintroduction of the antidepressant induces a rapid resolution of the symptoms. In fact, the discontinuation of the antidepressant should be progressive.

KEYWORDS : Antidepressant - Discontinuation syndrome - Compliance

INTRODUCTION

La non-observance thérapeutique est un problème majeur en psychiatrie et, notamment, dans le traitement des troubles de l'humeur (1). Des interruptions fréquentes ou un arrêt prématuré de la thérapeutique antidépressive sont un phénomène rencontré fréquemment chez les patients traités pour dépression. En effet, de 30 à 60 % des patients ne respectent pas les règles thérapeutiques expliquées par leur médecin. Ces arrêts du traitement antidépresseur entraînent des symptômes, à la fois physiques et psychologiques, qui ont un impact cliniquement significatif sur la qualité de vie du patient et sont souvent interprétés comme des signes de rechute ou de récurrence (2, 3). Ces symptômes associés à un arrêt brutal du traitement antidépresseur font partie «du syndrome de discontinuation». Malgré une prévalence relativement élevée, le syndrome de discontinuation est mal connu des cliniciens et des patients généralement peu informés (4). Le but de cet article est de décrire la nature du syndrome de discontinuation associé à l'arrêt des antidépresseurs et d'amener le praticien à une meilleure reconnaissance de ce syndrome et une gestion thérapeutique adéquate.

SYNDROME DE DISCONTINUATION

En général, dans la littérature, la terminologie «*syndrome de discontinuation*» est préférée à syndrome de sevrage (3). En effet, les manifestations physiques et psychologiques observées à l'arrêt des antidépresseurs ne font pas partie du même processus que celui observé lors du sevrage d'une substance avec un potentiel d'addiction comme les benzodiazépines, l'alcool, les barbituriques ou les opiacés. En particulier, la prise d'antidépresseur n'est pas associée à une recherche de sensations et leur arrêt n'entraîne pas de phénomène d'appétence pathologique (craving). L'utilisation du terme «discontinuation» est extrêmement importante dans une perspective de déstigmatisation de la maladie dépressive et de son traitement. En effet, une proportion extrêmement importante de patients assimile les antidépresseurs aux «calmants» et, notamment, aux benzodiazépines anxiolytiques avec la crainte manifeste de développer une dépendance médicamenteuse (5).

Le grand danger associé à un syndrome de discontinuation est d'interpréter ces manifestations symptomatiques comme des signes de rechute ou de récurrence d'un épisode dépressif. Les symptômes psychologiques sont souvent les mêmes, mais leur évolution dans le temps est finalement très différente. En effet, le syndrome de discontinuation se manifeste, en général, dans un délai inférieur à une semaine et dure en moyenne moins de trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur (6). Au contraire, la rechute ou la récurrence se manifeste après un délai plus important et surtout, les symptômes persistent largement au-delà de trois semaines.

(1) Chef de Service associé, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME DE DISCONTINUATION

La symptomatologie observée dans le cadre du syndrome de discontinuation comprend généralement, à la fois, des symptômes physiques et psychologiques (7, 8, 9, 3, 6). Les symptômes somatiques le plus fréquemment rencontrés notamment avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comportent des manifestations gastro-intestinales (nausées, vomissements), des céphalées, des vertiges, de la fatigue, de la transpiration, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des tremblements, des paresthésies, un syndrome grippal. Plus rarement, on peut retrouver des myalgies, des symptômes parkinsoniens, des douleurs articulaires et des sensations de chocs électriques dans la tête. Les symptômes psychologiques apparaissent très souvent en association avec les plaintes somatiques et sont caractérisées principalement par l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité, l'agitation, les attaques de panique. On peut également observer des symptômes identiques à ceux rapportés par le patient en phase dépressive comme la dysphorie, les crises de larmes, les difficultés de concentration et les pertes de mémoire, la labilité émotionnelle, et l'idéation suicidaire. Dans certains cas, on a décrit des sentiments de dépersonnalisation, de l'hyperactivité ou de la confusion mentale. Chez les patients bipolaires, l'arrêt brutal de l'antidépresseur peut favoriser un virage maniaque ou hypomaniaque. Tous ces symptômes ont un caractère assez peu spécifique et ressemblent souvent à une réémergence de symptômes dépressifs et/ou anxieux. En pratique, le diagnostic n'est pas évident à faire. Black et al. (10) ont proposé des critères diagnostiques qui s'appliquent plus particulièrement à la classe des ISRS (Tableau I).

Le syndrome de discontinuation apparaît en général à l'arrêt brutal de l'antidépresseur (3). Une symptomatologie moins sévère peut également se manifester dans les cas d'interruption intermittente en relation avec une faible observance thérapeutique ou parfois en cas de réduction de la dose. Généralement, les symptômes ont une intensité et une durée limitées. Souvent, les patients jugent ces symptômes comme supportables, mais, dans certains cas, ils ont un caractère très invalidant et difficilement tolérable. Dans la majorité des situations, la symptomatologie se résout spontanément dans un délai de 15 jours et ne nécessite pas d'intervention particulière. Si les symptômes persistent ou si leur intensité est trop élevée, la réintroduction de la médication

TABLEAU I : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE DISCONTINUATION AUX ISRS (10)

- Apparition dans un délai de 1 à 7 jours après l'arrêt
- Se manifeste après une exposition à l'antidépresseur d'au moins 1 mois
- Dure moins de 3 semaines après l'arrêt brutal ou la réduction de dose
- 2 ou plus des symptômes suivants :
 - Vertige
 - Instabilité de la démarche
 - Etourdissement
 - Céphalées
 - Faiblesse
 - Insomnie
 - Paresthésies
 - Nausées ou vomissements
 - Anxiété
 - Tremblements
 - Diarrhée
 - Troubles visuels
 - Fatigue

antidépresseur permet une disparition rapide et totale du syndrome de discontinuation. Quand l'arrêt de l'antidépresseur est indiqué, la stratégie la plus efficace pour prévenir ce syndrome est de réduire la dose progressivement en attendant idéalement 2 semaines à chaque palier du processus de réduction de la dose. Une alternative intéressante consiste à remplacer progressivement la médication d'origine par la fluoxétine (Prozac®), antidépresseur avec une très longue demi-vie d'élimination et qui n'a pratiquement jamais été associé au syndrome de discontinuation. Préventivement, on pensera toujours à avertir le patient de l'éventualité d'un syndrome de discontinuation à l'arrêt de l'antidépresseur (11).

Un syndrome équivalent peut s'observer chez les nouveaux-nés de mères traitées par antidépresseur pendant leur grossesse, particulièrement en cas d'exposition durant le troisième trimestre (3). Chez le nouveau-né, des symptômes comme l'insomnie ou l'irritabilité peuvent suggérer un syndrome de discontinuation aux ISRS. Des manifestations plus graves, comme des crises d'épilepsie ou de l'hyponatrémie, ont également été rapportées (12). Cependant, les réactions observées chez le nouveau-né de mères exposées à un ISRS durant le troisième trimestre de la grossesse peuvent aussi correspondre à un syndrome sérotoninergique («toxique») auquel les nouveaux-nés sont particulièrement sensibles.

MÉCANISMES PATHOPHYSIOLOGIQUES DU SYNDROME DE DISCONTINUATION

La probabilité de voir apparaître un syndrome de discontinuation à l'arrêt brutal de l'antidép-

presseur est en relation avec la demi-vie d'élimination du produit (13). Ainsi, les antidépresseurs avec une courte demi-vie sont plus souvent associés à un syndrome de discontinuation que les antidépresseurs avec une longue demi-vie. La durée du traitement semble également importante, une action prolongée sur le transporteur de la sérotonine étant nécessaire.

Une chute brutale de la sérotonine disponible au niveau de la fente synaptique entraîne une diminution de l'activité des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques qui explique vraisemblablement le syndrome de discontinuation (14). Actuellement, aucune donnée claire ne permet de savoir quel type de récepteur sérotoninergique est spécifiquement impliqué dans ce phénomène.

On a également suggéré un rôle du système cholinergique dans le syndrome de discontinuation, particulièrement avec les tricycliques. Les symptômes observés avec ces antidépresseurs sont souvent des céphalées, des nausées et des crampes abdominales qui correspondraient aux manifestations d'un rebond cholinergique.

DIFFÉRENCES ENTRE LES ANTIDÉPRESSEURS

TRICYCLIQUES ET IMAO

Le syndrome de discontinuation associé aux tricycliques a été bien décrit par Dilsaver et Greden (15) qui ont proposé 5 groupes de symptômes incluant des manifestations somatiques (nausées, vomissements, céphalées, fatigue), des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des troubles des mouvements (akathisie, syndrome parkinsonien), des phénomènes d'activation comportementale (manie, hypomanie, attaques de panique) et des troubles du rythme cardiaque. En pratique clinique, un syndrome de discontinuation à l'arrêt d'un tricyclique peut se révéler particulièrement sévère dans certains cas. Dans un échantillon de 235 patients inclus dans 7 études, la fréquence de syndrome de discontinuation fut estimée à 42,5 %.

Avec les IMAO, la symptomatologie peut également être sévère avec des manifestations psychotiques (délire, hallucination, catatonie), de l'agitation, de la confusion mentale, de l'agressivité, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars) ainsi que de la manie ou de l'hypomanie.

ISRS ET IRSN

Les antidépresseurs plus récents comme les ISRS ou les IRSN ne sont pas plus souvent asso-

ciés à un syndrome de discontinuation par comparaison avec les plus anciens, mais il existe des grandes différences entre les produits en termes de prévalence du syndrome de discontinuation (7, 8, 16, 17). Ces différences sont expliquées vraisemblablement par les propriétés pharmacocinétiques, en particulier la demi-vie d'élimination. En effet, dans la classe des ISRS, la paroxétine (Seroxat®), antidépresseur avec une très courte demi-vie (15 à 20 heures) est associée à un risque plus élevé que la fluoxétine qui possède une demi-vie d'élimination particulièrement longue (84 à 144 heures) (18, 19).

Dans la classe des IRSN, le risque de syndrome de discontinuation est particulièrement élevé avec la venlafaxine (Efexor®) (demi-vie d'élimination de 5 heures) (20, 6). La duloxétine (Cymbalta®) est également associée à un risque de syndrome de discontinuation mais sa demi-vie un peu plus longue pourrait expliquer une incidence moins élevée (21). Malheureusement, la duloxétine étant commercialisée depuis relativement peu de temps (avril 2006 en Belgique), l'importance du phénomène reste mal connu (22).

CONCLUSION

Le syndrome de discontinuation associé à l'arrêt des antidépresseurs est loin d'être un phénomène exceptionnel. Quand un antidépresseur est clairement indiqué, le risque de syndrome de discontinuation lié à l'arrêt de l'antidépresseur doit être abordé dans l'information générale donnée au patient sur la médication prescrite (délai d'action, durée du traitement, effets secondaires, risque de toxicité). A ce stade, le discours du médecin doit être axé tout particulièrement sur l'importance de l'observance thérapeutique. Le patient doit aussi être rassuré sur l'absence de risque de développer une vraie dépendance médicamenteuse à l'antidépresseur et sur l'absence de lien entre les symptômes du syndrome de discontinuation et la rechute ou la récurrence.

L'attitude la plus adéquate pour prévenir l'apparition de ce syndrome est de recommander au patient une réduction progressive de la dose. Dans ce cas, aucun véritable consensus n'existe. La vitesse avec laquelle on réduira la posologie de la médication va dépendre de l'antidépresseur et de l'importance de la dose. Cet arrêt progressif doit être la règle pour pratiquement tous les antidépresseurs à l'exception de la fluoxétine (Prozac®) ou lorsque l'on passe d'une médication à une autre avec un mécanisme d'action équivalent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demyttenaere K, Haddad P.— Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, **403**, 50-56.
2. Lejoyeux M, Adès J.— Antidepressant discontinuation : a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 1997, **58** 11-16.
3. Shelton RC.— The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 3-7.
4. Young AH, Currie A.— Physicians' knowledge of antidepressant withdrawal effects : a survey. *J Clin Psychiatry*, 1997, **58**, 28-30.
5. Priest RG, Vize C, Roberts A, et al.— Lay people's attitudes to treatment of depression : results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ*, 1996, **313**, 858-859.
6. Fava M.— Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 14-21.
7. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al.— Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*, 1998, **44**, 77-87.
8. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al.— Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2000, **176**, 363-368.
9. Therrien F, Markowitz JS.— Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms : a review of the literature. *Hum Psychopharmacol*, 1997, **12**, 309-323.
10. Black K, Shea C, Dursun S, et al.— Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci*, 2000, **25**, 255-261.
11. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al.— Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Family Physician*, 2006, **74**, 449-456.
12. Sanz EJ, de las Cuevas C, Kiuru A, et al.— Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome : a database analysis. *Lancet*, 2005, **365**, 482-487.
13. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al.— Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*, 1997, **58** (suppl 7), 5-10.
14. Blier P, Tremblay P.— Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**, 8-13.
15. Dilsaver SC, Greden JF.— Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry*, 1984, **19**, 237-256.
16. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, et al.— Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors : a clinical investigation. *CNS Drugs*, 2002, **16**, 273-283.
17. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, et al.— A double-blind ; randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006, **21**, 159-169.
18. Judge R, Parry MG, Ouail D, et al.— Discontinuation symptoms : comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, **17**, 217-225.
19. Himeji A, Okamura T.— Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients : a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs*, 2006, **20**, 665-672.
20. Fava M, Mulroy R, Alpert J, et al.— Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 1997, **154**, 1760-1762.
21. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, et al.— Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Aff Disord*, 2005, **89**, 207-212.
22. Pitchot W.— Duloxétine (Cymbalta). *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 787-790.

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