



HAL
open science

Potentiel de dépendance des ISRS et syndrome de sevrage

Benjamin Suiffet, Xavier Tissot

► **To cite this version:**

Benjamin Suiffet, Xavier Tissot. Potentiel de dépendance des ISRS et syndrome de sevrage. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01393576

HAL Id: dumas-01393576

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01393576>

Submitted on 7 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2002

N° : 7022

POTENTIEL DE DEPENDANCE
DES ISRS
ET SYNDROME DE SEVRAGE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

SUIFFET Benjamin

TISSOT Xavier

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 19 juin 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur P. DEMENGE

Membres :

Madame le Docteur C. VILLIER

Monsieur le Docteur M. MALLARET

Monsieur le Docteur B. CHAMPON



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2002

N° :

**POTENTIEL DE DEPENDANCE
DES ISRS
ET SYNDROME DE SEVRAGE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

SUIFFET Benjamin

TISSOT Xavier

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 19 juin 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur P. DEMENGE

Membres :

Madame le Docteur C. VILLIER

Monsieur le Docteur M. MALLARET

Monsieur le Docteur B. CHAMPON



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
 FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	<i>Delphine</i>	<i>Parasitologie</i>
ALLENET	<i>Benoît</i>	<i>Pharmacie Clinique</i>
BARTOLI	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Pharmacie Clinique et Biotech.</i>
BOUMENDJEL	<i>Ahcène</i>	<i>Pharmacognosie</i>
BURMEISTER	<i>Wilhelm</i>	<i>Physique</i>
CARON	<i>Cécile</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
CHARLON	<i>Claude</i>	<i>Chimie Pharmacie</i>
DELETRAZ	<i>Martine</i>	<i>Droit Economie pharmaceutique</i>
DIJOUX-FRANCA	<i>M.-Geneviève</i>	<i>Pharmacognosie</i>
DURMORT-MEUNIER	<i>Claire</i>	<i>Virologie moléculaire structur</i>
ESNAULT	<i>Danielle</i>	<i>Chimie Analytique</i>
FAURE	<i>Patrice</i>	<i>Biochimie C</i>
FAURE-JOYEUX	<i>Marie</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie.</i>
FOUCAUD-GAMEN	<i>Jacqueline</i>	<i>Bactériologie-Virologie.</i>
GEZE	<i>Annabelle</i>	<i>Pharmacotechnie Galénique</i>
GILLY	<i>Catherine</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
GUIRAUD	<i>Pascale</i>	<i>Biologie cellulaire</i>
GROSSET	<i>Catherine</i>	<i>Chimie analytique</i>
HININGER-FAVIER	<i>Isabelle</i>	<i>LBSO-Biochimie C</i>
KRIVOBOK	<i>Serge</i>	<i>Botanique-Cryptogamie</i>
MORAND	<i>Jean-Marc</i>	<i>Chimie thérapeutique</i>
NICOLLE	<i>Edwige</i>	<i>Chimie organique</i>
PERA	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Chimie organique</i>
PEYRIN	<i>Eric</i>	<i>Chimie Analytique Alimentaire</i>
PINEL	<i>Claudine</i>	<i>Parasitologie</i>
RAVEL	<i>Anne</i>	<i>Chimie Analytique</i>
RIBUOT	<i>Diane</i>	<i>Physio. Pharmaco</i>
RICHARD	<i>Jean-Michel</i>	<i>Chimie Toxico-Ecotoxicologie</i>
RIONDEL	<i>Jacqueline</i>	<i>Physiologie Pharmacologie</i>
TAILLANDIER	<i>Georges</i>	<i>Chimie organique</i>
VILLEMMAIN	<i>Danièle</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
VILLET	<i>Annick</i>	<i>Chimie analytique</i>

A notre jury,

A Monsieur le Professeur P. DEMENGE, Doyen de la faculté,

qui a aimablement accepté d'être notre président de jury de thèse, ainsi que pour l'enseignement apporté tout au long de nos études.

A Madame C. VILLIER, Docteur en pharmacie,

*qui a aimablement accepté d'être notre directeur de thèse.
Nous vous remercions pour vos précieux conseils et pour votre grande disponibilité.*

A Monsieur Michel MALLARET, Docteur en médecine, Responsable du centre régional de pharmacovigilance,

nous vous remercions pour le travail que vous nous avez confié.

A Monsieur Bernard CHAMPON, Docteur en pharmacie,

merci de faire parti de notre jury en représentant la pharmacie d'officine.

*A toute ma famille pour m'avoir soutenu
tout au long de mes études.*

A Séverine pour sa patience et son amour.

A benjamin, sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est.

Et enfin à tous mes amis.

Xavier

A toute ma famille pour son amour et son soutien

Merci à Xavier de m'avoir accompagné dans ce travail

Et enfin à tous mes amis de Grenoble et de Lanslebourg

Benjamin

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
--------------------------	-----------

PREMIERE PARTIE

INDICATIONS ET PHARMACOLOGIE DES ISRS

I – INDICATIONS DES ISRS	16
---------------------------------------	-----------

1 – LA DEPRESSION.....	16
1 – 1 – Définition.....	16
1 – 2 – Aspect sémantique.....	16
1 – 3 – Epidémiologie.....	17
1 – 4 – Le syndrome dépressif.....	18
1 – 5 – Evolution	20
1 – 6– Traitement de la dépression.....	20
1 – 7 – Conduite du traitement antidépresseur	22
1 – 8 – Les sujets dépressifs sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs?.....	22
 2 – LES ATTAQUES DE PANIQUE.....	 23
2 – 1 – Définition.....	23
2 – 2 – Epidémiologie.....	24
2 – 3 – Evolution	25
2 – 4 – Traitement.....	25
2 – 5 – Ces sujets sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs ?	25
 3 – LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS.....	 26
3 – 1 – Définition.....	26
3 – 2 – Epidémiologie.....	28

3 – 3 – Origine des TOC.....	28
3 – 4 – Evolution	29
3 – 5 – Traitement.....	29
3 – 6 – Ces sujets sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs ?	30
II – PHARMACOLOGIE DES ISRS	31
1 – PRESENTATION.....	31
2 – STRUCTURES CHIMIQUES	31
3 – MECANISME D'ACTION	33
3 – 1 – Physiopathologie	33
3 – 2 – L'action des ISRS sur la transmission sérotoninergique.....	34
3 – 3 – Action des ISRS sur les autres neurotransmetteurs.....	37
4 – PHARMACOCINETIQUE.....	38
4 – 1 – Absorption	38
4 – 2 – Distribution.....	38
4 – 3 –Métabolisme	39
4 – 4 – Elimination	40
5 – EFFETS INDESIRABLES / SURDOSAGE.....	41
6 – CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI	42
6 – 1 – Contre-indications	42
6 – 2 – Précautions d'emploi.....	42
7 – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PRINCIPALES	43

DEUXIEME PARTIE
NOTIONS GENERALES RELATIVES A LA
PHARMACODEPENDANCE

I – NOTIONS GENERALES DE PHARMACODEPENDANCE	46
1 – DEFINITION DE LA PHARMACODEPENDANCE	46
1 – 1 – Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	46
1 – 2 – Echelles générales d'évaluation de la pharmacodépendance.....	47
1 – 2 – 1 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	47
1 – 2 – 2 – Classification Internationale des Maladies de l'OMS	49
2 – ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE	50
2 – 1 – Première rencontre avec une drogue : Sensation de plaisir.....	50
2 – 2 – Installation de la dépendance.....	51
2 – 3 – Tolérance	51
3 – CLASSIFICATION DES SUBSTANCES CAPABLES D'ENTRAINER UNE PHARMACODEPENDANCE.....	52

TROISIEME PARTIE
ANALYSE DES DONNEES

I – REVUE DE LA LITTERATURE	54
1 – DEPENDANCE / TOLERANCE / ABUS	54
2 – SYNDROME DE SEVRAGE.....	54

2 – 1 - Définition du syndrome de sevrage aux ISRS	60
2 – 2 – Les symptômes	62
2 – 2 – 1 – Symptômes somatiques.....	62
2 – 2 – 2 – Symptômes psychologiques.....	63
2 – 2 – 3 – Sévérité des symptômes.....	63
2 – 2 – 4 – Durée des symptômes	63

II – ETUDE DES DECLARATIONS SPONTANÉES AU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DEPENDANCE AUX ISRS

64

1 – SYNDROMES DE SEVRAGE LORS DE L'ARRET D'UN ISRS ...	65
1 – 1 – Fréquence de survenue pour chaque molécule.....	65
1 – 2 – Symptomatologie.....	66
1 – 3 – Chronologie	67
1 – 4 – Sexe ratio.....	67
1 – 5 – Evolution	67
1 – 6 – Cas particuliers du sevrage néonatal	67
2 – LES CAS DE DEPENDANCE AUX ISRS	68
3 – LES CAS D'ABUS ET MESUSAGE.....	70
4 – LES CAS D'UTILISATION PAR DES PATIENTS DEPENDANTS A UNE AUTRE SUBSTANCE.....	72

QUATRIEME PARTIE**DISCUSSION**

I – EXISTE T-IL UNE DEPENDANCE AUX ISRS	74
II – HYPOTHESE SUR LE MECANISME DU SYNDROME DE SEVRAGE AUX ISRS	75
1– DIMINUTION DE LA SEROTONINE DISPONIBLE	76
2 – L'HYPOTHESE DU REBOND CHOLINERGIQUE	76
3 – L'IMPLICATION DES AUTRES NEUROTRANSMETTEURS	78
4 – CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	78
5 – UN FACTEUR GENETIQUE PEUT-ETRE EN CAUSE.....	79
III – CONDUITE A TENIR.....	80
1 – SENSIBILISATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	80
2 – GERER UN SYNDROME DE SEVRAGE	82

IV – OPTIMISATIONS DES DECLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT LES MEDICAMENTS A POTENTIEL DE DEPENDANCE	83
1 – MISE EN PLACE D’UNE FICHE DE DECLARATION PLUS ADAPTEE AUX DEPENDANCES MEDICAMENTEUSES	83
2 – AMELIORATION DES ETUDES CLINIQUES	85
CONCLUSION.....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXE.....	103

INTRODUCTION

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont une classe de molécules relativement nouvelle qui a montré son efficacité dans le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et dans la prévention des attaques de panique.

Ils sont de plus en plus fréquemment utilisés, notamment grâce à une sécurité d'emploi et une tolérance clinique très favorable. Les risques liés à l'emploi des ISRS sont globalement peu nombreux mais l'émergence de certains syndromes (syndrome sérotoninergique) doivent amener le corps médical à une certaine prudence.

De manière générale, les antidépresseurs ne sont pas connus pour entraîner une pharmacodépendance. Quelques cas ont été décrits avec les tricycliques et les IMAO. Or les nombreux effets indésirables observés à l'arrêt des ISRS font suggérer au-delà du simple syndrome de sevrage, un potentiel de dépendance.

Nous analyserons les données de la littérature d'une part et les déclarations faites aux centres de pharmacovigilance d'autre part, pour tenter de faire le point sur ces deux notions.

PREMIERE PARTIE

INDICATIONS ET

PHARMACOLOGIE DES ISRS

I – INDICATIONS DES ISRS

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine constituent une classe d'antidépresseurs relativement nouvelle et qui a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique de certains troubles psychiatriques.

Les cinq représentants de cette classe : Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Fluvoxamine et Citalopram sont utilisés dans le traitement de la dépression ainsi que dans celui des TOC et de la prévention des attaques de panique.

1 – LA DEPRESSION (3) (56) (62) (75)

1 – 1 – Définition

Le dictionnaire Garnier Delamare définit la dépression comme une baisse du tonus neuropsychique associé à une sensation de tristesse et à une inhibition psychomotrice avec ralentissement. Sa forme extrême est la mélancolie (35).

C'est une maladie grave, non seulement par ses répercussions familiales, professionnelles et sociales, mais également par le risque vital qui est attaché. En effet, la dépression se trouve à l'origine de la plupart des tentatives de suicide et des suicides. Elle représente donc un problème majeur de santé publique.

La dépression renvoie à des aspects cliniques bien précis, caractérisés par les symptômes décrits par la suite.

Il existe plusieurs classifications de la dépression car les formes psychopathologiques sont nombreuses (classification nosologique de Lielholz, classification du DSM-IV, classification de l'OMS (CIM10).

1 – 2 – Aspect sémantique

Le terme «dépression » est constituée de deux mots latins : *de pressere*, qui pourrait se traduire par enlever la pression. Il définit une gamme d'affections caractérisées par la perte de dynamisme et une réduction de l'appétence pour la vie. Dès l'antiquité, Hippocrate décrivait la dépression qu'il appelait alors « mélancolie » : « que la crainte ou la tristesse

persistent longtemps, c'est un état mélancolique ». Il avait établi la « théorie des humeurs » (les 4 humeurs naturelles étant le sang, la bile, la bile noire (mélancolie) et le flegme). La maladie était due selon lui aux déséquilibres entre les humeurs, la bile noire atteignant l'intelligence.

Au cours des années, son spectre sémantique s'est élargi allant des états de simple morosité aux formes psychotiques les plus graves. De ce fait, ses qualités discriminantes se sont amoindries au point de renvoyer à l'ensemble de la pathologie mentale. Ainsi, dans le langage courant, « faire une dépression » correspond au fait d'avoir présenté des troubles psychiques.

1 – 3 – Epidémiologie

La dépression compte parmi les plus fréquentes des affections psychiatriques.

L'O.M.S recense plus de cent millions de cas de maladie dépressive dans le monde chaque année

La dépression touche 15% des adultes mais la moitié s'ignorent ou ne veulent pas reconnaître la maladie. 70% des déprimés ont moins de 45 ans. Elle touche aussi 2% des enfants.

Les femmes sont plus sujettes aux dépressions, essentiellement dans la tranche d'âge 18-45 ans.

Il ne faut pas négliger sa prévalence chez le sujet âgé où le diagnostic, particulièrement difficile, est souvent occulté.

Le risque suicidaire est important puisque 1/3 des suicidés sont dépressifs.

Un certain nombre de facteurs de risque ont été mis en évidence, en particulier le veuvage, le divorce ou les séparations. Le chômage et une situation sociale précaire sont également fréquemment retrouvés, ainsi que le fait de vivre en zone rurale.

1 – 4 – Le syndrome dépressif

Le syndrome dépressif associe, à des degrés variables, des symptômes émanant de perturbations émotionnelles, psychomotrices, cognitives et végétatives caractéristiques. (tableau 1)

Quelle que soit son étiologie, la dépression peut être caractérisée par trois critères sémiologiques :

- une humeur dépressive : vision pessimiste du monde et de soi même.
- un ralentissement psychomoteur : perte de dynamisme.
- des symptômes associés : troubles de l'alimentation, de la sexualité, du sommeil.

Les différents symptômes ne se manifestent pas avec la même importance d'un individu à l'autre. Ceux-ci varient selon l'intensité, le type, l'étiologie de la dépression et le moment de son évolution. Ces symptômes sont stables et persistent plusieurs jours sans interruption : il y a durabilité. De plus, ils entraînent un changement de l'état habituel du sujet : il y a rupture.

Il existe différentes formes cliniques de dépression :

- formes anxieuses
- formes mélancoliques
- formes délirantes

SYNDROME DEPRESSIF**Humeur dépressive**

- **Vision pessimiste du soi et du monde**
 - ✓ Anhédonie
 - ✓ Auto dévalorisation
 - ✓ Tristesse pathologique
 - ✓ Douleur morale
 - ✓ Idées mélancoliques +/-
- **Emoussement affectif**
 - ✓ Perte de plaisir et d'intérêt
 - ✓ Anesthésie affective
 - ✓ Conscience douloureuse du trouble
- **Instabilité des affects**
 - ✓ Irritation, impulsivité
 - ✓ Intolérance, hostilité vis à vis de l'entourage
 - ✓ Crise de larmes
- **Idéation suicidaire**

Ralentissement

- **Intellectuel**
 - ✓ Lenteur de l'idéation, monoïdéisme, anidéisme
 - ✓ Indécision, aboulie
 - ✓ Ralentissement du débit verbal, mutisme
 - ✓ Trouble de l'attention, de la concentration, de la mémoire
 - ✓ Impression d'écoulement lent du temps
- **Moteur**
 - ✓ Lenteur de marche, rareté des mouvements
 - ✓ Voix monocorde, faible
 - ✓ Asthénie vitale, incurie

Symptômes somatiques

- **Troubles du sommeil : 70%**
 - ✓ Insomnie d'endormissement, réveils nocturnes
 - ✓ Insomnie matinale
 - ✓ Somnolence diurne
 - ✓ Hypersomnie non réparatrice
- **Troubles de l'alimentation**
 - ✓ Anorexie : 80-90%
 - ✓ Hyperphagie
- **Troubles de la sexualité : 60%**
 - ✓ Diminution de la libido
 - ✓ Impuissance, frigidité
- **Troubles somatiques divers**
 - ✓ Céphalées, constipation
 - ✓ Algies (lombaires, musculaires, digestives)
 - ✓ Troubles neurovégétatifs

1 – 5 – Evolution

Après avoir longtemps cru à l'existence d'épisodes uniques et transitoires, les études épidémiologiques ont montré que cette éventualité était en fait relativement rare et que l'évolution la plus fréquente se faisait sur le mode de répétition d'épisodes dépressifs et de passage à la chronicité.

- **Episode dépressif** : la symptomatologie s'installe progressivement puis évolue vers la guérison en quelques mois (plus de 6). Sous traitement, la guérison est accélérée (amélioration en 1 à 2 mois).
- **Dépression récurrente** : nouvel épisode dépressif (concerne 50 à 85% des sujets). Au fil de la répétition des épisodes, la durée qui les sépare tend à se réduire.
Facteurs de risque de récurrence: sexe féminin, âge supérieur à 40 ans, veuvage, divorce, sévérité du premier épisode.
- **Dépression chronique** : évolution au long cours malgré les traitements.
Leur fréquence atteindrait jusqu'à 20% des dépressions majeures traitées.

1 – 6 – Traitement de la dépression (52)

Les antidépresseurs constituent le traitement essentiel des épisodes dépressifs. On les associe parfois à d'autres médicaments : neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, thymorégulateurs... ou à la psychothérapie.

Dans le traitement de l'urgence ou des dépressions sévères ou résistantes, on a recours à l'électroconvulsivothérapie. Elle consiste en une crise convulsive induite artificiellement par un courant de faible intensité appliqué au moyen d'électrodes sur le crâne, sous anesthésie générale. Cette méthode est efficace rapidement.

Les familles d'antidépresseurs :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase
- Les tricycliques
- Les ISRS
- Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la Noradrénaline et Sérotonine (IRSNa)
- Les antidépresseurs spécifiques de la Noradrénaline et Sérotonine (NaSSA)

Classification chimique		Nom de spécialité / DCI
Imipraminiques	1. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Imipramine (Tofranil®) Clomipramine (Anafranil®) Amoxapine (Défanyl®) Amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®) Opipramol (Insidon®) Quinupramine (Kinupril®) Dosulépine (Prothiaden®) Doxépine (Quitaxon®, Sinéquan®)
	2. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	Maprotiline (Ludiomil®) Désipramine (Pertofran®)
Non imipraminiques Non-IMAO	1. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Citalopram (Séropram®) Fluoxétine (Prozac®) Fluvoxamine (Floxyfral®) Paroxétine (Déroxat®) Sertraline (Zoloft®)
	2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Milnacipran (Ixel®) Venlafaxine (Effexor®)
	3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline	Viloxazine (Vivalan®)
I.M.A.O	1. Non sélectifs	Iproniazide (Marsilid®)
	2. Sélectifs A	Toloxatone (Humoryl®) Moclobémide (Moclamine®)

- Tableau 2 : Les antidépresseurs.

1 – 7 – Conduite du traitement antidépresseur

Il repose sur une monothérapie. Il est conduit en ambulatoire dans l'immense majorité des cas (si le contexte environnemental est favorable, si le risque suicidaire est bien maîtrisé et si le patient a confiance en son thérapeute).

L'hospitalisation s'impose dans trois situations :

- Composante suicidaire très importante
- Echec du traitement ambulatoire
- Besoin d'isoler le patient de son milieu familial.

Le traitement antidépresseur s'articule autour de trois étapes :

- le traitement de la crise dépressive, visant à raccourcir la durée de l'épisode.

Si cette rémission partielle n'évolue pas en rémission complète, il faut revoir la thérapeutique (changer d'antidépresseur).

- Le traitement de consolidation va prévenir les rechutes ultérieures.
- Le traitement de maintenance doit prévenir les récurrences.

Les rechutes interviennent quand le patient est en rémission partielle alors que la récurrence a lieu lorsque le patient est guéri.

1 – 8 – Les sujets dépressifs sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs ?

La définition du syndrome dépressif ne fait pas apparaître de comportement addictif chez les patients dépressifs (3).

Une étude a montré l'existence d'une comorbidité certaine entre la dépendance à une substance et les désordres psychiatriques. Ces personnes développeraient-elles un comportement addictif à cause de leur dépression, ou bien auraient-elles déjà une « prédisposition » à ce comportement addictif ? (50)

2 – LES ATTAQUES DE PANIQUE (3) (4) (40) (99)

2 – 1 – Définition

Une attaque de panique est un trouble classé parmi les troubles anxieux (3). C'est une période bien délimitée d'anxiété ou de malaise très intense accompagnée par au moins 4 à 13 symptômes somatiques ou cognitifs. L'attaque a un début soudain et atteint rapidement son acmé (habituellement en 10 minutes ou moins) et est souvent accompagnée d'un sentiment de danger ou de catastrophe imminente et d'un besoin urgent de s'échapper.

Les symptômes somatiques ou cognitifs sont :

- les palpitations
- la transpiration
- les tremblements ou secousses musculaires
- les sensations de manque d'air ou des impressions d'étouffement
- des impressions d'étranglement
- des douleurs ou une gêne thoracique
- des nausées ou une gêne abdominale
- des sensations de vertige ou de tête vide
- une déréalisation ou une dépersonnalisation
- une peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou
- la peur de mourir
- des paresthésies
- des frissons ou des bouffées de chaleur.

Les sujets consultant pour des attaques de panique inattendues décrivent habituellement la peur comme intense et disent qu'ils ont pensé être sur le point de mourir, de perdre le contrôle d'eux-mêmes, d'avoir une crise cardiaque, un AVC ou de devenir fou. Ils rapportent aussi habituellement un désir urgent de fuir l'endroit quel qu'il soit où l'attaque est survenue.

Avec la récurrence des attaques de panique, l'intensité de la peur peut décroître quelque peu. Les attaques de panique peuvent survenir dans plusieurs troubles anxieux.

Il existe trois types caractéristiques d'attaques de panique avec des relations différentes entre le début de l'attaque et la présence ou l'absence de situations déclenchantes situationnelles :

- Les attaques de panique inattendues dans lesquelles le début de l'attaque n'est pas associé à une situation déclenchante (c'est à dire survenant à l'improviste).
- Les attaques de panique situationnellement liées (induites) dans lesquelles l'attaque de panique survient de façon presque invariable immédiatement lors de l'exposition à une situation déclenchante ou dans l'anticipation de celle ci (ex : voir un serpent).
- Les attaques de panique favorisées par une situation qui surviennent le plus souvent lors de l'exposition à une situation déclenchante ou inductrice mais ne sont pas de manière invariable associées avec le stimulus et ne surviennent pas nécessairement immédiatement après l'exposition.

La survenue de telles crises entraîne non seulement une gêne sociale, mais également l'apparition d'une anxiété du sujet vis à vis de la survenue de nouvelles crises (agoraphobie) ; Le patient a peur d'avoir peur.

On note également une comorbidité entre les attaques de panique et le syndrome dépressif. Il survient dans près de la moitié des cas.

2 – 2 – Epidémiologie

Assez fréquent, il concerne deux fois plus souvent les femmes que les hommes. Seulement 10% des patients souffrant de ce trouble consultent. La prévalence des attaques de panique varie entre 2 et 3% (> 2 chez la femme).

2 – 3 – Evolution

L'évolution du trouble panique est le plus souvent chronique ; plus de deux tiers des patients demeurant symptomatiques après 2 ans d'évolution.

Malgré un certain degré d'amélioration symptomatique 60 % des malades sont encore suivis après 6 ans d'évolution. Le handicap psychosocial est marqué avec une surconsommation de soins, des explorations médicales et des traitements inadaptés.

2 – 4 – Traitement

Le traitement du trouble panique associe nécessairement une prise en charge psychothérapique à la prescription médicamenteuse.

La chimiothérapie prophylactique fait appel aux antidépresseurs. Les tricycliques (clomipramine) et ISRS constituent une alternative de plus en plus appréciée du fait de leur bonne tolérance.

Certaines benzodiazépines sont aussi utilisées hors AMM ; aucune ne possède l'indication : trouble panique.

Il est fréquent d'associer un antidépresseur à une benzodiazépine en début de traitement lorsque l'anxiété est encore importante et invalidante pour le patient. Cela permet aussi de pallier l'efficacité retardée des antidépresseurs (qui n'agissent qu'après quelques semaines).

Le traitement doit être administré pendant au moins 6 mois d'affilée puis arrêté progressivement.

Les ISRS ayant fait l'objet d'une extension d'AMM dans l'anxiété généralisée et les attaques de panique sont le citalopram (Séropram®), la paroxétine (Déroxat®) ainsi que la venlafaxine (Effexor®).

2 – 5 – Ces sujets sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs ?

Il a été montré un lien entre le développement d'un trouble panique et un comportement addictif.

En effet, des personnes fragilisées psychologiquement par leur maladie et ayant peur de développer des crises peuvent être tentées d'augmenter les doses de médicament et ainsi développer des comportements typiques du trouble addictif (vouloir se procurer le médicament à tout prix...) (87).

3 – LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (3) (4) (86) (103) (104)

3 – 1 – Définition

Ce trouble fait partie des troubles anxieux. Les caractéristiques essentielles en sont les obsessions et les compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps (elles prennent plus d'une heure par jour) ou un sentiment marqué de souffrance ou une déficience significative.

Voici la définition de ce trouble complexe selon le DSM IV.

A) Obsessions et compulsions

Les obsessions sont définies par les items suivants :

- pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante.
- pensées, impulsions ou représentations qui ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle.
- efforts pour ignorer ou réprimer ses pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles ci par d'autres pensées ou actions.

- Le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale.

Les obsessions les plus communes sont des pensées répétées de contamination, des doutes répétés (ai-je bien fermé le coffre de la voiture), un besoin de mettre les choses dans un ordre particulier, des impulsions agressives ou horribles (crier une obscénité à l'église) et des représentations sexuelles.

Le sujet ayant des obsessions tente d'ignorer ou de supprimer ses pensées ou impulsions, ou de les neutraliser avec une autre pensée ou action (compulsion).

Par exemple, un sujet tourmenté par le doute d'avoir éteint la lumière tente de neutraliser ce doute en vérifiant de manière répétée qu'il a bien éteint.

Les compulsions sont définies par les items suivants :

- comportements répétitifs (p ex lavage des mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (p ex prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.
- comportements ou actes mentaux destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

Le lavage des mains, les vérifications, les commandes d'articles et les opérations arithmétiques font partie des compulsions les plus courantes.

B) A un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions ou les compulsions étaient excessives ou irraisonnées.

NB : ceci ne s'applique pas aux enfants.

C) Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel (ou scolaire), ses activités ou relations sociales habituelles.

D) La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance ni d'une affection médicale générale.

Ce trouble apparaît parfois dans l'enfance mais plus souvent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il débute soit de façon très graduelle, soit de façon rapide suite à un traumatisme stressant aigu.

Le trouble obsessionnel compulsif est lié au syndrome de Gilles De la Tourette avec une incidence de 50% .

Lorsque les peurs associées aux TOC (ex peur de se contaminer, de frapper son enfant avec un couteau) conduisent à l'évitement (ex ne pas se servir d'un couteau en présence d'un enfant) ou à des rituels , i.e des compulsions (ex : se laver les mains), ces comportements réduisent l'anxiété. Le soulagement ainsi apporté contribue à renforcer et maintenir la maladie.

3 – 2 – Epidémiologie

Le trouble obsessionnel-compulsif est loin d'être rare, bien que l'on en parle peu, car les sentiments de honte et de culpabilité de la plupart de ceux qui en souffrent ont longtemps contribué au maintien du secret autour de cette maladie. Sa prévalence est estimée à 2% de la population. 60 à 70 % des personnes souffrant de TOC seraient atteintes avant 30 ans, et 50 % avant 18 ans.

3 – 3 – Origine des TOC

Rien n'a été démontré à ce jour. Les chercheurs pensent à un dysfonctionnement de certains neuromédiateurs : la sérotonine, la dopamine, la vasopressine (actuellement à l'étude).

On soupçonne l'existence de facteurs familiaux et génétiques. Néanmoins, il existe des enfants atteints de TOC avec des parents indemnes.

3 – 4 – Evolution

La majorité des sujets ont une évolution chronique avec des hauts et des bas, et des exacerbations symptomatiques qui peuvent être associées au stress.

Environ 15% présentent une altération progressive du fonctionnement professionnel et social. Environ 5% ont une évolution épisodique avec peu ou pas de symptômes entre les épisodes.

3 – 5 – Traitement

Lorsque les personnes atteintes de TOC vont consulter un professionnel, c'est généralement tard, souvent pour d'autres motifs associés à un TOC sévère, comme la dépression, ou pour des problèmes de peau liés à un lavage excessif des mains.

Il existe différents traitements :

- La médication

Certains médicaments de la famille des antidépresseurs et des anxiolytiques sont utilisés. Trois ISRS ont une AMM dans le traitement des TOC : il s'agit de la fluoxétine, la sertraline et la fluvoxamine.

De nombreuses études cliniques ont montré l'efficacité du traitement pharmacologique des TOC. Une étude américaine a montré une bonne tolérance de la sertraline et une efficacité largement supérieure au placebo (14) (55) (2).

Un avantage du traitement médicamenteux par ISRS réside dans sa bonne tolérance et ses effets indésirables minimes, qui autorisent un traitement au long cours.

- La thérapie cognitive et comportementale ou TCC

Celle-ci prévoit une vingtaine de séances de "désensibilisation" au cours desquelles le patient est confronté aux pensées obsédantes et aux situations qu'il craint le plus. Le travail consiste à relativiser les scénarios de danger et à démontrer qu'ils ne sont pas fondés. L'immersion doit durer un certain temps pour permettre au patient de laisser monter son angoisse et surtout de la sentir retomber sans recourir à ses rituels. Il fait ainsi l'expérience que la catastrophe tant redoutée ne s'est pas produite et qu'il a pu surmonter son anxiété.

- Rencontres entre patients

Il faut y ajouter une autre forme de thérapie relativement peu courante en France qui consiste en des rencontres entre personnes concernées. Ces rencontres leur permettent de s'entraider, de sortir de leur isolement lié à la honte, d'en parler et de se sentir compris. La dimension psychologique de ces troubles est importante bien qu'il existe sans doute une base biologique chez un grand nombre de personnes, comme le démontrent les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale qui permettent de visualiser les zones du cerveau impliquées, avant tous les lobes frontaux et les ganglions de la base. On est cependant encore très loin d'en comprendre toute la complexité.

3 – 6 – Ces sujets sont-ils plus à risque de développer des troubles addictifs ?

Dans la définition du TOC, rien ne précise l'hypothèse d'un éventuel comportement addictif chez ces patients.

Néanmoins, un syndrome dépressif est souvent associé aux TOC, et une comorbidité entre la dépression et les conduites addictives existe ; On peut donc penser que les patients atteints de TOC peuvent développer ces comportements.

II – PHARMACOLOGIE DES ISRS

1 – PRESENTATION

Les ISRS sont considérés comme la nouvelle génération d'antidépresseurs depuis les premiers agents de la fin des années 1950. Leur nouveauté est principalement une meilleure tolérance ainsi que des effets anticholinergiques et cardiaques moindres.

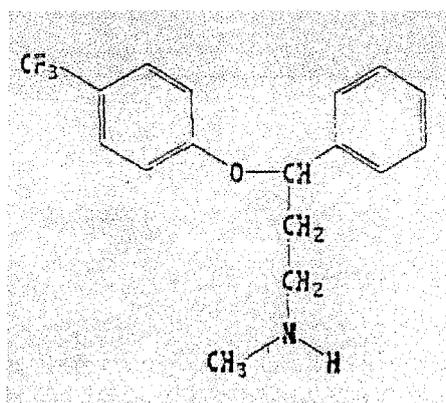
Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles en France:

- Fluvoxamine, FLOXYFRAL®
- Fluoxétine, PROZAC®
- Paroxétine, DEROXAT®
- Sertraline, ZOLOFT®
- Citalopram, SEROPRAM®

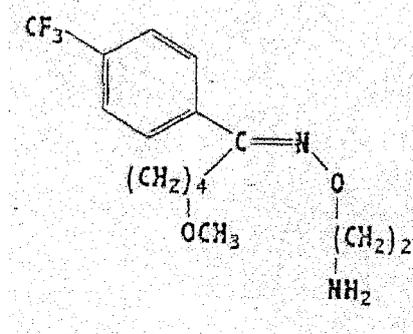
La fluoxétine (PROZAC®) reste le chef de file de cette classe et génère un des plus gros chiffre d'affaire dans le monde.

2 – STRUCTURES CHIMIQUES (52)

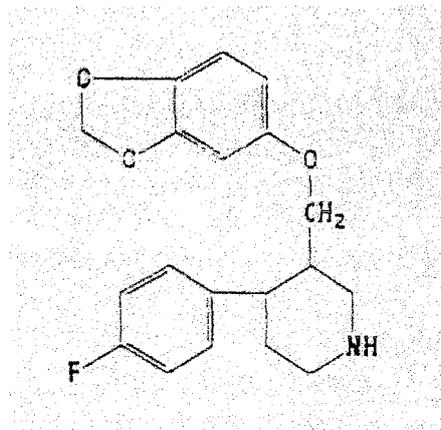
Les ISRS comprennent 5 molécules :



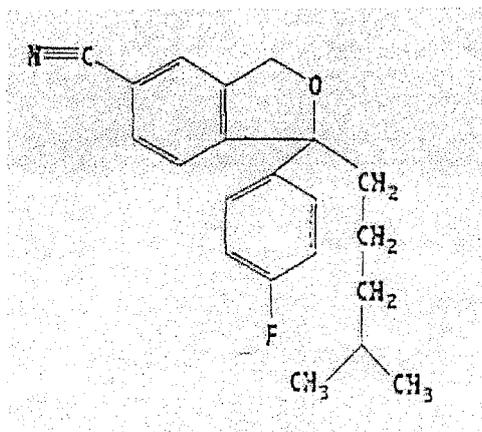
Fluoxétine (Prozac®) commercialisée en 1988.



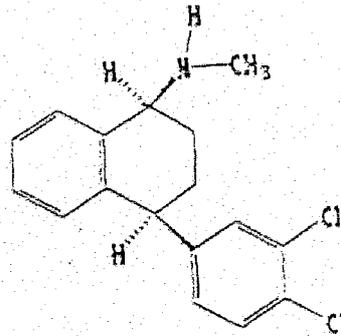
Fluvoxamine (Floxyfral®) commercialisée en 1989.



Paroxétine (Deroxat®) commercialisée en 1992.



Citalopram (Séropram®) commercialisée en 1994.



Sertraline (Zoloft®) commercialisée en 1997.

3 – MECANISME D'ACTION

3 – 1 – Physiopathologie

La découverte du déficit sérotoninergique dans la dépression et par conséquent de la mise en place des ISRS dans le traitement de la dépression est basée sur plusieurs observations:

- La réduction des taux de sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptamine) au niveau de certaines structures cérébrales chez les suicidés
- La diminution de son métabolite, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le LCR chez 20 à 30% des déprimés
- La baisse du précurseur, le L-tryptophane, au niveau périphérique

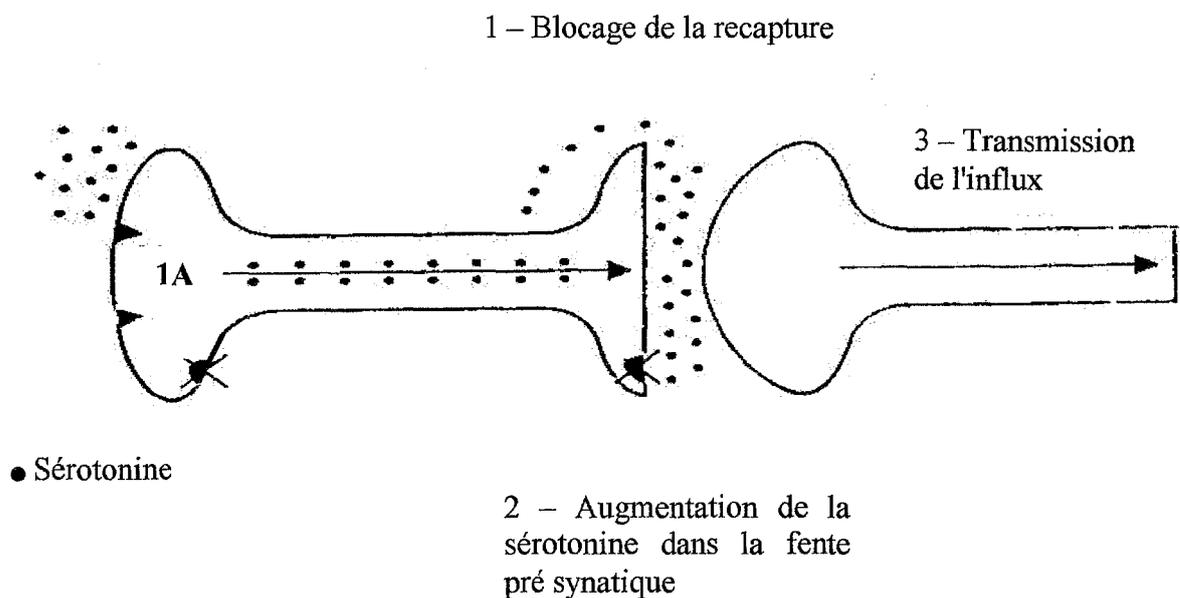
Face à cette hypoactivité sérotoninergique, il faut considérer toutes les étapes de la transmission sérotoninergique : synthèse, libération, action post-synaptique, inactivation. Une des meilleures cibles pour augmenter la neurotransmission sérotoninergique semble être l'inhibition de la recapture. Toutefois, le mécanisme d'action des ISRS paraît plus complexe qu'envisagé initialement.

3 – 2 – L'action des ISRS sur la transmission sérotoninergique

L'action principale des ISRS est **l'inhibition spécifique de la recapture pré synaptique de la sérotonine**. Le citalopram serait la molécule la plus sélective, la fluvoxamine la moins sélective. Toutefois la présence de métabolites actifs pour certains d'entre eux rend difficile l'évaluation de leur action pharmacologique.

Le mécanisme des ISRS se déroule en deux temps pour obtenir l'effet antidépresseur : (66)
(85)

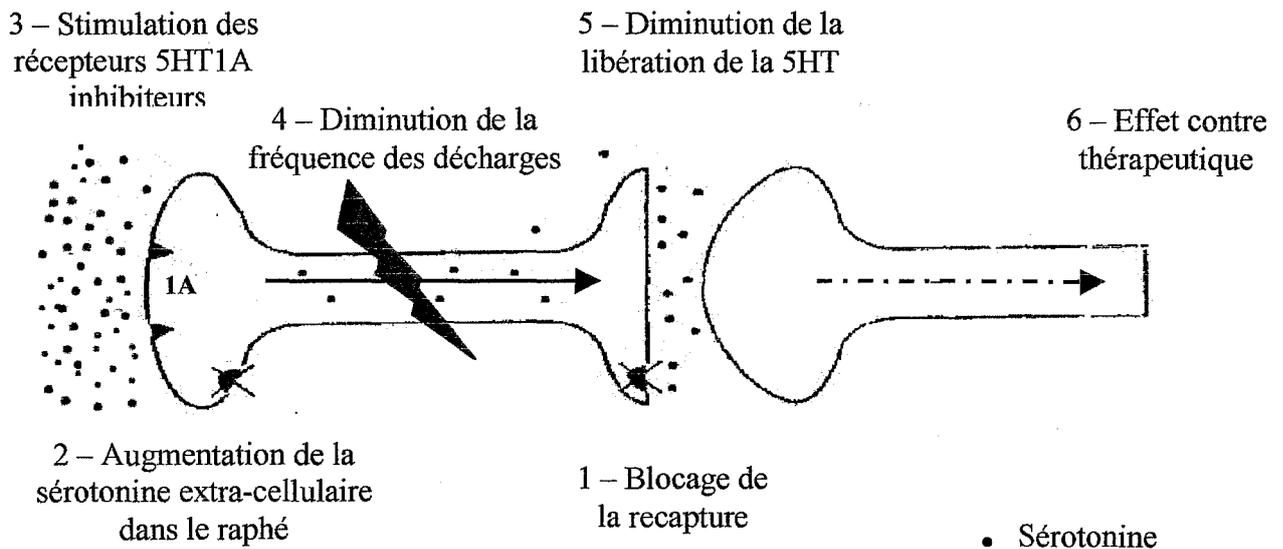
1- Tout d'abord, il y a blocage de la recapture pré synaptique de la sérotonine.
Par conséquent la concentration de sérotonine dans l'espace pré synaptique augmente. Les ISRS permettent de ce fait d'augmenter la neurotransmission. (figure 1)



- Figure 1 : Mécanisme d'action des ISRS au niveau synaptique.

2- Il y a stimulation des récepteurs post synaptique :

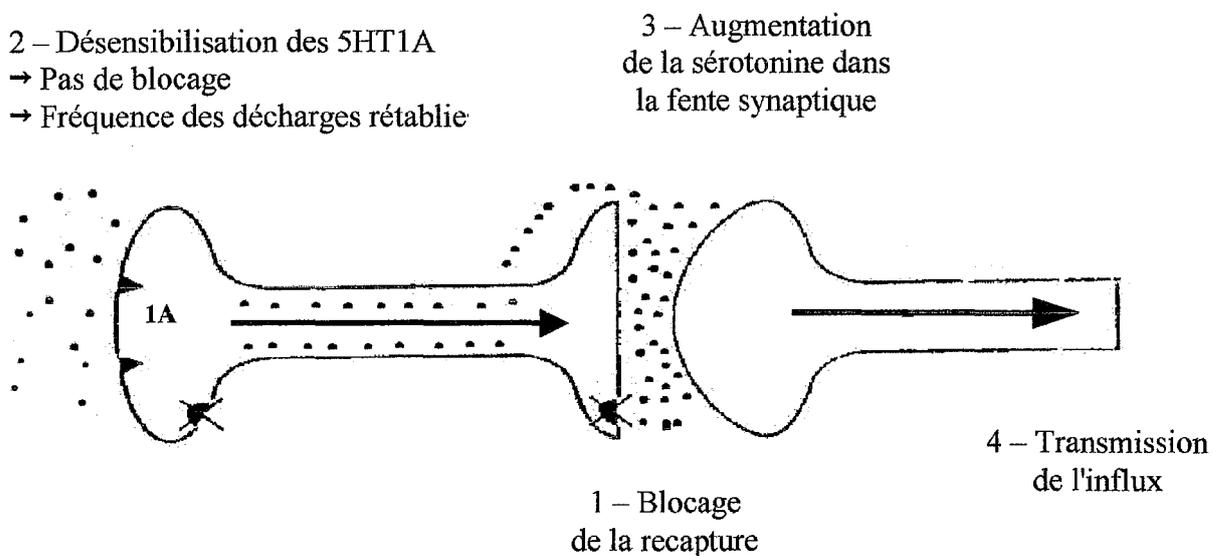
- **En administration aiguë**, l'excès de sérotonine active à la fois les autorecepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} (inhibiteurs de l'activité neuronale), et les autorecepteurs de type 5-HT_{1B} (ou 5-HT_{1D}) situés au niveau de terminaisons nerveuses (inhibiteurs de la libération de sérotonine) : par ce mécanisme, on comprend que l'administration aiguë des ISRS réduise l'activité sérotoninergique neuronale. (figure 2)



TRANSMISSION INHIBÉE

- Figure 2 : Effet de l'administration aiguë d'un ISRS.

- En **administration chronique** (au moins quatorze jours) de ce même ISRS, les taux extracellulaires élevés de sérotonine sont maintenus et de ce fait il y a désensibilisation des autorecepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} (ou 5-HT_{1D}) déterminant une désinhibition de l'activité neuronale et une réduction de l'inhibition de la libération de sérotonine : l'administration chronique d'un ISRS majore donc la libération neuronale de sérotonine. (figure 3)



TRANSMISSION FACILITEE

- Figure 3 : Effet de l'administration chronique d'un ISRS.

Les ISRS ont donc un effet sur la réponse cellulaire à la sérotonine mais requièrent un délai de plusieurs jours voire plusieurs semaines pour que leurs effets thérapeutiques se fassent sentir, ce délai s'expliquant par la diminution initiale de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques.

3 – 3 – Action des ISRS sur les autres neurotransmetteurs (69)

Plusieurs découvertes ressortent de l'étude des affinités pharmacologiques des ISRS:

1. Cliniquement, les ISRS ont une activité négligeable sur les récepteurs muscariniques, cholinergiques et histaminiques.
2. Bien qu'il existe des différences relatives pour la faible affinité aux récepteurs adrénergiques, il n'apparaît pas de signification clinique.
3. L'activité dopaminergique et noradrénergique n'a pas été clairement démontrée ou reste en tout cas très faible.
4. Le résultat sur l'activité gabaergique n'est pas net.

Médicaments	Blocage de la recapture			Affinité pour les récepteurs			
	sérotonine	noradrénaline	dopamine	histamine H1	muscarine	Sérotonine 5HT2	α adrénergique
Paroxétine (DEROXAT®)	++	+/-	+/-	-	+	-	+/-
Sertraline (ZOLOFT®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+
Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+/-
Fluoxétine (PROZAC®)	++	+/-	+/-	-	+/-	+	-
Seropram (CITALOPRAM®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+/-

(-) absence d'effet – (+/-) faible effet – (+) effet modéré – (++) effet puissant

- Tableau 3: Caractéristiques pharmacologiques des ISRS (69).

4 – PHARMACOCINETIQUE (52) (69)

Il existe peu de différences objectives en terme d'efficacité, entre les cinq principes actifs actuellement commercialisés. Les différences principales concernent principalement leurs propriétés pharmacocinétiques, et plus particulièrement leur demi-vie qui peut varier de quelques heures à quelques jours.

4 – 1 – Absorption

Globalement, tous les ISRS sont bien absorbés après administration orale et la prise alimentaire concomitante n'affecte pas cette absorption (tableau 4). Le seul ISRS qui a son absorption augmentée en cas de prise pendant le repas est la sertraline (ZOLOFT®) : on conseille en général d'administrer ce médicament en mangeant.

La biodisponibilité des ISRS varie de 50 à 100% (tableau 4).

Le pic plasmatique survient dans les quatre à huit heures suivant la prise médicamenteuse.

4 – 2 – Distribution

Tous les ISRS ont un volume de distribution relativement élevé (supérieur à 10 L/Kg).

Ils sont lipophiles et fortement fixés aux protéines plasmatiques surtout pour la sertraline, la fluoxétine et la paroxétine (tableau 4).

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
Absorption (Tmax *)	94% (2-8)	80% (4-8)	64% (3-8)	100% (2-4)	44% (6-10)
Biodisponibilité absolue	60%	72%	50%	Environ 100%	88%
Fixation aux protéines plasmatiques	77%	95%	95%	50%	99%
Volume de distribution en litre/Kg	5-20	20-42	17	14	20

* Tmax : Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique atteigne son maximum, en heure.

- Tableau 4 : Absorption et distribution des ISRS dans l'organisme (69) (52).

4 – 3 – Métabolisme (20)

Tous les ISRS ont un métabolisme hépatique élevé avec l'obtention de composés actifs ou inactifs :

- la **fluoxétine** métabolisée et éliminée sous forme de **norfluoxétine**, métabolite actif.
- la **sertraline** qui a comme métabolite actif le **déméthylsertraline**.
- le **citalopram** qui est métabolisé en partie sous forme de **déméthylcitalopram** (métabolite moins actif).
- La **fluvoxamine** et la **paroxétine** n'ont aucun métabolite actif.

La présence ou non de métabolites actifs est importante car cela permet de prévoir la cinétique d'accumulation et d'élimination des substances dotées d'une activité pharmacologique dans le plasma. Ceci est d'ailleurs très important pour le phénomène de sevrage des ISRS que nous traiterons par la suite.

Le métabolisme des ISRS est réalisé essentiellement par les systèmes des iso-enzymes du cytochrome P450. Par exemple, l'isoenzyme 2D6 (CYP 2D6) est impliquée dans le métabolisme du citalopram, de la fluoxétine, et de la paroxétine.

Il a été mis en évidence que les ISRS peuvent inhiber cette isoenzyme 2D6 et par conséquent entraîner de nombreuses perturbations au niveau des métabolisations d'autres molécules associées aux ISRS (89).

Une classification du potentiel inhibiteur de cette isoenzyme par les ISRS a d'ailleurs été proposée :

Paroxétine > Sertraline >= Fluoxétine > Citalopram > Fluvoxamine

Notons aussi que parmi les métabolites actifs des ISRS, seule la norfluoxétine, métabolite actif de la fluoxétine, aurait un puissant effet inhibiteur sur l'isoenzyme 2D6 (23). Les ISRS peuvent donc auto-inhiber leur métabolisme et celui d'autres molécules.

De plus, il existe un polymorphisme génétique pour l'isoenzyme 2D6 métabolisant les médicaments. Dans la population générale, il existe donc des métaboliseurs lents des ISRS en opposition aux métaboliseurs normaux ou rapides. Ceci est très important dans la mesure où chaque individu aura une accumulation et une élimination différente en fonction de la vitesse de métabolisation. Cette notion sera importante dans l'explication du phénomène de sevrage.

4 – 4 – Elimination (38)

Les demi-vies sont variables d'un ISRS à l'autre (tableau 5). Globalement la fluoxétine (PROZAC®) a la demi-vie la plus longue; elle est d'environ 3 jours et son métabolite fortement actif (la norfluoxétine), a une demi-vie d'environ 1 semaine. Au contraire, les autres ISRS ont généralement une demi-vie de 1 jour voire moins.

La demi-vie est un paramètre capital : pour les médicaments à demi-vie brève, il faut préconiser plusieurs prises quotidiennes pour maintenir l'effet thérapeutique. En revanche, si le médicament a une demi-vie très longue, il faudra plus de temps pour atteindre l'état d'équilibre et le wash-out, après l'arrêt du traitement, peut prendre plusieurs semaines (tableau 6).

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
t_{1/2} de la molécule mère	19 –22 h	1-9 jours	10-26 h	33-36 h	26h
t_{1/2} des métabolites actifs		7-15 jours		Inférieur à la molécule mère	66-78 h
Voie d'élimination	Rénale (80%)	Rénale	Urinaire (64%) et Fécale (36%)	Hépatique (85%) et Rénale (15%)	Urinaire (50%) et Fécale (50%)

- Tableau 5 : Voies et demi-vies d'élimination des ISRS (38) (69).

5 – EFFETS INDESIRABLES / SURDOSAGE (52) (92)

La découverte des ISRS a permis d'observer de nombreux effets indésirables nouveaux, résultant du blocage de la recapture de la sérotonine : nausées, diarrhées, réduction de l'appétit, akathisie, anorgasmie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec hyponatrémie.

De plus, l'augmentation de l'activité sérotoninergique est à l'origine d'une symptomatologie d'identification récente : **le syndrome sérotoninergique**. Celui-ci se manifeste par un ensemble de **symptômes psychiques** (confusion, agitation, manie), **neurologiques** (myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité, éventuellement coma), **végétatifs** (hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, diarrhées) (49).

La bonne observance ainsi qu'une bonne gestion des interactions médicamenteuses sont deux facteurs importants pour prévenir l'apparition du syndrome sérotoninergique.

6 – CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (92)

6 – 1 – Contre-indications

Comme pour chaque médicament, les ISRS sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif (allergie vraie, réaction anaphylactoïde ou encore polymorphisme génétique sur l'isoenzyme 2D6).

Les ISRS ne doivent pas être utilisés chez l'enfant de moins de 15 ans. En l'absence de données, ils sont également contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement.

Le citalopram est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

6 – 2 – Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance hépatique et/ou d'insuffisance rénale, les posologies doivent être adaptées.

ISRS	Substance impliquée dans une interaction	Résultat probable	Mécanisme intervenant	Gestion de l'interaction
TOUS	Anticoagulants - Acenocoumarol - Warfarine	Augmentation de l'effet anticoagulant et risque hémorragique	Pharmacocinétique Mécanisme intervenant pas encore très connu	Contrôle plus fréquent du TP et INR. Adaptation posologique
TOUS	Antidépresseurs - Imipraminiques - IMAO	Augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs : risque d'aggravation des effets indésirables et de surdosage Syndrome sérotoninergique	Pharmacocinétique inhibition de la métabolisation des ADT (Inhibition du CYP 2D6) Pharmacodynamique inhibition de la recapture de la sérotonine	Surveillance clinique Adaptation posologique Respecter le délai d'au moins 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début de l'ISRS (sauf pour la fluoxétine : 5 semaines)
TOUS	Triptans	Syndrome sérotoninergique	Pharmacodynamique les triptans sont des agonistes sérotoninergiques	Surveillance clinique
TOUS	Lithium	Syndrome sérotoninergique	Pharmacodynamique augmentation des effets sérotoninergiques par les sels de lithium	Surveillance de la lithiémie
TOUS	Méthadone	Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage	Pharmacocinétique Diminution de son métabolisme	Surveillance clinique

ISRS	Substance impliquée dans une interaction	Résultat probable	Mécanisme intervenant	Gestion de l'interaction
FLUOXETINE (PROZAC®)	Anticonvulsivants - Carbamazépine - Phénytoïne	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de phénytoïne	Pharmacocinétique inhibition des métabolismes	Surveillance des concentrations plasmatiques
FLUVOXAMINE (FLOXYFRAL®)	Anticonvulsivants - Carbamazépine - Phénytoïne Neuroleptiques - Clozapine - Halopéridol Béta-bloquant - Propanolol Broncho-dilatateur - Théophylline	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de phénytoïne Augmentation des concentrations plasmatiques des neuroleptiques Augmentation des concentrations plasmatiques du propanolol Augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline	Pharmacocinétique : inhibition des métabolismes inhibition du métabolisme hépatique par inhibition de l'isoenzyme 2D6 inhibition du métabolisme hépatique par inhibition de l'isoenzyme 1A2	Surveillance des concentrations plasmatiques

Tableau 6 : Principales interactions médicamenteuses avec les ISRS.

DEUXIEME PARTIE

NOTIONS GENERALES

RELATIVES A LA

PHARMACODEPENDANCE

I – NOTIONS GENERALES DE PHARMACODEPENDANCE

1 – DEFINITION DE LA PHARMACODEPENDANCE

1 – 1 – Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé

Le terme "pharmacodépendance" a remplacé celui de "toxicomanie". Il s'agit selon l'Organisation Mondiale de la Santé d'un : "état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits (Isbell H., Chrusciel T.L., 1970).

Cette définition conduit à préciser le sens de trois termes qui servent à caractériser les substances donnant lieu à une pharmacodépendance:

- 1) **Dépendance psychique** : c'est une condition dans laquelle la drogue produit un sentiment de satisfaction et une impulsion psychique qui exige une administration périodique ou continue de la drogue afin de retrouver les sensations agréables, extraordinaires ou encore d'éviter le malaise ou le déplaisir (soulager certaines manifestations : anhédonie, angoisses dissociatives, processus productifs). On la désignait autrefois par le mot "assuétude".
- 2) **Dépendance physique** : Etat adaptatif caractérisé, lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou qu'un antagoniste spécifique contrecarre son action, par l'apparition de troubles physiques, symptômes de sevrage ou d'abstinence qui se manifestent par des signes de nature physique ou psychique (syndrome déficitaire) caractéristiques de chaque drogue. Plusieurs mois après le sevrage, la dépendance physique peut se manifester par de puissantes compulsions quand le sujet est remis dans certaines situations (mécanisme de conditionnement).

- 3) **Tolérance** : Il s'agit d'une diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe de substance au fur et à mesure que l'on répète son administration. Ce phénomène conduit à accroître les doses pour obtenir l'effet recherché. Il existe des substances présentant cette caractéristique et ne donnant lieu ni à une dépendance psychique, ni à une dépendance physique : il convient donc, en l'état actuel de nos connaissances, de dissocier tolérance et dépendance.

Les phénomènes de pharmacodépendance apparaissent le plus souvent après abus ou après mésusage.

L'abus est l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente d'un médicament non conforme au résumé des caractéristiques du produit ou à l'usage médical habituel. Il s'agit également d'un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative.

Le mésusage est l'utilisation d'un médicament non conforme aux RCP.

- 4) **Syndrome de sevrage** : C'est l'ensemble des troubles somatiques consécutifs à la suppression brusque de la drogue chez un toxicomane en état de dépendance physique. Ils peuvent être soulagés par la réadministration de la substance ou par l'administration d'une substance proche.

1 – 2 – Echelles générales d'évaluation de la pharmacodépendance :

1 – 2 – 1 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ème édition : DSM-IV (3)

Le DSM-IV, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association distingue la dépendance à une substance psychoactive de l'abus de substances psychoactives.

"La dépendance à une substance psychoactive a pour caractéristique essentielle un groupe de symptômes cognitifs, comportementaux et psychologiques qui indiquent que le

sujet a une diminution du contrôle de l'utilisation d'une substance psychoactive et continue à faire usage de cette substance malgré des conséquences dommageables". Cette dépendance s'accompagne ou non de symptômes physiologiques, de tolérance et de sevrage.

On remarque que la dépendance à une substance psychoactive ainsi définie, s'apparente à la pharmacodépendance telle que la décrit l'OMS.

Le DSM-IV reconnaît un groupe nosographique, aux contours plus flous : il s'agit de l'abus de substances psychoactives. En voici la définition : "catégorie résiduelle pour noter un mode d'utilisation inadapté d'une substance psychoactive qui n'a jamais atteint les critères de dépendance pour cette classe particulière de substances".

Le DSM-IV définit neuf critères diagnostiques de dépendance à une substance psychoactive :

- 1) Substance toxique souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé
- 2) Désir persistant de la substance toxique voire un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation
- 3) Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance toxique (par exemple la voler), la consommer (par exemple fumer sans discontinuité), ou récupérer de ses effets
- 4) Symptômes d'intoxication ou de sevrage fréquents quand le sujet est censé accomplir les obligations majeures de son rôle au travail, à l'école, à la maison (par exemple ne va pas au travail parce qu'il a la "gueule de bois", est intoxiqué quand il s'occupe de ses enfants...) ou est intoxiqué lorsque l'utilisation de la substance est physiquement risquée (par exemple conduit en état d'intoxication)

- 5) D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance toxique
- 6) Poursuite de la consommation de la substance toxique malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par l'utilisation de cette substance
- 7) Tolérance marquée : besoin de quantités nettement majorées de la substance toxique (c'est à dire au moins 50% d'augmentation) pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose
- 8) Symptômes caractéristiques du sevrage
- 9) La substance toxique est souvent prise dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage

Une substance psychoactive est alors considérée comme entraînant une pharmacodépendance si :

- Trois au moins de ces critères sont présents
- Les symptômes du trouble durent depuis un mois ou bien s'ils sont survenus de façon répétée sur une période prolongée de 12 mois

1 – 2 – 2 – Classification Internationale des Maladies de l'OMS

D'après la CIM, une substance psychoactive est considérée comme entraînant une pharmacodépendance si au moins 3 critères de la liste suivante sont présents :

- 1) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- 2) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance

- 3) Utilisation de la substance pour soulager les symptômes de sevrage, avec prise de conscience de l'efficacité de cette conduite
- 4) Syndrome de sevrage physique
- 5) Manifestations de tolérance
- 6) Appauvrissement de la variété des modes d'utilisation de l'alcool ou des drogues par le sujet
- 7) Abandon progressif des autres sources d'intérêt et de plaisir au profit de la consommation de la substance
- 8) Persistance de la consommation de la substance, malgré les preuves manifestes de leurs conséquences nocives

2 – ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE (54) (61) (71) (73) (90)

2 – 1 – Première rencontre avec une drogue : Sensation de plaisir

La prise de substances psychoactives déclenche une sensation de plaisir ou une dissipation des sensations de malaise ou d'anxiété. Le plaisir procuré provient d'une interaction avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal. Il y a alors augmentation de la libération de dopamine dans toutes ces structures.

La plupart des produits agissent au niveau de la synapse entre le neurone dopaminergique et sa cellule cible. Par exemple, l'alcool bloque la monoamine oxydase responsable de la dégradation de la dopamine, les amphétamines augmentent la libération

de dopamine et bloquent sa recapture, les opiacés inhibent les neurones GABAergiques inhibant les voies dopaminergiques.

Après ces premières rencontres correspondant à un comportement hédoniste, certains sujets souhaiteront plus ou moins compulsivement renouveler l'expérience en fonction de leur vulnérabilité et deviendront dépendants.

2 – 2 – Installation de la dépendance

La dopamine ainsi libérée se fixe au niveau post-synaptique au niveau des récepteurs D1 et D2-like, et entraîne des modifications structurales à long terme.

La dopamine ne se borne pas à être un neuromédiateur important du plaisir. Elle peut être libérée en présence d'une récompense ou d'un signal associé à une récompense après une phase d'apprentissage. Elle conduit à une activation motrice dans le but d'obtenir la substance. Lors d'injections répétées d'un produit à doses constantes, dans un environnement inchangé, l'activation motrice s'intensifie : c'est la sensibilisation comportementale ou tolérance inverse.

Elle peut persister plusieurs mois ou plusieurs années après l'arrêt de la consommation de la substance. On comprend pourquoi un toxicomane peut rechuter après plusieurs années d'abstinence, lorsqu'il perçoit des signaux associés à la prise de drogue.

Il existe un niveau de base de l'activité dopaminergique : lors de l'apparition du signal de récompense, il s'ensuit une libération de dopamine, le niveau ne revenant à l'état basal qu'à l'obtention de cette récompense. Si la récompense n'arrive pas malgré le signal annonciateur, l'activité neuronale descend au-dessous du seuil, d'où la sensation de malaise. Cela engendrerait une activité motrice ou psychique susceptible de ramener le taux de dopamine à un niveau acceptable.

2 – 3 – Tolérance

A propos du mécanisme de la désensibilisation des récepteurs couplés aux protéines G, deux phénomènes peuvent être distingués. Le premier entraîne une baisse de l'affinité pour le ligand. Puis succède une phosphorylation du récepteur par les protéines kinase A

ou C maintenant ainsi le récepteur dans son état de faible affinité pour l'agoniste. Cette désensibilisation dite «hétérologue» n'est pas spécifique du couple ligand/récepteur mais peut intéresser tous les récepteurs de la cellule. Au contraire, le second phénomène, la désensibilisation «homologue», dépend strictement de la présence de l'agoniste. Elle provoque le découplage durable des protéines G du récepteur en deux étapes. Tout d'abord la fixation du ligand sur le récepteur provoque sa phosphorylation par des kinases spécifiques des récepteurs couplés aux protéines G. Une fois que le récepteur est phosphorylé, son affinité augmente pour les protéines arrestines, qui viennent se placer empêchant ainsi de nouveaux couplages récepteur/protéine G.

3 – CLASSIFICATION DES SUBSTANCES CAPABLES D'ENTRAINER UNE PHARMACODEPENDANCE

De nombreux composés, utilisés ou non comme médicaments, déprimeurs ou stimulants du système nerveux peuvent entraîner une pharmacodépendance. Il existe de nombreuses classifications pour ces substances.

<u>EXCITANTS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Cocaine, Crack - Amphétamines, Anorexigènes - Nicotine, caféine
<u>CALMANTS</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Opioïdes - Anxiolytiques, Hypnotiques - Alcool
<u>HALLUCINOGENES</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Types indole – LSD, champignons, ibogaine, DMT... - Type phényl alcoylamine – mescaline, ecstasy - Anticholinergiques – belladone, amanites, muscade - PCP, kétamine - Cannabinols – 9 THC, dronabinols

- Tableau 7 : Classification de Delay et Denicker.

TROISIEME PARTIE

ANALYSE DES DONNEES

I – REVUE DE LA LITTERATURE

1 – DEPENDANCE / TOLERANCE / ABUS

Seulement de très rares cas de dépendance apparaissent dans la littérature. Le Docteur Menecier du Centre hospitalier de Mâcon (cas détaillé en annexe), a rapporté une observation de dépendance et de tolérance à la fluoxétine. Il s'agissait d'une femme de 31 ans, polytoxicomane sevrée en drogues illicites (héroïne) et en alcool (associé à divers anxiolytiques : benzodiazépines, hypnotiques...). A partir d'une prescription thérapeutique de fluoxétine à la posologie de 20 mg par jour, il s'est produit une escalade des doses jusqu'à 280 mg par jour, sans syndrome sérotoninergique, mais avec apparition d'une dépendance et de syndrome de sevrage lors de l'arrêt des prises.

Ce tableau associant surconsommation d'un psychotrope, avec escalade des doses, tolérance aux effets du produit, sevrage à l'arrêt, chez un individu qui a déjà présenté une addiction à plusieurs produits, nous fait donc bien penser à l'hypothèse d'une dépendance à cette molécule (selon les critères du DSM-IV). Les antécédents de cette femme peuvent être évoqués comme facteur favorisant, mais ne peuvent à eux seuls expliquer ce tableau (67).

2 – SYNDROME DE SEVRAGE

Depuis le début des années 90, de nombreux cas de syndrome de sevrage aux ISRS ont été publiés, mais ce syndrome étant encore mal décrit, des études cliniques ont été menées afin de définir ses caractéristiques.

BLACK (1993) a mené une étude sur la Fluvoxamine et a montré l'apparition de symptômes caractéristiques lors de l'arrêt brutal de ce médicament. Dans son étude, les patients sujets à des attaques de panique et répondants à la fluvoxamine (traitement pendant 8 mois) ont subi une période de 2 semaines d'arrêt brutal (placebo) (16). Cet arrêt brutal a montré l'émergence de nouveaux symptômes (vertiges, maux de tête, irritabilité, nausées) surtout au 5^e jour, ainsi qu'une rechute des attaques de panique.

L'incidence du syndrome de sevrage dans cette étude était de 86% ce qui paraît excessif comparé aux données de pharmacovigilance au Royaume uni et en Australie (1996) (1).

OERHBERG *et al* (1995) ont mené une étude sur la paroxétine contre placebo. Après 12 semaines de traitement par paroxétine ou placebo, les deux groupes ont reçu un placebo pendant 2 semaines. 35% des sujets sous paroxétine ont développé de nouveaux symptômes contre 14% des sujets sous placebo. La plupart des patients n'ont présenté qu'un seul effet indésirable à l'arrêt du traitement et la plupart de ces effets indésirables étaient peu graves (74).

MULDOON en 1996 mena une étude sur le citalopram, molécule non commercialisée aux Etats-Unis, grâce à une méta-analyse incluant 3107 patients sur 24 essais cliniques menés. L'étude visait à recenser les effets indésirables du citalopram. Elle ne montra pas de preuves de l'existence d'un syndrome de discontinuation à l'arrêt brutal.(70).

Une description précise de ce syndrome a été faite par l'équipe de **COUPLAND** en 1996, qui réalise une étude rétrospective à grande échelle sur 352 patients traités par clomipramine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline. Parmi ces patients, 171 cas de diminution ou d'arrêt du traitement ont pu être supervisés. Les symptômes sont répertoriés dans le tableau suivant.

Les symptômes apparaissent le plus fréquemment avec des molécules à demi vie courte (fluvoxamine ou paroxétine) : 17%, ou avec une molécule non sélective (clomipramine) : 30,8%. Pour les molécules à demi vie plus longue (sertraline, fluoxétine) c'est plus rare : 1,5%. Il n'existe pas de différence significative dans la fréquence de survenue des symptômes entre les molécules à demi vie courte entre elles et à demi vie longue entre elles (22).

Symptom	Clomipramine (N = 13)	Paroxétine (N = 50)	Fluvoxamine (N = 49)	Sertraline (N = 45)	Fluoxétine (N = 20)
Dizziness	7.7	16.0	9.3	2.2	0.0
Paresthesia	30.8	12.0	2.3	0.0	0.0
Lethargy	7.7	12.0	4.7	0.0	0.0
Nausea	15.4	6.0	7.0	0.0	0.0
Lowered mood	0.0	2.0	7.0	0.0	0.0
Anxiety	0.0	4.0	2.3	0.0	0.0
Vivid dreams	15.4	4.0	7.0	0.0	0.0
Insomnia	15.4	4.0	2.3	0.0	0.0
Headache	0.0	0.0	7.0	0.0	0.0
Irritability	15.4	0.0	4.7	0.0	0.0
Movement-related	0.0	16.0	7.0	0.0	0.0

- Tableau 8 : Fréquence des symptômes spécifiques pendant la période de sevrage (22).

En 1998, **ROSENBAUM** faisait une étude sur 242 patients pendant 4 semaines. Les patients dont le syndrome dépressif s'est résolu sous ISRS (fluoxétine, sertraline ou paroxétine) après 4 à 24 mois, voyaient leur traitement interrompu et ils étaient randomisés en double aveugle (placebo contre ISRS) pendant 5 à 8 jours. 91% ont terminé l'étude.

Les patients sous fluoxétine ont eu moins de symptômes de sevrage que les patients sous sertraline ou ceux sous paroxétine.

Les patients sous fluoxétine ont aussi eu moins de réémergence de leur dépression que ceux sous sertraline ou paroxétine.

Cette étude a montré que l'arrêt brutal des ISRS est associé à l'émergence de symptômes somatiques et psychologiques, surtout pour la paroxétine et dans une moindre mesure pour la sertraline, avec très peu de symptômes en ce qui concerne la fluoxétine (79).

Partant de l'hypothèse que les ISRS à longue $\frac{1}{2}$ vie ne donnent pas de syndrome de sevrage, **Zajacka (98)** a observé l'arrêt brutal de la fluoxétine lors d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo.

Après 12 semaines de traitement par fluoxétine, les patients de l'étude ont soit poursuivi la fluoxétine, soit reçu un placebo. Les patients ont été revus après 1, 2, 4 et 6 semaines après la randomisation.

Il s'est avéré que la proportion d'effets indésirables nouveaux ou aggravés était identique dans les deux groupes à chaque visite. On nota tout de même quelques cas d'étourdissements et de vertiges dans le groupe ayant arrêté brutalement le traitement mais qui n'avaient pas de signification clinique.

Aucun symptôme évocateur d'un syndrome de sevrage ne fut observé.

Cette étude a montré que la fluoxétine semble avoir l'avantage par rapport aux autres IRS à $\frac{1}{2}$ vie plus courte d'être mieux tolérée et de ne pas donner de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Elle représente un traitement de choix chez des personnes susceptibles d'oublier des prises (97).

En 2000, **HINDMARCH** a examiné les effets du sevrage sur les fonctions cognitives et psychomotrices, pour la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine et le citalopram. L'étude fut randomisée pendant 4 à 7 jours en double aveugle contre placebo, après l'arrêt du traitement, chez 87 patients initialement traités pour dépression.

Les patients traités par paroxétine ont eu significativement plus de troubles cognitifs, une moins bonne qualité de sommeil et une recrudescence des symptômes dépressifs.

Ces troubles étaient réversibles dans les 5 jours après la ré-instauraton du produit.

L'arrêt des ISRS autres que la paroxétine n'a pas conduit à des troubles significatifs, et cela a remis en cause un phénomène de classe.

Sur le plan des fonctions psychomotrices, l'étude a mis en évidence une augmentation de 72 millisecondes dans le temps de réaction au freinage lors de la conduite automobile, lors du sevrage à la paroxétine. Ces constatations ne se sont pas retrouvées pour les autres ISRS.

Sur le plan du sommeil, c'est la qualité de celui-ci qui a été la plus touchée.

L'étude a aussi montré une altération du fonctionnement social lors du sevrage à la paroxétine : les patients étaient moins capables de gérer leur quotidien (travail, activités sociales, relations...). L'évaluation de ce fonctionnement social avait été faite par auto-questionnaires.

L'évaluation de la sévérité de la dépression et de l'anxiété pendant l'étude, montrait des différences pour la paroxétine après son arrêt ; la sévérité de l'anxiété et de la dépression étant plus importante que pour les autres molécules.

Ces troubles étaient réversibles à la réintroduction du produit (46).

On peut noter que les troubles cognitifs et les troubles du sommeil apparus lors du sevrage des ISRS ont été interprétés par l'équipe de Hindmarch comme des symptômes de sevrage alors qu'ils seraient plutôt caractéristiques d'un syndrome dépressif ; il s'agirait donc plutôt d'un rebond dépressif.

MARKOWITZ et coll ont réalisé en 2000 une étude contrôlée en double aveugle contre placebo, à propos du citalopram et d'une prévention des récurrences des dépressions. Les patients ont suivi un traitement par citalopram pendant 8 semaines puis ont été séparés en deux groupes : l'un a poursuivi le traitement par citalopram, l'autre a reçu un placebo. La proportion de personnes ayant ressenti un effet indésirable était approximativement la même dans les deux groupes, et il n'a pas été établi de rapport entre la dose de citalopram avant la randomisation et la survenue de symptômes.

Les effets indésirables survenus lors des deux semaines suivant la randomisation étaient transitoires, de faible intensité et ne résultaient pas d'un phénomène de sevrage. Ils reflétaient plutôt une rechute dépressive et concernaient essentiellement la sphère neurologique (système nerveux central), avec notamment des céphalées, vertiges, paresthésies et tremblements (65).

MICHELSON, en 2000, a mené une étude afin d'évaluer l'importance des symptômes du syndrome de discontinuation, sur des patients sous fluoxétine, sertraline ou paroxétine qui ont été randomisés et ont soit continué leur traitement ou ont reçu un placebo

Le passage de la paroxétine au placebo a été associé à une augmentation de la fréquence d'effets indésirables : vertiges, nausée, rêves inhabituels, fatigue, irritabilité, changement d'humeur rapide, difficulté à se concentrer, myalgies, sensation de stress, troubles du sommeil, agitation et diarrhée, ainsi que des difficultés à travailler, une dégradation des activités sociales.

Le passage de la sertraline au placebo a donné peu de changements : émergence d'effets indésirables, surtout des vertiges tandis que le passage du placebo à la fluoxétine n'a été associé à aucune modification de la symptomatologie.

Il semble que l'incidence, la durée et l'importance des syndromes de sevrage des ISRS varient en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits (68).

Plus récemment, une équipe italienne a mené une étude sur des patients présentant des troubles dysthymiques et traités par ISRS. 97 patients ayant pris un ISRS pendant 4 semaines puis l'ayant arrêté ont été interrogés le jour de l'arrêt puis 4 semaines plus tard, sur les symptômes qu'ils ont présentés. 26.8% des patients ont présenté un syndrome de sevrage, parmi eux, 84.6% avaient pris initialement de la Paroxétine et 15.4% de la Fluoxétine. Les symptômes sont apparus en moyenne au bout de 48h et ont duré 5 jours. Les patients ayant pris de la paroxétine, et les patients atteints de troubles dysthymiques depuis très longtemps sont ceux qui ont le plus présenté de syndrome de discontinuation(19).

Il ressort de ces différentes études cliniques de nombreux points qui vont permettre de décrire le syndrome de sevrage aux ISRS.

Il est à rapprocher du syndrome de sevrage aux tricycliques (27) (28) car il présente des caractéristiques similaires mais aussi des différences :

- Il varie en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits :
Il concerne surtout les ISRS à courte demi-vie comme la paroxétine, l'incidence est plus faible pour la fluvoxamine et la sertraline (le citalopram a été inclus dans très peu d'études mais il semble avoir les mêmes caractéristiques que la fluvoxamine et la sertraline) , la fluoxétine quant à elle est la molécule qui donne le moins de sevrage.
- Ce syndrome a lieu lors de l'arrêt brutal du traitement, généralement dans les 3 jours suivant l'arrêt brutal et même parfois avec des diminutions de doses et des paliers très espacés, lors de la diminution progressive des posologies (7).

- La durée la plus courte de traitement par ISRS ayant conduit à un syndrome de sevrage lors de l'arrêt est de 5 semaines.
- Ce syndrome est constitué d'un ensemble de symptômes caractéristiques dont le principal semble être les vertiges.
- Les symptômes sont généralement modérés (ils sont en fait minimisés par les patients qui pensent que c'est une récurrence dépressive) et transitoires (disparition dans les deux semaines) mais parfois, ils nécessitent la reprise du traitement (ils disparaissent dans les deux jours alors) (82).

2 – 1 - Définition du syndrome de sevrage aux ISRS

Suite aux nombreuses publications sur le syndrome de sevrage aux ISRS, que ce soit les cas isolés ou les études cliniques, les principaux auteurs sur le sujet se sont réunis afin de décrire au mieux ce syndrome.

Il en a résulté une description précise du syndrome de sevrage : (82)

- Il n'est pas attribuable à d'autres causes
- Il se manifeste lors de l'arrêt brutal, lors de l'oubli de la prise (mauvaise compliance) et, moins fréquemment, lors de la diminution progressive des doses.
- Il est généralement doux et transitoire, mais il peut générer des troubles et conduire à une altération de la productivité et à des arrêts de travail et parfois un report sur les benzodiazépines avec un risque de dépendance.
- Il est limité
- Il est réversible lors de la réinstauration du traitement original ou lors de la substitution par un agent ayant un profil pharmacologique similaire
- Il peut être minimisé par la réduction lente et progressive des doses ou par l'utilisation d'une molécule ayant une demi-vie suffisamment longue comme la fluoxétine.

Haddad préfère parler de syndrome de discontinuation au lieu de sevrage, car les symptômes n'évoquent pas le phénomène de dépendance. Il distingue ainsi ce syndrome du syndrome de sevrage à l'alcool et aux barbituriques où l'on fait appel à la notion de dépendance (41) (42) (43) (45).

Dans la littérature française, on continue à citer le terme de sevrage.

Une synthèse bibliographique a été effectuée par Black en 2001, à partir des données publiées de 1986 à 1997. On y retrouve les mêmes caractéristiques du syndrome de sevrage que celles définies en 1997. 53 symptômes ont été répertoriés dont les vertiges paraissent le plus important.

Black propose de définir des critères diagnostiques pour le syndrome de sevrage : (17)

- Présence de 2 au moins des symptômes suivants, ayant débuté entre 1 et 7 jours après l'arrêt ou la diminution du traitement et après au moins un mois de traitement.
- Ces symptômes doivent être gênants et ne doivent pas être dus à une autre thérapeutique ou à une pathologie psychiatrique associée .

- | | |
|------------------------------------|------------------------|
| - vertige avec malaise | - insomnie |
| - étourdissement | - troubles visuels |
| - sensation de malaise | - irritabilité |
| - sensation de choc ou paresthésie | - nausée, vomissements |
| - anxiété | - démarche instable |
| - diarrhée | - tremblements |
| - fatigue | - céphalées |

Ces symptômes sont variés mais on peut les regrouper en symptômes somatiques et psychologiques.

2 – 2 – Les symptômes (60) (78) (82)

Certains sont identiques à ceux observés lors du sevrage aux tricycliques et d'autres sont caractéristiques des ISRS.

Ils surviennent dans les 3 jours suivant l'arrêt brutal (ce qui correspond à la demi-vie de la paroxétine) mais il a été décrit l'apparition de symptômes jusqu'à 9 jours après l'arrêt de la fluoxétine (qui a une plus longue demi-vie) (17).

Ces symptômes sont plus souvent physiques que psychologiques.

2 – 2 – 1 – Symptômes somatiques

Le tableau fait un résumé des principaux symptômes décrits, considérés comme le noyau de symptômes.

Troubles de l'équilibre	vertige, ataxie
Troubles gastro intestinaux	nausée, vomissements
Syndrome pseudo grippal	fatigue, léthargie, myalgies, frissons
Perturbations sensorielles	paresthésie, sensation de choc électrique
Troubles du sommeil	insomnie, cauchemars

- Tableau 9 : Symptômes spécifiques pendant la période de sevrage (22).

2 – 2 – 2 – Symptômes psychologiques

Ils ne font pas partie du noyau de symptômes retrouvés quasiment systématiquement lors du sevrage mais ils sont décrits dans la littérature.

Principaux	<ul style="list-style-type: none"> - anxiété - agitation - irritabilité
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - hyperactivité - dépersonnalisation - difficulté à se concentrer - humeur abaissée - confusion - troubles de la mémoire

- Tableau 10 : Symptômes psychologiques du syndrome de sevrage aux ISRS.

On retrouve un ensemble de symptômes qui peuvent facilement conduire à des erreurs de diagnostic. En effet, un syndrome grippal ne fera pas systématiquement penser au praticien qu'il peut s'agir d'un syndrome de sevrage.

2 – 2 – 3 – Sévérité des symptômes

Ils sont la plupart du temps peu gênants et transitoires mais certains patients ont tout de même ressenti des effets indésirables décrits comme une sensation de choc électrique. Les arrêts de travail ont été nécessaires chez de nombreux patients, surtout à cause des vertiges empêchant la station debout.

2 – 2 – 4 – Durée des symptômes

Ils ne persistent généralement pas plus de 2 semaines mais certains auteurs ont décrit des cas extrêmes où les symptômes persistaient pendant plusieurs semaines. La reprise du traitement par ISRS conduit à une disparition des symptômes dans les 24 heures.

II – ETUDE DES DECLARATIONS SPONTANÉES AU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DEPENDANCE AUX ISRS

Les mots clés utilisés pour effectuer cette recherche de données ont été :

- ISRS
- Fluoxétine / Prozac®
- Paroxétine / Deroxat®
- Fluvoxamine / Floxyfral®
- Citalopram / Séropram®
- Sertraline / Zoloft®
- Syndrome de sevrage
- Dépendance
- Abus
- Mésusage

Notre recherche au niveau de la banque nationale de pharmacovigilance a permis de retrouver 95 notifications. On ne retiendra que 72 cas, les autres ayant été exclus soit par manque d'informations, soit parce qu'ils faisaient référence au syndrome de sevrage et/ou à une dépendance à une molécule autre qu'un ISRS.

Nous avons pu distinguer :

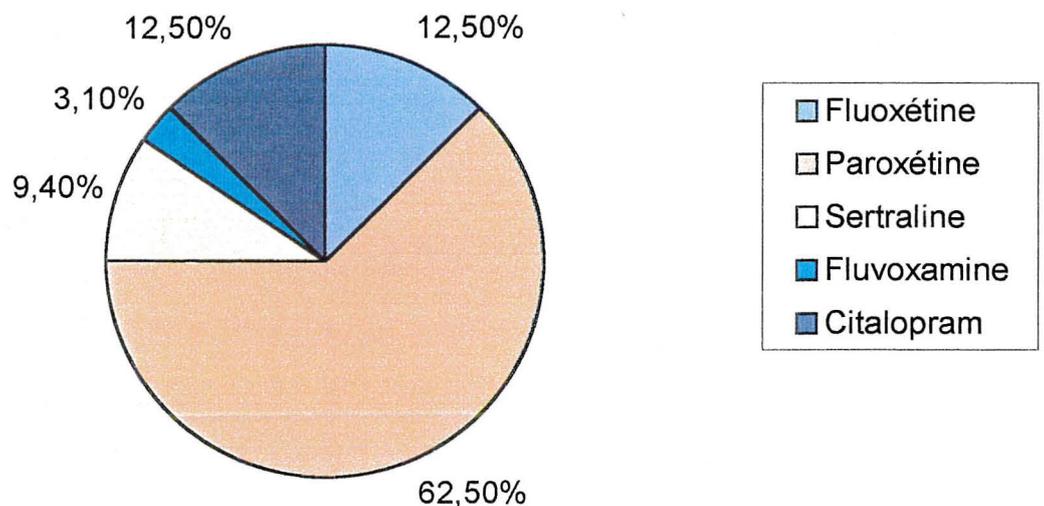
- 32 cas de syndrome de sevrage lors de l'arrêt d'un ISRS
- 11 cas de syndrome de sevrage chez le nouveau-né dans le cadre d'un traitement par un ISRS chez la mère pendant sa grossesse
- 6 cas de nette dépendance à un ISRS
- 3 cas d'abus d'utilisation
- 1 cas de mésusage
- 19 cas d'utilisation par des patients dépendants à une autre substance

1 – SYNDROMES DE SEVRAGE LORS DE L'ARRET D'UN ISRS

1 – 1 – Fréquence de survenue pour chaque molécule

On peut noter la fréquence des molécules impliquées dans ces syndromes :

Fréquence des molécules impliquées dans le syndrome de sevrage



- Figure 4 : Fréquence des molécules impliquées dans le syndrome de sevrage.

La fluoxétine étant de loin la molécule la plus prescrite parmi celles étudiées ici, on peut dire qu'elle entraîne relativement peu de syndromes de sevrage. En outre, la paroxétine, nettement moins prescrite que la fluoxétine, est responsable de plus de la moitié des syndromes de sevrage, ce qui prouve l'énorme implication de cette molécule dans ce phénomène et par conséquent la difficulté d'arrêter un traitement par la paroxétine.

Parmi ces 32 déclarations, on relève seulement un cas de mauvaise observance du traitement (arrêt fréquent du traitement).

On constate par ailleurs que la majorité des déclarations concerne des traitements qui ont été arrêtés brutalement. En effet on observe :

- 34.4% d'arrêt brutal
- 21.9% d'arrêt progressif
- 43.7% de cas où n'est pas précisé le type d'arrêt. Malgré tout, pour ces cas, les posologies sont peu élevées et on peut donc supposer que les arrêts sont instantanés.

1 – 2 – Symptomatologie

On distingue donc trois grandes classes : *les symptômes psychiatriques, neurologiques, neurovégétatifs.*

Troubles Psychiatriques 22%	Troubles Neurologiques 53%	Troubles Neurovégétatifs 25%
Changement d'humeur	Tête lourde, Etourdissement	Nausées, Vomissements
Agressivité	Vertiges, Photophobie	Sueurs
Excitation, Ebriété, Délire	Confusion	Déshydratation, Diarrhées
Hyperactivité	Tremblements, Paresthésies	Tachycardie
Diminution de l'attention	Instabilité, Céphalées	Hypotension orthostatique
Cauchemars	Troubles visuels	
Anxiété, Angoisse		

- Tableau 11 : Classification des symptômes apparaissant dans le syndrome de sevrage aux ISRS.

1 – 3 – Chronologie

Le manque d'information à propos de ces cas ne nous permet pas d'évaluer précisément pour chaque molécule le délai d'apparition des symptômes suite à l'arrêt du traitement (seulement 14 cas nous renseignent sur le délai d'apparition des symptômes). En revanche, on peut globalement dire qu'il faut plus de 2 mois de traitement et que l'arrêt du médicament entraîne rapidement (en quelques jours) l'apparition des symptômes.

1 – 4 – Sexe ratio

On remarque que les notifications concernent 26 femmes et 6 hommes soit 81 % de femmes. Il y a donc 3 fois plus de femmes atteintes par les syndromes de sevrage que d'hommes. Toutefois, ce chiffre peut s'expliquer par le fait que les femmes consomment plus d'antidépresseurs que les hommes. On note en effet qu'en France, 74% des consommateurs d'antidépresseurs sont des femmes dont l'âge varie surtout entre 45 et 60 ans. On remarque également que les patients sont relativement jeunes (moyenne d'âge = 42 ans).

1 – 5 – Evolution

Il faut également préciser l'évolution des symptômes. En effet, on note que :

- 37.5% des patients guérissent sans séquelles
- 40.6% des patients reprennent leur traitement
- 21.9% de cas où l'évolution est inconnue

Par ces données, on constate donc l'importance du syndrome de sevrage puisqu'un patient sur deux doit reprendre son traitement pour voir les symptômes disparaître.

1 – 6 – Cas particuliers du sevrage néonatal

En dehors de ces 32 notifications de syndrome de sevrage chez l'adulte, on observe également 11 cas de syndrome de sevrage chez le nouveau-né dans le cadre d'un traitement par un ISRS chez la mère pendant sa grossesse.

Pour 6 de ces cas, la mère était traitée uniquement par un ISRS :

- 1 cas avec la fluoxétine
- 3 cas avec la paroxétine
- 2 cas avec la fluvoxamine

Pour les 5 autres cas, la mère était traitée par un ISRS mais également par d'autres médicaments comme par exemple les benzodiazépines, les neuroleptiques, le méprobamate ou encore de la buprénorphine:

- 1 cas d'association Fluoxétine + Benzodiazépine
- 1 cas d'association Citalopram + Buprénorphine
- 1 cas d'association Fluvoxamine + Méprobamate
- 1 cas d'association Paroxétine + Benzodiazépine + Neuroleptique + Alcool
- 1 cas d'association Paroxétine + Benzodiazépine

Pour ces cas, il s'agit en fait d'un sevrage associé de plusieurs molécules. Il est d'autant plus difficile de distinguer les symptômes correspondant à chaque molécule que chez le nourrisson, les symptômes sont très proches quelle que soit la molécule.

En effet les principaux effets observés sont des trémulations ainsi que des agitations, excitations. Généralement, la durée de traitement de la mère varie entre 3 et 9 mois et le délai d'apparition des symptômes est très rapide (1 jour). Les évolutions sont toujours favorables.

2 – LES CAS DE DEPENDANCE AUX ISRS

Parmi toutes les déclarations, 6 cas de dépendance aux ISRS sont décrits. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Dossier / Sexe / Age	DCI	Indication	Posologie	Durée de traitement	Circonstances	Effet déclaré	Pharmaco dépendance associée	Evolution
RS131 F / 42	Fluoxétine	-	60 mg/j	-	Augmentation progressive des doses depuis un an	Dépendance psychique	-	Pas encore rétabli au jour de la déclaration
PA934 F / 54	Fluoxétine	-	280 mg/j	5 semaines	Alcoolisme	Dépendance psychique et physique	Abus de BZD Lexomil : 30/j Valium 10 : 30/j	Arrêt du Prozac + Lexomil Arrêt progressif du Valium Reprise de l'alcool
GR196 F / 60	Fluoxétine	-	40 mg/j	4 ans	-	Dépendance de type non précisé	-	Pas encore rétabli au jour de la déclaration
LY563 M / -	Fluoxétine	-	40 mg/j	-	Agressivité vis à vis du médecin + falsification d'ordonnance	Dépendance psychique		Inconnue
LY176 F / 51	Fluoxétine	Etat anxio-dépressif	20 mg/j	6 mois	Peur irraisonnée d'arrêter le traitement	Dépendance psychique	-	Pas encore rétabli au jour de la déclaration
BX299 F / 61	Fluoxétine	-	-	-	-	Dépendance de type non précisé	-	Guérison sans séquelle

Tableau 12 : Résumé des cas de dépendance aux ISRS.

Ces cas sont très peu détaillés et ne font pas apparaître la classification du DSM-IV ou de la CIM10. Malgré tout, ils ont quand même été quottés comme « dépendance » par le pharmacovigilant. En effet on note des escalades des posologies, des agressivités en l'absence de traitement qui font penser à un besoin de la part du patient à prendre ce médicament pour conserver son effet ou pour éviter les sensations de mal-être. Ces critères font bien évoquer une dépendance.

On remarque également un cas de dépendance chez une patiente déjà dépendante aux benzodiazépines et à l'alcool où la posologie de la fluoxétine atteint **280mg/j** (N=20-60mg/j) par jour. Ce cas n'est pas un doublon avec le cas de dépendance à la fluoxétine rapporté dans la littérature (67).

La molécule incriminée est principalement la fluoxétine, mais il faut bien sûr tenir compte que c'est la molécule la plus prescrite.

Les notifications de pharmacovigilance ne donnent pas de précision concernant les symptômes de la dépendance physique; on relève par contre que la dépendance psychique se traduit souvent par une agressivité, une peur d'arrêter le traitement.

3 – LES CAS D'ABUS ET MESUSAGE

Nous précisons avant tout que nous n'avons pas abordé les cas d'usage de fluoxétine afin de perdre du poids.

On distingue 3 cas d'abus d'utilisation et 1 cas de mésusage. Ils sont rassemblés dans le tableau 13.

Les cas d'abus peuvent faire suggérer un potentiel de dépendance des ISRS puisque le DSM IV définit entre autre une drogue comme une substance toxique souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé.

A propos du cas de mésusage, on peut se poser la question de l'intérêt de ce mode d'administration : le patient recherchait peut être un effet plus rapide que par voie orale.

La fiche de déclaration ne nous renseigne pas sur une éventuelle injection IV du produit ou encore s'il s'agissait d'un toxicomane. On ne sait donc pas s'il essayait de palier à une dépendance, un manque....

LES CAS D'ABUS								
Dossier / Sexe / Age	DCI	Indication	Posologie	Durée de traitement	Circonstances	Effet déclaré	Pharmaco dépendance associée	Evolution
PA631 M / 27	Fluoxétine	Troubles dépressifs	-	4 mois	Surdosage Bouffée délirante : tue sa compagne avant de se suicider	Abus	-	-
MP073 M / 24	Citalopram	Dépression névrotique	120 mg/j	-	Augmentation des doses : jusqu'à 120 mg/j	Abus	Abus d'autres drogues non précisées	Inconnue
GR056 F / 49	Fluoxétine	-	-	Depuis plus de 4 ans	Prozac en automédication	Abus	-	Pas encore rétabli au jour de la déclaration
LE CAS DE MESUSAGE								
LY453 M / 20	Fluoxétine	-	60mg	-	Sniffing de 2 ou 3 gélules (1seule prise) Excitation pendant 1 heure	Mésusage	Association d'autres substances possible	Guérison sans séquelle

Tableau 13 : Résumé des cas d'abus et mésusage.

4 – LES CAS D'UTILISATION PAR DES PATIENTS DEPENDANTS A UNE AUTRE SUBSTANCE

Parmi toutes les déclarations de pharmacovigilance recensées, on note de nombreuses observations où l'ISRS était utilisé par des patients présentant une dépendance ou des antécédents de dépendance à un autre médicament :

- 12 cas impliquent une dépendance aux benzodiazépines, morphiniques / opioïdes et amphétaminiques
- 7 cas de sevrage au Survector® utilisé à fortes doses (4 à 40 cps/j)

On distingue aussi :

- 11 cas concernant la fluoxétine
- 5 cas concernant la paroxétine
- 2 cas concernant la sertraline
- 1 cas concernant le citalopram
- 1 cas concernant la fluvoxamine

Les posologies de chacun des ISRS étaient minimales.

Il faut tenir compte de la forte prescription de la fluoxétine mais aussi de son potentiel inférieur aux autres ISRS à entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, facteur non négligeable surtout chez des personnes dépendantes à d'autres substances.

Pour les autres cas, il s'agit uniquement d'une administration à posologie normale d'ISRS dans un contexte de dépendance associé.

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION

I – EXISTE T-IL UNE DEPENDANCE AUX ISRS ?

Notre recherche a révélé l'existence de cas de dépendance aux ISRS, mais ils semblent toutefois isolés comparé à leur forte consommation actuelle. Il n'y a donc pas de preuve solide que les ISRS puissent être à l'origine d'une dépendance telle qu'elle est définie par l'OMS, la CIM10 ou par le DSM-IV.

Ces cas de dépendance semblent être associés à des facteurs favorisants comme la dépendance à d'autres produits. Lors des phases de sevrage, de substitution ou d'abstinence à une drogue, un syndrome dépressif survient fréquemment. Il convient alors de le traiter par un antidépresseur type ISRS.

On peut alors se demander si les ISRS ne pourraient pas, dans ces conditions, être à l'origine d'une dépendance croisée.

Les ISRS seraient donc un traitement substitutif auquel le patient pourrait devenir dépendant.

Il faudrait donc rappeler le risque pris par la prescription d'un psychotrope chez un sujet ayant présenté (ou présentant) une conduite d'addiction avec un produit. Ce psychotrope ne résout jamais à lui seul le problème d'une addiction et peut induire une autre dépendance.

Rappelons également le lien qui existe entre la dépression, les troubles paniques et un possible comportement addictif (50) (87).

De manière générale, la sérotonine inhibe la neurotransmission dopaminergique. Ceci est d'ailleurs mis à profit dans certains traitements de la dépendance. Par exemple, la tianeptine (inhibiteur de la recapture présynaptique de la sérotonine), la fluoxétine, et la bupirone (action sur les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique) ont montré un effet d'appétence dans les cas d'alcoolisme (58). L'augmentation de la transmission sérotoninergique aurait donc plutôt des effets protecteurs sur les phénomènes addictifs.

Mais il semblerait que dans certaines conditions l'augmentation de la transmission sérotoninergique puisse entraîner **des changements neurobiologiques bien identifiés dans les mécanismes de pharmacodépendance**. Par exemple,

- le THC induit une libération de dopamine. Une étude a montré que lorsqu'il y a administration de fluoxétine avant celle de THC, la libération de dopamine est diminuée. En revanche quand la prise de fluoxétine a lieu après celle de THC, la libération de dopamine augmente (99).
- la fluoxétine augmenterait également la libération d'ACTH (100).
- on a aussi observé que la sérotonine libérée après un traitement amphétaminique participe à la libération de dopamine induite par l'amphétamine (98).

Le mécanisme à l'origine de ces cas de dépendance aux ISRS n'est donc pas encore élucidé.

Il est clair que le potentiel de dépendance reste faible ; néanmoins les ISRS sont fréquemment responsables d'un syndrome de sevrage bien défini.

II – HYPOTHESE SUR LE MECANISME DU SYNDROME DE SEVRAGE AUX ISRS

Le mécanisme d'action du syndrome de sevrage aux ISRS n'est pas clairement connu. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont proposées. En effet, on peut prendre en compte la diminution brutale de sérotonine disponible dans la synapse durant la phase de désensibilisation des récepteurs sérotoninergiques. De plus, les experts ont également émis l'hypothèse suivante : si certains symptômes associés au sevrage de la paroxétine sont semblables à ceux du sevrage des tricycliques, il se peut que leur apparition soit due à un rebond cholinergique.

D'autre part, d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline ou encore le GABA peuvent également être impliqués dans l'explication du syndrome de sevrage.

Enfin, l'apparition des syndromes de sevrage peut être expliquée par une sensibilité individuelle, des paramètres génétiques ou cognitifs différents pour chaque patient.

1 – DIMINUTION DE LA SÉROTONINE DISPONIBLE

Pendant toute la durée de traitement par les ISRS, les auto-récepteurs sérotoninergiques et les récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques sont exposés à une forte concentration de sérotonine du fait du blocage de la recapture de la sérotonine.

Mais lorsque le traitement est arrêté, les concentrations en sérotonine au niveau des récepteurs diminuent, brutalement ou lentement, ceci dépendant de la progressivité de l'arrêt ainsi que de la demi-vie de la molécule concernée. Par conséquent, il y a un déficit de sérotonine dans la synapse qui peut varier de 48 heures à 10 jours : **c'est la phase hyposérotoninergique.**

D'après de nombreux auteurs, cette phase correspond à la phase de développement du syndrome de manque. L'hypo-activité des récepteurs post-synaptiques semble être en corrélation avec l'apparition d'attitudes agressives et d'impulsivité décrites dans les syndromes de sevrage aux ISRS (83).

On peut également tenter d'expliquer de nombreux symptômes qui suivent l'arrêt du traitement par des ISRS par le rôle que la sérotonine tient dans les fonctions biologiques et psychologiques. Par exemple, les étourdissements et les paresthésies peuvent être liés au rôle prétendu de la sérotonine dans la coordination des fonctions du système nerveux autonome (83). Pour renforcer cette théorie, on remarque que de nombreux symptômes rapportés concernent des mouvements intensifiés tels que les mouvements de la tête et des yeux (48).

2 – L'HYPOTHESE DU REBOND CHOLINERGIQUE

Plusieurs experts ont suggéré que le fait que la paroxétine était l'ISRS le plus incriminé dans les réactions de sevrage résultait d'un rebond cholinergique. Les maux de

tête, les crampes abdominales et les nausées qui sont fréquemment rapportés lors d'arrêt de traitement par des tricycliques apparaissent après des traitements par la paroxétine (83).

Des études pharmacologiques ont mis en évidence le fait que l'affinité de la paroxétine pour les récepteurs muscariniques ressemblait plus à celle des tricycliques qu'à celle des autres ISRS (tableau 14) (7).

Antidépresseurs	Affinité ^a
- Amitryptiline ^b	5.6
- Clomipramine	2.7
- Imipramine ^b	1.1
- Paroxétine	0.93
- Sertraline	0.16
- Fluoxétine	0.05
- Trazadone	0.00031
- Venlafaxine	0

^a $10^{-7} \times 1/Kd$ (Kd: équilibre de dissociation en molarité).

^b L'amitryptiline et l'imipramine, qui ont une grande affinité pour les récepteurs muscariniques, sont ici en comparaison.

- Tableau 14 : L'affinité pour les récepteurs muscariniques des ISRS (83).

Mais, Fava et Grandi (1995) ont rapporté le cas de deux patients qui ont eu des symptômes de manque après un traitement par la paroxétine malgré le relais par la désipramine, molécule ayant la même affinité que la paroxétine en ce qui concerne les récepteurs muscariniques. Ainsi, le rebond cholinergique ne pourrait expliquer qu'une partie de ce phénomène (32).

3 – L'IMPLICATION DES AUTRES NEUROTRANSMETTEURS

Après de nombreuses recherches, certains auteurs ont évoqué l'implication d'autres neurotransmetteurs dans le syndrome de sevrage des ISRS, comme par exemple le GABA, la noradrénaline, ou encore la dopamine. En effet, il a été montré que le système sérotoninergique interagissait avec d'autres neurotransmetteurs et qu'un changement au niveau de la transmission sérotoninergique affectait les autres systèmes (29).

Une étude a montré qu'un traitement répété par la fluoxétine induisait des modifications du système dopaminergique et augmentait surtout la sensibilité des récepteurs dopaminergiques (30).

Schatzberg a pensé que les symptômes extrapyramidaux rapportés après l'arrêt de la fluoxétine, pouvaient être dus à une inhibition de la neurotransmission dopaminergique par la sérotonine (83).

Louie (1994) a suggéré que le lien entre la sertraline et les récepteurs sigma opioïdes pouvait être impliqué dans les réactions de manque concernant la sertraline (63).

4 – CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- Demi-vie :

Comme nous l'avons déjà précisé, la disponibilité de la sérotonine dépend également de la demi-vie de la molécule et de la présence de métabolites actifs, puisque c'est pour ces raisons que la chute du taux de sérotonine dans la synapse sera plus ou moins brutale.

- Auto-inhibition :

Le syndrome de sevrage associé à la paroxétine et à la fluoxétine pourrait s'expliquer également par le fait que ces molécules, à doses élevées, inhiberaient leur propre métabolisme en inhibant le CYP 2D6; leurs clairances seraient alors diminuées et leurs taux sériques par conséquent plus élevés que ceux attendus.

A l'arrêt du traitement, on remarque alors une accélération de la clairance et donc une diminution plus importante des taux plasmatiques de l'ISRS, ce qui pourrait prédisposer au syndrome de sevrage (42).

5 – UN FACTEUR GENETIQUE PEUT-ETRE EN CAUSE

Chaque individu a un patrimoine génétique spécifique et des différences psychologiques qui les exposent à un plus ou moins fort risque de syndrome de sevrage lors de l'arrêt d'un traitement par des ISRS. Rosenstock (1996) a rapporté un cas de deux frères qui avaient eu les mêmes symptômes lors de l'arrêt du traitement par la sertraline ce qui peut faire penser à l'existence d'un facteur génétique dans l'apparition des symptômes de sevrage. On remarque également que 15% de la population est dénué du gène transporteur de la sérotonine et que pour ces personnes, les syndromes de discontinuation semblent être différents (80).

Il a également été mis en avant le polymorphisme génétique du CYP 2D6 qui est impliqué dans le métabolisme du citalopram, de la fluoxétine, et de la paroxétine. Les métaboliseurs rapides 2D6 pourraient avoir un risque accru de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (les taux sériques diminuant rapidement), contrairement aux métaboliseurs lents.

Le mécanisme d'action du syndrome de sevrage aux ISRS repose pour l'instant sur des hypothèses mais les recherches futures permettront sûrement de mieux décrire les mécanismes de ce phénomène.

III – CONDUITE A TENIR

Désormais, lors de la mise en route d'un traitement par ISRS, les médecins devraient considérer le risque éventuel d'apparition de symptômes à l'arrêt du médicament.

Ils doivent donc prévenir un éventuel syndrome de sevrage en éduquant les patients, savoir le déceler afin de prendre les mesures nécessaires.

1 – SENSIBILISATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Le syndrome de sevrage aux ISRS est bien décrit dans la littérature mais encore assez méconnu des soignants (que ce soit les psychiatres, les médecins généralistes ou les pharmaciens). Certaines études cliniques donnent une incidence du syndrome de sevrage de 86% (**Black et al**), tandis que les chiffres donnés par les banques nationales de pharmacovigilance du Royaume-Uni et d'Australie avoisinent plutôt les 34.5%, ce qui peut suggérer que le syndrome de sevrage est peu connu ou plus probablement peu déclaré aux autorités (1) (16).

Young a effectué une enquête auprès de médecins afin de déterminer leurs connaissances sur le sujet. Il en a résulté que la majorité des généralistes et psychiatres sondés connaissait le risque de syndrome de sevrage aux antidépresseurs et prévenait leurs patients. En revanche, seulement une minorité pensait à faire une déclaration de pharmacovigilance. Le fait que le syndrome de sevrage est souvent peu symptomatique et que les médecins le détectent et le déclarent peu, contribue à la faible incidence retrouvée dans les données de pharmacovigilance (94).

L'étude de **Gillespie et al** a même montré que seulement la moitié des psychiatres sondés connaissait l'éventualité d'un syndrome de sevrage aux ISRS et que seulement une minorité le déclarerait aux autorités concernées (35).

Il semble donc important que les prescripteurs et les pharmaciens s'impliquent plus dans la déclaration de ces cas.

De nombreuses publications ont ainsi été faites afin d'avertir les médecins de l'existence de ce syndrome, à l'heure où les ISRS sont les antidépresseurs les plus prescrits.

HADDAD a notamment publié plusieurs articles en décrivant le syndrome de sevrage aux ISRS et en insistant surtout sur la conduite à tenir lors de l'arrêt du traitement.

ROSENBAUM et **BELLOEUF** tiennent le même discours, celui d'une meilleure connaissance de ce syndrome par les praticiens afin d'éviter son apparition. En cas de syndrome avéré, ils se doivent de connaître la conduite à tenir.

ROSENBAUM et **ZAJECKA** suggèrent que la question : « avez vous arrêté de prendre un médicament récemment ? » soit posée plus fréquemment lors d'examens cliniques.

ROSENBAUM insiste sur le fait que les symptômes peuvent être pris pour une rechute du syndrome dépressif ou pour une asthénie et que ces erreurs de diagnostic conduisent bien souvent à des examens et traitements inutiles et onéreux (8)(41)(42)(43)(45)(78)(96).

HADDAD évoque un cas d'erreur de diagnostic ayant engendré des dépenses et des désagréments chez le patient. Il nous montre qu'un syndrome de discontinuation peut être masqué et ses symptômes attribués à un autre médicament.

Une femme dépressive ayant arrêté la paroxétine pour de la dothiépine (à cause d'un manque d'efficacité) a présenté la semaine suivante des symptômes qu'elle et son médecin ont considéré comme un effet indésirable de la dothiépine qu'elle a alors arrêté.

Or il s'agissait bien d'un syndrome de sevrage à la paroxétine. Le médecin l'a rassurée sur le fait que ses symptômes étaient transitoires et a réintroduit la dothiépine et les symptômes ont disparu en 3 semaines. Le syndrome dépressif s'est résolu ultérieurement.

Une vigilance accrue est donc nécessaire pour déceler un syndrome de sevrage et pour éviter les erreurs de diagnostic et les traitements inappropriés (44).

Les facteurs de risque de ce syndrome sont la mauvaise compliance au traitement, la notion d'antécédents de syndrome de sevrage et de réticence vis à vis du traitement, les polyintoxications médicamenteuses et la prise d'alcool simultanée (8).

Pour prévenir ce sevrage, il faut donc éduquer le patient, s'assurer de son observance, l'informer du risque lié à l'arrêt brutal du traitement. Chez les patients susceptibles

d'oublier fréquemment leur traitement, certains praticiens conseillent l'usage systématique de la fluoxétine (ISRS ayant une demi-vie longue et donnant le moins de syndrome de sevrage).

BELLOEUF conseille elle aussi d'éduquer le patient, de l'investir dans son traitement et de le soutenir psychologiquement en cas de syndrome de sevrage.

2 – GERER UN SYNDROME DE SEVRAGE

Il est conseillé de rassurer le patient sur le fait que les symptômes sont transitoires, mais en cas de symptômes plus graves ou gênants (fièvre à plus de 40°, troubles du comportement) lors de l'arrêt ou de la diminution progressive, il faut réinstaurer le traitement par ISRS (le même ou un autre ayant le même profil pharmacologique) puis diminuer progressivement la posologie, jusqu'à une posologie inférieure à la dose thérapeutique.

La diminution de posologie doit être d'autant plus lente que les doses initiales étaient élevées.

La diminution progressive doit être systématique lors de l'arrêt du traitement (selon le tableau ci dessous) pour tous les ISRS sauf la Fluoxétine.

ISRS	Taux de diminution (Mg/J)	Dose thérapeutique mini (Mg/J)	Dose finale usuelle (Mg/J)
Fluoxétine	Pas nécessaire	20	20
Fluvoxamine	50	100	25-50
Paroxétine	10	20	5-10
Sertraline	50	75	25-50

Tableau 15 : Posologies conseillées lors de l'arrêt du traitement par ISRS (78).

(Le citalopram n'est pas décrit car il n'est pas commercialisé aux EU)

IV – OPTIMISATIONS DES DECLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT LES MEDICAMENTS A POTENTIEL DE DEPENDANCE

1 – MISE EN PLACE D'UNE FICHE DE DECLARATION PLUS ADAPTEE AUX DEPENDANCES MEDICAMENTEUSES

Lors de l'exploitation des données de pharmacovigilance concernant les ISRS, nous avons remarqué un certain manque d'information dans les fiches du système national de pharmacovigilance. En effet, des données importantes telles que la posologie, l'indication thérapeutique, les circonstances de l'arrêt, la durée de traitement et même parfois les symptômes ne figuraient pas sur les fiches de déclaration.

Une fiche plus spécifique « dépendance », mettant en valeur les éléments importants, pourrait être créée afin d'améliorer la banque de données de pharmacovigilance.

2 – AMELIORATION DES ETUDES CLINIQUES

On peut également suggérer que lors des études cliniques de phase 3, on fasse systématiquement, pour tous les antidépresseurs, une étude contre placebo sur le risque de syndrome de sevrage et de dépendance afin de connaître toutes les précautions à prendre avant la mise sur le marché.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Xavier TISSOT et Benjamin SUIFFET

TITRE : POTENTIEL DE DEPENDANCE DES ISRS ET SYNDROME DE SEVRAGE

CONCLUSION

Les ISRS, sur le plan clinique présentent un intérêt indiscutable, notamment pour leur bien meilleure tolérance, conduisant ainsi à une amélioration de l'observance thérapeutique et de la qualité de vie.

A l'issue de l'analyse des données de la littérature et des déclarations de pharmacovigilance, un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement apparaît fréquemment. Il est désormais bien décrit mais reste peu connu du monde médical. Il importe donc d'en connaître les symptômes afin d'éviter des conduites inadaptées ou la prescription d'investigations inutiles.

Les patients doivent également être informés sur les conséquences d'un arrêt brutal ou d'un oubli, afin que l'observance soit préservée. Le respect de règles en vue de l'arrêt du traitement, comme la diminution progressive des posologies, diminuerait l'incidence du syndrome de sevrage.

Les mécanismes évoqués restent encore hypothétiques. Ils mettent en cause un possible rebond cholinergique, une diminution brutale du taux de sérotonine à l'arrêt du traitement ou encore une implication d'autres neurotransmetteurs. L'hypothèse d'une susceptibilité génétique est aussi avancée. Les caractéristiques des molécules (demi-vie) interviendraient sûrement.

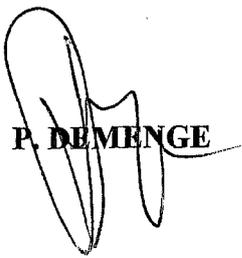
En ce qui concerne la possibilité d'une dépendance aux ISRS, la littérature ainsi que les données de pharmacovigilance n'ont pas permis de définir clairement cette notion. Il conviendrait néanmoins de rester vigilant puisque quelques cas ont été décrits. Ce sujet mériterait des investigations supplémentaires, notamment l'analyse des cas rapportés aux firmes commercialisant les ISRS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

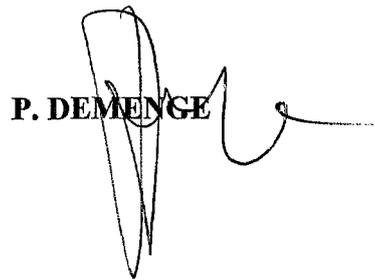
LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

P. DEMENGE



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) ADRAC : Adverse drug reactions Advisory Committee. SSRI and withdrawal syndrome. Australian Adverse Drug Reaction Bulletin 1996 : **15** : 3.
- 2) ALONSO P., MENCHON JM., PIFARRE J., MATAIX-COLS D. et al. Long term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. J Clin Psychiatry, 2001 : **62** (7) : 535-40.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnosis and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. 1995, Washington DC.
- 4) American Psychiatric Association. FIRST M.B. Diagnostics différentiels. Fourth Edition. 1995, Washington DC.
- 5) AMSDEN GW. Orthostatic hypotension induced by sertraline withdrawal. Pharmacotherapy, 1996 : **16** (4) : 684-686.
- 6) ARYA DK. Withdrawal after discontinuation syndrome of paroxetine. Aust N Z J Psychiatry, 1996 : **30** (5) : 702.
- 7) BARR LC., GOODMAN WK., PRICE LH. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation. Am J Psychiatr, 1994 : **151** (2) : 289.
- 8) BELLOEUF L., LE JEUNNE C., HUGUES FC. Paroxetine withdrawal syndrome Ann Med Interne (Paris), 2000 : **151** : 52-3.
- 9) BENAZZI F. Fluoxetine for serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. J Psychiatry Neurosci, 1998 : **23** (4) : 241-2.

- 10) BENAZZI F. Sertraline discontinuation syndrome presenting with severe depression and compulsions.
Biol Psychiatry, 1998 : **43** (12) : 929-30.
- 11) BENAZZI F. SSRI discontinuation syndrome treated with fluoxetine.
Int J Geriatr Psychiatry, 1998 : **13** (6) : 421-2.
- 12) BENAZZI F. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : putative mechanisms and prevention strategies.
Can J Psychiatry, 1999 : **44** (1) : 95-96.
- 13) BENAZZI F. Fluoxetine for clomipramine withdrawal symptoms.
Am J Psychiatry, 1999 : **156** (4) : 661-662.
- 14) BERGERON R., RAVINDRAN AV., CHAPUT Y. et al. Sertraline and fluoxetine treatment of OCD : results of a double-blind, 6-months treatment study.
J Clin Psychopharmacol, 2002 : **22** (2) : 148-54.
- 15) BERLIN CS. Fluoxetine withdrawal symptoms.
J Clin Psychiatr, 1996 : **57** (2) : 93-94.
- 16) BLACK DW., WESNER R., GABEL J. The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder.
J Clin Psychiatry, 1993 : **54** (4) : 146-9.
- 17) BLACK K., SHEA C., DURSUN S., KUTCHER S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : proposed diagnostic criteria.
J Psychiatry Neurosci, 2000 : **25** (3) : 255-61.

- 18) BLOCH M., STAGER SV., BRAUN AR., RUBINOW DR. Severe psychiatric symptoms associated with paroxetine withdrawal.
Lancet, 1995 : 346 : 57.
- 19) BOGETTO F, BELLINO S, REVELLO RB, PATRIA L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation.
CNS Drugs 2002 : 16 (4) : 273-83.
- 20) BONNET F., BRECHOTEAU S., BOUIN V., BRIET P., BRET MC. Le point sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
Pharm Hosp, 1997 : 32 (129) : 27-40.
- 21) BUDAVARI S., O'NEIL MJ., SMITH A., HECKELMAN PE., KINNEARY JF. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.
12th ed. Merck Rescand Laboratories, 1996.
- 22) COUPLAND NJ., BELL CJ., POTOKAR JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal.
J Clin Psychopharmacol, 1996 : 16 (5) : 356-62.
- 23) CREWE HK., LENNARD MS., TUCKER GT., WOODS FR., HADDOCK RE., The effect of serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 activity in human liver microsomes.
Br J Clin Pharmacol, 1992 : 34 (3) : 262-5.
- 24) DAHL ML., OLHAGER E., AHLNER J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate.
Br J Psychiatry, 1997 : 171 : 391-392.

- 25) DEBATTISTA C., SCHATZBERG AF. Physical Symptoms Associated with paroxetine withdrawal.
Am J Psychiatry, 1995 : **152** (8) : 1235-1236.
- 26) DI MATTEO V., CACCHIO M., Di Giulio C., ESPOSITO E. Role of serotonin(2C)receptors in the control of brain dopaminergic function.
Pharmacol Biochem Behav, 2002 : **71** (4) : 727-34.
- 27) DILSALVER SC., GREDEEN JF. Antidepressant withdrawal phenomena.
Biol Psychiatr, 1984 : **19** (2) : 237-256.
- 28) DILSALVER SC, GREDEEN JF, SNIDER RM. Antidepressant withdrawal syndromes : phenomenology and pathophysiology.
Int Clin Psychopharmacol 1987 : **2** (1) : 1-19.
- 29) DUBOVSKY S. Beyond the serotonin reuptake inhibitors : rationales for the development of new serotonergic agents.
J Clin Psychiatry, 1994 : **55** (2) : 33-34.
- 30) DZIEDZICKA-WAYSYLEWSKA M., ROGOZ Z, SKUZA G, DLABOGA D, MAJ J. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on central dopamine D2/D3 receptors.
Behav Pharmacol, 2002 : **13** (2) : 127-38.
- 31) EINBINDER E. Fluoxetine withdrawal?
Am J Psychiatr, 1996 : **152** (8), 1235.
- 32) FAVA GA, GRANDI S. Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation.
J Clin Psychopharmacol., 1995 : **15** (5) : 374-375.

- 33) FERNANDO AT., SCHWADER P. A case of citalopram withdrawal.
J Clin Psychopharmacol, 2000 : **20** (5) : 581-2.
- 34) FROST L., LAL S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors.
Am J Psychiatr, 1995 : **152** (5) : 810.
- 35) GARNIER, DELAMARRE. Dictionnaire des termes de médecine.
26^{ème} ed. Maloine. 2000.
- 36) GILLESPIE C, WILDGUST H, HADDAD P, et al. SSRIs and withdrawal syndrome.
Proceedings of the 10th world congress of Psychiatry. Madrid : 1996.
- 37) GOLDMAN ML., GRINSPOON L., HUNTER-JONES S. Ritualistic use of fluoxetine by a former substance abuser.
Am J Psychiatr, 1990 : **147** (10) : 1377.
- 38) GURY C. Les antidépresseurs noradrénergiques et spécifiques sérotoninergiques (NaSSA).
Synapse, Oct. 1999 : **159** : 41-47.
- 39) GURY C., COUSIN F. Pharmacocinétique des ISRS : notion de demi-vie, d'élimination et implications cliniques.
L'Encéphale, 1999 : **25** : 470-6.
- 40) GURY C. L'anxiété généralisée et le trouble panique.
Cahier du moniteur des pharmacies n°2426 : Décembre 2001.
- 41) HADDAD P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome.
J Clin Psychiatr, 1997 : **58** (7) : 17-21.

- 42) HADDAD P. The SSRI discontinuation syndrome.
J Clin Psychopharmacol, 1998 : **12** : 305-313.
- 43) HADDAD P, LEJOYEUX M, YOUNG A. Antidepressant discontinuation reactions.
BMJ 1998 : **316** : 1105-].
- 44) HADDAD PM., QURESHI M. Misdiagnosis of antidepressant discontinuation symptoms.
Acta Psychiatr Scand, 2000 : **102** (6) : 466-7.
- 45) HADDAD PM. Antidepressant discontinuation syndromes.
Drug Saf. 2001 : **24** (3) : 183-97.
- 46) HINDMARCH I., KIMBER S., COCKLE SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment : effects on cognitive function and psychomotor performance.
Int Clin Psychopharmacol, 2000 : **15** : 305-318.
- 47) HIROSE S. Restlessness related to SSRI withdrawal.
Psychiatry Clin. Neurosci, 2001 : **55** (1) : 79-80.
- 48) JACOBS BL., FORNAL CA. Serotonin and motor activity.
Curr Opin Neurobiol 1997 : **7** (6) : 820-5.
- 49) JAUNAY E., GAILLAC V., GUELFY JD. Serotonin syndrome. Which treatment and when?
Presse Med. 2001: **30** (34) : 1695-700.
- 50) KANDEL DB., HUANG FY., DAVIES M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes.
Drug Alcohol Depend 2001 : **64** (2) : 233-41.

- 51) KASANTIKUL D. Reversible delirium after discontinuation of fluoxetine.
J Med Assoc Thail, 1995 : 167 (3) : 412-413.
- 52) KATZUNG, BERTRAM G. Pharmacologie fondamentale et clinique :
Médicaments antidépresseurs
Piccin Edit, 7^{ème} édition, 2000 : 499-510.
- 53) KEUTHEN NJ, CYR P, RICCIARDI JA, MINICHIELLO WE, BUTTOLPH ML,
JENIKE MA. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder
patients treated with paroxetine.
J Clin Psychopharmacol. 1994 : 14 (3) : 206-7.
- 54) KOOB GF. Neurochemical explanations for addiction. Hospital practice. A
special report : New understanding of drug addiction
Mac Graw Hill : Minneapolis 1997 : 12-15.
- 55) KORAN LM., HACKETT E., RUBIN A., WOLKOW R., ROBINSON D.
Efficacy of sertraline in the long-term treatment of OCD.
Am J Psychiatry, 2002 : 159 (1) : 88-95.
- 56) LA DEPRESSION.
Cahier du moniteur des pharmacies n°2323 : Octobre 1999.
- 57) LAZOWICK AL., LEVIN GM. Potential withdrawal syndrome associated with
SSRI discontinuation.
Ann Pharmacother, 1995 : 29 (12) : 1284-1285.
- 58) LECRUBIER Y. Sérotonine et capacité à différer une conduite : un modèle
psychobiologique
Psychiatr.& Psychobiol., 1988 : 3 : 95-100.

- 59) LEITER FL., NIERENBERG AA., SANDERS KM., STERN TA.
Discontinuation reactions following sertraline.
Biol Psychiatry, 1995 : **38** (10) : 694-695.
- 60) LEJOYEUX M, ADES J. Antidepressant discontinuation : a review of the literature.
J Clin Psychiatry, 1997 : **58** (7) : 11-15.
- 61) LE MOAL M. Neurobiologie de la dépendance.
Rev Prat 1995 : **45** : 1351-8.
- 62) LEVY SOUSSAN P., Syndrôme dépressif.
Psychiatrie – coll medline : 129-307.
- 63) LOUIE AK., LANNON RA., AJARI LJ. Withdrawal reaction after sertraline discontinuation.
Am J Psychiatry, 1994 : **151** (3) : 450-451.
- 64) MACE S., TAYLOR D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression.
Expert Opin Pharmacother, 2000 : **1** (5) : 917-33.
- 65) MARKOWITZ JS., DEVANE CL., LISTON HL., MONTGOMERY SA. An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with Citalopram.
2000 : **15** : 329-333.
- 66) MEDAWAR G. The antidepressant web.
Int J Risk Saf Med., 1997 : **10** : 75-126.
- 67) MENECIER P., MENECIER-OSSIA L., BERN P. Fluoxetine dependence and tolerance. A propos of a case.
L'Encéphale, 1997 : **23** (5) : 400-1.

- 68) MICHELSON D., FAVA M., AMSTERDAM J., APTER J., LONDBORG P., TAMURA R., TEPNER RG. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatry*, 2000 : **176** : 363-8.
- 69) MONTASTRUC JL., SENARD JM., LAPEYRE-MESTRE M. A propos des antidépresseurs : quelques réflexions pharmacologiques. *Thérapie*, 1997 : **52** : 143-149.
- 70) MULDOON C. The safety and tolerability of citalopram. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996 : **11**(Suppl. I) : 35-40.
- 71) NESTLER EJ., AGHAJANIAN GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997 : **278** : 58-62
- 72) NORDENG.H., LINDERMAN R., PERMINOV KV., REIKVAM A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective reuptake inhibitors. *Acta.Pediatr.*, 2001 : **90** (3) : 288-291.
- 73) NUT DJ. Addiction : brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 1996 : **437** : 31-6
- 74) OEHRBERG S, CHRISTIANSEN PE, BEHNKE K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorders : a randomized double blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995 : **167** : 374-379.
- 75) OLIE JP., POIRIER MF., LOO H. Les maladies dépressives. *Médecine sciences Flammarion* : 3-10.
- 76) PHILLIPS SD. A possible paroxetine withdrawal syndrome. *Am J Psychiatr*, 1995 : **152** (4) : 645-646.

- 77) PYKE RE. Paroxetine withdrawal syndrome.
Am J Psychiatry. 1995 : **152** (1) : 149-50.
- 78) ROSENBAUM JF., ZAJECKA J. Clinical management of antidepressant discontinuation.
J Clin Psychiatry 1997 : **58** (7) : 37-40.
- 79) ROSENBAUM JF., FAVA M., HOOG SL. et coll. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized clinical trial.
Biol Psychiatry, 1998 : **44** (2) : 77-87.
- 80) ROSENSTOCK HA. Sertraline withdrawal in two brothers : a case report.
Int Clin Psychopharmacol, 1996 : **11** (1) : 58-59.
- 81) SCHATZBERG AF. Antidepressant discontinuation syndrome : an update on serotonin reuptake inhibitors.
J Clin Psychiatr, 1997 : **58** (7) : 3-4.
- 82) SCHATZBERG AF., HADDAD P., KAPLAN EM., LEJOYEUX M., ROSENBAUM JF., YOUNG AH., ZAJECKA J. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : A hypothetical definition.
J Clin Psychiatr, 1997 : **58** (7) : 5-10.
- 83) SCHATZBERG AF., HADDAD P., KAPLAN EM., LEJOYEUX M., ROSENBAUM JF., YOUNG AH., ZAJECKA J. Possible biological mechanisms of serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome.
J Clin Psychiatr, 1997 : **58** (7) : 23-27.
- 84) SCHECHTER JO. Treatment of disequilibrium and nausea in the SRI discontinuation syndrome.
J Clin Psychiatry, 1998 : **59** (8) : 431-2.



- 85) SCHORDERET M. Antidépresseurs, In : Pharmacologie, 3^{ème} édition, Frison-Roche.
Paris : Slatkine, 1998 : 373-387
- 86) SENON JL., SECHTER D., RICHARD D. Dictionnaire Larousse sur les drogues.
Larousse, Paris, 1999.
- 87) STEWART SH., KUSHNER MG. Introduction to the special issue on “anxiety sensitivity and addictive behaviours”.
Addict Behav, 2001 : **26** (6) : 775-85.
- 88) SZABADI E. Fluvoxamine withdrawal syndrome.
Br J Psychiat, 1992 : **160** : 283-284.
- 89) TANAKA E., HISAWA S. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressant and antipsychotics and cytochrome P450 system.
J Clin Pharm, 1999 : **24** (1) : 7-16.
- 90) TASSIN JP. Drogues, dépendances et dopamine.
La recherche 1998 : **306** : 48-53.
- 91) THERRIEN F., MARKOWITZ JS. Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms : A review of the literature.
Hum Pharmacol, 1997 : **12** : 309-323.
- 92) VIDAL guide national de prescription 2002.
Paris : Edition du Vidal, 2002.
- 93) WINCOR MZ. Withdrawal syndrome associated with abrupt discontinuation of SSRI.
J Am Pharm Assoc (Wash), 1998 : **38** (4) : 500-1.

- 94) YOUNG AH., CURRIE A., ASHTON CH. Antidepressant withdrawal syndrome.
Br J Psychiatry, 1997 : **170** : 288.
- 95) YOUNG AH., CURRIE A. Physician's knowledge of antidepressant withdrawal effects : a survey.
J Clin Psychiatry 1997 : **58** (7) : 28-30.
- 96) ZAJECKA J., TRACY KA., MITCHELL S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors : a literature review.
J Clin Psychiatry, 1997 : **58** (7) : 291-197.
- 97) ZAJECKA J, FAWCETT J, AMSTERDAM J, QUITKIN F, REIMHERR F, ROSENBAUM J, MICHELSON D, BEASLEY C. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study.
J Clin Psychopharmacol 1998 : **18** (3) : 193-7.
- 98) KOCH S., GALLOWAY MP. MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin.
J Neural Transm. 1997 : **104** (2-3) : 135-46.
- 99) MALONE DT., TAYLOR DA. Modulation by fluoxetine of striatal dopamine release following Delta9-tetrahydrocannabinol: a microdialysis study in conscious rats.
Br J Pharmacol. 1999 : **128** (1) : 21-6.
- 100) RAMMSAYER T., NETTER P. Effects of changes in brain 5-HT activity on indicators of cortical arousal.
Int Clin Psychopharmacol. 1988 : **3** (3) : 231-7.

PAGES WEB CONSULTEES

101) www.biam2.org

102) www.chups.jussieu.fr - Pédagogie - Psychiatrie

103) www.lundbeck.ch/seropram

104) www.psychomedia.qc.ca/qfr50.htm - Qu'es-ce que le trouble obsessionnel compulsif ?

ANNEXE

Dépendance et tolérance à la fluoxétine. A propos d'une observation

P. MENECHIER ⁽¹⁾, L. MENECHIER-OSSIA ⁽²⁾, P. BERN ⁽³⁾

Résumé. Nous rapportons une observation de déviation d'utilisation de la fluoxétine, chez une femme de 31 ans, poly-toxicomane sevrée en drogues illicites et en alcool. A partir d'une prescription thérapeutique de fluoxétine à la posologie de 20 mg par jour, il s'est produit une escalade des doses jusqu'à 280 mg par jour, sans syndrome sérotoninergique, mais avec apparition d'une dépendance et de syndrome de sevrage lors de l'arrêt des prises. Une telle observation apparaît exceptionnelle, et semble être la première rapportée aussi bien dans la littérature qu'auprès des centres de pharmacovigilance.

Fluoxetine dependence and tolerance. A single case report

Summary. The authors relate a single case of fluoxetine misuse of a 31-year-old woman, with a previous history of multi drug addiction, and who weaned of all illicit substance and alcohol intake for several months. From a medical fluoxetine prescription at a dose of 20 mg per day, the patient increased to 280 mg per day within few months. Tolerance and dependency to the substance (according to DSM IV) and withdrawal syndrome occurred following fluoxetine discontinuation. This misuse keeps on for more than one year, and no symptom of a « serotonin syndrome » has ever been found. In our understanding, this exceptional case-report seems to be the first one related either in medical literature or drug monitoring centers.

Key words : Antidepressive agents ; Fluoxetine ; Substance dependence.

La notion de dépendance aux antidépresseurs est ancienne. Evoquée avec les Inhibiteurs de la Mono Amine

Oxydase (1, 6), elle a été le plus typiquement décrite avec l'amineptine (4, 6). Dépendance psychique ou réelle addiction, la question semble encore ouverte, en dehors du recours à l'amineptine.

Concernant la classe des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine, la littérature rapporte quelques rares cas de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (2, 5, 6), et un cas d'augmentation de posologie ayant conduit à un syndrome sérotoninergique (8). Nous rapportons une observation de surconsommation de fluoxétine, sans syndrome sérotoninergique.

Une femme de 31 ans, héroïnomane entre 23 et 28 ans, s'est ensuite spontanément sevrée en morphinique. Une alcoolo-dépendance associée à l'usage de divers anxiolytiques (benzodiazépines, hypnotiques, ...) a ensuite perduré. Il n'existe pas d'autres antécédents médicaux, chirurgicaux ou psychiatriques à notre connaissance. Le diagnostic de trouble affectif sur une personnalité de type « état limite » (selon les critères du DSM IV) conduit à proposer un traitement par fluoxétine : 20 milligrammes par jour (un comprimé). Après quatre mois, le problème de l'alcoolo-dépendance est abordé dans le cadre d'une association d'anciens buveurs. Depuis cette période, la patiente est sevrée en alcool et depuis 18 mois il ne persiste qu'une consommation pathologique de fluoxétine. Progressivement, après l'introduction de la fluoxétine, les doses ont été spontanément augmentées, puis sont apparus des signes de sevrage lors des tentatives d'arrêt (apparaissant de 12 à 48 heures après la dernière prise, et associant sensation de malaise général, anxiété, tremblements, sueurs, et parfois douleurs abdominales lui faisant évoquer la proximité de ces symptômes avec ceux d'un sevrage en morphinique qu'elle connaissait bien). La posologie quotidienne de fluoxétine se situe entre 8 et

(1) Département de Médecine Interne, Unité d'alcoologie, Centre Hospitalier les Chanaux, 71018 Mâcon Cedex.

(2) Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier les Chanaux, 71018 Mâcon Cedex.

(3) Chef de service, Psychiatrie Sud : G07 Mâcon, Centre Hospitalier les Chanaux, 71018 Mâcon Cedex.

Travail reçu le 10 octobre 1996 et accepté le 11 décembre 1996.

Tirés à part : P. Menechier (à l'adresse ci-dessus).

4 comprimés (160 et 280 mg) depuis au moins un an. Il n'existe aucun signe clinique pouvant appartenir à un syndrome sérotoninergique (7), et la réalité de la prise nous semble certaine. La consommation de fluoxétine ne nous semble pas simplement relever d'une recherche d'effets « amphétamine-like », d'autant plus qu'elle est décrite comme s'accompagnant d'effets de sédation reliés à la disparition des symptômes de sevrage.

Ce tableau associant surconsommation d'un psychotrope, avec escalade des doses, tolérance aux effets du produit, sevrage à l'arrêt, chez un individu qui a déjà présenté une addiction à plusieurs produits, nous fait avancer l'hypothèse d'une dépendance à cette molécule (selon les critères du DSM IV). Les antécédents de cette femme peuvent être évoqués comme facteur favorisant (3), mais ne peuvent à eux seuls expliquer ce tableau. La rapidité d'apparition des éléments cliniques de sevrage, compte tenu de la demi-vie biologique plus longue de cette molécule (à posologie thérapeutique habituelle) ne reçoit pas d'explication immédiate.

Cette observation est exceptionnelle : ni la revue de la littérature, ni la recherche auprès des centres de pharmacovigilance ou auprès du laboratoire commercialisant la fluoxétine n'ont permis de retrouver de cas similaire.

Après cette description, nous voudrions rappeler le risque pris par la prescription d'un psychotrope chez un sujet ayant présenté (ou présentant) une conduite d'addiction avec produit. Ce psychotrope ne résout jamais à lui

seul le problème d'une addiction, et peut induire une autre dépendance. A une époque où la substitution est privilégiée, il nous semble nécessaire de chercher ses produits de substitution, et de n'y recourir que dans le cadre de protocoles établis et évalués.



Serment des Apothicaires

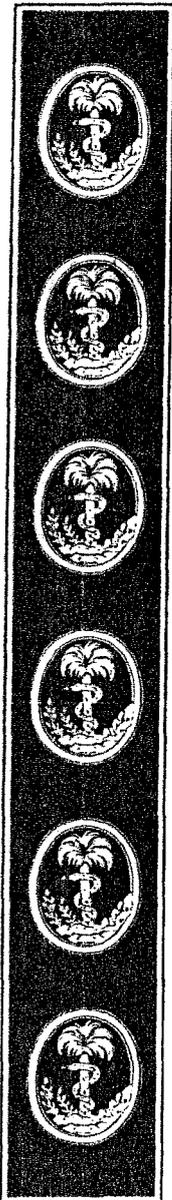
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



POTENTIEL DE DEPENDANCE DES ISRS ET SYNDROME DE SEVRAGE

RESUME :

Les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont des molécules présentant une bonne tolérance, et sont indiqués dans le traitement de la dépression, des Troubles Obsessionnels Compulsifs ainsi que dans la prévention des attaques de paniques.

Des déclarations de plus en plus nombreuses d'effets indésirables liés à l'arrêt d'un ISRS ont conduit à rechercher deux notions : l'existence d'une dépendance et d'un syndrome de sevrage aux ISRS.

A l'issue de l'analyse des données de la littérature et des déclarations de pharmacovigilance, un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement apparaît fréquemment. Il est désormais bien décrit mais reste peu connu du monde médical. Il importe donc d'en connaître les symptômes afin d'éviter des conduites inadaptées ou la prescription d'investigations inutiles.

Les mécanismes évoqués restent encore hypothétiques.

Quand à la possibilité d'une dépendance aux ISRS, la littérature ainsi que les données de pharmacovigilance n'ont pas permis de définir clairement cette notion.

MOTS-CLES :

- ISRS
- Dépendance
- Syndrome de sevrage
- Dépression
- Troubles Obsessionnels Compulsifs
- Attaque de panique
- Pharmacovigilance
- Sérotonine

JURY :

Monsieur le Professeur P. DEMENGE – Président du jury

Madame le Docteur C. VILLIER

Monsieur le Docteur M. MALLARET

Monsieur le Docteur B. CHAMPON

ADRESSE DES AUTEURS :

Xavier TISSOT

Benjamin SUIFFET

[Données à caractère personnel]