

Antidépresseurs : ATC versus SSRI versus autres nouvelles molécules

Antidepressants : TCA versus SSRI versus other new agents

F. Hay et P. Linkowski

Service de Psychiatrie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Les médications apparues ces deux dernières décennies offrent au praticien un choix plus large dans le traitement des troubles dépressifs majeurs.

Le but initial de cet article était de comparer antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Il était évident de tenir compte de l'émergence des nouveaux antidépresseurs.

Aussi avons-nous comparé l'efficacité de ces différents agents, à l'éclairage de leur mode d'action, tout comme leurs effets secondaires.

Il eut été logique que l'apparition de molécules d'utilisation plus aisée, simplifie la prescription. Plus qu'apporter une facilité, elle permet au praticien, plus qu'auparavant, de garder une harmonie avec son sens clinique.

Ainsi, à efficacité comparable, nous avons maintenant la possibilité d'opter pour des agents thérapeutiques qui rencontrent les besoins d'un patient dans toute sa particularité : ses caractéristiques actuelles, son histoire médicale, tant somatique que psychiatrique.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 315-20

ABSTRACT

The medications that appeared in the last two decades, offer praticians a wider choice than ever in the treatment of major depressive disorders.

The aim of this article was first to compare tricyclic antidepressants and serotonin selective reuptake inhibitors. It was quite obvious that it was impossible to take no account of the birth of newer antidepressants.

So we reviewed the efficacy -throughout their mechanisms of action- of those different antidepressive agents, as well as their side-effects.

One could think that the coming-out of molecules simpler to use, would facilitate the prescription. In fact, it does and it doesn't ; it allows praticians, more than before, to accord with their clinical touch.

That means that, at comparable efficacy, we now can choose therapeutic agents that fit more adequately a particular patient, his/her characteristics as well as his/her somatic and psychiatric history.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 315-20

Key words : antidepressants, mechanisms of action, side effects, integrated therapeutic choice

INTRODUCTION

Le qualificatif d'"antidépresseur" se réfère à plusieurs classes d'agents médicamenteux dont l'indication principale reste celle du traitement des troubles dépressifs majeurs. Ces molécules sont néanmoins potentiellement efficaces dans d'autres problématiques psychiatriques (dépression atypique, dysthymie, troubles anxieux, troubles des conduites alimentaires, alcoolisme, énurésie nocturne), ainsi que dans certaines pathologies à expression somatique prédominante (migraines, douleurs chroniques).

Ce large éventail d'indications fait donc des antidépresseurs, des alliés thérapeutiques très fréquemment utilisés, non seulement en psychiatrie mais aussi en médecine générale.

L'émergence ces deux dernières décennies, de nouveaux agents antidépresseurs a permis d'élargir considérablement l'éventail thérapeutique disponible dans les situations précitées.

Dans ce contexte, il nous apparaissait intéressant de recueillir diverses données permettant de réé-

valuer les avantages comme les inconvénients de ces diverses classes médicamenteuses. L'objectif final de cette réflexion est l'optimisation de la prise en charge de nos patients, dans une acception holistique du terme, en évoquant également les éventuels impacts socio-économiques.

CLASSES D'ANTIDEPRESSEURS / MEDICATIONS DISPONIBLES EN BELGIQUE

Les antidépresseurs (ATD) de 1^{ère} génération

Ils englobent les IMAO classiques, dont le seul représentant en Belgique est la phénelzine commercialisée sous le nom de Nardelzine®, et les antidépresseurs tricycliques (= ATC), famille qui accueille des structures à trois noyaux mais aussi à deux noyaux (Tableau 1), ce qui rend le terme tricyclique quelque peu obsolète.

Tableau 1 : ATC = antidépresseurs tricycliques.	
AMINES 3A	
amitriptyline	Redomex® / Tryptizol®
clomipramine	Anafranil®
dosulépine	Prothiaden®
doxépine	Sinequan®
imipramine	Tofranil®
AMINES 2A	
désipramine	Pertofran®
nortriptyline	Nortrilen®

Les ATD de seconde génération regroupent diverses molécules listées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Les ATD de seconde génération.	
viloxazine	Vivalan®
trazodone	Trazolan®
miansérine	Lerivon®
flupentixol + mélitracene	Deanxit®
maprotiline	Ludiomil®

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Par la suite, d'autres agents antidépresseurs sont apparus ; les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont communément appelés par leurs acronymes **SSRI** ou **ISRS** (acronyme : signe prononcé comme un nom ordinaire) (Tableau 3).

Tableau 3 : SSRI = ISRS.	
fluvoxamine	Floxyfral®
fluoxétine	Prozac® / Fluxitop® / Fluoxetine EG® / Fontex®
citalopram	Cipramil®
sertraline	Serlain®
paroxétine	Seroxat® / Aropax®
escitalopram	Sipralaxa®

Les nouveaux antidépresseurs

D'autres molécules ont émergé ultérieurement et peuvent être classées en fonction de leur(s) mode(s) d'action privilégiée. Elles sont regroupées dans le Tableau 4 et qualifiées de nouveaux antidépresseurs.

Millepertuis

Il s'agit du milperinol.

MODE D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS

Les antidépresseurs interagissent tous immédiatement avec les enzymes ou le récepteur d'au moins un neurotransmetteur monoaminergique. Ceci induit une augmentation de la quantité de ce(s) neurotransmetteur(s) monoaminergique(s) ; en résultent des modifications dans l'expression des gènes au niveau des neurones "cibles" des monoamines : "down regulation" de certains (d'où réduction de la synthèse de récepteurs conduisant à l'effet thérapeutique et à l'atténuation des effets secondaires) et "up regulation" d'autres (augmentation de diverses protéines, comme le "brain-derived neurotrophic factor" ou BDNF)^{1,2}.

PARTICULARITES (Tableau 5)

ATC

L'efficacité thérapeutique résulte pour toutes les molécules, de leurs effets inhibiteurs sur la recapture de la sérotonine (effet IRS) et de la noradrénaline (effet IRN) et, pour certaines molécules (amitriptyline, nortriptyline, doxépine), d'un effet supplémentaire plus ou moins puissant, de blocage des récepteurs sérotoninergiques 2^A.

Les autres propriétés des tricycliques (effet anti-histaminique H₁, effet anticholinergique/antimuscarinique M₁, effet antagoniste α adrénergique) rendent compte des effets secondaires.

IMAO

Il s'agit d'inhibiteurs irréversibles de la MAO (monoamine oxydase), sous-types A et B (le sous-type A métabolisant la sérotonine et la noradrénaline, le sous-type B transformant certaines amines en neurotoxines).

Ce blocage de la métabolisation de la noradrénaline explique qu'en cas d'ingestion de certains aliments riches en tyramine (exemples : fromage, chocolat, vin, etc.) ou en association avec certains médicaments (SSRI, sympathicomimétiques), puisse survenir via une élévation excessive de noradrénaline, une crise hypertensive grave, voire mortelle.

Tableau 4 : Les nouveaux antidépresseurs.

NARI	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline	réboxétine	Edronax®
NDRI	Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine	bupropion	Zyban®
SNRI	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline	venlafaxine	Efexor® XL -XXL
NaSSA	Antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrénergiques	mirtazapine	Remeron®
SARI	Antagonistes 5-HT ₂ et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	néfazodone	Non disponible en Belgique
RIMA	Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A	moclobémide	Aurorix®

Tableau 5 : Actions des antidépresseurs sur les neurorécepteurs et sur le recaptage des neurotransmetteurs.

	Recapture 5-HT	Recapture NA	Recapture Dopamine	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT _{3A}	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁
Tricycliques	√	√		(√)	(√)		√	√	√	√
IMAO		√								
Trazodone	√			√			√	√		√
SSRI	√									
NARI		√								
NDRI		√	√							
SNRI	√	√								
NaSSA				√	√	√		√	√	
SARI	√			√	√					
RIMA		√								

Antidépresseurs de seconde génération

Trazodone

Cette molécule possède un effet bloqueur des récepteurs 5-HT_{2A} puissant et un effet IRS moins puissant, ces deux effets expliquant l'efficacité thérapeutique. Elle possède également des effets antagonistes α et M₁, responsables des effets secondaires.

Viloxazine

Cet antidépresseur bicyclique inhibe sélectivement le recaptage de la noradrénaline (effet IRN).

Miansérine

Cette molécule bloque les récepteurs α₂ adrénergiques avec, comme résultante, une augmentation de la conversion de noradrénaline ; elle possède des propriétés antihistaminiques et influence très peu les mécanismes sérotoninergiques centraux.

Déanxit®

Cette spécialité associe un neuroleptique (flupentixol) à un tricyclique (méliétracène). Son efficacité semble plutôt liée à la part neuroleptique, qu'à celle du tricyclique.

Maprotiline

Cet antidépresseur tétracyclique inhibe la

recapture de la noradrénaline, et dans une moindre mesure celle de la sérotonine. Elle possède également un effet α₁ adrénergique, un effet antihistaminique peu marqué et un effet anticholinergique modéré.

SSRI

Toutes les molécules de cette famille possèdent l'effet IRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine). Ce blocage a lieu au niveau des dendrites et de l'axone, induit une "down regulation" des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A}, obligeant le neurone à augmenter la libération de sérotonine au niveau de l'axone. Enfin, les récepteurs post-synaptiques sont désensibilisés.

D'autres propriétés pharmacologiques secondaires peuvent être rencontrées selon les molécules : IRN, IRD, effet agoniste 5-HT_{2C}, effet antagoniste cholinergique/muscarinique, etc., avec un intérêt clinique (exemple : la fluoxétine ayant un effet agoniste 5-HT_{2C} peut avoir un effet intéressant dans le cadre du traitement des comportements boulimiques).

Les nouveaux antidépresseurs

NARI : réboxétine

Son effet neurochimique prédominant se situe au niveau de l'inhibition de la recapture de noradrénaline.

NDRI : bupropion

Cette molécule, utilisée en Belgique dans l'aide au sevrage tabagique, possède un effet antidépresseur via l'inhibition de la recapture de la dopamine et de celle de la noradrénaline.

SNRI : venlafaxine

Ses effets inhibiteurs sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline s'expriment avec une intensité modulée selon la posologie (l'effet IRS est très puissant, l'effet IRN est moins puissant mais s'exprime plus à hautes doses).

NaSSA : mirtazapine

Cette médication bloque les récepteurs 5-HT₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} mais aussi les récepteurs α₂ et H₁, ceci expliquant le risque de prise de poids et de somnolence.

RIMA : moclobémide

L'inhibition de la monoamine oxydase type A est beaucoup plus sûre que celle obtenue par un IMAO classique. En effet, l'accumulation de noradrénaline induite par la tyramine peut chasser la molécule du site inhibé ; ceci permet donc d'éviter une élévation excessive de noradrénaline, réduisant la potentialité d'effet hypertenseur grave.

EFFETS SECONDAIRES

Il est utopique d'attendre d'une molécule active, dans quelque domaine que ce soit, d'être dépourvue d'effets secondaires plus ou moins importants.

Les méta-analyses montrent peu de différence dans l'incidence des effets secondaires entre les ATC et les SSRI, mais bien dans le type d'effets secondaires rencontrés dans chacune des classes. Par ailleurs,

il apparaît trop tôt pour tirer les mêmes conclusions avec les molécules plus récentes.

Les effets secondaires bien connus des ATC sont expliqués par leur activité au niveau des sites autres que thérapeutiques : effet antihistaminique H₁ (somnolence, prise de poids), effet anticholinergique antimuscarinique M₁ (somnolence, constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle) et effet antagoniste α adrénergique (somnolence, vertiges, troubles du rythme, hypotension artérielle orthostatique).

La grande crainte dans l'utilisation des IMAO classiques reste celle de l'accouplement hypertensif grave, survenant dans certaines situations à risque comme précédemment explicité.

Dans les effets secondaires des ATD de seconde génération, citons pour la trazodone les symptômes découlant des effets bloquants α et M₁ (somnolence, constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle, vertiges, troubles du rythme, hypotension artérielle orthostatique).

Des effets secondaires émaillent aussi l'usage des SSRI et autres nouveaux antidépresseurs. Les principaux sont résumés dans le Tableau 6.

QUELLE MOLECULE CHOISIR ... OU PLUTOT QUELLE MOLECULE PROPOSER A UN PATIENT BIEN PARTICULIER

Un large éventail d'ATD est donc proposé à tout médecin prenant en charge le traitement d'un patient dépressif ou présentant une pathologie susceptible d'être améliorée par un traitement antidépresseur.

Qu'en est-il dans l'orientation du choix thérapeutique ?

En premier lieu, l'efficacité d'une molécule est

Tableau 6 : Effets secondaires des SSRI et des autres nouveaux antidépresseurs.

	SSRI	NARI	NDRI	SNRI	NaSSA	RIMA
Effets secondaires sexuels	√			√		
Prise de poids	√			√	√	
Sédation					√	
Troubles gastro-intestinaux	√	√	√	√		√
Anxiété	√	√	√	√		
Troubles du sommeil	√		√	√		√
Modification pression artérielle		√		√		
Effets secondaires sexuels	diminution de la libido, trouble de l'érection et de l'éjaculation					
Troubles gastro-intestinaux	nausées, diarrhée					
Troubles du sommeil	cauchemars, insomnie, hypersomnie					
Inversion de l'effet	pour certaines molécules de la famille					

primordiale. L'étude des méta-analyses et de larges analyses conclut à une efficacité comparable des ATC et des SSRI³⁻⁶.

Plusieurs réserves sont déjà à émettre :

1. Qu'entend-on par efficacité : une réponse ou une rémission ?
2. Les comparaisons avec les nouveaux antidépresseurs sont difficiles à obtenir à l'heure actuelle.
3. Les groupes ne sont probablement pas strictement comparables ; en effet ressort régulièrement une meilleure réponse aux ATC qu'aux autres molécules chez les " *in-patients* " ou les patients atteints de troubles dépressifs majeurs à caractéristiques mélancoliques, groupes dont le phénotype biologique se superpose vraisemblablement.

En second lieu, la sécurité d'emploi des ATD et leur aspect de pratique plus ou moins facile sont très importants. Il est clair que par rapport aux ATC, les SSRI sont d'usage plus commode ce qui implique, de la part du patient, une meilleure compliance thérapeutique et de celle du praticien une plus grande facilité de prescription. Citons comme points positifs pour les SSRI :

1. La plupart du temps une prise quotidienne unique.
2. L'absence de nécessité d'un monitoring thérapeutique contrairement aux ATC.
3. La nature des effets secondaires qui, s'ils sont de fréquence égale à celle des ATC, sont de qualités différentes.
4. Une certaine " réassurance " quant à l'issue d'une éventuelle intoxication volontaire.

Cette notion, plus ou moins étayée, de " médicaments faciles ", sans risques ou presque, justifie-t-elle un shift vers l'exclusivité ou la quasi-exclusivité d'utilisation des nouvelles molécules ? Manifestement pas.

Nous avons à faire face à des patients dont l'histoire, l'évolution, le statut actuel différent et nous avons à notre disposition un choix thérapeutique inexistant voici 25 ans.

Devant ces données il apparaît indispensable d'intégrer la prescription à l'analyse détaillée du patient. Quelques exemples pratiques :

1. La nécessité d'étiqueter au mieux le caractère de l'état dépressif actuel (intérêt de la prescription d'un ATC en présence de caractéristiques mélancoliques ; intérêt de la prescription d'un IMAO ou d'un RIMA dans la dépression atypique).
2. La nécessité d'analyser l'historique psychiatrique du patient (qualité de la réponse à un traitement ATD antérieur ; notion d'effets secondaires sur une molécule préalablement prescrite).
3. La nécessité d'apprécier le risque suicidaire (justifiant une hospitalisation en cas de risque élevé ou, lorsque le traitement ambulatoire apparaît raisonnablement envisageable, le recours à des médicaments potentiellement moins toxiques en cas d'abus volontaire).

4. La nécessité d'appréhender le patient dans sa globalité tant au niveau historique que psychiatrique que médical : existence de contre-indications à l'usage de certaines classes médicamenteuses (exemples : ATC et hypertrophie prostatique, ATC et antécédents cardiovasculaires récents, etc.), possibilité plus importante d'effets secondaires dans certaines situations médicales (exemples : exacerbation d'un diabète avec l'usage de médicaments induisant prise de poids, chutes plus fréquentes chez les personnes âgées prenant des médicaments possédant une action sédatrice).

Enfin, il est intéressant d'évoquer l'impact socio-économique éventuel des divers ATD. En effet, dans la plupart des pays européens, le " *trend* " des produits " SNC " est très important ; pour quatre de cinq pays étudiés, celui-ci se trouve dans les quatre premiers des dix spécialités répertoriées.

L'impact réel des divers types d'ATD sur le coût socio-économique total des affections mentales reste difficile à définir⁷. Certes des arguments en faveur des SSRI et autres nouvelles molécules existent, malgré leur coût de revient plus élevé : obtention d'une meilleure observance, d'une meilleure adhésion à un traitement au long cours, moindre incidence financière des complications liées à un surdosage. Les études comparatives avec les ATC ne permettent néanmoins pas de trancher en faveur de l'une ou l'autre classe. Le faible coût de revient des ATC reste une réalité ; l'incidence financière liée à un éventuel surdosage semble éteinte par la relative moindre incidence de suicide médicamenteux par rapport aux autres modes d'auto-lyse.

PROPOSITIONS D'ALGORITHME ?

Pouvons-nous néanmoins nous référer à un algorithme de choix thérapeutique ? Certes. Il apparaît néanmoins intéressant d'émettre deux remarques. La première est de rappeler qu'un algorithme est un conseil, une référence émergeant de consensus et qu'il peut être mis en balance par une certitude clinique. La seconde est que la prescription par un médecin donné, de quelques médicaments parmi les nombreuses qui nous sont offertes, avec l'implication d'une bonne connaissance de leurs plus et de leurs moins, reste quelque part garante d'une médecine raisonnable.

Voici donc quelques recommandations⁸ :

- Que proposer en cas de trouble dépressif majeur ?
- Premier choix : SSRI / SNRI.
 - Second choix : ATC.

Est-il intéressant du point de vue choix thérapeutique, d'investiguer les caractéristiques de l'épisode dépressif ? Oui.

- *Dépression résistante* : orientation rapide vers ECT (électroconvulsivothérapie).
- *Dépression avec caractéristiques psychotiques* : idem.

- *Dépression atypique* : 1^{er} choix : SSRI / Aurorix®
2^{ème} choix : Nardelzine®
3^{ème} choix : ATC.
- *Dépression à caractéristiques mélancoliques* :
1^{er} choix : SSRI / ATC
2^{ème} choix : SNRI
réévaluation d'indication
d'ECT.
- *Dépression saisonnière* : luxthérapie / SSRI.
- *Dépression anxieuse* : SSRI (paroxétine) / SNRI / ATC.

CONCLUSIONS

Depuis deux décennies de nouvelles médications sont venues s'ajouter aux ATD classiques. La compréhension des modes d'action et des effets secondaires permet de proposer aux patients des traitements mieux adaptés à leur statut particulier, tant psychiatrique que somatique. Si les nouvelles molécules ont ouvert de larges horizons, il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'arguments pour négliger le potentiel des médications plus anciennes, ni de généraliser l'usage des unes ou des autres. Par contre, cet éventail thérapeutique doit être utilisé au mieux pour cibler l'attente des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stahl S : Psychopharmacologie Essentielle. Flammarion, Médecine-Sciences, 2002
2. De Vang L : Differential pharmacology of newer antidepressants. J Clin Psychiatry 1998 ; 59 (Suppl 20)
3. Anderson I : Selective serotonin reuptake inhibitors *versus* tricyclic antidepressants : a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000 ; 58 : 19-36
4. Thase ME : Effectiveness of antidepressants: Comparative remission rates. J Clin Psychiatry 2003 ; 64 (Suppl 2) : 3-7
5. Perry P : Pharmacotherapy for major depression with melancholic features : relative efficacy of tricyclic *versus* selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. J Affect Disord 1996 ; 39 : 1-6
6. Mittman M, Hermann N, Einarson Th et al : The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression : a meta-analysis. J Affect Disord 1997 ; 46 : 191-207
7. Barbui C, Percudani M, Hotopf M : Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. J Clin Psychopharmacol 2003 ; 23 : 145-54
8. Kennedy S, Lam R, Cohen R, Ravindran A and the CANMAT Depression Work Group : Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders – medications and other biological treatments. Can J Psychiatry, 2001

Correspondance et tirés à part :

P. LINKOWSKI
Hôpital Erasme
Service de Psychiatrie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 3 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 15 juin 2004.