



**ANTIDEPRESSEURS
Pour quels patients ? Bénéfices/Risques**

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Janvier 2016

Groupe de travail : document provisoire réalisé par le Dr LEQUEUX

Groupe de lecture : Animateurs « Groupe Qualité » Pays de la Loire
Dr A. Chaslerie - ERSM Nantes

PROBLEMATIQUE :

La prévalence d'un état dépressif majeur ou caractérisé (EDC) en France (Inpes) :

- 8 % des 15-75 ans sur les 12 derniers mois = 3 millions de personnes
- 21 % des 15-75 ans au cours de leur vie = 8 millions de personnes

En population générale, selon le Baromètre santé de l'Inpes, la prévalence de l'épisode dépressif apparaît stable entre 2005 et 2010. En revanche, la part de personnes qui présentent des troubles dépressifs mais qui n'ont pas consulté un professionnel de la santé ou suivi une psychothérapie, a nettement baissé, passant de 63 % en 2005 à 39 % en 2010.

La dépression caractérisée représente un problème de santé publique majeur.

- Elle est associée à un risque suicidaire élevé, 30 à 50% des tentatives de suicides sont secondaires à un EDC,
- Elle sera la 2^{ème} maladie en termes de coût global d'ici 2020 (OMS) après les maladies cardiovasculaires.

La dépense pour l'assurance maladie s'élève en 2014 à 490 M€ (données inter-régimes). On constate une croissance du nombre de boîtes remboursées en 2014 (+ 3%).

Les généralistes sont à l'origine de 70% des prescriptions (15% pour les psychiatres et 15% pour les établissements).

Comment définir un épisode dépressif caractérisé ?

Dans notre pratique quotidienne, il existe, bien des situations cliniques où un certain nombre d'émotions éprouvées par le patient font partie de cette large palette d'émotions humaines normales, la tristesse, le découragement, le désespoir qui représentent des expériences humaines normales.

Délimiter le champ du « normal » et du « pathologique » n'est pas un exercice facile et le médecin généraliste reste le plus souvent très « seul » pour prendre la décision de prescrire ou non un traitement antidépresseur.

Devant ce « flou », on peut être tenté d'utiliser les antidépresseurs comme un test diagnostique, la dépression étant définie par « ce qui réagit aux antidépresseurs » !

Raccourci conceptuel dangereux responsable d'une inéquation diagnostique.

Faut-il utiliser les échelles d'évaluation pour améliorer la prise en charge thérapeutique de ces patients ? Lesquelles ? Quelle est la faisabilité de ces « outils » en médecine générale ?

Les antidépresseurs ont-ils prouvé leur efficacité ?

Quel est le rapport bénéfice/risque des antidépresseurs ? Et pour quels patients ? Peu d'études thérapeutiques ont été menées dans un contexte de soins primaires et les recommandations sont plus fondées sur des accords professionnels que sur des données factuelles.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Prise en charge dépression par les médecins généralistes.ORS Pays de Loire 2013 ;
2. Guide médecin - Affections psychiatriques de longue durée
3. ALD 23 Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte.Manifestations dépressives à l'adolescence.Repérage, diagnostic en soins de premier recours. HAS novembre 2014 ;
4. Manifestations dépressives à l'adolescence (2).Prise en charge thérapeutique en soins de premier recours. HAS novembre 2014 ;
5. C.Lamas, M.Corcus. Dépression à l'adolescence. Médecine. 2007 ; ;
6. Gallois P, Vallée JP.L'adolescent déprimé et son généraliste. Médecine. 2007 ;
7. Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y.L'adolescent et son médecin. Médecine.2010 ;
8. « Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte », ANSM, octobre 2006 ;
9. « Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent », ANSM, janvier 2008.
10. M.Gerson. Enfant, adolescent et antidépresseurs ISRS. Médecine mai 2006
11. Traitement de la dépression: quelle place pour la tianeptine (Stablon®) ? Fiche Bum HAS.2013 ;
12. Quelle place pour l'agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression ? Fiche Bum HAS.2010 ;
13. Venlafaxine. La Revue Prescrire.35 ;386 ;906-9
14. M.Gerson.Enfant, adolescent et antidépresseurs ISRS.Médecine mai 2006 ;
15. Collège des enseignants de psychiatrie. ECN-référentiel-psychiatrie
16. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. Santé Homme 2012;(421):43-5.
17. La prise en charge de la dépression en médecine générale de ville. DRESS. Études et Résultats. 810 - septembre 2012 ;
18. Les antidépresseurs sont-ils efficaces ? Une revue de la littérature. Médecine 2012
19. À propos des antidépresseurs. Médecine 2013 ;
20. Antidépresseurs de seconde génération. Revue de la littérature. Médecine 2013.
21. Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire. HAS juin 2015 ;

QUE DISENT LES RECOMMANDATIONS : les principaux messages

La dépression ce n'est pas un « coup de déprime » !

Le fait de se sentir triste, d'être « déprimé », d'avoir des « idées noires » ou des difficultés à dormir ne veut pas forcément dire que l'on souffre de dépression. Les moments de cafard, de « blues », de doute ou de questionnement font partie de la vie. Au fil du temps et des événements, chacun de nous expérimente toute une gamme de sentiments, du plus triste au plus optimiste. Ces variations et ces baisses de l'humeur ne doivent pas être confondues avec ce qu'éprouve une personne dépressive.

Autre différence avec les émotions habituelles de la vie, les personnes ont l'impression d'être coupées de leur entourage. Contrairement à certaines idées reçues, elle ne relève ni d'une « fatalité », ni d'une faiblesse de caractère. La volonté seule ne suffit pas pour en sortir, notamment parce que la maladie provoque un sentiment de dévalorisation de soi et des pensées négatives.

L'état dépressif se caractérise par un changement profond (une véritable rupture) par rapport au fonctionnement habituel. Trois éléments principaux :

- une tristesse inhabituelle, différente d'après les personnes qui souffrent de dépression de la tristesse normale (cette tristesse est particulièrement intense, elle n'est pas « directement » reliée à une cause, rien ne l'apaise, elle se mêle d'anxiété et d'un sentiment de « fatalité »)
- une perte d'intérêt et de plaisir qui touche tous les domaines de la vie (anhédonie) ;
- une association de plusieurs symptômes durables qui entravent douloureusement la vie quotidienne.

Pour pouvoir parler de d'un état dépressif caractérisé (EDC) ou majeur et donc de maladie, il faut :

- que ces perturbations de l'humeur soient multiples et bien caractérisées ;
- qu'elles se manifestent de façon (quasi) permanente pendant une période supérieure à deux semaines ;
- qu'elles entraînent une gêne importante dans un ou plusieurs domaines de la vie quotidienne (difficulté ou incapacité de se lever, d'aller à son travail, de sortir faire ses courses...).

Quels sont les critères diagnostiques d'un état dépressif caractérisé (EDC) ?

Le terme dépression correspond dans la classification actuelle du DSM-5 à l'épisode dépressif caractérisé (ancien épisode dépressif majeur).

Cette modification permet d'éviter la confusion avec les critères de sévérité de l'EDC :

- léger,
- moyen,
- sévère.

Définition de l'épisode dépressif caractérisé

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport à l'état antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

1. **Humeur dépressive** présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
 - NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
2. **Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir** pour toutes ou presque toutes les activités pratiquées pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
3. **Perte ou gain de poids significatif (5 %)** en l'absence de régime, ou **diminution ou augmentation de l'appétit** tous les jours.
 - NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
4. **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
5. **Agitation ou ralentissement psychomoteur** presque tous les jours.
6. **Fatigue ou perte d'énergie** tous les jours.
7. **Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité** excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. **Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision** presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. **Pensées de mort** récurrentes (pas seulement une peur de mourir), **Idées suicidaires** récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une **détresse cliniquement significative** ou une **altération du fonctionnement social, professionnel** ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à une autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

<http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
(Collège des enseignants de psychiatrie)

Quelles sont les « échelles » psychométriques d'évaluation d'un EDC ?

Echelle Hamilton Dépression (HAM-D):

Test d'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs, utilisable pour toutes les personnes; y compris les personnes âgées (même si certaines questions concernent les activités professionnelles)

<http://www.mgfrance.org/images/utilitaires-medicaux/test-hamilton.htm#resultat>

Vous pourrez : - sélectionner le texte du rapport final puis copier/coller dans votre dossier ;
- imprimer le compte-rendu intégrant le nom du patient.

Cette évaluation permet de coter une dépression et d'en assurer le suivi. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- de 10 à 13: les symptômes dépressifs sont légers
- de 14 à 17: les symptômes dépressifs sont légers à modérés
- à partir de 18: les symptômes dépressifs sont modérés à sévères

Echelle MADRS:

http://www.riam53.fr/media/echelle_madrs_091674100_1129_24072012.pdf

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave

Questionnaire abrégé de Beck:

<http://www.aqiism.org/wp-content/uploads/2015/05/Beck.pdf>

Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation. C'est la mesure subjective d'un état dépressif la plus utilisée car bien acceptée par les patients et facile car moins chronophage. Elle permet d'alerter le clinicien. Un score supérieur à 16 traduit une dépression sévère. Entre 8 et 15, une dépression modérée. Il est utile pour suivre l'évolution de l'EDC.

Cette évaluation donne lieu à une cotation CCAM :

Code = ALQP003 - Tarif = 69,12 € applicable 1 fois par an et par patient

Évaluation par échelle psychiatrique DSM-V ; CIM10 ; MADRS ; Hamilton ; Beck

Questionnaire-ADRS

<http://www.resapsad.org/sites/resapsad.cpm.aquisante.priv/files/u35/ADRS.pdf>

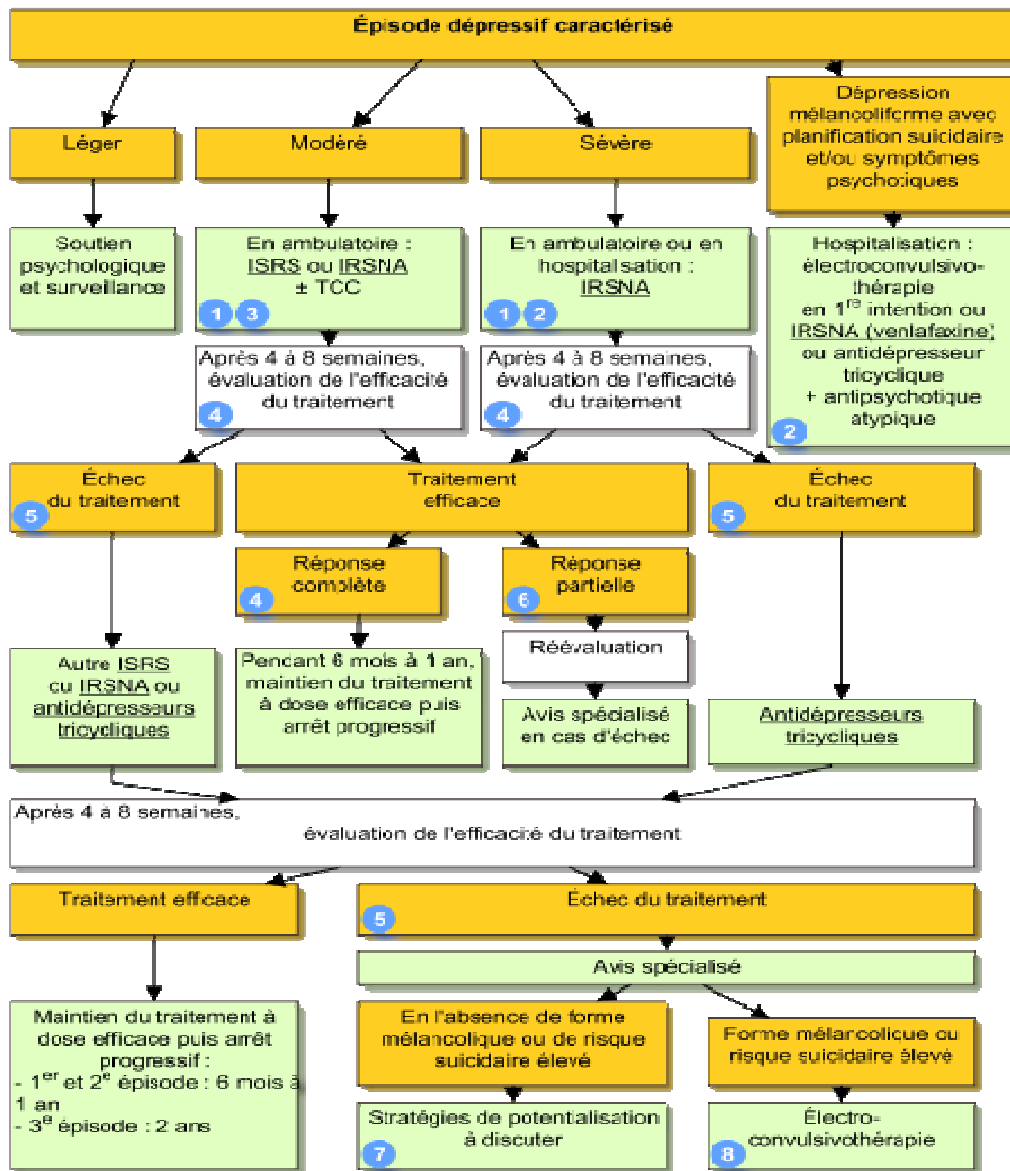
Quels patients traiter et comment ?

Pour les formes modérées à sévères un traitement antidépresseur est recommandé. L'Ansm ne recommande pas les antidépresseurs pour un EDC léger (Hamilton < 18).

L'efficacité des antidépresseurs est d'autant plus **cliniquement significative pour les dépressions sévères** (score initial > 25 sur l'échelle de Hamilton).

Il est donc primordial avant de prescrire un antidépresseur, **d'évaluer la sévérité initiale de l'EDC** par une échelle d'évaluation.

L'échelle de sévérité d'Hamilton est la plus répandue. Le questionnaire abrégé de Beck le plus facile à utiliser en pratique généraliste car rempli par le patient (auto-évaluation).



*VIDAL recos : https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/la_maladie/

La **psychothérapie** reste la base de la prise en charge, l'antidépresseur venant en complément si les résultats sont insuffisants.

Bilan pré-thérapeutique :

- NFS, fonction rénale, ionogramme, transaminases, GGT, TSH
- ECG (QT long)

Le **risque suicidaire** doit être évalué et pris en compte tout au long du traitement, en posant explicitement au patient la question : « **Avez-vous des idées suicidaires ?** ».

En cas d'échec du traitement ou de réponse partielle, il importe d'en vérifier l'observance : prises régulières, réévaluer les doses suffisantes, les facteurs de résistance (alcool, personnalité pathologique, troubles anxieux) et, le cas échéant, un avis spécialisé.

Une réévaluation du traitement est nécessaire quelques jours après son introduction afin d'en évaluer les effets et d'estimer le risque suicidaire (effet de levée d'inhibition dans les

premières semaines du traitement). Cette réévaluation doit être renouvelée à 2 semaines, puis à 4 semaines.

En cas d'absence d'amélioration, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement avant 4 semaines de prise régulière à posologie efficace. L'absence d'amélioration entre la 2^e et la 3^e semaine incite à l'augmentation des doses dans les limites de l'AMM. Il est possible d'augmenter les doses jusqu'à la posologie maximale recommandée par l'AMM.

En situation d'échec thérapeutique à 4 semaines, on peut essayer d'utiliser un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique. Un avis spécialisé est recommandé. L'association de 2 antidépresseurs n'est pas recommandée sans avis spécialisé.

La **durée du traitement** :

- phase aiguë de rémission des symptômes (6 à 12 semaines) et
- phase de consolidation (4 à 12 mois).

Donc 6 mois au moins, et souvent de 1 an, afin de minimiser les risques de rechutes (50 % après un premier épisode dépressif majeur, 70 % après un deuxième, 90 % après un troisième sur 2 ans).

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif et programmé avec le patient, notamment pour les molécules ayant une demi-vie courte (paroxétine surtout, mais également venlafaxine et escitalopram). La période de diminution est généralement comprise entre 1 et 6 mois :

- En cas de traitement d'une durée inférieure à 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple de $\frac{1}{4}$ toutes les semaines la dose journalière.
- En cas de traitement d'une durée supérieure à 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple de $\frac{1}{4}$ tous les mois la dose journalière.

Cette période d'arrêt doit s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des consultations, du fait du risque de réapparition des symptômes.

Des symptômes sévères peuvent apparaître à l'arrêt du traitement : anxiété, culpabilité, cauchemars, insomnies, vertiges, syndrome pseudogrippal. Ils sont prévenus par un sevrage très progressif.

En cas de **trouble dépressif récurrent** (au moins 3 EDC au cours de la vie), la prolongation de la prescription du traitement antidépresseur doit être proposée pour une durée de 2 ans. La sertraline et la venlafaxine bénéficient d'une AMM dans cette situation. Une thérapie cognitivo-comportementale conjointe peut optimiser cette stratégie de prévention.

Pour les **formes cliniques avec caractéristiques psychotiques** un traitement par antipsychotiques de 2^{ème} génération peut être associé à l'antidépresseur.

Les différentes classes d'antidépresseurs :

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :**

Traitement de première intention d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) d'intensité modérée ou sévère. Il n'existe pas de différences établies entre les différentes spécialités.

Citalopram (SEROPRAM®) ; Escitalopram (SEROPLEX®) ; Fluoxétine (PROZAC®) ; Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) ; Paroxétine (DEROXAT®) ; Sertraline (ZOLOFT®).

Les principaux effets indésirables :

- troubles digestifs habituellement régressifs, troubles sexuels (trouble de l'éjaculation), saignements et hyponatrémie ont été rapportés.

- le citalopram et l'escitalopram induisent un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Ils sont CI chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et en association avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT. La prudence est recommandée chez les patients à haut risque de développer des torsades de pointes (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde récent, bradycardie ou prédisposition à une hypokaliémie.
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont également été rapportés avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ANSM, novembre 2011).

Le jus de pamplemousse bloque le système enzymatique qui s'oppose à l'absorption de certains médicaments et, donc, en augmente la biodisponibilité, ce qui conduit à un surdosage avec sur-risque d'effets indésirables. Le jus de pamplemousse majore ainsi l'exposition à la sertraline. (ANSM, novembre 2012).

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, les ISRS n'ont pas de CI oculaires ou prostatiques. Des précautions sont requises en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) :**

Egalement traitement de 1^{re} intention d'un EDC d'intensité modérée ou sévère.

duloxétine (CYMBALTA®) ; milnacipran (IXEL®) ; venlafaxine (EFFEXOR®).

- La venlafaxine a également AMM pour la prévention des rechutes dépressives dans le trouble dépressif récurrent. Elle peut donc être prescrite dans cette situation de façon prolongée.

Les principaux effets indésirables liés à cette classe sont les troubles digestifs. Des précautions sont requises en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Autres antidépresseurs :**

Egalement traitement de 1^{ère} intention EDC modérés à sévères.

Miansérine (Groupe générique) ; Mirtazapine (NORSET®)

Tianeptine (STABLON®) : soumis à la réglementation des stupéfiants : prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours, avec chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur (ANSM, juillet 2012).

Les effets indésirables : hyponatrémie, augmentation des enzymes hépatiques, hépatite, symptômes extrapyramidaux et mouvements involontaires, confusion, hallucinations, réaction bulleuse. Très prescrit chez le sujet âgé, il fait l'objet d'une étude dans cette population (fiche de bon usage du médicament, HAS, mars 2013).

Agomélatine (VALDOXAN®) qui possède une action mélatoninergique et sérotoninergique, est utilisable en 1^{re} intention. Elle nécessite une surveillance régulière du bilan hépatique: à l'instauration du traitement, puis après 3, 6, 12 et 24 semaines (séquence à renouveler après toute nouvelle augmentation de posologie), et 48 heures après une augmentation des transaminases à l'occasion d'un bilan. Le traitement sera arrêté en cas de taux de transaminases supérieur à 3 fois la normale (ANSM, octobre 2012). L'agomélatine est CI en cas d'insuffisance hépatique préexistante ou de transaminases > 3 fois la normale.

Du fait de l'absence d'effet documenté chez les patients ≥ 75 ans, l'agomélatine ne doit pas être utilisée dans cette population. Elle pourrait avoir des effets favorables sur le sommeil et peu d'effets négatifs sur la fonction sexuelle.

- **Antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) :**

Ils sont indiqués dans le traitement de l'EDC d'intensité modérée ou sévère, en 2e ou 3e intention en cas d'échec d'un traitement par ISRS, IRSNA ou « autres antidépresseurs ».

Amitriptyline (ELAVIL®, LAROXYL®) ; Amoxapine (DEFANYL®) ; Clomipramine (ANAFRANIL®) ; Dosulépine (PROTHIADEN®) ; Doxépine (QUITAXON®) ; Imipramine (TOFRANIL®) ; Maprotiline (LUDIOMIL®) ; Trimipramine (SURMONTIL®).

Les effets secondaires liés à cette classe sont cholinergiques :

- sécheresse buccale, rétention urinaire
- et cardiologiques (troubles du rythme). Ils justifient la réalisation d'un ECG avant la mise en route du traitement.

Ces médicaments sont contre-indiqués :

- en cas de glaucome à angle fermé,
- d'obstacle prostatique
- d'infarctus du myocarde récent,
- ainsi qu'en association aux IMAO non sélectifs et sélectifs.

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :**

Du fait des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses qu'ils peuvent induire, ils sont une option thérapeutique après échec de plusieurs antidépresseurs (ISRS, IRSNA ou « autres antidépresseurs ») et/ou de l'électroconvulsivothérapie. Ils regroupent :

- les IMAO non sélectifs : iproniazide (MARSILID®)
- et les IMAO sélectifs A : moclobémide (MOCLAMINE®).

Antidépresseurs et risque suicidaire

Tous les antidépresseurs peuvent entraîner une inversion de l'humeur, qui se manifeste par l'apparition de symptômes maniaques ou hypomaniaques. Le traitement doit alors être interrompu immédiatement et un avis spécialisé demandé.

Une grande étude de la FDA n'a montré ni augmentation ni diminution du risque de suicide sous antidépresseurs sur l'ensemble des patients de 18 ans et plus ; cependant, l'effet variait selon les classes d'âge avec, chez les moins de 25 ans, un effet proche de l'effet observé en pédiatrie. La prescription doit donc être prudente chez le sujet jeune et la surveillance du risque suicidaire doit rester une priorité dans le suivi de tous les patients.

Antidépresseurs et Tamoxifène

Il est déconseillé d'associer Fluoxétine (PROZAC®), Paroxétine (DEROXAT®), Sertraline (ZOLOFT®), Duloxétine (CYMBALTA®) au Tamoxifène chez les femmes atteintes du cancer du sein

Pourquoi ? Ces antidépresseurs sont des inhibiteurs puissants ou modérés du P450

- *Inhibiteur puissant : Fluoxétine (Prozac®) ; Paroxétine (Deroxat®)*
- *Inhibiteur modéré : Duloxétine (Cymbalta®) ; Sertraline (Zoloft®)*

Le Tamoxifène est métabolisé principalement par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) en métabolite actif : l'endoxifène. L'activité du CYP2D6 peut être diminuée du fait de la concomitance de certains médicaments inhibiteur, d'où baisse de la concentration circulante d'endoxifène. Donc moindre efficacité du tamoxifène !

Une association non exceptionnelle. En Pays de la Loire au 1er trimestre 2015, 25% des femmes sous tamoxifène et antidépresseurs reçoivent un de ceux qui inhibent fortement ou modérément le CYP2D6

Si l'indication est validée, privilégier: *Venlafaxine (Effexor®)* ; *Citalopram (Seropram®)* ; *Escitalopram (Seroplex®)* ; *Mirtazapine (Norset®)* qui sont inhibiteur faible ou nul.

Antidépresseurs, grossesse et allaitement

http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15 (mise à jour sept.2014)

Grossesse :

Si un antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine (ISRS) est nécessaire, une des molécules suivantes peut être utilisée, quel que soit le terme de la grossesse : fluoxétine (Prozac®), sertraline (Zoloft®), citalopram (Seropram®) ou escitalopram (Seroplex®).

L'exposition aux ISRS en début de grossesse est possiblement associée à un risque accru de malformation cardiovasculaire. Ce risque a été plutôt décrit avec la paroxétine (pas de paroxétine au cours du 1^{er} trimestre) et plus récemment, avec la fluoxétine. Il n'est signalé que dans le RCP de ces deux ISRS.

Si un antidépresseur tricyclique est nécessaire, on choisira si possible la clomipramine (Anafranil®).

Des données récentes sur le rapport bénéfice/risque de la Venlafaxine (Effexor®), au cours de la grossesse : augmentation du risque d'éclampsie et pré éclampsie, augmentation risque HTA et allongement du QT (article Prescrire 2015)

L'exposition aux ISRS et aux IRSNA en fin de grossesse (après 20 semaines) est possiblement associée à un risque d'hypertension artérielle pulmonaire. Ce risque est très faible et globalement similaire pour les différents médicaments.

Allaitement :

On préférera les antidépresseurs suivants, en effet, leur passage dans le lait est faible et les concentrations sanguines chez les enfants allaités sont faibles ou indétectables :

- Inhibiteur de recapture de la sérotonine (ISRS) : paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®).
- Tricycliques : clomipramine (Anafranil®).

Pour les autres antidépresseurs les données sont beaucoup moins nombreuses et la décision d'allaiter sera prise au cas par cas.

Antidépresseurs chez le sujet âgé :

Le trouble dépressif caractérisé est fréquent. L'âge n'est pas en soi un facteur de risque de dépression par contre, le sujet âgé est exposé à de nombreux facteurs de stress réduisant les stratégies d'ajustement (comorbidités, perte d'autonomie, iatrogénie médicamenteuse, événements de vie négatifs...).

Souvent sous-diagnostiqué et donc sous-traité car souvent « masqué » par une symptomatologie différente de celle de l'adulte :

- plaintes somatiques nombreuses, anxiété,
- troubles de l'appétit, du sommeil, amaigrissement,
- plaintes mnésiques et troubles cognitifs évoquant une maladie neurodégénérative

Il faut y penser et le dépister car c'est un risque important de déclin fonctionnel et de suicide.

Echelle **MADRS** ou,

GDS-4, échelle gériatrique de dépression simplifiée 4 items : c'est un test rapide et fiable dans le cadre d'un dépistage. Il est intéressant parce qu'il présente une bonne sensibilité (peu de faux négatifs) et une bonne spécificité (peu de faux positifs).

Valeur des réponses	1	0
1. Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	oui	non
2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	oui	non
3. Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?	non	oui
4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non

Si le score est égal ou supérieur à 1 il y a une très forte probabilité de dépression.

Si le score est égal à 0 il y a une très forte probabilité d'absence de dépression.

Les ISRS, IRSNA et les « autres antidépresseurs » peuvent être prescrits en 1^{re} intention en cas d'EDC modéré ou sévère du sujet âgé.

ATTENTION au risque d'allongement de QT avec les ISRS.

Un traitement par **imipraminique ne doit pas être utilisé en 1^{re} intention** : risque de détérioration des fonctions cognitives, d'hypotension orthostatique, de sédation et d'effets anticholinergiques (constipation, iléus paralytique, rétention urinaire, glaucome aigu, confusion mentale).

Le traitement doit être commencé à une dose plus faible (1/2 dose), augmentation progressive à la dose AMM. La réponse thérapeutique peut être plus lente.

La phase d'attaque du traitement doit être d'au moins 6 semaines et la phase de continuation d'au moins 12 mois.

Il est recommandé d'évaluer le risque de chutes avant et pendant le traitement, de surveiller le ionogramme, la fonction rénale et la pression artérielle (rechercher une hypotension orthostatique).

Dépression chez l'enfant et l'adolescent :

Si les critères diagnostiques sont les mêmes (DSM-5) **ce n'est ni réaliste, ni suffisant**. Il faut aussi prendre en compte le contexte familial et scolaire, l'existence de symptômes somatiques inexpliqués, la prise d'alcool ou de drogue, antécédents et comorbidités, en interrogeant si possible famille et entourage.

Les premiers symptômes peuvent être de simples troubles comportementaux et il faut y penser dans des situations de consultation banales et ne pas sous-estimer le danger en attribuant les troubles à la « crise d'adolescence ».

Les outils d'aide au repérage et à l'évaluation:

- Questionnaire **ADRS**, test le mieux validé pour aider à la détection d'un EDC ;
- Questionnaire **TSTS_cafard** test le mieux validé pour approcher la problématique suicidaire (idée ou acte).

http://intervenir-addictions.fr/wp-content/uploads/2014/05/TSTS_cafard1.pdf

La dépression chez l'adolescent est très souvent associée au risque suicidaire

Les idées suicidaires et les tentatives de suicide sont retrouvées chez 19 et 8% des adolescents et chez 60 et 39% des adolescents dépressifs

Le doute sur l'efficacité des ISRS et la suspicion d'une augmentation du « risque suicidaire », a conduit les agences du médicament (Grande-Bretagne et Canada en 2003, USA et Europe en 2004) à alerter les prescripteurs.

Pour l'ensemble des ISRS, tous essais réunis, le risque d'idées et de comportements suicidaires était doublé dans les groupes traités par rapport aux groupes placebo. Cependant, aucun décès par suicide n'a été enregistré dans ces essais, qui regroupaient chacun entre 100 et 400 adolescents ou enfants.

Ainsi pour la FDA américaine, « il paraît clair que les antidépresseurs entraînent une majoration de 2% à 4% du risque de suicidalité dans les essais cliniques ». C'est en général la suicidalité (actes auto-agressifs ainsi que les pensées suicidaires) qui ressort et non les tentatives de suicide qui sont beaucoup plus rares et non retrouvées dans beaucoup d'études.

Un avis spécialisé (diagnostic et évaluation) est recommandé. La psychothérapie reste la base de la prise en charge, l'antidépresseur venant éventuellement en complément si les résultats sont insuffisants.

Le traitement antidépresseur chez un adolescent ne peut se justifier qu'en cas :

- de résistance ou d'aggravation après 4 à 8 semaines de psychothérapie (thérapie relationnelle) ;
- de signe particulier de gravité empêchant tout travail relationnel psychothérapeutique
- Les tricycliques n'ont pas d'indication ;
- Seule la fluoxétine bénéficie d'une AMM dans le traitement des EDC d'intensité modérée à sévère en association à un traitement psychothérapeutique chez les patients de moins de 18 ans (à partir de 8 ans). Elle est le seul IRS ayant démontré une efficacité à la dose de 10, voire 20 mg/j (parfois plus) pour une durée d'au moins 6 mois après rémission des symptômes.
- Les données sur la sertraline et le citalopram sont plus inconsistantes. Ils peuvent être une alternative en cas d'échec de la fluoxétine.
- La fluvoxamine et la sertraline étant indiquées avant 18 ans exclusivement dans les troubles obsessionnels compulsifs.
- Dans son avis du 9 juillet 2014, la commission de la transparence a considéré que le SMR de la fluoxétine était insuffisant chez l'enfant âgé de 8 ans et plus dans les EDC modérés à sévères, en cas de non-réponse à l'issue d'une prise en charge psychothérapeutique.

Il est recommandé de ne pas prescrire en 1^{ère} intention un anxiolytique ou hypnotique, pour traiter l'insomnie ou une comorbidité anxieuse. Si ce traitement est nécessaire, il doit être de courte durée.

Lors d'une prescription chez un adolescent prépubère, au-delà de 3 mois de traitement antidépresseur, il est recommandé d'effectuer un suivi de croissance et de maturation sexuelle (courbe staturo-pondérale, IMC). En cas de doute une consultation avec un pédiatre doit être envisagée pour bilan endocrinien.

Chez l'enfant, le bénéfice clinique chez l'enfant des antidépresseurs les plus récents paraît minime et de portée clinique douteuse.

L'Ansm déconseille l'utilisation des antidépresseurs avant 18 ans en raison d'une augmentation des idéations suicidaires et des actes d'auto et d'hétéro-agressivité.