



## Venlafaxine : plus dangereuse que la plupart des antidépresseurs sérotoninergiques dits sélectifs

### Résumé

- La *venlafaxine* est un antidépresseur sérotoninergique et noradrénergique. Elle partage les mêmes effets indésirables sérotoninergiques que les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) auxquels s'ajoutent des effets indésirables noradrénergiques notamment cardiovasculaires, sans avantage démontré sur l'efficacité.
- Plusieurs études de cohorte réalisées à partir d'une base de données britannique ont mis en évidence des taux plus élevés d'intoxications mortelles après une surdose de *venlafaxine* par rapport aux surdoses d'antidépresseurs IRS.
- Plusieurs méta-analyses rassemblant plus de 70 essais cliniques randomisés, publiés ou non, chez environ 7 000 patients au total, ont mis en évidence une fréquence accrue d'arrêts de traitement pour effets indésirables avec la *venlafaxine* par rapport aux antidépresseurs IRS.
- La *venlafaxine* expose à des augmentations de la pression artérielle dose-dépendantes parfois à l'origine d'arrêts de traitement. En cas d'exposition à la *venlafaxine* au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, les femmes sont davantage exposées à des prééclampsies ou à des éclampsies.
- Une étude de cohorte rassemblant une cinquantaine de patients âgés et l'analyse de plusieurs centaines de notifications de tentative de suicide par surdoses de *venlafaxine* ont montré un risque d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, qui expose à des torsades de pointes, un type particulier de tachycardie ventriculaire parfois mortelle.
- Des études britanniques et danoises sur de vastes cohortes n'ont

pas montré de risque accru de mort subite avec la *venlafaxine* comparée à d'autres antidépresseurs. Mais la *venlafaxine* n'était utilisée que par 3,5 % et 7 % des patients, d'où une relativement faible puissance statistique de ces études.

- En pratique, mi-2015, les résultats disponibles issus de l'analyse d'essais cliniques et de données épidémiologiques, étayent ce que les propriétés pharmacologiques font prévoir : un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires et de la mortalité par surdose avec la *venlafaxine* par rapport à la plupart des antidépresseurs IRS. L'efficacité de la *venlafaxine* et des antidépresseurs IRS étant voisine et limitée, mieux vaut éviter la *venlafaxine*. Un traitement par antidépresseur IRS est plus raisonnable, à l'exception du *citalopram* ou de l'*escitalopram* qui exposent aussi à un surcroît d'effets indésirables cardiovasculaires.

*Rev Prescrire* 2015 ; 35 (386) : 906-910.

Les médicaments présentés comme antidépresseurs sont nombreux (1). Les premiers ont été des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), qui dégrade les monoamines, notamment la noradrénaline, la sérotonine, et la dopamine. Ils exposent à de multiples interactions, y compris alimentaires, et, notamment, à des syndromes sérotoninergiques graves.

Les antidépresseurs imipraminiques exposent les patients à des effets indésirables atropiniques fréquents, à des nausées et vomissements et à des troubles cardiovasculaires graves parfois mortels, notamment des hypertension artérielles, des troubles du rythme cardiaque et des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, en particulier en cas de surdose (1,2).

Ces effets indésirables ont en partie motivé le développement d'autres antidépresseurs (2). Parmi eux, les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ont une efficacité limitée et voi-

sine de celle des autres antidépresseurs sur les signes de dépression, de phobie sociale, de troubles paniques (a)(3,4).

La *venlafaxine* a une activité sérotoninergique et noradrénergique. Ses propriétés noradrénergiques font prévoir des effets indésirables cardiovasculaires. Le dossier d'évaluation clinique initial montrait une augmentation de la pression artérielle dose-dépendante (5). Sur la période de 1981 à 2004, en Finlande, la *venlafaxine* était au 4<sup>e</sup> rang des notifications d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (5). Chez les femmes enceintes, la prise de *venlafaxine* durant la grossesse expose à des hypertension artérielles gestationnelles, des prééclampsies et des éclampsies (6).

En octobre 2006, la Food and Drug administration (FDA) a informé des risques cardiovasculaires mortels par surdose de *venlafaxine* plus élevés qu'avec un antidépresseur IRS (7).

Que sait-on mi-2015, des effets indésirables cardiovasculaires de la *venlafaxine* ?

Voici les principales données rassemblées par notre recherche documentaire, résumée page 908.

### Surdoses plus souvent mortelles qu'avec les IRS

Les troubles les plus fréquents survenant après une surdose de *venlafaxine* sont des tachycardies, des troubles de la conscience, des convulsions, des vomissements et des mydriases (7). Ont été aussi rapportés après surdose de *venlafaxine* des troubles cardiaques, tels que : allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, blocs de branche, allongements de l'intervalle QRS de l'électrocardiogramme, bradycardies, tachycardies ventriculaires et hypotensions artérielles ; ainsi que rhabdomyolyses, vertiges, nécroses hépatiques, syndromes sérotoninergiques (3). Des surdoses ont été mortelles.

En mai 2006, l'Agence britannique du médicament a fait état d'un taux de 8,5 morts par surdose par million de prescriptions pour la *venlafaxine*, versus

1 par million pour l'ensemble des antidépresseurs IRS (b)(7). Ces résultats sont fondés entre autres sur une étude de la base de données de l'Office national des statistiques entre 1993 et 1999 (8).

Depuis, une analyse de cette base de données britannique sur la période de 2000 à 2006 a montré un taux de morts par surdose par million de prescriptions de 2,5 (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 2,0 à 3,1) avec la *venlafaxine*, versus 0,5 (IC95 : 0,4 à 0,7) avec les antidépresseurs IRS, et 13,8 (IC95 : 13 à 14,7) avec les imipraminiques (9).

À partir de la base de données des médecins généralistes britannique dite GPRD, une autre étude de cohorte rétrospective a été réalisée sur 219 088 patients ayant reçu une prescription de *venlafaxine*, d'un IRS (la *fluoxétine* ou le *citalopram*) ou de *dosulépine* (un imipraminique). Le taux de morts par suicide a été de 0,64 patient pour 1 000 patients-année avec la *venlafaxine*, versus 0,23 avec la *fluoxétine* (10). Les patients sous *venlafaxine* étaient plus souvent en dépression grave, ou en échec de traitement, avec prise successive d'au moins trois antidépresseurs (10). Ces résultats peuvent être expliqués de plusieurs façons : gravité de la dépression ; résistante à d'autres antidépresseurs ; toxicité de la *venlafaxine* supérieure à celle d'autres antidépresseurs ; conditionnement du médicament entravant peu la prise d'une dose mortelle ; etc.

### Plus d'arrêts de traitement pour effets indésirables

Une méta-analyse a comparé notamment la fréquence d'arrêts de traitement antidépresseur pour effets indésirables observés au cours de 70 essais cliniques randomisés, en double aveugle, publiés ou non (11). Elle a porté sur 3 933 patients sous *venlafaxine* versus 3 271 patients sous antidépresseur IRS (*citalopram*, *escitalopram*, *fluoxétine*, *fluvoxamine*, *paroxétine*, *sertraline*). Après comparaisons directes et indirectes, il a été mis en évidence de façon statistiquement significative plus d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables de la *venlafaxine* qu'à ceux des antidépresseurs IRS avec un risque relatif estimé à 1,4 (IC95 : 1,2 à 1,7). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients prenant de la *venlafaxine* (635 patients) et ceux prenant un antidépresseur imipraminique (639 patients) (11).

Deux autres méta-analyses d'essais cliniques ont eu des résultats convergents, une grande majorité d'essais cliniques se recoupant (12,13).

### Hypertensions artérielles dose-dépendantes

Les augmentations de la pression artérielle sont connues avec la *venlafaxine* depuis son dossier d'évaluation clinique initiale (4,14).

Le résumé des caractéristiques états-unien de la *venlafaxine* mentionne un risque d'hypertension artérielle dose-dépendante (15). Des arrêts de traitement du fait d'hypertensions artérielles ont été rapportés au cours des essais (16).

Une hypertension artérielle constitue un facteur d'accidents cardiovasculaires, notamment d'accident vasculaire cérébral hémorragique (17).

### Hypertensions artérielles gestationnelles, prééclampsies et éclampsies.

Des cas d'éclampsies, de prééclampsies, d'hypertensions artérielles gestationnelles et de syndromes dit Hellp (qui associe prééclampsie sévère, hémolyse, thrombopénie et atteinte hépatique) ont été publiés par le Centre de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à Uppsala, début 2012 (6).

Depuis, une étude de cohorte a comparé la fréquence de survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie selon la prise d'antidépresseur chez 100 942 femmes enceintes atteintes de dépression. Il s'agit des données enregistrées entre 2000 et 2007 dans la base de données étatsunienne Medicaid (18).

Parmi 59 219 femmes déprimées ne prenant pas d'antidépresseur, 5,4 % ont eu une prééclampsie versus 9 % sous *venlafaxine* soit un risque relatif estimé (RR) à 1,6 (IC95 : 1,3 à 1,9). Avec l'*amitriptyline*, le risque relatif a été estimé à 1,7 (IC95 : 1,2 à 2,4) par rapport à l'absence d'antidépresseur (18). Il n'est pas apparu de risque accru de prééclampsie avec les antidépresseurs IRS dans cette étude, mais d'autres données incitent à ne pas exclure un tel risque (6).

### Allongements de l'intervalle QT dose-dépendants

Des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme ont été imputés à la *venlafaxine* (19à21). Les médicaments qui allongent l'intervalle QT de l'électro-

cardiogramme exposent à des torsades de pointes, un type particulier de tachycardie ventriculaire parfois mortelle. Ce sont des effets indésirables dose-dépendants, qui surviennent surtout chez des patients insuffisants rénaux ou âgés à doses recommandées ou avec les dosages forts de *venlafaxine* (7,20à22).

Sur 59 patients âgés de plus de 60 ans ayant pris 300 mg par jour de *venlafaxine* pour une dépression majeure, durant au moins 2 semaines et jusqu'à 12 semaines, 2 patients ont eu des allongements de l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme : chez un patient, l'intervalle QTc est passé de 403 ms à 456 ms et chez un autre patient de 433 ms à 469 ms (21).

### Fréquents en cas de surdose volontaire.

Une équipe britannique a analysé 235 cas d'intoxications volontaires par surdose avec la *venlafaxine*, chez des patients âgés en moyenne de 34 ans ayant ingéré en moyenne 1 500 mg de *venlafaxine* (23). Les effets indésirables graves ont été : des tachycardies (94 fois), des hypertensions artérielles systoliques (64 fois). Des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, devenant supérieur à 450 ms, ont été observés 24 fois, soit dans 10 % de ces intoxications (23).

Une corrélation positive entre les valeurs de l'allongement de l'intervalle QT et la dose de *venlafaxine* ingérée a été mise en évidence. Les deux tiers des patients avaient ingéré en plus un ou plusieurs autres médicaments, qui ont peut-être contribué à l'effet sur l'intervalle QT dans certains cas. Parmi d'autres cas publiés d'intoxications par surdose de *venlafaxine*, des troubles du rythme cardiaque, des insuffisances cardiaques, associés ou non à des arrêts cardiaques ont aussi été rapportés (20,24à26).

De plus, les surdoses de *venlafaxine* exposent à d'autres troubles de la conduction cardiaque (27). ▶▶

a- Nous avons choisi d'abréger le nom du groupe des antidépresseurs inhibiteurs dit sélectifs de la recapture de la sérotonine en "IRS" au lieu de "ISRS", car leur spécificité pour la voie sérotoninergique est relative. Les substances du groupe des IRS sont cependant des sérotoninergiques plus spécifiques que la *venlafaxine* (réf. 32).

b- Le *citalopram* a été lié à un taux de mort par surdose plus élevé que les autres antidépresseurs IRS (réf. 5). Le mécanisme évoqué est une plus grande toxicité liée à des convulsions et une cardiotoxicité par allongement de l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme. L'*escitalopram* est un isomère du *citalopram* et allonge aussi l'intervalle QT (lire encadré page 909) (réf. 1).

► **Hospitalisations en soins intensifs.** En Grande-Bretagne, 225 surdoses ont été analysées, avec *citalopram*, *venlafaxine*, *néfazodone* ou *milnacipran* (deux autres antidépresseurs à activité sérotoninergique et noradrénergique, non IMAO). 96 patients avaient pris une surdose de *venlafaxine*, en moyenne 1 645 mg : 7 patients ont été hospitalisés en soins intensifs (28). Ce taux d'hospitalisation en soins intensifs apparaît supérieur ou égal à celui observé avec le *citalopram*, connu pour exposer à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires plus élevé qu'avec les autres antidépresseurs IRS (lire encadré page 909) (1). Cette série a mis en évidence aussi un risque élevé de convulsions en cas de surdose de *venlafaxine* ou de *citalopram*.

### Deux études cas/témoins : pas plus d'arrêts cardiaques

Une étude cas/témoins a été réalisée entre 1995 et 2005, à partir de la base britannique de médecine générale GPRD chez des patients, âgés de 18 ans à 89 ans, qui prenaient pour la première fois, pour une dépression ou une anxiété, un antidépresseur (*venlafaxine*, *fluoxétine*, *citalopram* ou *dosulépine*), en moyenne depuis 3,3 ans (29). Les 568 cas, des patients victimes de mort subite ou de mort imminente de cause cardiovasculaire, ont été comparés à 14 812 témoins, d'autres patients de cette cohorte appariés aux cas selon la date de prescription de l'antidépresseur, l'âge, le sexe, l'indication. D'après l'analyse limitée aux patients prenant un antidépresseur au moment de l'événement, le risque de mort subite n'a pas paru plus élevé avec la *venlafaxine* qu'avec les autres antidépresseurs. Mais au Royaume-Uni, l'utilisation de la *venlafaxine* était alors peu fréquente, avec seulement 3,5 % des cas et des témoins qui en prenaient, d'où une puissance statistique relativement faible. Le risque d'hospitalisation pour tachycardie ventriculaire n'a pas paru différent avec la *venlafaxine* par rapport aux autres antidépresseurs étudiés (29).

Une étude danoise a recensé 2 913 patients prenant un antidépresseur parmi 19 110 victimes d'un arrêt cardiaque entre 2001 et 2007 (30). Une comparaison pour chaque cas entre la période de l'arrêt cardiaque versus période antérieure (2 mois à 4 mois avant l'arrêt cardiaque) a montré un lien statistiquement significatif entre les arrêts car-

diaques et la prise de *nortriptyline* (RR estimé par le rapport de cotes = 5,1 ; IC95 : 2,2 à 12,2) ou de *citalopram* (RR estimé = 1,3 ; IC95 : 1,02 à 1,6). Cette étude n'a pas montré de lien statistiquement significatif avec les autres antidépresseurs IRS (*paroxétine*, *sertraline*), ou avec la *venlafaxine* qui était utilisée par 7 % des patients.

### L'effet noradrénergique fait prévoir des troubles cardiovasculaires

Les troubles cardiaques observés sont cohérents avec ce que l'on sait de la pharmacologie de la *venlafaxine*, ce qui fait prévoir des effets similaires avec des médicaments qui lui sont apparentés.

**Tachycardie, hypertension artérielle.** La *venlafaxine* est, notamment, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, ce qui lui confère une activité sympathomimétique (1). La noradrénaline est une catécholamine qui agit sur l'ensemble des récepteurs dits adrénergiques (17). La stimulation des récepteurs alpha-1, provoque une vasoconstriction, particulièrement au niveau des vaisseaux de la peau et des muqueuses, des organes abdominaux, et au niveau rénal. Les conséquences sont une hypertension artérielle, parfois avec une bradycardie réflexe compensatoire (17).

La stimulation des récepteurs bêta-1 cause une augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaque avec accélération de la conduction, et une augmentation de l'automatisme ; ce qui expose à des troubles du rythme cardiaque, des tachycardies, des crises d'angor (17).

**Accidents coronariens avec la desvenlafaxine.** Durant les essais randomisés versus placebo de la *desvenlafaxine*, le principal métabolite actif de la *venlafaxine*, un plus grand nombre de patients ont subi une ischémie myocardique, un infarctus du myocarde ou une coronaropathie motivant une revascularisation avec la *desvenlafaxine* qu'avec le placebo (15).

**Effet noradrénergique aussi avec la duloxétine et le milnacipran.** La *duloxétine* et le *milnacipran* sont aussi des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui exposent comme la *venlafaxine* à des troubles cardiaques liés à leur activité noradrénergique, dont des hypertensions artérielles,

des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque (31).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé de données comparatives directes concernant les effets indésirables cardiovasculaires graves du *milnacipran* versus les antidépresseurs IRS.

### En pratique : plus dangereuse qu'utile

Dans la dépression, la phobie sociale, les troubles paniques, il n'est pas démontré que la *venlafaxine* apporte un progrès par rapport aux antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), que ce soit en première ligne ou en cas d'effet insuffisant d'un IRS (1). Mi-2015, les données cliniques montrent que la *venlafaxine* expose à un risque de mort en cas de surdose et d'effets indésirables cardiovasculaires supérieur au risque lié à la plupart des antidépresseurs IRS. Ce risque est voisin de celui du *citalopram* et de l'*escitalopram*, d'autres IRS. Ces données cliniques sont cohérentes avec ce que l'on sait de la pharmacologie de la *venlafaxine*.

Mieux vaut éviter la *venlafaxine*, un traitement par antidépresseur IRS est plus raisonnable, à l'exclusion du *citalopram* ou de l'*escitalopram*.

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts**  
©Prescrire

### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu, mis en œuvre au sein du Centre de documentation *Prescrire*, des sommaires des principales revues internationales, des *Current Contents-Clinical Medicine* et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) ; ainsi que la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (*Martindale The complete drug reference*). Par ailleurs, nous avons interrogé pour la dernière fois le 3 août 2015 les bases de données Ovid Medline (1946-2<sup>e</sup> semaine juillet 2015), Embase (1996-semaine 31 de 2015), et The Cochrane Library (DARE, HTA : 2015, issue 2 ; et CDSR : 2015, issue 13), et consulté les sites internet des organismes suivants : ANSM, EMA, FDA.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de *Prescrire* : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

1- *Prescrire* Rédaction "19-3. Patients déprimés" *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).

2- "Amitriptyline". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 2 septembre 2015 : 37 pages.

3- *Prescrire* Rédaction "Venlafaxine : pas mieux qu'un IRS mais des troubles cardiaques" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302) : 905.

## Citalopram, escitalopram : pas plus efficaces mais plus toxiques que d'autres IRS

Le *citalopram* est un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine (IRS) (a). Le *citalopram* est un mélange racémique de deux énantiomères : S et R-*citalopram*. L'*escitalopram*, comme sa dénomination commune internationale (DCI) l'indique, est l'énantiomère S du *citalopram*. Les patients qui ont pris du *citalopram* ont déjà pris de l'*escitalopram* (et du R-*citalopram*). L'*escitalopram* n'a pas d'avantage thérapeutique démontré sur le *citalopram*, et ni l'un ni l'autre n'ont d'avantage thérapeutique démontré sur d'autres antidépresseurs du groupe des IRS (1).

**Effets indésirables communs aux antidépresseurs du groupe des IRS.** Le profil d'effets indésirables du *citalopram* et de l'*escitalopram* est en grande partie commun à celui des IRS. Il comporte : des troubles digestifs (dont diarrhées, nausées) ; des troubles neuropsychiques (dont troubles du sommeil, idées suicidaires, violences, convulsions) ; des troubles végétatifs, rares aux doses usuelles (dont hypotension artérielle, hyperthermie, frissons, sueurs, tachycardies) ; des troubles sexuels ; des troubles extrapyramidaux dont des akathisies ; des syndromes sérotoninergiques ; des saignements et des hémorragies cérébrales ; des augmentations de la pression intraoculaire ; des hyponatrémies (1).

Ces troubles digestifs, neuropsychiques et végétatifs entrent dans le cadre du syndrome sérotoninergique. D'autre part, l'arrêt d'un IRS expose le patient à subir des manifestations de sevrage (1).

**Particularités : cardiotoxicité et convulsions.** Par rapport à d'autres antidépresseurs IRS, le *citalopram* et l'*escitalopram* exposent à un risque accru, et dose-dépendant, d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et de torsades de pointes (1,2). Ces effets indésirables cardiaques ont fait l'objet de notifications spontanées et d'études épidémiologiques, qui ont motivé des alertes particulières par les agences du médicament française, étatsunienne, britannique (3à6). Notamment, une étude danoise a montré un risque augmenté de mort subite lors de la prise de *citalopram* (lire page 908).

Par exemple, le résumé des caractéristiques de Seroplex® daté de juillet 2015 mentionne très clairement que « l'*escitalopram* induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation » (7).

L'utilisation de *citalopram* a été liée à un taux de morts par surdose plus élevé qu'avec les autres antidépresseurs IRS (2,8). Ce taux de morts plus élevé est vraisemblablement expliqué par une fréquence accrue de troubles cardiaques et de convulsions.

**Des interactions médicamenteuses à prévoir.** Le risque de torsades de pointes est augmenté en cas d'hypokaliémie, de bradycardie, d'intervalle QT long, ou d'association avec un médicament exposant à au moins un de ces troubles.

Les médicaments ayant un effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 augmentent les concentrations plasmatiques d'*escitalopram*, de *citalopram* et leurs effets dose-dépendants (1,3).

**En pratique : choisir un autre antidépresseur.** En raison du surcroît d'effets indésirables cardiaques par rapport à d'autres antidépresseurs IRS, sans contrepartie en termes d'efficacité, l'*escitalopram* et le *citalopram* sont à écarter des soins. Il y a d'autres options qui rendent mieux service aux patients.

©Prescrire

a- Nous avons choisi d'abrégier le nom du groupe des antidépresseurs inhibiteurs dit sélectifs de la recapture de la sérotonine en "IRS", au lieu de "ISRS", car leur spécificité pour la voie sérotoninergique est relative.

### Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "19-3. Patients déprimés" *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).

2- "Citalopram" + "Escitalopram oxalate". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 2 septembre 2015 : 13 pages.

3- Prescrire Rédaction "Escitalopram : torsades de pointes" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (340) : 112.

4- Prescrire Rédaction "Citalopram : torsades de pointes" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (337) : 827.

5- MHRA "Citalopram and escitalopram : QT interval prolongation" *Drug Safety Update* 2011 ; 5 (5) : 3 pages.

6- Afssaps "Lettre aux professionnels de santé. Citalopram (Seropram et génériques) : allongement dose-dépendant de l'intervalle QT" novembre 2011 : 3 pages.

7- ANSM "RCP-Seroplex" 21 juillet 2015 : 14 pages.

8- Prescrire Rédaction "Venlafaxine : gravité des surdoses" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (279) : 22.

4- Prescrire Rédaction "venlafaxine - Effexor LP®. Phobie sociale : pas mieux que la paroxétine" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (268) : 7.

5- Prescrire Rédaction "Venlafaxine et risque cardiaque" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (258) : 105.

6- Prescrire Rédaction "Venlafaxine : prééclampsie et éclampsie" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (343) : 352.

7- Prescrire Rédaction "Venlafaxine : gravité des surdoses" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (279) : 22.

8- Buckley NA et coll. "Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs : analysis of United Kingdom mortality data" *BMJ* 2002 ; 325 : 1332-1333.

9- Hawton K et coll. "Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose" *Br J Psychiatry* 2010 ; 196 (5) : 354-358.

10- Rubino A et coll. "Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin : retrospective cohort study" *BMJ* 2007 ; 334 (7582) : 242-248.

11- Schueler YB et coll. "A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression,

including unpublished data" *Acta Psychiatrica Scand* 2011 ; 123 : 247-265.

12- de Silva VA et Hanwella R "Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder : a meta-analysis of published studies" *Int Clin Psychopharmacol* 2012 ; 27 : 8-16.

13- Smith D et coll. "Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants : a meta-analysis" *Br J Psychother* 2002 ; 180 : 396-404.

14- Prescrire Rédaction "venlafaxine. Un antidépresseur de plus, sans "plus"" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (183) : 253-256.

15- FDA "RCP-Pristiq" août 2014 : 43 pages.

16- FDA "RCP-Venlafaxine Extended Release Tablets" juin 2014 : 35 pages.

17- Prescrire Rédaction "Les sympathomimétiques en brel" *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).

18- Palmsten K et coll. "Antidepressant use and risk for preeclampsia" *Epidemiology* 2013 ; 24 : 682-691.

19- Jasiak NM et coll. "Risk of QT/QTc prolongation among never non-SSRI antidepressants" *Ann Pharmacother* 2014 ; 48 (12) : 1620-1628.

20- Höjer J et coll. "Fatal cardiotoxicity induced by venlafaxine overdose" *Clinical toxicology* 2008 ; 46 : 336-337.

21- Johnson EM et coll. "Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression" *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 ; 14 (9) : 796-802.

22- Prescrire Rédaction "Fiche E2d. Torsades de pointes médicamenteuses en brel" *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).

23- Howell C et coll. "Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults : a review of 235 consecutive cases" *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 (2) : 192-197.

24- Letsas et coll. "QT interval prolongation associated with venlafaxine administration" *Int J Cardiol* 2006 ; 109 : 116-117.

25- Mbaya P et coll. "Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major ▶▶

- depressive disorder" *Hum Psychopharmacol* 2007 ; **22** : 129-133.
- 26- Batista M et coll. "The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose" *Clinical toxicology* 2013 ; **51** : 92-95.
- 27- Isbister GK "Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose" *BJCP* 2009 ; **67** (5) : 572-576.
- 28- Kelly CA et coll. "Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose" *J Toxicol Clin Toxicol* 2004 ; **42** (1) : 67-71.
- 29- Martinez C et coll. "Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death : a nested case-control study" *BMJ* 2010 ; **340** : 9 pages.
- 30- Weeke P et coll. "Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study" *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; **92** (1) : 72-79.
- 31- Prescrire Rédaction "Duloxétine : service médical rendu "insuffisant" dans l'anxiété généralisée" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 895.
- 32- "Fluoxétine hydrochloride". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 21 octobre 2015 : 44 pages.

DCI	France	Belgique	Suisse
amitriptyline	ELAVIL <sup>®</sup> , LAROXYL <sup>®</sup>	REDOMEX <sup>®</sup>	SAROTEN RETARD <sup>®</sup>
citalopram	SEROPRAM <sup>®</sup> ou autre	CIPRAMIL <sup>®</sup> ou autre	SEROPRAM <sup>®</sup> ou autre
desvenlafaxine	—	—	—
dosulépine	PROTHIADEN <sup>®</sup>	PROTHIADEN <sup>®</sup>	ex-PROTHIADEN <sup>®</sup>
duloxétine	CYMBALTA <sup>®</sup> ou autre	CYMBALTA <sup>®</sup> , YENTREVE <sup>®</sup>	CYMBALTA <sup>®</sup>
escitalopram	SEROPLEX <sup>®</sup> ou autre	SIPRALEXA <sup>®</sup> ou autre	CIPRALEX <sup>®</sup> ou autre
fluoxétine	PROZAC <sup>®</sup> ou autre	PROZAC <sup>®</sup> ou autre	FLUCTINE <sup>®</sup> ou autre
fluvoxamine	FLOXYFRAL <sup>®</sup> ou autre	FLOXYFRAL <sup>®</sup> ou autre	FLOXYFRAL <sup>®</sup> ou autre
milnacipran	IXEL <sup>®</sup> ou autre	—	—
néfazodone	—	—	—
nortriptyline	(a)	NORTRILEN <sup>®</sup>	NORTRILEN <sup>®</sup>
paroxétine	DEROXAT <sup>®</sup> ou autre	SEROXAT <sup>®</sup> ou autre	DEROXAT <sup>®</sup> ou autre
sertraline	ZOLOFT <sup>®</sup> ou autre	SERLAIN <sup>®</sup> ou autre	ZOLOFT <sup>®</sup> ou autre
venlafaxine	EFFEXOR LP <sup>®</sup> ou autre	EFEXOR <sup>®</sup> ou autre	EFEXOR ER <sup>®</sup> ou autre

a- Dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives : Nortrilen<sup>®</sup>.



## Antalgiques : paracétamol en premier choix

● En mars 2015, a été publiée une synthèse méthodique d'études épidémiologiques, dont les résultats semblent montrer divers risques liés à l'utilisation du *paracétamol*. Le faible niveau de preuves de ces données, et les effets indésirables des autres antalgiques, AINS et opioïdes, ne font pas remettre en question la place du *paracétamol* comme antalgique ou antipyrétique de premier choix. Il reste préférable d'éviter de consommer du *paracétamol* pour des désagréments minimes.

*Rev Prescrire* 2015 ; 35 (386) : 910-911.

Le *paracétamol* est l'antalgique de premier choix pour les douleurs légères à modérées. Il est antalgique et antipyrétique avec des effets anti-inflammatoires faibles (1,2).

Ses effets indésirables sont surtout liés à des surdoses qui exposent à des atteintes hépatiques graves et des insuffisances rénales. Les réactions d'hypersensibilité sont rares. Son profil d'effets indésirables est plus favorable que celui

des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (a)(1,2).

En mars 2015, a été publiée une synthèse méthodique financée par un organisme public britannique, dont les résultats ont semblé montrer divers risques liés à l'utilisation du *paracétamol* (3). Quel est le niveau de preuves de ces données ? Quelles sont leurs conséquences pour la pratique ?

**Huit études de très faible niveau de preuves.** Cette synthèse a recensé huit études de cohorte publiées en anglais qui ont comparé divers événements indésirables graves chez des adultes traités au cours de leur vie par du *paracétamol* à doses conformes aux recommandations habituelles, versus chez des personnes n'en prenant pas (3). Les auteurs ont exclu les essais randomisés en raison de leur faible durée de suivi. Ils ont aussi exclu les études cas/témoins, sans en fournir la raison.

Les huit études retenues ont été réalisées sur 5 cohortes différentes, avec des durées maximales de suivi allant de 2 ans

à 20 ans. Chacune des études a été jugée de très faible niveau de preuves (3).

D'une manière générale, l'utilisation de *paracétamol* en dose cumulée élevée ou sur une longue durée est apparue associée à une augmentation de la mortalité, du risque d'accidents cardiovasculaires, d'hémorragies digestives hautes, d'ulcères digestifs et de troubles rénaux (3).

Seulement quatre études sur huit ont pris en compte l'utilisation d'AINS par les patients. Divers facteurs de risques cardiovasculaires en début de suivi ont été pris en compte, mais pas l'évolution clinique des patients au cours du suivi, ni les causes d'utilisation du *paracétamol*.

**Un assemblage d'études inadaptées à l'objectif visé par cette synthèse.** La collecte de données nombreuses dans de vastes cohortes suivies sur des années, notamment dans des bases de données de prescription, facilitent la recherche d'associations statistiques, qui pourraient constituer des signaux de risques particuliers. Cependant, au cours des années de suivi, les patients sont soumis à de