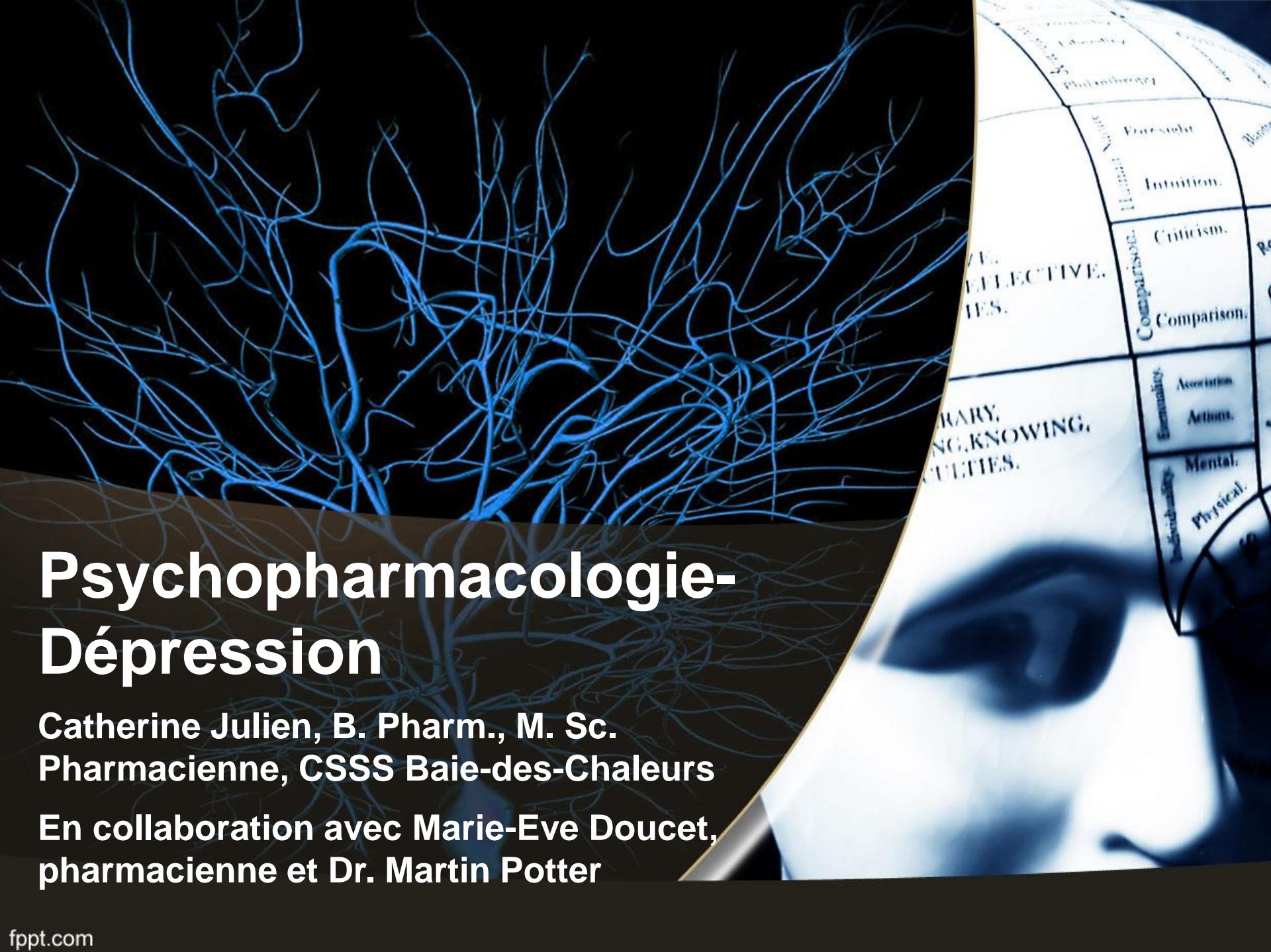


Psychopharmacologie- Dépression

Catherine Julien, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, CSSS Baie-des-Chaleurs

En collaboration avec Marie-Eve Doucet,
pharmacienne et Dr. Martin Potter



Plan de la présentation

- Survol des classes pharmacologiques
- Choix adapté selon le patient
- Alternative en cas d'échec
 - Substitutions médicamenteuses
 - Associations médicamenteuses
 - Potentialisation
- Cessation d'un antidépresseur

Abréviations utilisées

5-HT: Sérotonine

ATC: Antidépresseur tricyclique

ATD:Antidépresseur

ASNA: Antidépresseur sérotoninergique et noadrénergique spécifique

CANMAT: « Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments »

CYP: Cytochrome P450

DA: Dopamine

H1: Récepteur histaminique

HTO: Hypotension orthostatique

IMAO: Inhibiteur de le monoamine oxydase

IMAO-R: IMAO réversible

IMAO-I: IMAO irréversible

Abréviations utilisées

IRAS: Inhibiteur/Antagoniste de la recapture de la sérotonine

IRND: Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine

IRSN: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS: Inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonin

M1: Récepteur muscarinique

NA: Noradrénaline

PA: Personne âgée

REP: Réaction extrapyramidal

RCT: « Randomized controled trial »

SNC: Système nerveux central

TAG: Trouble d'anxiété généralisée

TdP: Torsade de pointe

TGI: Troubles gastro-intestinaux

TOC: Trouble obsessif compulsif

Objectifs de traitement

- Objectifs
 - Rémission: Résolution des symptômes dépressifs
- Définition associées:
 - Réponse: diminution de plus de 50% des symptômes
 - Réponse partielle: diminution des symptômes de moins de 50%

Molécules indiquées en dépression

1ers choix:

- ISRS
- IRSN
- Bupropion (IRND)
- Mirtazapine (ASNA)



En raison de la meilleur tolérabilité en général

• 2^{ème} choix:

- Antidépresseurs tricycliques (ATC)
- Trazodone (IRAS)

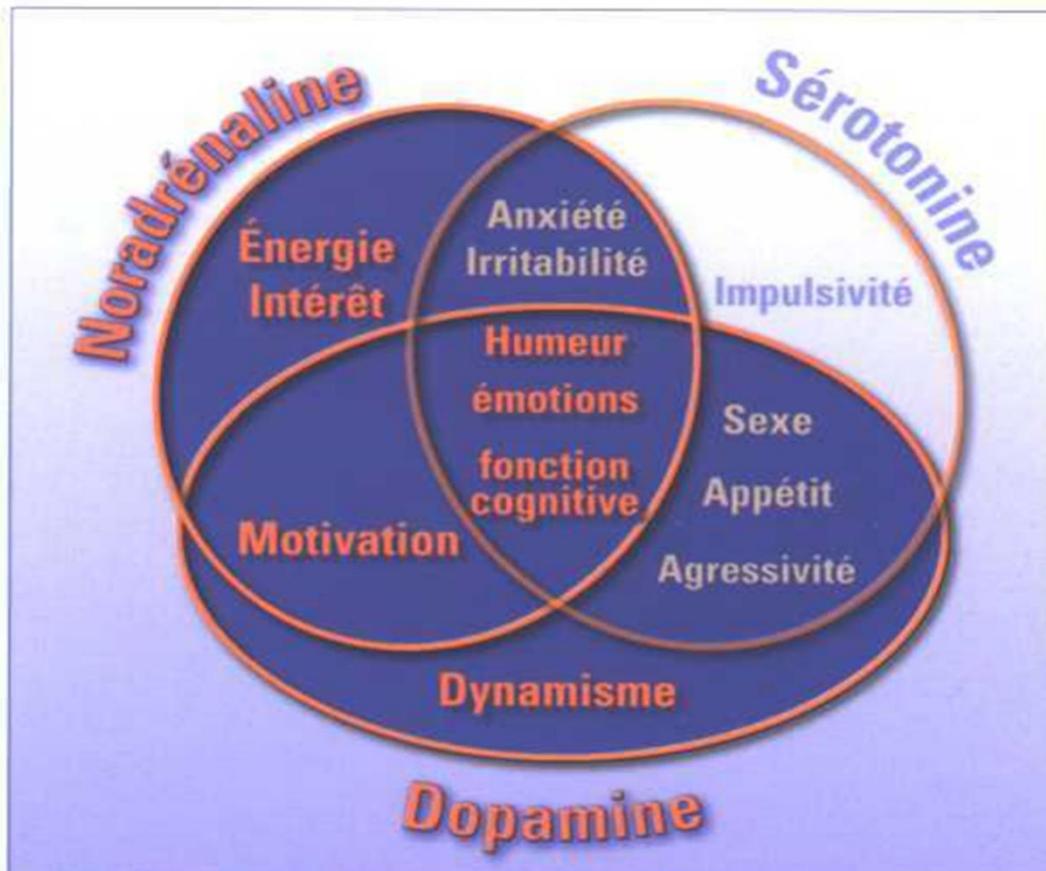
• 3^{èmes} choix

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase réversibles ou irréversibles (IMAO-R/I)

Étude Cipriani et al. 2009

- Méta-analyse portant sur 12 antidépresseurs (117 essais cliniques)
 - Bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxétine, flovoxamine, mirtazapine, paroxétine, sertraline, venlafaxine.
- **Les plus efficaces (% de réponse): escitalopram, mirtazapine, sertraline et venlafaxine**
- **Les mieux tolérés (% d'arrêt du traitement): escitalopram et sertraline**
- Limites: Peu de paramètres évalués, doses peu étayées

Neurotransmetteurs impliqués



Adapté de Healy D et coll. J Psychopharmacol 1997;11(4 Suppl):S25-S31. † La portée clinique comparative n'a pas été établie.

Mécanismes impliqués

Mécanisme	Effet thérapeutique	Effet indésirable
Inhibition de la recapture de la noradrénaline	antidépresseur	Tremblements , tachycardie sudation, hypertension, insomnie, troubles érectiles et éjaculatoires.
Inhibition de la recapture de la sérotonine (5-HT)	Antidépresseur, anti-anxiété, anti-panique, anti-obsessionnel	Dyspepsie, nausées, maux de tête, nervosité, akathisie, REP,, effets sexuels.
Inhibition de la recapture de la dopamine	Antidépresseur, antiparkinsonien, peut augmenter la motivation et la cognition	Trouble psychomoteur, aggravation d'une psychose.
Antagonisme 5-HT1A	Antidépresseur, anxiolytique et anti-agressivité	
Antagonisme 5-HT2A (*2C)	Anxiolytique (2C), antidépresseur (2A), antipsychotique	Hypotension, trouble ejaculatoires, sédation, prise de poids (2C)
Antagonisme muscarinique		Bouche sèche, vision brouillée, constipation, rétention urinaire, tachycardie sinusale, changements au QRS, troubles de mémoire, sédation, exacerbation d'un glaucome
Antagonisme histaminique		Sédation, hypotension posturale, prise de poids
Antagonisme adrénnergique alpha-1		Hypotension posturale, étourdissements, tachycardie réflexe, sedation
Antagonisme dopaminergique	Antipsychotique	REP, changements endocriniens, dysfonctions sexuelles

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Rx	Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
Citalopram (Celexa)	10-20 mg	24-45h	q1-2 sem	20-40 mg	40 mg
Escitalopram (Cipralex)	5-10 mg	27-32h	q1-2 sem	10-20 mg	20 mg
Fluoxetine (Prozac)	10-20 mg	24-144h (+ metab. actif)	q mois	20-40 mg	80 mg
Fluvoxamine (Luvox)	50 mg	9-28h	q1sem	100-200 mg	300 mg
Paroxetine (Paxil)	10-20 mg	3-65h	q 1-2 sem	20-40 mg (10-40 mg en gériatrie)	80 mg
Sertraline (Zoloft)	25-50 mg	22-36h	q 1-2 sem	50-150 mg	200 mg

Indications officielles

Molécule	Indications officielles
Citalopram (Celexa)	Dépression
Escitalopram (Cipralex)	Dépression, TAG, TOC
Fluoxetine (Prozac)	Boulimie, dépression, TOC
Fluvoxamine (Luvox)	Dépression, TOC
Paroxetine (Paxil)	Dépression, dysphorie prémenstruelle, stress post-traumatique, phobie sociale, TOC, TAG, trouble panique
Sertraline (Zoloft)	Dépression, TOC, trouble panique

**Effets thérapeutiques souvent des effets de classes

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée
- SNC: anxiété, agitation, insomnie, REP, akathisie
- Troubles sexuels
- Autres: céphalées, xerostomie, sudation
- Augmentation du risque de saignement digestif
- Facteur de risque d'ostéoporose (faible)
- Hyponatrémie

ISRS

Rx	Stimulant ou sédatif	Effets sur le poids
Citalopram (Celexa)	Stimulant	++
Escitalopram (Cipralex)	Stimulant	+
Fluoxetine (Prozac)	Stimulant	++
Fluvoxamine (Luvox)	Sédatif	++
Paroxetine (Paxil)	Sédatif	+++
Sertraline (Zoloft)	Stimulant	++

Caractéristiques particulières

- Fluoxétine (Prozac)
 - Stimulant
 - Long T 1/2
- Sertraline (Zoloft)
 - Stimulant (mais moins que Prozac)
 - Nourriture favorise l'absorption (souper usuellement)

Caractéristiques particulières

- Paroxétine (Paxil)
 - Sédatif
 - Très anticholinergique
 - Trouble sexuels +++, Gain de poids +++
- Fluvoxamine (Luvox)
 - Sédatif
 - TGI ++ (nausées)
 - Potentiel d'interaction

Caractéristiques particulières

- Citalopram (celexa)
 - Très sélectif
 - Stimulant (généralement)
- Escitalopram (Cipralex)
 - Enantiomère actif du citalopram
 - Non remboursé à la RAMQ
 - Motif: justesse du prix (2012)

Caractéristiques particulières

- À éviter en gériatrie:
 - Prozac: Anxiété, agitation, métabolites actifs s'accumulant chez la personne âgée, $T_{1/2}$ long, hyponatrémie, potentiel d'interaction (2D6)
 - Luvox: interaction +++, sédation ++, TGI ++
 - Paxil: Très anticholinergique, sédatif, hyponatrémie, potentiel d'interaction (2D6)
- À favoriser: Zoloft, Celexa, Cipralex

Potentiel d'interaction

Molécule	Voie métabolique	Inhibiteur métabolique	Interaction potentielle
Citalopram (Celexa)	2D6, 2C19, 3A4	faible	—
Escitalopram (Cipralex)	2D6, 2C19, 3A4	faible	—
Fluoxetine (Prozac)	2D6, 2C9, 2C19	2D6, 1A2, 3A4	ATC, Risperdal, certains Beta-bloqueurs, DM, Desyrel, Effexor et duloxetine, codeine, coumadin
Fluvoxamine (Luvox)	1A2, 2D6	1A2, 2D6, 2C9, 2C19	Cipro, Zyprexa, Clozapine, Théophylline, coumadin
Paroxetine (Paxil)	2D6, PGP	2B6, 2D6, 2C19	Semblable au Prozac
Sertraline (Zoloft)	3A4, 2C19, UGT	2C19, 2B6	Valium, prevacid, losec, dilantin, coumadin

IRSN

Rx	Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
Venlafaxine (Effexor)	37,5-75 mg	3-7h (9-13 metab.)	q4-7 jours	75-225 mg??	375 mg
Desvenlafaxine (Pristiq)	50 mg	11h	-	50 mg	100 mg
Duloxétine (Cymbalta)	30-60 mg	10-15h	q1-2 sem	60 mg	120 mg

Indications officielles

molécule	Indication officielle
Venlafaxine (Effexor)	Dépression, phobie sociale, TAG, trouble panique
Desvenlafaxine (Pristiq)	Dépression
Duloxétine (Cymbalta)	Dépression*, Douleur chronique, fibromyalgie, neuropathie diabétique, TAG

*Non remboursé à la RAMQ dans cette indication (motif: valeur thérapeutique non démontrée)

Effets indésirables

- Troubles GI
- Sudation
- Céphalées
- Insomnie
- Sécheresse de la bouche, constipation
- Hypertension
- HTO

Caractéristiques particulières

- Venlafaxine (Effexor)
 - Neurotransmetteurs impliqués variable selon la dose:
 - <112,5* mg: 5-HT
 - 112,5*-300 mg: 5-HT et NA
 - >300 mg: 5-HT, NA et DA
- Desvenlafaxine (Pristiq)
 - Seulement remboursé auprès de certaines assurances privées
 - Système de libération contrôlée: capsule peut être retrouvée dans les selles
 - Dose cible dès le début
 - Ajustements selon fonction rénale et hépatique

Caractéristiques particulières

- Duloxétine (Cymbalta)
 - À éviter à moins de 30 ml/min
 - Effet sur la NA non-lié à la dose
 - Effet moindre que l'effexor sur la tension artérielle
 - Non remboursé à la RAMQ en dépression majeure.

Potentiel d'interaction

Molécule	Voie métabolique
Venlafaxine (Effexor)	2D6, 3A4, 2C9, 2C19
Desvenlafaxine (Pristiq)	UGT, 3A4
Duloxétine (Cymbalta)	1A2, 2D6 (inhibition CYP2D6)

Bupropion (Wellbutrin)

- Mécanisme d'action: Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND)
- Indications officielles: Dépendance à la nicotine, dépression

Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
100-150 mg	10-14h (20-27 metab.)	q2-4 sem	150-300 mg	300-450 mg

Effets indésirables

- Agitation, anxiété, insomnie
- Nausées
- Xérostomie
- Céphalées
- Augmentation du risque de convulsion
- Augmentation de la TA possible
- Potentiel d'interaction: Métabolisé au CYP 2B6, faible inhibiteur du CYP2D6→ Peu d'interactions

Caractéristiques particulières

- Peut être associé à un ISRS pour diminuer la dysfonction sexuelle.
- Peu/pas de prise de poids
- Stimulant

Mirtazapine (Remeron)

- Mécanisme d'action (ASNA):
 - Alpha-2 bloquant (stimule la libération de 5-HT et de NA)
 - Inhibe les récepteurs 5-HT2
 - Diminue l'insomnie, l'anxiété et les troubles sexuels possibles avec les ISRS
 - Inhibe les récepteurs 5-HT3
 - Diminue les nausées, diarrhées, constipation et céphalées associées aux ISRS
 - Antihistaminique (dominant à faible dose)
 - Augmente l'appétit (poids), somnolence, diminue l'anxiété

Mirtazapine (Remeron)

- Indications officielles: Dépression

Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
15 mg	20-40h	q1-2 sem	15-45 mg	60 mg

Effets indésirables

- Somnolence
- Augmentation de l'appétit
- Xérostomie
- Constipation
- Étourdissements
- Potentiel d'interactions: Métabolisme majoritairement au CYP3A4, 1A2 et 2D6

Caractéristiques particulières

- Sédatif, particulièrement à faible dose
- Augmente l'appétit (indication non officielle en anorexie, cachexie)
- Pas de dysfonction sexuelle
- Peut détériorer une dyslipidémie

Trazodone (Desyrel)

- Mécanisme d'action: Inhibiteur de la recapture et antagoniste de la sérotonine (IRAS)
- Indication officielle: dépression

Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
25-50 mg	4-9h	q3-4 jours	150-400 mg	400 mg

Caractéristiques particulières

- Surtout utilisé dans l'insomnie en pratique
- Généralement mal toléré aux doses antidépressives
- Substrat du CYP 3A4
- Effets indésirables: Somnolence, Nausées, céphalées, xérostomie

Antidépresseurs tricycliques (ATC)

- Mécanisme d'action thérapeutique: Inhibe la recapture de la NA et de la 5-HT
- Très peu spécifique → Beaucoup d'effets indésirables

Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Molécule	Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation	Dose cible (dépression)	Dose maximale
Amitriptyline (Elavil)	25 mg	10-46h	q3-7 jours	75-300 mg	150-300 mg PA: 150 mg
Clomipramine (Anafranil)	25-100 mg	17-37h	q3-7 jours	75-300 mg	250-300mg
Desipramine (Norpramin)	25-50 mg	12-76h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 150 mg
Doxépine (Sinequan)	25 mg	8-36h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 75 mg
Imipramine (Tofranil)	25-75 mg	4-34h	q3-7 jours	75-300 mg	200-300 mg PA: 150 mg
Nortriptyline (Aventyl)	25 mg	13-88h	q3-7 jours	40-200 mg	200 mg
Trimipramine (Surmontil)	25-75 mg	7-30h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 100 mg

Indications officielles

- Amitriptyline: dépression
- Clomipramine: dépression, TOC
- Desipramine: dépression
- Doxepine: anxiété, dépression, insomnie
- Imipramine: dépression
- Norptryptiline: dependance à la nicotine, dépression, douleur neurogène, énurésie
- Trimipramine: dépression

Effets indésirables

Molécules peu spécifiques (antagonisme H1, M1, alpha-1 et sur les canaux sodiques)

- Effets anticholinergiques (xérostomie, constipation, rétention urinaire)
- Gain de poids
- Somnolence, confusion
- Tremblements
- Nausées
- HTO

Potentiel d'interaction: Tous métabolisés au CYP2D6, sauf l'amitriptyline qui est métabolisée au CYP3A4 en nortriptyline

Caractéristiques particulières

- Létale en surdose → Éviter chez patient suicidaire
- Effets indésirables ++ à dose antidépressive
- Éviter chez patient cardiaque, polymédicamenté, dément ou souffrant d'épilepsie
- Nortriptyline et desipramine à favoriser chez la personne âgée

IMAO

- Mécanisme: Inhibition de la destruction des monoamines (5-HT, NA, Dopamine...)

Molécule	Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation usuel	Dose cible (dépression)	Dose maximale
Phenelzine (Nardil) (I)	15 mg	1,5-5h	q1 sem	60-90 mg (die)	90 mg PA: 60 mg
Tranylcypromine (Parnate) (I)	10 mg	2,4h	q1-3 sem	15-60 mg (die)	60 mg
Moclobémide (Manerix) (R)	100 mg	1-3h	q1 sem	200-600 mg (divisé BID ou TID)	600 mg

Indications officielles

- Phenelzine (Nardil): Dépression majeure
- Tanylcypromine (Parnate): Dépression majeure, MAB phase dépressive
- Moclobemide (Manerix): Dépression majeure

Effets indésirables

- Effets anticholinergiques
- Étroudissements
- Nausées
- Troubles sexuels
- Gain de poids
- Hypertension (Surtout si interaction)
- Toxicité en surdose (Nardil/Parnate)

Potentiel d'interaction

- Syndrome serotoninergique:
 - Éviter avec ISRS, IRSN, ATC, demerol, DM, triptans, tryptophane
 - * Attendre 14 jours sans IMAO avant de débuter un autre antidépresseur
- Augmentation de la tension artérielle:
 - Décongestionnant oraux, buspirone, bupropion, aliments contenant de la tyramine (nardil/parnate)
- Augmentation des l'effets des hypoglycémiants(Nardil/Parnate)

Un petit mot sur le millepertuis...

- Mécanisme d'action: Inhibe la recapture de la sérotonine, noradrénaline et de la dopamine
- Dose: 300 mg TID
- Inducteur puissant du CYP3A4 → Diminue l'efficacité de plusieurs médicaments
 - Antirétroviraux, immunosupresseurs, antinéoplasiques, warfarin, contraceptifs oraux...

Adapter le choix de la molécule au patient

Problématique	Rx recommandés	Rx à éviter
Risque suicidaire	ISRS, mirtazapine	ATC. bupropion, IMAO, venlafaxine
Gain de poids	Bupropion	Mirtazapine, ATC, IMAO
Troubles sexuels	Bupropion, mirtazapine, moclobemide	ISRS, ATC, venlafaxine
Insomnie	Mirtazapine, Trazodone	Bupropion
Anxiété, agitation	ISRS, IRSN, mirtazapine	Bupropion
Léthargie, hypersomnie	ISRS stimulants, bupropion	ATC
Grossesse	Fluoxétine	
Allaitement	Sertraline, paroxétine	
Epilepsie		Bupropion, ATC
QTc long	Sertraline (parmi les ISRS) Bupropion	paroxetine, fluoxétine, venlafaxine, citalopram
Personne âgée	Citalopram, sertraline, mirtazapine, bupropion, venlafaxine	ATC, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine

Les interactions, en bref...

- Prolongation de l'intervalle QTc
 - Voir selon facteurs de risque du patient
 - Plus de risque de TdP si plusieurs Rx qui prolongent le Qtc (par différents mécanismes)
 - Intérêt d'évaluer le Qtc avant et après l'instauration d'une médication pouvant prolonger cette intervalle.

Les interactions en bref...

- Syndrome serotoninergique
 - Évènement rare.
 - À ne pas confondre avec les REP en début de traitement sous ISRS
 - Plus susceptibles de survenir si plusieurs mécanismes augmentant la présence de sérotonine au niveau de la fente synaptique.
 - Risque particulier avec les IMAO

Durée du traitement

- Premier épisode:
 - Traitement de maintien de 6 mois (donc durée totale de 9-12 mois)
 - Si facteur de risque, envisager traitement de 2 ans:
 - Plus de 65 ans, dépression psychotique, épisode sévère ou difficile à traiter, rémission tardive, comorbidités, symptômes résiduels.
- Deuxième épisode
 - 2 ans ou plus
- 2^{ème} épisode avec complication ou 3^{ème} épisode: TRAITEMENT À VIE

Si non réponse au traitement...

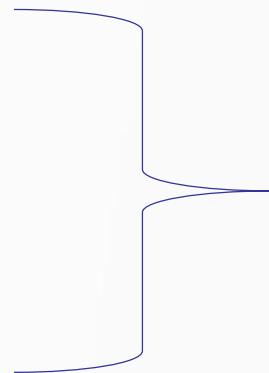
- Délais pour juger de la réponse:
- Réponse initiale:
 - Après 2 à 4 semaines à dose thérapeutique
 - Premiers symptômes à s'améliorer: Sommeil, appétit, énergie
- Réponse optimale:
 - Après 6 à 8 semaines à dose thérapeutique
- Sx cognitifs: plus lents à répondre

Avant d'adopter une stratégie d'augmentation

- S'assurer d'avoir le bon diagnostic.
- Valider la présence de comorbidités.
- Valider l'abus de substances.
- Vérifier la compliance du patient.

Traitement de la dépression réfractaire comporte 5 phases

- Intégration
- Optimisation
- Substitution
- Combinaison
- Potentialisation



Comparées dans
l'étude STAR-D

Intégration

- Psychoéducation
- Psychothérapie
- Synergie lorsque combinaison Rx + psychothérapie

Optimisation

- Augmenter la dose progressivement jusqu'au niveau de tolérance maximum du patient.
 - Intervalle d'ajustement propre à chaque classe thérapeutique.
- Surveiller les effets indésirables.

Étude STAR-D

- Essai clinique
 - Patient peut choisir la stratégie.
 - Rx attribué par randomisation
- Plus de 4000 patients
- Doses et durées de traitement flexibles

STAR*D algorithm: Treatment levels

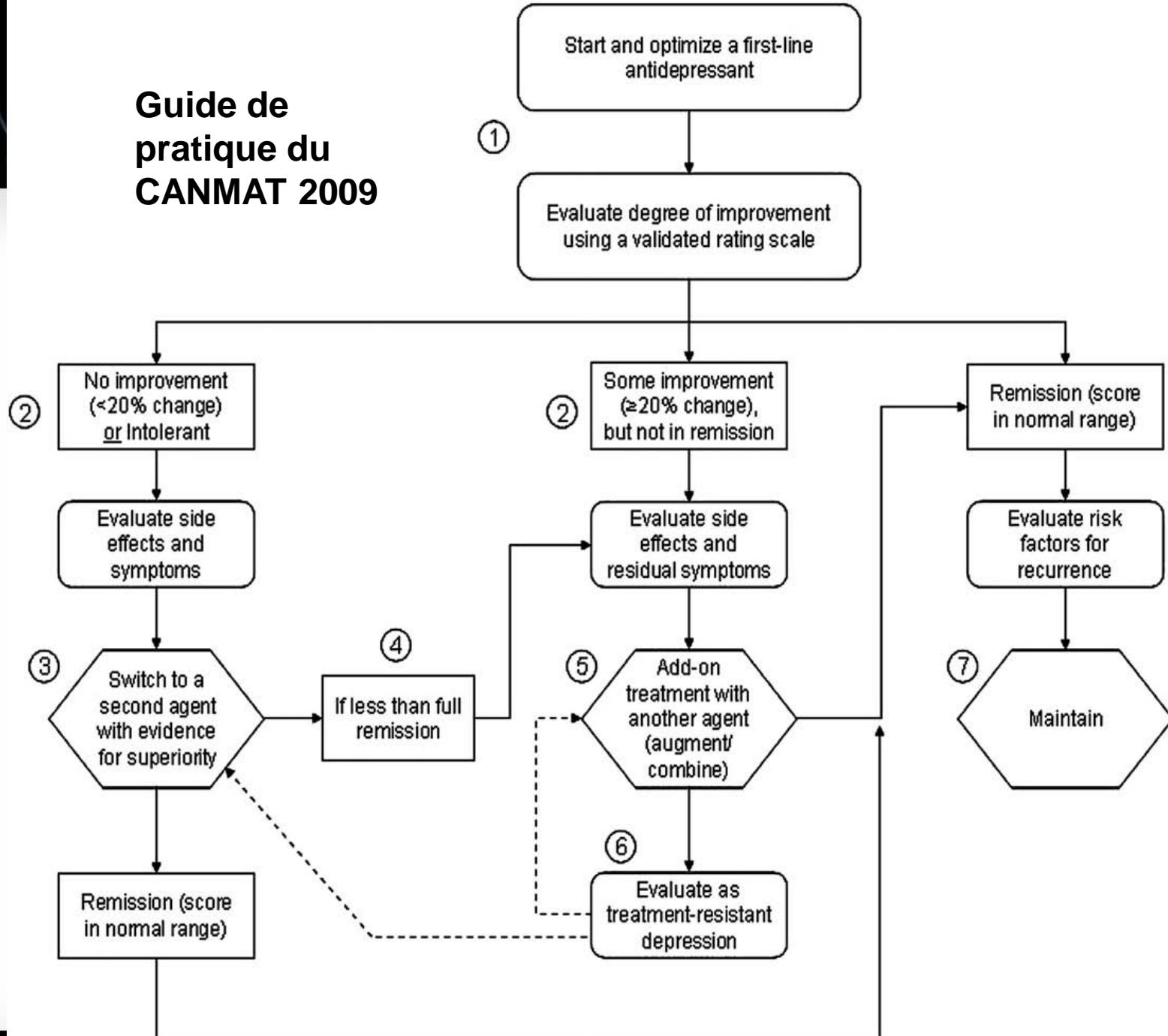
Level 1	Citalopram (Celexa)	
Level 2	Patients could choose one of the following:	
	SWITCH	AUGMENT
	(stop citalopram, be randomized to receive one of the following) Bupropion sustained-release (Wellbutrin SR) Venlafaxine extended-release (Effexor XR) Sertaline (Zoloft) Cognitive therapy*	(keep citalopram, be randomized to also receive one of the following) Bupropion sustained-release Buspirone (BuSpar) Cognitive therapy*
Level 2a	SWITCH	
	(only for those receiving cognitive therapy in level 2) (stop cognitive therapy, be randomized to receive one of the following) Bupropion sustained-release or Venlafaxine extended-release	
Level 3	Patients could choose one of the following	
	SWITCH	AUGMENT
	(stop current therapy, be randomized to receive one of the following) Mirtazapine (Remeron) Nortriptyline (Pamelor)	(keep current therapy, be randomized to also receive one of the following) Lithium T3 thyroid hormone (Cytomel)
Level 4	SWITCH	
	(stop current therapy, be randomized to receive one of the following) Tranylcypromine (Parnate) Mirtazapine plus venlafaxine extended-release	

*Patients could refuse cognitive therapy as a randomization option. All treatments were unblinded. Patients advanced to successively higher treatment levels if they failed to achieve remission with their current regimen.

Étude STAR-D: Conclusions

- Une dose maximale tolérable doit être utilisée x 8 semaines avant de conclure à un échec.
- Si échec au traitement initial, tant la substitution que l'augmentation (association/potentialisation) peuvent être employées.
- 1^{er} traitement: 33 % de réponse
- 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} traitement: 70% de réponse
- 30% ne répondront à aucun essai
 - Plus un patient rechute, plus il est difficile à traiter

Guide de pratique du CANMAT 2009



Substitution

- Changer d'ATD dans la même classe ou d'une classe différente (exemples):
 - Paxil ⇒ Cipralex
 - Paxil ⇒ Effexor XR
- Souvent une stratégie payante.
- Chevauchement en ↓ progressivement le premier ATD et en ↑ progressivement le nouvel ATD pour ↓ les effets de sevrage.

Comment changer d'ATD

Tableau III
Substitution des antidépresseurs^{7,18,22,26,28}

Vers De	ISRS	Venlafaxine et duloxétine	Bupropion	Mirtazapine	ATC	IMAO
ISRS	Passage direct possible à doses équivalentes.	Passage direct possible. Prudence avec paroxétine et fluoxétine. Si hautes doses d'ISRS utilisées, sevrage croisé peut être préférable.	Sevrage croisé. Prudence avec paroxétine et fluoxétine.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé. Attention aux interactions, prudence avec paroxétine, fluoxétine et fluvoxamine.	Arrêt complet de l'ISRS le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'IMAO.
Venlafaxine et duloxétine	Passage direct possible, tout comme sevrage croisé.	Passage direct possible à petites doses; sevrage croisé à plus hautes doses.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Arrêt complet de la venlafaxine le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'IMAO.
Bupropion	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	NA	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Arrêt complet du bupropion le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'IMAO.
Mirtazapine	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	NA	Sevrage croisé.	Arrêt complet de la mirtazapine le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'IMAO.
ATC	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Passage direct possible à doses équivalentes.	Arrêt complet de l'ATC le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'IMAO.
IMAO	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter l'ISRS.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter la venlafaxine.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter le bupropion.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter la mirtazapine.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter l'ATC.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débuter le nouvel IMAO.

Combinaison

- Ajout d'un autre ATD d'une autre classe pour augmenter l'effet
- Viser des mécanismes complémentaires

Tableau I
Associations entre les différents antidépresseurs¹⁻⁷

Associations	Particularités
ISRS-bupropion	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mécanismes d'action complémentaires ISRS = Inhibe de façon sélective le recaptage de la sérotonine Bupropion = Module l'activité de la norépinéphrine (NE) et inhibe faiblement le recaptage de la dopamine⁵  ■ Efficacité des ISRS dans les troubles anxieux (trouble panique et trouble obsessif-compulsif)⁶ ■ Efficacité du bupropion dans le trouble déficitaire de l'attention et l'hyperactivité et améliore le niveau d'énergie⁶ ■ ISRS peuvent causer des effets indésirables tels que des troubles sexuels (diminution de l'excitation et de la libido)^{1,2,6} ■ Bupropion peut causer des effets indésirables tels que de l'insomnie, des tremblements et, à hautes doses, des convulsions⁶ ■ Attention : le bupropion peut causer des attaques de panique^{2,3}
ISRS-ATC	<ul style="list-style-type: none"> ■ Utiliser des <u>doses faibles d'ATC</u> en raison de son accumulation possible lorsqu'associé à un ISRS (surveiller les interactions selon l'ATC et l'ISRS utilisés)³
ISRS-mirtazapine IRSN-Mirtazapine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cette association aide à diminuer les troubles sexuels associés aux ISRS^{1,2} ■ La mirtazapine peut améliorer le sommeil, mais peut créer un gain de poids et une sédation diurne¹ 
ISRS-venlafaxine	<p style="color: red; font-size: 2em;">X</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La venlafaxine est un antidépresseur à double action (inhibe le recaptage de la sérotonine et de la NE)⁷. À hautes doses, l'effet sur la NE est plus important⁶. L'effet recherché lorsqu'on associe la venlafaxine à un ISRS est l'action de la NE⁴. Les doses de la venlafaxine doivent être augmentées afin d'obtenir l'effet de la NE. Mais étant donné que l'effet sur la sérotonine est dose-dépendant, les effets indésirables sérotoninergiques peuvent être très graves⁴ ■ Surveiller les interactions avec les ISRS^{1,2} ■ Surveiller le syndrome sérotoninergique^{1,2} ■ Surveiller la pression artérielle²
ISRS-ISRS	<p style="color: red; font-size: 2em;">X</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Association irrationnelle, puisque leur mécanisme d'action est identique⁴ ■ On pense que les ISRS peuvent avoir d'autres effets que sur la sérotonine et que chaque molécule peut différer quant à ces effets (p. ex., effet sur la NE ou sur la dopamine)⁴. Par contre, ces autres effets étant minimes, ils ne sont pas considérés cliniquement significatifs⁴ ■ Risque de syndrome sérotoninergique^{1,4}
ISRS-trazodone	<ul style="list-style-type: none"> ■ Améliore le sommeil¹
Venlafaxine-bupropion	<ul style="list-style-type: none"> ■ Un cas rapportant cette association a été trouvé dans la documentation médicale⁷ ■ On pense que cette association permettrait d'augmenter les taux de plusieurs neurotransmetteurs⁷ ■ On doit augmenter les doses graduellement afin d'éviter des effets indésirables tels que de l'<u>agitation</u> et une augmentation de la <u>pression artérielle et du pouls</u>⁷ 

Potentialisation

- Antipsychotiques atypiques:
 - Quétiapine (Level 2) (2^{ème} ligne)
 - Olanzapine (Level 1) (1^{ère} ligne)
 - Rispéridone (Level 2) (1^{ère} ligne)
 - Aripiprazole à faible dose (Level 1) (1^{ère} ligne)
- Mécanisme d'action: Antagonisme 5-HT2A
- Choix de l'agent selon le profil d'effets indésirables

Le cas de l'aripiprazole (Abilify)

- Agoniste dopaminergique partiel (antipsychotique de 3^{ème} gen.):
 - À faible dose est un agoniste dopaminergique
 - À forte dose: antagoniste dopaminergique (effet antipsychotique)
- Utilisé à faible dose (5 mg et moins) en dépression pour augmenter l'effet dopaminergique
 - Stimulant à ces doses
- Officiellement indiqué au Canada depuis peu.

Potentialisation-Lithium

- Première ligne de traitement en potentialisation
- Évidences Level 1
- Dose: 600-900 mg/jr
 - Prise die: effet moindre au niveau rénal, favorise l'adhésion et permet la prise HS (somnolence diurne moindre)
 - Prise plusieurs fois par jour: diminue les tremblements et les troubles gastro-intestinaux associés

Potentialisation- Lithium

- Concentrations plasmatiques à suivre pour la sécurité
 - CANMAT suggère de viser 0,5-1,0 meq/L
- Suivi de la fonction rénale et thyroïdienne nécessaire
- Si pas de réponse en 3-4 semaines à dose thérapeutique: changer de stratégie.

**PROTOCOLE DE SUIVI LORS
DU TRAITEMENT AUX THYMOREGULATEURS**
- Six premiers mois de traitement -

Source : Institut universitaire de santé mentale de Québec

TESTS PRÉTRAITEMENTS	Lithium		Carbamazépine		Acide valproïque Divalproex sodique	
	Date	Signature	Date	Signature	Date	Signature
Poids _____ kg Taille _____ m						
FSC (si plus grand que 3 mois)						
Urée, créatinine sérique (si plus grand que 3 mois)						
Électrolytes : Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ (si plus grand que 3 mois)						
TSH (si plus grand que 3 mois)						
Calcium total (si plus grand que 3 mois)						
ALT, AST, phosphatase alcaline, bilirubine (si plus grand que 3 mois)						
INR (si plus grand que 3 mois)						
Ammoniaque , albumine, fibrinogène (si maladie hépatique)						
Sommaire des urines (si plus grand que 3 mois)						
ECG (si plus grand que ou égal à 40 ans ou problèmes cardiaques)						
Test de grossesse (si en âge de procréer)						
DATE DÉBUT TRAITEMENT :						
JOUR 5 : Dosage sanguin						
JOUR 10 : Dosage sanguin						
JOUR 14 : Dosage sanguin						
AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine						
FSC						
Ammoniaque, albumine, fibrinogène (si maladie hépatique)						
JOUR 21 : Dosage sanguin						
MOIS 1 : Dosage sanguin						
FSC						
AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine						
Électrolytes : Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻						
Ammoniaque, albumine, fibrinogène (si maladie hépatique)						
MOIS 2 : Dosage sanguin						
Électrolytes : Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻						
FSC						
AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine						
Ammoniaque, albumine, fibrinogène (si maladie hépatique)						

Date : _____ Heure : _____ Signature du médecin : _____

CODE À BARRES

À l'étude

PROTOCOLE DE SUIVI LORS DU TRAITEMENT AUX THYMOREGULATEURS - APRÈS 6 MOIS DE TRAITEMENT -

Source : Institut universitaire de santé mentale de Québec

TESTS – FRÉQUENCE	Date	Signature	Date	Signature	Date	Signature	Date	Signature
<input type="checkbox"/> Lithium								
Poids ¹	6 mois		kg ¹		kg ¹		kg ¹	
Dosage sanguin	6 mois							
Urée, créatinine sérique	6 mois							
Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻	6 mois							
Sommaire des urines	6 mois							
TSH	6 mois							
FSC	1 an							
ECG (si plus grand que 40 ans ou problèmes card.)	1 an							
Calcium total	2 ans							

Potentialisation- Hormones thyroïdiennes

- Évidences: Level 2
 - Repose surtout sur des études ouvertes et quelques RCT
- Hormonothérapie thyroïdienne:
 - Cytomel 12.5 à 50 ug/jour (plus étudié)
 - Synthroid 25 à 50 mcg/jour (hors guidelines)
- Si pas de réponse après 2 semaines à dose optimale: opter pour une autre stratégie
- Pas étudié à long terme: on doit cesser le traitement après 8-12 semaines.

Comment cesser un antidépresseur ?

Tableau II
Calendrier de diminution des doses des antidépresseurs^{3,4,13,14,16,18,24}

Antidépresseur	Vitesse de diminution
Fluvoxamine	50 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Sertraline	50 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Paroxétine	10 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines) si symptômes de retrait ressentis, on peut diminuer par tranche de 5 mg/jour
Fluoxétine	généralement pas nécessaire
Citalopram	10 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Escitalopram	5 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Venlafaxine	37,5 mg/jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
Bupropion	généralement pas nécessaire
Mirtazapine	diminution graduelle
antidépresseurs tricycliques	50 mg à chaque 2 jours jusqu'à 100 mg/jour puis 25 mg à chaque 2-3 jours jusqu'à cessation ou encore 10-25 % aux 1-2 semaines
IMAO	10-25 % par semaine restrictions alimentaires/médicamenteuses pour 10 jours
Moclobémide	généralement pas nécessaire

Symptômes de retrait

Tableau I

Symptômes associés à l'interruption des principaux antidépresseurs^{1,2,4,5,7,8,10,12,13,16,18,20,31,32}

	Symptômes de nature somatique ou physique		Symptômes de nature psychologique ou psychiatrique
ISRS (venlafaxine et duloxétine)	Déséquilibres	Étourdissements, vertiges, ataxie	Anxiété, agitation, confusion, irritabilité, nervosité, larmes, problèmes de mémoire, agressivité
	Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée	
	Troubles sensoriels	Paresthésies, engourdissements, sensations de chocs électriques	
	Troubles du sommeil	Insomnie, rêves excessifs, cauchemars	
	Troubles somatiques généraux	Fatigue, léthargie, myalgies, frissons, fièvre, maux de tête, diaphorèse, anorexie	
ATC	Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhées	Manie, hypomanie, attaque de panique, anxiété, agitation, irritabilité
	Troubles du sommeil	Insomnie, rêves excessifs, cauchemars	
	Troubles du mouvement	Akathisie, parkinsonisme	
	Troubles somatiques généraux	Asthénie, léthargie, maux de tête, diaphorèse	
	Divers	Arythmies cardiaques	
IMAO	Faiblesse musculaire, myoclonies, convulsions, nausées, palpitations, insomnie, cauchemars, maux de tête, diaphorèse		Agitation, irritabilité, delirium, désorientation, hallucinations

ISRS : Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; ATC : Antidépresseur tricyclique; IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

Cessation d'un antidépresseur

- La présence de symptômes de retrait est possible malgré une cessation adéquate de l'ATD (adapter au patient)
- Les symptômes de retrait peuvent se résoudre dès 24h après la reprise de l'ATD
- Patients plus à risque de symptômes de retrait= patient qui ont eu beaucoup d'effets indésirables à l'introduction de l'agent
- Molécules à cours T $\frac{1}{2}$, sans métabolite actif et anticholinergiques plus à risque (ex: Paxil)

- Questions ?

Références

- Marie-Eve Doucet et Julie Boivin, Dépression majeure: Les défis du traitement, UMF-Maria, mars 2010
- Jean-Pierre Bernier, La dépression: soins pharmaceutiques V, faculté de pharmacie, Université Laval, Février 2011
- Canadian Network for mood and Anxiety Treatments (CANMAT), clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III Pharmacotherapy, Journal of affective disorders 117 (2009) S26-43
- Rx Vigilance, mise à jour Janvier 2015
- Nancy Legaré, Mise à jour sur le traitement pharmacologique de la dépression majeure, Québec Pharmacie, juin 2008, Vol 55, No 6
- Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis, Lancet 2009; 373: 746–58
- Virani AS, Bezhchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM, Clinical handbook of psychotropic drugs, 19^{ème} edition, 2012
- Stahl MS, Stahl's essential psychopharmacology Online- Depression, 4th edition
- INESSS, Extrait d'avis au ministre sur Cymbalta, Juin 2012
- Association des résidents en pharmacie de l'Université Laval (ARPUL), Apothicaire de poche 2012
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes, Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41): 687–93
- Funk KA, Bostwick JR, A comparison of the risk of QT prolongation Among SSRIs, Annals of pharmacotherapy 2013, 47 (10) 1330-1341

Références

- Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al., Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor associated QTc prolongation, J Clin Psychiatry, mai 2014
- Rousseau MK, Syndrome serotonergique secondaire au Linezolide, 2010
- GAYNES BN. The STAR*D study: treating depression in the real world. Cleve Clin J Med. 2008 Jan;75(1):57-66
- Imbault, G, La cessation et la substitution d'une antidépresseur, Québec Pharmacie, Octobre 2008 Vol 55. No 9.
- LAUZON M, Quelles sont les meilleures associations d'antidépresseurs dans le cas d'une dépression ? QUÉBEC PHARMACIE, JUIN 2008 VOL. 55 N° 6