

ANTIDEPRESSEURS

DEFINITION

Les antidépresseurs sont définis par leur communauté d'action sur les troubles de l'humeur, mais ils constituent un ensemble de molécules très hétérogènes au plan structural, regroupées en plusieurs sous-classes :

- les antidépresseurs tricycliques (AD3C) : imipraminiques (imipramine, clomipramine,...), les dibenzocycloheptadiènes (amitriptyline, amineptine) ou autres molécules dérivées (maprotiline, miansérine...);
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : iproniazide, moclobémide, toloxatone ;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine...).

Nous ne traiterons ici que des AD3C, en nous limitant à l'imipramine, la clomipramine, et l'amitriptyline, molécules les plus anciennes, les mieux étudiées au plan toxicologique et les plus redoutables car parmi les plus toxiques.

Au plan pharmacologique, l'effet antidépresseur des AD3C passe par l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils ont également un effet sédatif, vasodilatateur et peuvent provoquer convulsions et effets anticholinergiques par blocage partiel des récepteurs alpha-adrénergiques, gabaergiques, muscariniques et histaminiques. Les AD3C sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Leur prescription en France est large, ce qui explique les problèmes fréquents de surdosages, le plus souvent accidentels chez l'enfant, ou dans le cadre d'une tentative d'autolyse chez l'adulte. L'intoxication aiguë par les AD3C est grevée d'une mortalité de l'ordre de 3 %.

Il existe différentes méthodes de dépistage adaptées à l'urgence dans le sang, l'urine ou le liquide gastrique; l'identification précise de la molécule en cause et sa quantification font appel à des techniques chromatographiques, dans le sang.

Synonymes : noms de spécialité, cf. tableau ci-après.

PHARMACOCINETIQUE

Après prise orale, la résorption des AD3C est, d'une manière générale, rapide et presque toujours complète. Toutefois, la biodisponibilité n'est que de 30 à 60 % en raison d'un effet de premier passage hépatique important. Dans la circulation, ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 85 %) et leur diffusion tissulaire est large. Leur métabolisme est hépatique par réactions de déméthylation et hydroxylation formant

des métabolites primaires actifs, ayant parfois une demi-vie plus longue que celle de la molécule-mère, puis par conjugaison à l'acide glucuronique (métabolites inactifs). L'élimination dans les urines varie selon la molécule (< 10 % pour la clomipramine ; 80 % pour l'amitriptyline et la désipramine).

Dénomination commune internationale	Spécialités	Métabolites	Demi-Vie (T1/2) d'élimination	Zone thérapeutique (résiduel) A titre indicatif
Imipramine (IMI)	Tofranil®	Desméthylimipramine (désipramine ou DMI)	IMI : 9 à 20 h	IMI + DMI : 150 à 250 ng/ml DMI : 115 à 250 ng/ml
Désipramine (DMI)			DMI : 22 h	
Clomipramine (CMI)	Anafranil®	Desméthylclomipramine (DCMI)	CMI : 21 h DCMI : 25 à 50h	90 à 250 ng/ml Norclomipramide : 150 à 300 ng/ml CMI + DCMI : 250 à 500 ng/ml
Amitriptyline (AMI)	Elavil®, Laroxyl®	Nortriptyline (NOR)	22 à 40 h	Dosage global AMI + NOR (FPIA) : 120 à 250 ng/ml

Enfin, leur pharmacocinétique varie selon l'existence de pathologies associées (insuffisance rénale, insuffisance hépatique), d'un alcoolisme (augmentation des concentrations plasmatiques d'imipramine et de clomipramine), d'un tabagisme associé (diminution des concentrations plasmatiques d'imipramine et de clomipramine) ou d'interactions médicamenteuses (cf. tableau).

Principales interactions médicamenteuses

Mécanisme	Molécule (DCI)	Spécialité	Effets
Induction du métabolisme	Carbamazépine	Tégrétol®	↓ IMI (40-50 %), ↓ CMI et/ou DCMI, ↓ AMI
Inhibition du métabolisme	Fluoxétine, paroxétine, sertraline,	Prozac®, Déroxat®, Zoloft®,	↑ IMI + DMI (x 2 à 4), ↑ DCMI, ↑ AMI
	Fluvoxamine, citalopram	Floxyfral®, Séropram®	↑ IMI, ↑ CMI (x 3 à 4), ↑ AMI ↑ DMI, ↑ AMI
	Halopéridol, thioridazine	Haldol®, Melleril®	↑ IMI + DMI (x 2)
	Cimétidine	Tagamet®, Stomédine®	↑ IMI, ↑ DMI (x 2) et ↑ CMI (x 3 à 4) et ↓ DCMI (x 1,5 à 3)

IMI : imipramine, DMI : desméthylimipramine; CMI : clomipramine, DCMI : desméthylclomipramine.
AMI : amitriptyline, NOR : nortriptyline.

INDICATIONS DU DOSAGE

- **Aide au diagnostic d'intoxication aiguë (volontaire ou accidentelle)** : il existe des techniques rapides de dépistage pour une orientation qualitative et des techniques quantitatives pour préciser la molécule en cause et le niveau de l'intoxication.

Les symptômes cliniques d'intoxication aiguë isolée par un AD3C peuvent être regroupés en trois syndromes majeurs : effets anti-cholinergiques (tachycardie sinusale, mydriase, sécheresse des muqueuses, constipation, rétention urinaire, délire), toxicité cardiaque (tachycardie sinusale, hypotension, collapsus, arythmie, asystolie) et toxicité centrale (sommolence, coma, agitation, syndrome pyramidal, convulsions). Ils atteignent généralement leur intensité maximale 4 à 12 heures

après l'ingestion et les complications létales surviennent en moyenne 6 heures après la prise.

- **Suivi thérapeutique** : selon le Vidal®, un suivi thérapeutique des AD3C par des dosages plasmatiques n'est pas nécessaire. Il est toutefois recommandé chez les patients à risque : enfants, sujets âgés, ayant une pathologie cardiaque, hépatique ou rénale... et chez les patients polymédicamentés (risque d'interaction médicamenteuse), résistants au traitement ou présentant des signes de toxicité aux doses habituelles.

Il existe en outre des arguments forts pour recommander ce suivi : des dosages pourraient permettre de déceler un éventuel sous-dosage ou une non compliance au traitement, qui, dans le cadre d'une dépression, sont liés à un risque suicidaire non négligeable. En outre, les dosages seraient utiles pour apprécier la réponse au traitement, en vérifiant que les concentrations thérapeutiques sont atteintes avant de conclure, en l'absence d'efficacité suffisante, à une «résistance au traitement» (constatée, selon les données de la littérature chez 25 à 40 % des patients). Enfin, chez les patients polymédicamentés, des dosages réguliers permettraient d'adapter la posologie afin d'éviter tout surdosage (*cf supra*, interactions médicamenteuses).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

- Sérum ou plasma prélevé sur EDTA ou héparine : éviter les tubes avec gel séparateur.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement.

- Urines : recueil d'un échantillon. La recherche d'AD3C peut être couplée à celle d'autres drogues (benzodiazépines, amphétamines, cocaïne, opiacés, cannabis...). Le dosage urinaire est à réaliser uniquement pour les recherches qualitatives en cas de suspicion d'intoxication aiguë (pas d'intérêt pour le suivi thérapeutique).

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT OU A L'ENTOURAGE

Dans quel contexte est demandé ce dosage : suivi thérapeutique, suspicion d'intoxication aiguë accidentelle ou à visée suicidaire ? Si possible, quantité ingérée, date et heure de(s) (la) prise(s), produits ingérés en même temps ? L'alcool et les autres dépresseurs du système nerveux central (autres psychotropes, opiacés...) majorent la toxicité + voir ci-dessus pour les principales interactions médicamenteuses.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

- Méthodes de dépistage (qualitatives) dans divers liquides biologiques (plasma, sérum, liquide gastrique, urine) : méthodes immunologiques : RIA, EMIT, FPIA...

- Identification de la molécule en cause - dosage quantitatif : chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violette ou électrochimique, chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme ou à un spectromètre de masse.

INTERPRETATION

Suivi thérapeutique : zone thérapeutique des concentrations résiduelles à l'équilibre (*cf. tableau page précédente*). Pour la clomipramine, les signes cliniques de surdosage surviennent plus fréquemment lorsque les concentrations sériques/plasmatiques de CMI + DCMI sont > 500 ng/ml.

Diagnostic et suivi d'une intoxication aiguë : les intoxications médicamenteuses aux antidépresseurs sont souvent graves : la prise de 0,5 g de principe actif est potentiellement toxique, celle d'une dose de 1 g peut avoir des conséquences sévères et l'ingestion d'une dose ≥ 2 g peut être mortelle. Ils sont donc souvent recherchés en toxicologie d'urgence. Les prélèvements de choix sont le sang et les urines. Les techniques de dépistage sont accessibles à tous les laboratoires, mais présentent des inconvénients, notamment leur manque de spécificité (possibilité de faux-positifs). Ainsi, dans de nombreuses situations, la mise en œuvre d'une méthode immunochimique est à considérer comme une étape d'orientation et tout résultat positif doit être confirmé par une méthode plus spécifique. Bien qu'il n'existe pas de relation étroite entre les concentrations plasmatiques et la symptomatologie clinique, les dosages restent très demandés par les cliniciens pour confirmer l'intoxication, dans un délai le plus bref possible, la plupart des décès survenant dans les heures suivant l'hospitalisation. Les dosages sont moins utiles pour le suivi de l'intoxication fondée essentiellement sur les données électrocardiographiques. Ils sont néanmoins intéressants pour déterminer l'arrêt de la résorption gastro-intestinale lorsque se sont formés des conglomerats de comprimés, non éliminés par lavage gastrique.

Le traitement d'une intoxication aiguë par AD3C est symptomatique : lavage gastrique, administration de charbon activé et de bicarbonate de sodium pour corriger l'acidose métabolique.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Tracqui A., Ludes B., *Médicaments psychotropes*. In: Kintz P., Toxicologie et pharmacologie médico-légales, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 1998:233-274.

- Marty H., Hoizey G., Lamiable D., Vistelle R., *Intoxications aiguës par les antidépresseurs*, La Revue Française des Laboratoires, 2000; 322:53-59.
 - Alvarez J.C., Bridoux D., Poirier J.M., Diquet B., *Suivi thérapeutique de la clomipramine*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004:481-489.
 - Bridoux D., Alvarez J.C., Poirier J.M., Diquet B., *Suivi thérapeutique de l'imipramine*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004:491-499.
 - Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4):431-450.
-