

La cessation et la substitution d'un antidépresseur

Résumé

Les antidépresseurs ont une place importante dans notre arsenal thérapeutique. Bien que la documentation médicale présente beaucoup de données concernant leur efficacité à traiter différentes pathologies, lorsque vient le temps de les cesser ou d'effectuer un changement de thérapie, moins de données s'offrent à nous. Puisque nous sommes confrontés à de telles situations dans le contexte clinique et que la cessation ou la substitution de ces médicaments n'est pas sans conséquences potentielles, cet article vise à faire la revue du syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs et se veut un guide afin d'aider les pharmaciens à gérer la cessation et la substitution d'un antidépresseur chez leurs patients.

Introduction

Andersen et Kristiansen ont décrit pour la première fois en 1959 les effets liés à l'interruption d'un antidépresseur, soit l'imipramine¹. Depuis, on a rapporté ces effets à la suite de l'arrêt de la majorité des antidépresseurs avec une incidence variable selon le médicament¹⁻³. Une proportion significative des patients cessant un traitement par les ISRS subit des symptômes d'interruption, lesquels peuvent être dérangeants, ce qui devient une problématique importante pour le pharmacien. Les symptômes peuvent faire leur apparition après l'arrêt du traitement, la réduction de la dose, le remplacement du médicament par un autre antidépresseur, ou lorsque le patient oublie des doses⁴⁻⁶. Chez certains patients, ces symptômes peuvent causer une morbidité considérable, être mal diagnostiqués, entraînant par le fait même un traitement inapproprié, et ils peuvent affecter l'observance future à un antidépresseur^{2,3,5,6}. Ces symptômes, habituellement légers et de courte durée, peuvent parfois être inconfortables et graves, et avoir un impact majeur sur la vie du patient (baisse de la productivité, absence du travail, etc.)^{2-5,7,8}.

Terminologie

Le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs est différent du syndrome de sevrage associé, par exemple, aux opiacés, à l'alcool ou aux barbituriques^{4,9}. Les antidépresseurs ne sont pas associés à la dépendance ou encore à un comportement où le patient cherche à se procurer la substance (*drug seeking*)^{3,9}. Le terme sevrage peut être source de confusion pour les patients, car plusieurs d'entre eux sont inquiets de devenir dépendants aux antidépresseurs. En effet, un sondage a montré que 78 % des gens croient que les antidépresseurs créent de la dépendance^{4,9}. Il serait plus approprié de parler de symptôme

mes liés à l'interruption plutôt qu'au sevrage des antidépresseurs^{2,9}. Il est important pour le pharmacien de rassurer les patients à ce sujet.

Définition

On définit le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs selon les critères suivants^{2,5}:

- le patient présente des symptômes caractéristiques (**tableau I**)
- il émerge de l'interruption abrupte, de la non-observance et, moins souvent, d'une réduction de la dose de l'antidépresseur
- il est généralement bénin et de courte durée, mais peut être source de détresse pour le patient
- il peut être renversé par la réintroduction de la médication originale ou une autre de nature pharmacologique similaire
- il est minimisé par une diminution progressive ou en utilisant un médicament ayant une demi-vie prolongée
- il est distinct d'une réapparition du trouble pour lequel le médicament avait été prescrit
- il n'est pas attribuable à d'autres causes.

Cas n° 1

Une femme de 31 ans se présente à la pharmacie. Elle suit un traitement par la venlafaxine à une dose de 150 mg par jour depuis maintenant un an pour une dépression majeure. Elle a obtenu une bonne réponse au traitement et désire maintenant cesser sa médication, celle-ci lui occasionnant certains effets indésirables, alors qu'elle se sent mieux. Son médecin traitant est d'accord avec la cessation. Elle se demande comment elle devrait procéder afin de cesser son médicament, car elle a entendu dire qu'elle pouvait ressentir des effets de sevrage et cela l'inquiète. Quelle sera votre intervention?

Texte rédigé par **Gabrielle Imbault**, B. Pharm., M.Sc.

Révision : Karine Desharnais, B. Pharm., M.Sc. CHUQ (CHUL), Québec, et Chantal Duquet, B. Pharm., M.Sc.

Texte original soumis le 22 mai 2008.

Texte final remis le 31 août 2008.

Pathophysiologie

Le mécanisme exact expliquant l'apparition de symptômes à l'arrêt d'un antidépresseur est toujours incertain^{3,10,11}. Les récepteurs postsynaptiques sont régulés à la baisse durant le traitement par l'antidépresseur en raison de la quantité augmentée de sérotonine présente dans la fente synaptique¹¹. À l'arrêt de l'antidépresseur, les symptômes d'interruption seraient attribuables au déséquilibre associé à la baisse abrupte de sérotonine dans la fente synaptique, conjugué au faible nombre de récepteurs au niveau postsynaptique^{3,6,11}. Le fait que la réintroduction du médicament puisse supprimer les symptômes en quelques heures et que les médicaments à plus longue demi-vie soient moins susceptibles de causer des symptômes par opposition à ceux de courte demi-vie appuie cette hypothèse^{3,6,11}. On pourrait ainsi éviter une diminution trop abrupte de sérotonine en réduisant graduellement les doses¹¹. Puisque les ATC et les IMAO sont également actifs via la sérotonine, le même mécanisme peut expliquer l'apparition de symptômes d'interruption avec ces classes d'antidépresseurs³. De plus, puisqu'ils

affectent significativement le système cholinergique, le retrait des ATC peut également engendrer des symptômes de parkinsonisme³. Pour les IMAO, puisqu'ils causent des changements au niveau des récepteurs alpha₂-adrénergiques et dopaminergiques, leur retrait peut causer de l'agitation et une psychose³.

Contexte

L'antidépresseur peut être arrêté dans plusieurs situations, notamment lorsque le traitement de maintenance est complété, lors de l'apparition d'effets indésirables intolérables ou d'une réponse inadéquate à l'antidépresseur¹². Outre l'apparition des symptômes à l'arrêt du traitement, ils peuvent également apparaître à la suite d'une réduction de la dose, du remplacement du médicament par un autre antidépresseur et également lorsque le patient oublie des doses¹³.

Incidence

Les estimations de l'incidence du syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs varient largement en raison d'un manque d'études bien contrôlées ainsi que

de critères uniformes de diagnostic et de bons instruments d'évaluation. De plus, l'incidence varie selon le médicament. Il devient donc difficile, d'une part, d'estimer l'incidence pour chacun des médicaments, d'autre part, de les comparer entre eux. Par exemple, selon certaines études, les taux varient de 0 % pour la fluoxétine, jusqu'à 17 % à 78 % pour les ISRS de courte demi-vie⁹.

Délai d'apparition et durée

Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs apparaissent généralement 1 à 3 jours après l'arrêt du traitement et persistent habituellement pendant 7 à 14 jours, mais peuvent parfois persister des semaines^{4,5,10,14,15}. La fluoxétine est un cas particulier. En raison de sa longue demi-vie, les symptômes, s'ils surviennent, peuvent apparaître après une semaine⁴.

Facteurs de risque d'apparition de symptômes de retrait

Plusieurs facteurs peuvent exposer une personne à souffrir de symptômes à l'arrêt de sa médication antidépressive. Tout d'abord, certains facteurs sont liés à la

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

nature même du médicament. En effet, le risque augmente lorsqu'on utilise un agent à courte demi-vie, un agent sans métabolite actif, un agent avec un effet anticholinergique marqué, ou un agent présentant une puissance élevée à bloquer le recaptage de la sérotonine^{2,4,5,8,10-13,16}. Ensuite, d'autres facteurs sont liés à la façon dont le médicament est utilisé. Ainsi, le risque d'apparition d'un syndrome d'interruption augmente lors d'une interruption abrupte de l'agent plutôt que lors d'une diminution graduelle de la dose, après une administration prolongée du médicament, soit plus de cinq à huit semaines, ainsi qu'après l'utilisation d'une dose élevée (quoique controversé)^{1,2,4-6,12,16,17}. Enfin, d'autres facteurs sont liés au patient et à son histoire. Par exemple, un patient ayant déjà eu une réaction à l'arrêt d'un antidépresseur par le passé ou une histoire d'inobservance médicamenteuse est également plus à risque de présenter un syndrome d'interruption^{2,4}. Toutefois, l'âge, le sexe et le diagnostic n'influencent pas l'incidence³.

La susceptibilité des médicaments

Il semble que la paroxétine est l'antidépresseur le plus susceptible d'entraîner des symptômes de retrait^{1,4,7,8,13,16,18}. Elle doit être sevrée sur une longue période de temps, vu sa courte demi-vie, l'absence de métabolite actif, ses effets anticholinergiques marqués et sa puissance à bloquer le recaptage de la sérotonine. Santé Canada a d'ailleurs émis en 2003 une mise en garde à ce sujet¹³. Dans les études, l'incidence des symptômes associés à la paroxétine est comparable à celle observée avec les ATC et les IMAO⁸. La venlafaxine est également très susceptible d'entraîner de tels effets^{1,2,8,16}. Ces effets pourraient même être plus graves qu'avec les ISRS⁷. La venlafaxine s'avère difficile à sevrer comme le montre une étude où 78 % des patients ont souffert de symptômes liés à l'interruption du médicament en comparaison à 22 % avec le placebo¹⁹. Malgré l'existence de formulations « longue action » de la paroxétine et de la venlafaxine, des symptômes de retrait ont été rapportés³. La fluoxétine est l'agent le moins susceptible d'entraîner des symptômes d'interruption, vu sa longue demi-vie et la présence d'un métabolite actif, la norfluoxétine^{1,4,7,8,10,18}. Les autres ISRS semblent poser un risque intermédiaire⁸. On a rapporté des symptômes liés à l'interruption de la mirtazapine^{7,18}. Le bupropion ne serait pas enclin à causer un syndrome d'interruption, malgré des rapports de cas^{7,18}. La duloxétine, bien que récente sur le marché, est déjà impli-

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

Antidépresseur	Vitesse de diminution
Fluoxamine	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

quée dans l'apparition de symptômes liés à son interruption²⁰.

Symptômes

Les symptômes d'interruption varient selon la classe pharmacologique du médicament utilisé. Ils peuvent être de nature physique ou psychologique. Le mnémogramme FINISH (Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal [anxiété/agitation]), a été introduit afin d'aider la reconnaissance des symptômes que peuvent ressentir les patients lorsqu'ils terminent (*finish*) leur traitement²¹. Le **tableau I** présente les différents symptômes qui peuvent se manifester.

Alors que beaucoup de symptômes peuvent être rapportés avec la majorité des antidépresseurs, certains sont plus spécifiques. Les troubles sensoriels et les problèmes d'équilibre sont plutôt spécifiques aux ISRS². Avec les ATC, des arythmies et des troubles du mouvement sont possibles². Le syndrome associé à l'interruption de la venlafaxine semble être similaire à celui observé avec les ISRS². Toutefois, lorsqu'utilisé à haute dose, on peut observer une irrégularité de la pression artérielle². Les ATC et les IMAO peuvent causer des symptômes graves et potentiellement dangereux, comme des arythmies, un delirium, une confusion aiguë ou de la paranoïa^{2,7}.

Suite du cas n° 1

Vous rassurez la patiente en lui expliquant la différence entre sevrage et interruption, ainsi que les effets possibles. Vous conseillez au médecin et à la patiente de réduire la dose de 37,5 mg par jour à chaque semaine. Elle revient vous voir moins d'un mois plus tard. Elle a fait ce que vous lui aviez conseillé. Lors des diminutions de dose, elle a eu un peu de nausées et de la diarrhée, mais tout cela demeurerait tolérable. Mais il y a deux jours, elle a cessé sa médication complètement, et elle se sent très étourdie, au point de juger dangereux de conduire son véhicule. Elle se sent anxieuse et a peur que sa dépression revienne. Elle a des diarrhées beaucoup plus importantes, des crises de larmes et n'a aucun appétit. Elle a de la difficulté à dormir, d'autant plus que des sueurs nocturnes la réveillent. Elle est très inquiète. Que ferez-vous?

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 débiter 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 débiter l'IMAO.
Bupropion	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	NA	Sevrage croisé.	Sevrage croisé.	Arrêt complet du bupropion le temps de 5 demi-vies avant de débiter 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 débiter 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 débiter l'IMAO.
IMAO	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter l'ISRS.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter la venlafaxine.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter le bupropion.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter la mirtazapine.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter l'ATC.	Arrêt complet de l'IMAO pendant 14 jours avant de débiter le nouvel IMAO.

Avec la mirtazapine, des étourdissements, des nausées, de l'anxiété, de l'insomnie et des paresthésies ont suivi une interruption abrupte¹⁸.

Différenciation d'une récurrence ou d'une rechute et d'une nouvelle pathologie

Il est important de bien reconnaître les symptômes liés à l'interruption d'un antidépresseur. Ainsi, on peut éviter de recommencer inutilement un traitement à long terme par un antidépresseur en raison d'une méprise des symptômes d'interruption pour une rechute de la dépression^{1,2,13}. Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs peuvent être les mêmes que ceux observés avec la dépression majeure (dysphorie, changements de l'ap-

pétit, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue, irritabilité). D'autres symptômes sont plus spécifiquement liés à l'interruption des antidépresseurs (étourdissements, sensations de chocs électriques, nausées, maux de tête). De plus, l'ap-

parition rapide des symptômes et leur disparition à la suite de la réintroduction du médicament rendent la distinction plus facile. Les récurrences ou rechutes de dépression apparaissent généralement au moins deux à trois semaines après la cessa-

Fin du cas n° 1

Vous rassurez votre patiente en lui expliquant que les effets qu'elle ressent sont très probablement liés à l'arrêt de son médicament et qu'ils devraient être de courte durée. Vous lui conseillez d'attendre quelques jours et de revenir vous voir si la situation ne s'améliore pas ou si les symptômes demeurent inconfortables. À ce moment, si nécessaire, vous pourriez lui proposer de reprendre le médicament et de le diminuer progressivement en éliminant une dose tous les trois jours, puis tous les deux jours jusqu'à cessation complète; ou encore lui conseiller d'ouvrir les capsules, de séparer les granules et de les avaler avec précaution sans les écraser, afin de diminuer la dose plus graduellement. Dans l'éventualité où ces stratégies ne seraient pas efficaces ou non envisageables, on pourrait considérer un passage à la fluoxétine.

Tableau IV
Doses équivalentes des ISRS
et de la venlafaxine^{7,18}

Médicament	Dose équivalente
Citalopram	20 mg
Escitalopram	5-10 mg
Fluoxétine	20 mg
Fluoxétine	100 mg
Paroxétine	20 mg
Sertraline	50-75 mg
Venlafaxine	75 mg

tion de la médication. Le lien temporel est donc un bon indicateur^{3,14}. Également, le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs peut être confondu avec un nouveau problème de santé, car beaucoup des symptômes sont d'ordre physique. La reconnaissance du syndrome peut éviter un mauvais diagnostic et un traitement inapproprié⁵.

de la cessation, par exemple à la fin d'un traitement par opposition à l'apparition d'effets indésirables dérangeants. Ensuite, il faut se rappeler que chaque patient est unique et que le schéma de réduction de la dose devra possiblement être révisé et individualisé.

Certains ont proposé de réduire la dose sur une période de quatre semaines, alors que d'autres ont préconisé d'y aller encore plus prudemment, en réduisant la dose d'un quart à toutes les quatre à six semaines².

Gestion des symptômes

Si des symptômes d'interruption apparaissent, la réassurance est souvent la seule intervention nécessaire^{1-3,14}. Il faut informer le patient que les symptômes sont réversibles, généralement de faible intensité et de courte durée^{1-3,14}. Si la réduction graduelle ou la fin du traitement provoquent des réactions chez le patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et d'entreprendre de la réduire plus lentement^{1-3,7,10,13,14}. Lors de la réintroduction du médicament, les symptômes disparaissent généralement en 24 heures^{2,4}.

Si un patient est incapable d'interrompre un traitement par un ISRS en dépit de la réduction graduelle ou si les symptô-

cholinergique (nausées, vomissements, diarrhée, sudation, parkinsonisme), une médication anticholinergique telle que la benzotropine a été proposée^{2,3,23,24}.

Dans certains cas, la réaction peut être plus grave, particulièrement avec les IMAO^{3,7}. Cesser ces médicaments de façon abrupte peut s'avérer dangereux⁷. Il se peut qu'une hospitalisation soit nécessaire².

Résumé

Pour les ISRS et la venlafaxine, en règle générale, on peut retenir qu'une diminution graduelle de 25 % de la dose à chaque semaine est un schéma adéquat (sauf pour la fluoxétine, qui ne nécessite habituellement pas de diminution graduelle)^{7,18}. Le **tableau II** se veut une suggestion de calendrier de diminution des doses pour les différents antidépresseurs selon les données recensées dans la documentation médicale.

La substitution d'antidépresseurs

Il est possible qu'un patient ait à passer d'un antidépresseur à un autre. Deux situations peuvent justifier ce passage. D'une part, il se peut que le patient présente des effets indésirables non tolérables. D'autre part, il est possible qu'un patient n'obtienne pas de réponse ou seulement une

Puisque la majorité des antidépresseurs ont été associés à des effets indésirables lorsque cessés de façon abrupte, la stratégie à préconiser est une réduction graduelle de la dose.

La cessation d'un antidépresseur

Stratégies préventives à adopter

Puisque la majorité des antidépresseurs ont été associés à des effets indésirables lorsqu'ils ont été cessés de façon abrupte, la stratégie à préconiser est une réduction graduelle de la dose^{2-4,7,9,12,14,17,22}. On peut aussi prévenir ces effets si les patients sont informés des risques associés à l'interruption brusque de leur médication. Dans la documentation médicale, il n'existe pas de consensus sur la façon de cesser la médication, mais plusieurs stratégies ont été proposées. Il faut d'abord tenir compte des facteurs de risque discutés précédemment. La demi-vie du médicament est un élément important. Plus celle-ci est courte, plus il y a de risque et plus on doit diminuer lentement la dose. On doit aussi considérer le contexte

mes sont graves, il est possible d'administrer plutôt la fluoxétine. En effet, un patient peut bénéficier d'être transféré sur une dose équivalente de fluoxétine, qui peut alors être sevrée typiquement sans symptôme d'interruption, ce médicament ayant une plus longue demi-vie^{2,3,7,13,14}. La fluoxétine pourrait également être employée lors de réactions à l'arrêt de la venlafaxine².

Il est également possible d'offrir une médication pour le soulagement symptomatique du patient lorsque nécessaire^{1,10}. Ainsi, une benzodiazépine peut être utilisée pour soulager l'anxiété ou l'insomnie^{10,23}. Chez les patients souffrant d'étourdissements, la méclizine ou le dimenhhydrinate peuvent s'avérer efficaces²³. Pour les patients qui expérimentent un rebond

réponse partielle à un antidépresseur malgré un essai à une dose et pour une période de temps adéquate, le but du traitement étant l'obtention d'une rémission.

Un traitement adéquat par un antidépresseur pour une période suffisante est nécessaire avant de conclure qu'un patient ne répond pas ou seulement partiellement à une médication. Il doit y avoir une preuve d'amélioration après quatre semaines de traitement à dose thérapeutique. En effet, il y a peu de chances qu'un patient réponde au-delà de cette période si aucune amélioration n'a été notée initialement. Il est raisonnable d'effectuer des modifications au traitement si aucune réponse n'a été observée après ce délai, alors que chez les patients ayant eu une réponse partielle, il est indiqué d'attendre encore un peu avant de

Cas n° 2

Un homme de 45 ans vient vous voir à la pharmacie. Malgré un traitement de cinq semaines par la paroxétine à une dose de 40 mg, il n'a obtenu jusqu'à maintenant que peu d'amélioration de son état. Son médecin lui a alors remis une prescription de citalopram 40 mg. Il a certains doutes quant à l'efficacité du changement et se demande comment il doit procéder.

Vous informez votre patient qu'il peut passer directement d'un médicament à l'autre. Vous ajoutez qu'il est possible qu'il ressente des effets indésirables au cours des prochains jours puisque le premier médicament sera toujours dans son système, mais que tout devrait rentrer dans l'ordre. Vous lui dites qu'un essai avec le citalopram semble une option raisonnable et qu'il se peut qu'il réponde bien à ce nouveau médicament. Vous lui dites également que puisque les deux médicaments sont de la même famille, qu'il ne devrait pas ressentir d'effets liés à l'arrêt du premier médicament.

prendre une décision. On parle en général d'une période d'essai de quatre à huit semaines^{17,22}.

Une proportion substantielle de patients n'obtient pas d'efficacité et de rémission lors d'un traitement par un antidépresseur²⁵⁻²⁷. Le changement d'antidépresseur devient alors une option. Lors du changement, il faut tenir compte des effets indésirables, de la toxicité (sécurité), de la préférence du patient, des coûts, des interactions médicamenteuses potentielles et de la pharmacocinétique^{26,28}.

Il est possible d'effectuer le changement à l'intérieur d'une même classe. Changer pour un agent d'une autre classe serait raisonnable dans l'éventualité où il y aurait eu échec avec deux agents de la même classe²⁶.

On peut faire le changement d'antidépresseur de trois façons. En premier lieu, le premier médicament peut être sevré avant de débiter le second. Ensuite, on doit effectuer un sevrage croisé. Lors d'un sevrage croisé, la dose de l'agent actuel est graduellement diminuée sur une période de une à deux semaines, ou même possiblement sur une période plus longue, alors que le nouvel agent est introduit graduellement durant cette même période⁷. Enfin, on peut passer directement d'un médicament à un autre. Il s'agit de choisir la technique la plus appropriée selon le changement à effectuer.

ISRS à ISRS

Un patient ne répondant pas bien à un ISRS pourrait répondre à un second. Le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre. Bien que la cessation abrupte d'un ISRS puisse être associée à des symptômes d'interruption, le fait de passer à un autre inhibiteur du recaptage de la sérotonine peut prévenir l'apparition de ces symptômes. Malgré la possibilité qu'il y ait interaction médicamenteuse et augmentation des concentrations sériques de l'un ou l'autre des agents menant ainsi à des effets indésirables passagers, ce n'est généralement pas un problème dans le contexte clinique. Cette méthode est en fait mieux tolérée que le sevrage du premier agent. Des doses équivalentes sont alors utilisées lors du passage d'un agent à l'autre. Le début du nouvel agent à une dose inférieure peut aussi être considéré, tout comme un sevrage croisé, en fonction du contexte clinique. À cause de sa longue demi-vie, une diminution de la dose de fluoxétine peut s'avérer nécessaire avant de passer à un autre ISRS^{7,26,28}.

ISRS et venlafaxine ou duloxétine

Le changement peut également s'effectuer directement d'un médicament à un autre. Cependant, la prudence est de mise lorsque le passage vers la venlafaxine ou la duloxétine se fait à partir de la paroxétine ou de la fluoxétine, car ces derniers médicaments inhibent le CYP2D6, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations de venlafaxine et de duloxétine, et entraîner ainsi des effets indésirables. Il peut s'avérer prudent de commencer ces deux médicaments à plus petite dose. Lorsque le passage est effectué à partir d'une haute dose d'ISRS, et lorsque le changement s'effectue à partir de la venlafaxine ou de la duloxétine (celles-ci inhibent également le recaptage de la noradrénaline), un sevrage croisé peut être préférable. Encore une fois, il faut prendre en considération le fait qu'une diminution et un sevrage du premier médicament peut entraîner des symptômes d'interruption. À noter que la duloxétine est également un inhibiteur du CYP2D6^{7,26,28}.

ISRS et bupropion

Puisque ces médicaments n'ont pas le même mécanisme d'action, le passage direct d'un ISRS vers le bupropion n'est pas recommandé. En effet, puisque le bupropion n'agit pas sur la sérotonine, si l'ISRS est cessé abruptement, le patient pourra voir apparaître des symptômes liés

à l'interruption de l'ISRS. On doit porter attention au risque d'interaction, puisqu'une hausse des concentrations de bupropion pourrait favoriser l'apparition de convulsions. Ainsi, un sevrage croisé est une bonne option. Le bupropion est peu associé à des symptômes d'interruption. Il peut généralement être sevré rapidement, en une semaine^{7,26,28}.

ISRS et mirtazapine

Comme ces médicaments ne possèdent pas le même mécanisme d'action et qu'il n'existe pas d'interaction significative, on recommande un sevrage croisé, ce qui permettra de minimiser les symptômes liés à l'interruption, particulièrement lorsque le passage se fait à partir d'un ISRS^{7,26,28}.

ISRS et ATC

En passant d'un ISRS à un ATC ou vice versa, les interactions possibles sont une préoccupation, puisque les ATC ont un certain potentiel de toxicité. Les ATC sont pour la plupart métabolisés par le CYP2D6 qui, lui, est inhibé par la paroxétine et la fluoxétine. Il faut également se rappeler que la demi-vie de la fluoxétine est prolongée, et que l'interaction peut persister plus longtemps (jusqu'à cinq semaines). La fluvoxamine inhibe le CYP3A4 et le CYP1A2, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations d'amitriptyline et d'imipramine. La cessation abrupte d'un ATC peut également entraîner un rebond cholinergique. Ainsi, un sevrage croisé est recommandé^{7,26,28}.

ATC à ATC

Le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre, à dose équivalente¹⁸.

ATC à autre antidépresseur non IMAO

Un sevrage croisé est recommandé¹⁸.

Venlafaxine, bupropion et mirtazapine

Ces médicaments ne possèdent pas le même mécanisme d'action et il n'existe pas d'interaction significative; un sevrage croisé est donc recommandé^{7,26,28}.

Venlafaxine et duloxétine

Ces médicaments partagent beaucoup de caractéristiques. À petites doses, le passage direct d'un médicament à l'autre est bien toléré. À plus fortes doses, un sevrage croisé peut être préféré⁷.

IMAO et autre antidépresseur

Il doit y avoir un délai de 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un nouvel anti-

dépresseur, puisqu'une association peut entraîner une grave toxicité, par exemple une crise hypertensive ou un syndrome sérotoninergique. (Rappelons que les IMAO agissent en inhibant de façon complète pour environ 10 à 14 jours les enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine dans la fente synaptique²⁹) Cette même précaution doit être prise lors du passage d'un IMAO à un autre IMAO. Dans le cas contraire où l'on doit cesser un autre antidépresseur pour débiter un IMAO, il est nécessaire d'attendre cinq demi-vies du médicament cessé, en tenant compte des métabolites actifs, avant de débiter l'IMAO. Il s'agit dans le cas de la fluoxétine d'une période de cinq semaines^{7,26,28}.

Moclobémide

Lors du passage du moclobémide à un autre antidépresseur, il est conseillé d'attendre deux à trois jours avant de débiter le nouveau médicament^{18,22}.

Le **tableau III** suggère des stratégies de substitution pour les différents antidépresseurs selon les données recensées dans la documentation médicale. Le **tableau IV** présente les doses équivalentes des ISRS et de la venlafaxine.

Conseils aux patients

Il est important d'éduquer le patient sur le mode de fonctionnement des antidépresseurs, sur l'importance de compléter le traitement et de lui expliquer les raisons de prendre chaque dose de médicament (évite les symptômes d'interruption et augmente l'efficacité du traitement)³⁰. Il faut que le patient s'attende à un délai d'action d'environ quatre semaines, mais il doit savoir que les effets indésirables peuvent apparaître dès le début du traitement³⁰. Il faut également lui conseiller de parler à son médecin ou à son pharmacien avant de cesser sa médication³⁰. Ainsi, il est important d'informer les patients des risques de symptômes de retrait dès le début du traitement afin d'éviter qu'ils ne l'interrompent sans consulter^{7,13,14}.

Cette mesure peut également aider à réduire l'anxiété lorsque les symptômes de retrait surviennent⁷. Le pharmacien peut en outre superviser la cessation et la substitution d'un antidépresseur et assister le patient au cours du processus en le rassurant et en lui procurant des conseils importants.

Conclusion

Il existe peu de données probantes dans la documentation médicale pour guider les cliniciens quand vient le temps de cesser un antidépresseur ou de le changer^{2,9}. Des experts ont tenté de proposer des méthodes afin d'aider les cliniciens et leurs patients. Les données présentées dans cet article se veulent un guide pour encadrer la gestion délicate de ces médicaments tant utilisés. Il faut garder en tête que, lorsque vient le temps d'apporter des changements dans la médication, il s'agit plus d'art que de science. Il faut se rappeler que chaque patient est unique et qu'il nous faudra individualiser notre méthode pour chacun d'eux. ■

Références

1. **Lejoyeux M, Adès J.** Antidepressant Discontinuation : A Review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 11-6.
2. **Haddad PM.** Antidepressant Discontinuation Syndromes. Clinical Relevance, Prevention and Management. *Drug Saf* 2001; 24 (3): 183-97.
3. **Warner CH, Bobo W, Carolyn W et coll.** Antidepressant Discontinuation Syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74(3): 449-56.
4. **Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM.** Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: A Hypothetical Definition. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 5-10.
5. **Schatzberg AF.** Antidepressant Discontinuation Syndrome : An Update on Serotonin Reuptake Inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 3-4.
6. **Van Geffen ECG, Hugtenberg JG, Heerding ER et coll.** Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 303-7.
7. **Hirsch M, Birnbaum RJ.** Antidepressant medication in adults : Switching and discontinuing medication. UpToDate. Dernière modification: 27 septembre 2007. [En ligne. Consulté en ligne le 8 avril 2008.] www.uptodate.com.
8. **Haddad P.** Newer Antidepressants and the Discontinuation Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 17-22.
9. **Shelton RC.** The Nature of the Discontinuation Syndrome Associated With Antidepressant Drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl 4): 3-7.
10. **Lusignan E.** Comment reconnaître un syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs? *Québec Pharmacie* 2002; 49(10): 854-5.
11. **Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM et coll.** Possible Biological Mechanisms of the Serotonin Inhibitor Discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 7): 23-7.
12. **Masand PS, Gupta S.** Long-Term side Effects of Newer-Generation Antidepressants: SSRIS, Venlafaxine, Nefazodone, Bupropion, and Mirtazapine. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002; 14(3): 175-82.
13. **Dallaire S, Morrison H.** Réactions de sevrage à la paroxétine et aux autres ISRS. *Bull Can EIM* 2003; 13(2): 1-2.
14. **Rosenbaum JF, Zajecka J.** Clinical Management of Antidepressant Discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 7): 37-40.
15. **Macdonald L.** Réactions liées à l'arrêt du traitement aux ISRS. *Bull Can EIM* 1998; 8(4): 2-4.
16. **Finley PR, Lavid LY, Benefield WH Jr.** Mood Disorders I: Major Depressive Disorders. Dans: Koda-Kimble MA, Yonf LY. *Applied Therapeutics, The clinical use of drugs*, 8th ed. Lippincott, William & Wilkins, Philadelphie, 2005: 79-1 -79-37.
17. **American Psychiatric Association.** Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorders (Revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(suppl 4): 1-45.
18. **Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries JJ, éd.** *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 16th ed. Hogrefe & Huber, 2006.
19. **Fava M, Mulroy R, Alpert J et coll.** Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1760-2.
20. **Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D et coll.** Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89(1-3): 207-12.
21. **Berber, MJ.** FINISH: Remembering the Discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(5): 255.
22. **Canadian Psychiatric Association:** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. *Can J Psychiatry* 2001; 46(suppl 1): 5S-90S.
23. **Burry L, Kennie N.** Withdrawal reactions. *Pharmacy practice* 2000; 16(4): 46-54.
24. **Joffe RT, Gardner DM, Kutcher SP.** Guide des médicaments psychotropes: deuxième édition. MDH Consulting Inc., Macham, Ontario, 2002.
25. **Fava M.** Management of Nonresponse and Intolerance : Switching Strategies. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl 2): 10-2.
26. **Marangell LB.** Switching Antidepressants for Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 18):12-7.
27. **Nelson JC.** Managing Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 1): 5-12.
28. **Anonyme.** How to Switch Antidepressants. *Pharmacist's Letter* 2006; 22(6): 22605.
29. **Légaré N.** Mise à jour sur le traitement pharmacologique de la dépression majeure. *Québec Pharmacie* 2008; 55(6) : 21-8.
30. **Kaplan EM.** Antidepressant Noncompliance as a Factor in the Discontinuation Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 7): 31-6.
31. **Kando JC, Wells BG, Hayes PE.** Depressive Disorders. Dans: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et coll. *Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach*, 5th ed. Mc Graw-Hill, NY, 2002:1243-64.
32. **Cassem NH, Papakostas GI, Fava M et coll.** Mood-Disordered Patients. Dans : Stern TA, Fricchione GL, Caasem NH, et coll. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*, 5th ed. Massachusetts General Hospital, Boston, 2004. 128 p.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

6. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs peuvent faire leur apparition à l'arrêt du traitement, à la réduction de la dose, au remplacement d'un antidépresseur par un autre, ou lorsque le patient oublie des doses.
- B. Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs apparaissent généralement une semaine après l'arrêt du traitement et persistent habituellement pendant une semaine.
- C. Les symptômes sont habituellement légers et de courte durée, mais peuvent aussi être plus graves. Ils peuvent avoir un impact majeur sur la vie du patient.
- D. Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs peuvent être pris pour des symptômes de dépression et peuvent entraîner un traitement par un antidépresseur non nécessaire.
- E. Un syndrome associé à l'interruption des antidépresseurs peut être observé avec la majorité des antidépresseurs, notamment les IMAO, les ATC, les ISRS et la venlafaxine.

7. Lequel des groupes de symptômes est plus spécifiquement associé à l'arrêt d'un ISRS ?

- A. Troubles du sommeil (insomnie, rêves excessifs, cauchemars)
- B. Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée)
- C. Troubles sensoriels (paresthésies, engourdissements, sensations de chocs électriques)
- D. Troubles psychologiques ou psychiatriques (anxiété, agitation)
- E. Troubles du mouvement (akathisie, parkinsonisme)

8. Parmi les facteurs suivants, lequel n'est pas associé à une augmentation du risque de voir apparaître un syndrome associé à l'interruption des antidépresseurs ?

- A. Agent à courte demi-vie
- B. Agent avec métabolite actif

- C. Agent avec un effet anticholinergique marqué
- D. Interruption abrupte de l'agent
- E. Patient ayant eu une réaction à l'arrêt d'un antidépresseur par le passé

9. Parmi les stratégies à adopter lorsqu'un patient présente un syndrome associé à l'interruption des antidépresseurs, laquelle n'est pas appropriée ?

- A. Entreprendre une réduction graduelle de la dose.
- B. Réassurer le patient. Il s'agit souvent du seul traitement nécessaire.
- C. Si des symptômes apparaissent, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du médicament et de la réduire plus lentement.
- D. Un patient ayant de la difficulté à interrompre un traitement par un ISRS en dépit d'une réduction graduelle peut bénéficier d'une substitution à dose équivalente vers la fluoxétine.
- E. Poursuivre le traitement antidépresseur. L'apparition de symptômes peut être l'indicateur que le patient en a toujours besoin.

10. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Dans le cas des ISRS, le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre.
- B. Dans le cas d'un passage d'un ISRS vers la venlafaxine, un passage direct n'est pas recommandé. Des symptômes associés à l'interruption de l'ISRS risquent d'apparaître.
- C. Le passage d'un ISRS vers un ATC peut se faire directement. Malgré le risque d'interactions, celles-ci sont généralement mineures et sans impact clinique.
- D. Lors du passage d'un ISRS vers la mirtazapine, la prudence est de mise en raison des interactions potentielles.
- E. Le passage d'un IMAO vers un ISRS doit se faire prudemment. L'ISRS peut être débuté lorsque l'IMAO est cessé.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 70 ►

Vous aimez écrire ?

Mais par-dessus tout vous souhaitez contribuer à la formation continue des pharmaciens du Québec ?

Devenez un auteur pour l'une ou l'autre des chroniques de *Québec Pharmacie* !

Faites-le nous savoir par courriel : quebecpharmacie@rci.rogers.com

