

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Cardiotoxicité et prise d'antidépresseurs : évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades présentant des troubles dépressifs ou anxieux suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen 2014-2015

Présenté par :

M^{elle} CHEBOUROU Soumia

Soutenu le : Jeudi 11 juin 2015

Le Jury

Président :

Dr.R .BENOSMANE

Professeur en psychiatrie

Membres :

Dr. A. YUCEF

Maître assistant en pharmacie clinique

Dr. S. MASSEN

Maître assistant en toxicologie

Dr. S. Marzougue

Maître assistant en chimie thérapeutique

Dr. A.ABBOU

Assistant en cardiologie

Encadreur :

Dr. H.BOUCIF

Maître de Conférence « B » en psychiatrie

Dédicaces

**Au nom de Dieu le Clément et le
Miséricordieux Louange à ALLAH le
Tout-puissant**

Je dédie ce travail :

A mes chers parents,

Pour le soutien et le dévouement dont vous avez toujours fait preuve Tout au long de mon cursus. Vous avez été présents à chaque fois que j'en ai eu besoin. C'est grâce à vos sacrifices que j'ai pu arriver là où je suis. Je vous dois beaucoup et vous aurez toujours une place importante dans mon cœur.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes précieuses sœurs Nihel, Roumaïssa et Nouria,

Pour vos encouragements et votre soutien. Un grand merci pour tout ce que vous m'apportez chaque jour. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de réussite et que dieu vous réalise tous vos rêves.

A mes frères Brahim et Djamel,

Pour vos encouragements et vos aides précieuses. Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous . Je vous souhaite un avenir plein de joie et de réussite

A ma très chère petite nièce Nada et sa mère Hammadia,

En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration, que dieu vous garde et vous protège

A toute ma promo avec laquelle j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur,

Vous êtes vraiment très proche de mon cœur, merci pour les magnifiques moments et les beaux souvenirs qu'on a passé ensemble

A tous ceux qui me sont chers et surtout mes meilleures copines,

Pour votre soutien et votre disponibilité.

A mes tantes, je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

A tous les membres de ma famille grands et petits

A tous mes adorables amis

A tous les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie

Remerciements

*Je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de
m'avoir permis d'en
Arriver là.*

A mon directeur de thèse le Docteur H. BOUCIF

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral.

Pour votre encadrement exemplaire, pour votre disponibilité et aussi pour tous vos conseils, votre aide et vos encouragements tout au long de ce travail.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Au Présidente du jury le Professeur R. BENOSMANE

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Recevez mes plus sincères remerciements et ma reconnaissance.

A tous les membres de jury

Docteur A. YUCEF

Pour tout ce que vous nous avez appris pendant toute notre formation et d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux

Docteur S. MASSEN

Pour tout ce que vous nous avez appris pendant toute notre formation et d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux

Docteur A. ABBOU

Merci d'avoir accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.
Sincères remerciements.

Docteur S. MARZOUQUE

Pour tout ce que vous nous avez appris pendant toute notre formation et d'avoir
accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus
respectueux

Mon remerciement le plus profond s'adresse au service d'épidémiologie :
Dr. BOUZIANI Nassim Maître Assistant en épidémiologie et biostatistiques, Dr
REGABHA Derbali Assistant en épidémiologie....

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux personnes qui m'ont
apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce travail

Aux résidents de psychiatrie

Au personnel de psychiatrie : les infirmiers

Au personnel administratif : les secrétaires ; les surveillants médicaux

Enfin, je remercie tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation
de ce travail.

TABLE DES MATIERES

Dédicace	i
Remerciments.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	ix
Acronymes et abréviations.....	xi
Introduction générale.....	02
Revue bibliographique.....	04
Chapitre I: Pharmacologie des antidépresseurs.....	05
I.1. Généralités.....	05
I.2.Classification et Pharmacologie des antidépresseurs	06
Historique.....	06
Rappels sur les voies aminergiques.....	07
I.2.1.Antidépresseurs imipraminiques.....	08
I.2.2.Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	10
I.2.3.Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	13
I.2.4.Les antagonistes de la recapture de la NA et 5HT(IRSNA).....	15
I.2.5.Les autres antidépresseurs	16
Chapitre II: Effets Indésirables.....	19
II.1 .Introduction.....	19
II.2. Effets secondaires psychiques.....	20
II.3. Effets secondaires neurologiques	23
II.4. Effets digestifs	26
II.5. Effets cardiovasculaires	27
II.6. Troubles génito-urinaires	30
II.7. Troubles oculaires	31
II.8. Troubles métaboliques	31
II.9. Troubles hématologiques	32
II.10. Accidents rares	32

II.11. Intoxication aiguë	33
Chapitre III: Electrophysiologie Cardiaque.....	35
III.1. Le système de conduction et le stimulateur cardiaque	35
III.2. La physiologie de la contraction du muscle cardiaque.....	36
III.3. L'Électrocardiogramme.....	38
III.4. Définition de l'intervalle QT.....	40
III.5. Données sur l'intervalle QT.....	41
III.6. Electrocardiogramme.....	42
Chapitre IV: Cardiotoxicité des antidépresseurs.....	44
IV.1. Introduction.....	44
IV.2. Définition du syndrome QT long acquis médicamenteux	44
IV.3. «L'affaire QT» une alerte tardive	46
IV.4. Mécanismes de l'allongement de l'intervalle QT par les antidépresseurs.....	47
IV.5. Les antidépresseurs en cause : données de la littérature	49
IV.6. Facteurs de risque	51
Présentation de l'étude	52
I. Matériel et méthode	53
II. Résultats.....	64
III. Discussion.....	85
Conclusion.....	92
Références bibliographiques.....	94
ANNEXES.....	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : principales antidépresseurs imipraminiques présentant une demi-vie prolongée

Tableau 02 : pharmacocinétique des principales IMAO-A

Tableau 03 : pharmacocinétique des principales ISRS

Tableau 04 : mécanisme d'action des principaux autres antidépresseurs

Tableau 05 : effets thérapeutiques des principaux autres antidépresseurs :

Tableau 06: pharmacocinétique des principaux autres antidépresseurs :

Tableau 07 : liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT

Tableau 08 : Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointes, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance.

Tableau 09: Définition des valeurs normales du QTc, en millisecondes.

Tableau 10: répartition des allongements ≥ 30 ms en fonction de l'âge et du sexe après traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 11: répartition des allongements ≥ 60 ms en fonction de l'âge et du sexe après traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 12 : Description de la population selon les paramètres quantitatifs des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 14: Relation entre les moyennes d'allongement des QTc chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 15: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et l'âge chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Tableau 16: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le sexe chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Tableau 17: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les données cliniques (antécédents personnels et habitudes toxiques) chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 18: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le genre des habitudes toxiques chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 19: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les variables thérapeutiques chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Tableau 20: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le traitement par ISRS ou Tricyclique chez les patients, au niveau de service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Tableau 21: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et l'association des antidépresseurs avec les anxiolytiques chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Tableau 22: comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Système de conduction du cœur. Les flèches indiquent le trajet de l'influx dans les oreillettes.

Figure 02 : Electrocardiogramme ECG.

Figure 03 : La conduction dans le cœur et le traçage d'un ECG

Figure 04 : les dérivations de l'ECG.

Figure 05 : les différentes phases du potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire.

Figure 06: électrocardiogramme SCHILLER à 12 dérivations

Figure 07: l'emplacement des 4 électrodes en positions standards

Figure 08: l'emplacement des 6 électrodes en positions précordiales

Figure 09: branchement des électrodes ECG au moment de la mesure

Figure 10 : exemple d'un tracé ECG où les 12 dérivations apparaissent

Figure 11: schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT et QTc.

Figure 12 : répartition selon le sexe des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 13 : répartition selon la tranche d'âge des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 14 : répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 15 : répartition des patients selon l'état marital des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 16 : répartition selon le nombre d'enfants des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 17 : répartition des patients selon le niveau d'instruction des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 18 : répartition des patients selon leurs antécédents familiaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 19 : répartition selon les antécédents personnels médicaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 20: répartition selon les antécédents personnels chirurgicaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 21 : répartition selon les habitudes toxiques des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 22 : répartition selon l'addiction au tabac des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 23 : répartition selon l'addiction à l'alcool des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 24 : répartition selon l'addiction au cannabis des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 25 : répartition selon le début de trouble (mois) des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 26 : répartition selon le mode de début de trouble des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 27 : répartition selon le diagnostic des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 28 : Répartition selon les antécédents(ATCD) de prise des antidépresseurs des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Figure 29 : répartition selon le type de traitement reçu des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 30 : répartition selon le traitement reçu des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 31 : répartition selon l'association des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 32 : répartition des patients selon le traitement non antidépresseurs associé des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 33 : Répartition selon l'état initial du QTc des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 34: Répartition selon l'aspect de QTc final et le sexe des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 35 : Répartition selon l'allongement de QTc ≥ 30 ms après le traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Figure 36 : Répartition selon l'allongement de QTc \geq 60ms après le traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AHA : l'American Heart Association

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ATCD : Antécédents

AV : nœud auriculo-ventriculaire

AVC : accident vasculaire cérébrale

Ca⁺² : calcium

CHU: Centre Hospitalo-universitaire

COMT : la catéchol-O-méthyl transférase

Cyp 2D6 : cytochrome 2D6

Cyp 450 ou P450 : cytochrome 450

DA : dopamine

Diff : différence

EAD : Early After De polarisation

ECG : Electrocardiogramme

EEG : électroencéphalographique

EMA : European Medicines Agency

ESPT: Etat de Stress Post-traumatique

E-T : écart-type

FDA : La Food and Drug Administration

h : heure

HTA: Hypertension Artérielle

Hz : hertz

IC: Intervalle de Confiance

IMAO : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

IRSNA : Les antagonistes de la recapture de la Noradrénaline et Sérotonine

ISRS: Inhibiteurs Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

K⁺ : potassium

Kg : kilogramme

MAO : la monoamine oxydase

Max : maximum

Mg /j : milligramme par jour

Min : minimum

Moy : moyenne

Ms : milli seconde

mV: milli volt

N : nombre totale de patient

NA : noradrénaline

Na⁺ : sodium

P : précision

PA : potentiel d'action

PGE : prostaglandine

QTc : QT corrigé

SA : nœud sinusal ou sino-auriculaire

SNC : système nerveux centrale

TCD : Antidépresseurs tricycliques

T max : Temps maximum

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

T ½ : temps de demi-vie

5HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

Introduction Générale

Depuis bientôt quelques décennies, la place accordée au phénomène dépressif par l'information médicale et non médicale, gagne de plus en plus d'ampleur. Il fut l'objet de multiples polémiques, engendrant une confusion hétérogène de discours et d'écrits divers[1].

Ainsi la dépression peut être définie comme un trouble mental caractérisé par des sentiments de découragement, de culpabilité, de tristesse, d'impuissance et de désespoir. Contrairement à la tristesse morale ou au chagrin causé par la perte d'un être cher, la dépression clinique est une tristesse persistante et profonde. Le syndrome dépressif est caractérisé par une triade symptomatique : l'humeur dépressive, le ralentissement psychomoteur, le cortège somatique (anxiété et le désintérêt). Trois types de traitements ont été utilisés pour la prise en charge de la dépression : électrochoc, la pharmacothérapie et la psychothérapie. Les principaux médicaments utilisés en pharmacothérapie sont les antidépresseurs [2] ; L'indication principale est la dépression, mais elle est élargie à de nombreuses autres pathologies psychiatriques et non psychiatriques : Dépressions du trouble bipolaire [3], Troubles anxieux : Trouble d'anxiété généralisée[4], Trouble obsessionnel compulsif [5], Trouble panique [4], Phobie sociale [4,6] Douleurs [7], Schizophrénie[8], Troubles du comportement alimentaire [9], Addictions [10,11], et Troubles de la personnalité [12]. Les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychologiques et neurologiques désignant un état d'anxiété anormales ou pathologiques. , c'est-à-dire un sentiment oppressant de peur sans motif réel immédiat, durant depuis plus de 6 mois et gênant la personne dans sa vie quotidienne.

Les antidépresseurs ou thymoanaleptiques sont des médicaments du système nerveux central susceptibles de diminuer ou d'améliorer les symptomatologies dépressives et qui pour la plupart peuvent également diminuer l'intensité des troubles anxieux associés ou non à la dépression. Les antidépresseurs se différencient par leur efficacité, leurs mécanismes d'action et les effets secondaires qu'ils entraînent [2]. Les effets indésirables, en particulier la cardiotoxicité des antidépresseurs tricycliques (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

Ces nouvelles molécules ont permis une meilleure tolérance sur le plan neurologique, sans grande amélioration, de la tolérance cardiaque. Il existe toutefois parmi les

Introduction Générale

antidépresseurs non imipraminiques, une graduation de l'effet arythmogène, de ces médicaments. Les auteurs ont montré que le risque de mortalité augmentait avec le nombre d'antidépresseurs prescrits. Une des causes de l'augmentation de la mortalité, est la prolongation de l'espace QT, qui peut être à l'origine d'une arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes.

À partir de ce que nous venons de développer, se pose la question suivante : est ce qu'il y a une relation entre la prise d'antidépresseurs et l'apparition d'anomalies électriques à l'ECG et plus précisément un allongement de l'intervalle QT ?

De nombreuses études étrangères se sont penchées sur cette question, En plus on ne trouve pas des études publiées qui traitent cette question dans notre pays. D'où l'intérêt d'étudier cette question, dans notre pays et dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

L'objectif principal dans ce mémoire est d'étudier la relation entre la prise d'antidépresseurs et l'apparition des allongements de l'intervalle QT chez les malades suivis au service de psychiatrie, du CHU Tlemcen.

Le but principal, de ce travail est de prévenir le risque cardiovasculaire, et la mort subite chez les malades consommant ces médicaments, la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité et l'importance du phénomène pour mettre en place un protocole de surveillance cardiologique par la suite.

Notre étude se présente en trois parties :

La première partie : concerne les rappels sur les antidépresseurs-effets indésirables-électrophysiologie cardiaque et revue de la littérature sur la cardiotoxicité des antidépresseurs,

La deuxième partie : c'est l'étude effectuée sur les malades, internes ou externes au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen et soumis sous antidépresseurs,

La troisième partie : montre les résultats descriptifs et analytiques, elle comporte aussi une discussion de ces résultats obtenus.

Chapitre I : pharmacologie des antidépresseurs

I.1.Généralités :

Les antidépresseurs sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptique selon la classification de Delay et Deniker(1953).il s'agit de des substances susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée dans ses manifestations les plus graves en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif existant pendant au moins 2 semaines (agissent sélectivement sur l'humeur).

La découverte des antidépresseurs à la suite d'observations fortuites de cliniciens avertis a permis l'avènement de la psychopharmacologie des troubles dépressifs. C'est en 1957 que chacun de leur côté, Kline et Kuhn permirent le développement respectif de l'iproniazide [13] et de l'imipramine [14]. De nos jours, de multiples thérapeutiques antidépressives sont à notre disposition. Ces thérapeutiques sont les antidépresseurs, classés en inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et/ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et autres antidépresseurs, mais il existe aussi des thérapeutiques à effets antidépresseurs non classés parmi les antidépresseurs. Les antidépresseurs ont un effet sur la dépression, mais les indications sont élargies à d'autres pathologies telles que les troubles anxieux, les migraines ou encore les douleurs neuropathiques, les troubles du sommeil, la fibromyalgie, les troubles du comportement alimentaire, ainsi que certains troubles du comportement des impulsions.

Dans la dépression, il semble que malgré le nombre de traitements à notre disposition et les efforts de la prévention en santé publique seulement 20 % des patients reçoivent une thérapeutique adéquate [15]. De 40 à 50 % des patients dépressifs ont une mauvaise observance de leur traitement [16], et même lorsque les patients prennent correctement un antidépresseur prescrit à posologie et durée efficaces, 30 à 50 % d'entre eux sont résistants [17]. Cette résistance nécessite des stratégies thérapeutiques complémentaires. Ces stratégies reposent essentiellement sur la connaissance des thérapeutiques à disposition, des recommandations qui leur sont associées et des caractéristiques du patient à traiter.

I.2. Classification et pharmacologie: [28]

Historique :

L'histoire des antidépresseurs est relativement récente. Débutée en 1957, elle a vu naître bon nombre de molécules avec des profils pharmacologiques différents mais d'efficacité quasi similaire pour ce qui est des dépressions sévères.

Les antidépresseurs tricycliques : (TCA) Avec l'amitriptyline et l'imipramine ont été les premiers découverts, suivi par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), irréversibles et non sélectifs comme la phenelzine et la pargyline. Les effets indésirables, en particulier la cardiotoxicité des TCA (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO (interactions avec la tyramine alimentaire, le fameux cheeseffect) ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la dopamine (DA), a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A ou B. On distingue ainsi, le moclobemide, la befloxatone et la toloxatone (inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A), la sélégiline (inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase B), indiquée dans la maladie de Parkinson. Ces caractères réversibles et sélectifs différencient ces nouveaux produits des anciens IMAO. Pour ce qui est des derniers antidépresseurs connus, il est clair que leur effet thérapeutique résulte d'une action simultanée sur plusieurs grands systèmes de neurotransmission. Ainsi la mirtazapine, le milnacipran et la venlafaxine agissent à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques

La notion de sélectivité est alors apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (NA) ou de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT). Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération et une meilleure sécurité, notamment en cas de surdosage [18].

Actuellement les molécules en développement innovent par leur mécanisme d'action : les sous types de récepteurs sérotoninergiques, comme l'ipsapirone et le gépirone (tous deux sont

des agonistes partiels 5HT_{1a}) [19], la neurotransmission dopaminergique (bupropion), les autorécepteurs adrénergiques ...

Rappels sur Les voies aminergiques :

La biologie de la dépression n'est pas simple et tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés. Toutefois ces hypothèses ont permis de proposer différentes possibilités d'augmenter les taux de neurotransmetteurs, par une intervention pharmacologique comme :

- inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs
- inhibition de la recapture des neurotransmetteurs

La NA et la DA sont synthétisées en présynaptique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine ; l'enzyme clef de la régulation de cette synthèse est la tyrosine-hydroxylase. La 5HT est synthétisée à partir du tryptophane. Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale ou elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux (exocytose calcium dépendante) dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique. La recapture des neurotransmetteurs se fait par transport actif sodium dépendant. C'est à ce niveau qu'interviennent les antidépresseurs tricycliques (TCA) ; en empêchant cette recapture, ils facilitent la transmission monoaminergique. Cette inhibition de la recapture se fait sur toutes les mono-amines pour certains antidépresseurs (les TCA), sur une seule pour d'autres (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT).

La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la mono-amine oxydase(MAO) et la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de la MAO (IMAO), ralentissant la dégradation des neurotransmetteurs.

En post-synaptique, l'action antidépressive des tricycliques et des IMAO peut s'expliquer par la down régulation (diminution du nombre mais non de la sensibilité) des récepteurs bêta-adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques 5 HT₂ et par la désensibilisation de l'adénylate cyclase à la stimulation par NA. Les phénomènes de transduction du signal cellulaire via les protéines G couplées aux récepteurs, pourraient représenter un lieu d'action essentiel des antidépresseurs. Notons que c'est les sites d'action supposé du lithium.

Les nouvelles théories :

Les interactions entre la régulation des amines biogènes et certains neuropeptides, les interleukines (notamment la 2 et la 6), les prostaglandines (notamment la PGE2) ont été mises en évidence expérimentalement sur la base d'un traitement au long cours par antidépresseurs, entraînent une diminution des taux cérébraux d'interleukines et de prostaglandines.

L'hypothèse que les antidépresseurs puissent normaliser la neurotransmission centrale en réduisant les taux de PGE2 et d'interleukine est avancée.

I.2.1 .Antidépresseurs imipraminiques :**I.2.1 .1 .Mécanismes d'action : [33]**

Les effets immédiats de ces molécules seraient dus au blocage de la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5HT) sans effet sur les autres étapes du devenir des amines (synthèse, stockage et libération). Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la Dopamine, effet sur les récepteurs histaminergique et muscarinique [34]. L'utilité de la sélectivité NA/5HT a été longtemps discutée pour le choix des molécules en clinique mais elle reste à valider bien qu'il y ait une relation entre l'amélioration de l'humeur et 5HT et que l'activité psychomotrice soit liée à la noradrénaline.

I.2.1 .2 .Effets thérapeutiques- Pharmacologie clinique –Indications :

Ils sont considérés (avec les IMAO) comme les plus efficaces, notamment dans les dépressions endogènes. Si la dose est bien adaptée, ils sont efficaces chez 70% des patients. Les antidépresseurs tricycliques sont en règle considérés comme les traitements de référence dans les essais de phase III. Il est important de savoir que leur effet antidépresseur est long à se mettre en place (15-20 jours). Dans les premiers jours du traitement apparaissent :

- sédation
- confusion
- diminution de la coordination motrice

Selon les molécules l'effet antidépresseur est dominé soit par l'effet sédatif, soit par un effet psychotonique. Le choix se faisant en fonction de la symptomatologie du patient.

Indications : [31]

Ce sont les états dépressifs de toutes nature, mélancoliques ou névrotiques, sachant que le caractère endogène de la dépression est classiquement décrit comme facteur prédictif d'une

bonne réponse au traitement. Aujourd'hui, les imipraminiques restent la référence dans la prise en charge des dépressions sévères.

I.2.1 .3 .Pharmacocinétique : [21, 27,32]

La pharmacocinétique des imipraminiques est complexe et très variable d'une molécule à l'autre. De manière générale, on peut tout de même retenir les points suivants :

- bonne résorption
- très forte fixation aux protéines plasmatiques (80-95%)
- volume de distribution élevé (10-50 L/kg de poids corporel)
- métabolisme par N-deméthylation avec formation de métabolites actifs - demi-vies prolongées (voir quelques exemples ci-dessous) permettant souvent une seule prise quotidienne.
- Il existe un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Tableau1 : principales antidépresseurs imipraminique présentant une demi-vie prolongée

Imipraminiques	T ½ Substance-mère
Clomipramine	?
Imipramine	9 – 20 h
Amoxapine	7,7 h
Amitriptyline	24 h
Opipramol	23 h
Maprotiline	27 – 58 h
Desipramine	22 h
Dosulepine	30 h
Trimipramine	24 h

H : heure ; T ½ : temps de demi-vie

I.2.1.4 .Interactions médicamenteuses :

Elles sont nombreuses et relèvent généralement des associations déconseillées et des précautions d'emploi mais certaines sont des **Contre- indications** (celles ci - doivent être connues en raison du risque de syndrome sérotoninergique):

- + IMAO non sélectifs = syndrome sérotoninergique qui se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner le décès : agitation, confusion, hypomanie, hypo ou hypertension, tachycardie, myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité)
- + sultopride = risque majoré de troubles du rythme

I.2.1.5. Contre-indications :

Les plus absolues sont représentées par les troubles sévères de la conduction cardiaque, le glaucome par fermeture de l'angle, les hypertrophies et adénomes prostatiques, l'hypersensibilité à l'un des produits. L'association aux IMAO non sélectifs est contre-indiquée, la règle étant de respecter un intervalle de 15 jours après l'arrêt des IMAO (inversement, un intervalle de 5 jours est suffisant pour passer des antidépresseurs tricycliques aux IMAO).

L'intoxication aux tricycliques :

C'est une urgence qui engage le pronostic vital. Il existe un intervalle libre de 4 heures ou moins entre l'absorption d'une dose toxique et l'apparition des premiers signes. La survenue de troubles cardiaques fait toute la gravité de cette intoxication et nécessite une surveillance attentive en milieu spécialisé. Un lavage gastrique évacuateur est à pratiquer ainsi que les mesures de réanimation de base.

I.2.2 .Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :

La mono amine oxydase (MAO) est un enzyme intracellulaire, fixé sur la membrane des mitochondries; dans le système nerveux mais aussi dans le foie et l'épithélium intestinal. On distingue deux formes de MAO : la MAO-A et la MAO-B :

La MAO-A a comme substrat préférentiel la NA et la 5 HT. La MAO-B a comme substrat préférentiel la Phényléthylamine. Les MAO convertissent les catécholamines en aldéhyde correspondant, activité métabolisante qui a un rôle important dans le SNC.

La plupart des IMAO sont non ou peu spécifiques et inhibent les 2 MAO mais on sait que l'effet antidépresseur est lié à une inhibition de la MAO-A. Pour les pharmacologues, l'enjeu a été de mettre au point de nouvelles molécules différant des anciens IMAO au moins sur deux points fondamentaux : la sélectivité (soit pour la MAO-A, ou pour la MAO-B) et la réversibilité de la liaison qui conduit à l'inhibition enzymatique.

On distingue ainsi 2 types d'IMAO utilisés comme antidépresseurs: les IMAO non sélectifs et les IMAO-A

I.2.2 .1 .Les IMAO non sélectifs :

Ce sont les plus anciens, irréversibles représentés par la nialamide et l'iproniazide. Ces inhibiteurs de la MAO possèdent un groupement réactif sur la structure phényléthylamine : hydrazine, propargylamines, cyclopropylamines.

I.2.2.1.1 .Mécanisme d'action : [33]

Ces groupements se fixent de manière covalente sur l'enzyme, il en résulte une inhibition non compétitive, irréversible et de longue durée (environ plusieurs semaines). Les IMAO ne sont pas particulièrement spécifiques de cette enzyme et inhibent plusieurs enzymes du métabolisme d'où la possibilité d'interactions médicamenteuses.

Les inhibiteurs de la MAO produisent une augmentation rapide et prolongée de la 5 HT (+++), de la NA (++) et de DA (+) dans le cerveau. Cette augmentation existe aussi dans d'autres tissus comme le cœur, le foie et l'intestin ainsi que dans le plasma.

I.2.2.1.2 .Effets thérapeutiques – indications : [31]

- euphorie
- excitation
- majoration de l'activité motrice

Leur efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques de référence mais ils ne sont jamais proposés en première intention du fait de leur maniement malaisé. Ces

produits restent réservés aux états dépressifs résistant à un traitement bien conduit par antidépresseurs imipraminiques.

I.2.2.1.3 .Interactions médicamenteuses : [25 ,29].

- + Antidépresseurs imipraminiques, IRRS, et inhibiteurs de la recapture NA et 5HT, pethidine, tramadol, dextrométhorphan = syndrome sérotoninergique
- + l-DOPA = potentialisation des effets pharmacologiques
- + réserpine = agitation psychomotrice
- + sympathomimétiques alpha, sympathomimétiques indirects = crises hypertensives

I.2.2.1.4. Contre-indications :

- insuffisance hépatique, phéochromocytome, grossesse, insuffisance cardiaque décompensée
- Ne pas associer aux aliments riches en tyramine et tryptophane. (fromage « cheeseffect », choux,), ni caféine (risque crise hypertensive).:

I.2.2 .2.Les IMAO-A :

Ils sont spécifiques de l'inhibition de la monoamine oxydase de type A. Le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduit, optimisant le maniement et la tolérance de ces nouveaux IMAO. La pharmacovigilance de ces produits confirme leur bonne acceptabilité aux doses thérapeutiques [23,33].

I.2.2.2.1 .Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique – Indications :

Effet antidépresseur psychotonique sans effets sédatif, ni anxiolytique, d'efficacité comparable à celles des imipraminiques.

I.2.2.2.2. Pharmacocinétique : [27]

Tableau 2 : pharmacocinétique des principales IMAO-A

IMAO-A	T max	T1/2	métabolisme	Elimination
Toloxatone (Humoryl ®)	0,5 -1 h	1 -1 h30	80 %	Rénale
Moclobémide (Moclamide ®)	1 h	1-2 heures	>80%	Rénale

T1/2 : temps de demi-vie ; h : heure

I.2.2.2.3. Interactions médicamenteuses : [29]

- + IMAO non sélectifs
- + dextrométorphan, péthidine, tramadol = syndromesérotinergique
- + sumatriptan = hypertension

I.2.2.2.3. Contre-indications :

En cas d'insuffisance hépatique sévère réduire la posologie du moclobémide de 30 à 50 %.

I.2.3 .Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

En développant ces nouveaux antidépresseurs, on a surtout cherché à diminuer les effets indésirables mais ces antidépresseurs n'apportent rien sur le plan des mécanismes de la dépression ou des spécificités de telles ou telles formes de dépressions et ils ne sont pas plus efficaces en terme pharmacologique [22].

I.2.3.1. Effets pharmacologiques – mécanisme d'action : [33]

Effet principal : Inhibition de la recapture de 5 HT [22].

La puissance respective des différents IRSS sur cette recapture est variable, la fluoxétine étant le moins puissant. Ils sont sélectifs de la recapture de la sérotonine ceci ne signifie pas qu'ils n'ont aucun effet sur la recapture d'autres neurotransmetteurs mais que l'effet sur la sérotonine apparaît pour des concentrations plus faibles que l'effet sur les autres neurotransmetteurs. Ainsi la fluoxétine est, selon les études, 10 à 192 fois plus puissante sur la sérotonine par rapport à la noradrénaline. Enfin les IRSS ont également des effets sur les récepteurs monoaminergiques, 5HT1A, 2A, 2C, alpha, D1 et l'indice de sélectivité n'est pas toujours très élevé par rapport aux autres antidépresseurs.

I.2.3.2. Effets thérapeutiques- Pharmacologie clinique – Indications :

- Profil clinique intermédiaire entre effet sédatif et psychotonique.
- peu d'effet immédiat
- Délais d'action plus court
- Efficace chez patients non répondeurs aux IMAO et imipramique
- Moindre toxicité en cas de surdosage.

Indications : [31]

Ce sont les états dépressifs de toutes natures.. Leur utilisation en première intention est aisément justifiable chez les sujets âgés, polymédicamentés, souffrant de pathologies cardiovasculaires et chez les sujets présentant des idées suicidaires. Sur ce dernier point, il semble raisonnable, en première intention, de préférer un médicament moins toxique en cas de surdosage.

I.2.3.3. Pharmacocinétique : [26,32].**Tableau 3 : pharmacocinétique des principales ISRS**

ISRS	Pharmacocinétique
Citalopram	Sa biodisponibilité voisine de 100 %. Sa demi-vie est de 33 heures. Le Principal métabolite du citalopram est le norcitalopram.
Fluoxétine	la biodisponibilité varie de 70% à 85%, non modifiée par les aliments. Sa demivie varie de 1 à 4 jours et celle de son métabolite, la norfluoxétine, est d'environ 7 jours.
Fluvoxamine	Sa demi- vie est relativement brève par rapport aux autres IRSS : de 15 à 22heures. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 77 %., la biodisponibilité est bonne, non modifiée par les aliments. Il n'y a pas de métabolites
Paroxétine	Sa demie vie d'élimination est de 24 heures en moyenne, la fixation aux protéines plasmatiques est forte (95 %).
Sertaline	Sa demi-vie d'élimination est de 26 heures. La biodisponibilité est de 88 %.La fixation aux protéines plasmatiques est forte (99 %). Le métabolisme de la sertraline fait intervenir les iso-enzymes du cytochrome P450.

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

I.2.3.4. Interactions médicamenteuse :

Elles sont à connaître, les IRSS étant capables d'interagir avec des médications concomitantes, selon les mécanismes suivants :

+ Association à d'autres produits sérotoninergiques : le risque de syndrome sérotoninergique déconseille fortement l'association aux IMAO même sélectifs, à la clomipramine et à la buspirone[24].

Association déconseillée ou précaution d'emploi résultant de l'inhibition enzymatique

hépatique : risque d'interaction avec les antidépresseurs tricycliques, les anticonvulsivants (Carbamazépine et acide valproïque), les antipsychotiques et les benzodiazépines [24].

I.2.3.5. Contre-indications :

- Associations médicamenteuses
- Grossesse et allaitement : innocuité non établie

Lors d'un changement de classe respecter un intervalle sans traitement suffisant pour limiter les interactions médicamenteuses :

- passage d'un IMAO non sélectifs (ou de type B) vers les IRSS : 15 jours
- passage d'un IRSS vers un IMAO non sélectifs (ou de type B) : 7 jours

I.2.4. Les antagonistes de la recapture de la NA et 5HT(IRSNA) :

I.2.4.1. Le milnacipran:

C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NA. Indiqué dans les états dépressifs majeurs de l'adulte.

La demi-vie d'élimination est courte : 8 heures. L'élimination est urinaire avec sécrétion tubulaire du produit inchangé. [33]

Les effets indésirables apparus au cours des études n'ont que rarement entraîné l'arrêt du traitement. On a décrit des vertiges, des accès de chaleur et d'hypersudation. Des signes digestifs à type de vomissements et de nausées. Moins fréquemment ont été rapportés des sécheresses buccales, constipations. De façon exceptionnelle, un syndrome sérotoninergique peut survenir, risque majoré par l'association aux IMAO

Contre-indications association aux IMAO

Les surdosages observés n'ont jamais entraîné de décès. Aucune cardiotoxicité n'a été observée. Il est recommandé de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.

I.2.4.2. La venlafaxine:

Cette molécule inhibe la recapture à la fois de la sérotonine et de la NA, mais ses effets sérotoninergiques sont moins importants que ceux des IRSS.

Demi-vie d'élimination de 11 heures. Le métabolisme de la venlafaxine donne naissance à un métabolite actif (l'O-demethyl-venlafaxine).

Les effets indésirables principaux sont : nausées, somnolence, insomnie.

Contre-indications association aux IMAO non sélectifs ou IMAO-B

respecter un intervalle de 15 jours lors du passage d'un traitement par les IMAO et la venlafaxine et 7 jours en cas de passage inverse

I.2.5 .Les autres antidépresseurs :

Ces antidépresseurs sont d'apparition plus récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité. Ils ne présentent pas la toxicité des imipraminiques (ils sont souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques). On distingue ainsi la miansérine, la mirtazapine, la viloxazine (byciclique) et la tianeptine.

I.2.5.1. Mécanisme d'action : [33]

Tableau 4 : mécanisme d'action des principaux autres antidépresseurs

Antidépresseurs	Mécanisme d'action
Mianserine	antagoniste récepteurs 5 HT2, 5HT1, alpha
Mirtazapine	Antagoniste alpha 2 présynaptique, augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique via les récepteurs 5HT1, antagoniste des récepteurs 5HT2 et 5HT3
Tianeptine	voie sérotoninergique
Viloxazine	Voie noradrénergique

5HT : sérotonine

I.2.5.2. Effets thérapeutiques : [30]

Antidépresseurs généralement d'activité comparable à celles des imipraminiques. Plus spécifiquement, les différents médicaments se distinguent par :

Tableau 5 : Effets thérapeutiques des principaux autres antidépresseurs :

Antidépresseurs	Effets thérapeutiques
Mianserine	Sédatif et anxiolytique, pas d'effet cholinergique, ni de toxicité cardiaque
Mirtazapine	Effet sédatif Pas d'effet cholinergique. L'efficacité clinique de la mirtazapine a été documentée par de nombreux essais cliniques de phase III, notamment versus antidépresseurs tricycliques. Le critère principal de mesure de l'état dépressif dans ces études était l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items. La mirtazapine a montré son efficacité, que ce soit dans les dépressions modérées ou sévères. Son efficacité a été jugée équivalente à celle de la clomipramine dans les dépressions majeures chez les déprimés sévères hospitalisés
Tianeptine	Effet antidépresseur intermédiaire
Viloxazine	Pas d'effet sédatif

I.2.5.3. Pharmacocinétique : [32]

Très variable et spécifique à chaque molécule

Tableau 6 : pharmacocinétique des principaux autres antidépresseurs :

Antidépresseurs	Résorption digestive	T1/2	métabolisme	Elimination
<i>Mianserine</i>	Rapide mais biodisponibilité de 30 %	17 heures	70 %	Rénale et fécale
<i>Mirtazapine</i>	Rapide T max 2 heures	20-40 heures	> 80%	Rénale
<i>Tianeptine</i>	Assez rapide et complète Tmax 5,5 heures	2,5 heures	90 %	Rénale
<i>Viloxazine</i>	Rapide et presque complète	5,5 heures	80 %	Rénale

T max : Temps maximum

Interactions médicamenteuses :

- Tianéptine, Miansérine [24].
- + IMAO non sélectifs = risque de syndrome sérotoninergique

I.2.5.4. Contre-indications :

- miansérine : Réduction de la posologie chez le sujet âgé,
- viloxamine : éviter la prise après 17 heures
- tianeptine : Réduction de la posologie chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique

En plus des contre-indications liées aux associations médicamenteuses :

- grossesse et allaitement (innocuité non démontrée)
- tianeptine : antécédents d'hépatotoxicité liés au produit
- miansérine : antécédents d'agranulocytose liés au produit

Chapitre II : Effets secondaires des antidépresseurs :

II.1.Introduction :

Les effets secondaires ou indésirables des antidépresseurs sont divers : [36, 53, 55, 84, 104] cliniques, biologiques et électrophysiopathologiques. Ils peuvent gêner ou interdire la prescription, ou entraver l'observance. [55, 87] La variété des effets secondaires rapportés [2, 37, 38, 50, 54, 93] paraît importante ; en effet, de nombreux effets secondaires sont mentionnés dans la littérature mais certains sont exceptionnels et l'imputabilité à l'antidépresseur reste discutable. Des effets secondaires attribués aux antidépresseurs sont en réalité sous la dépendance de la maladie dépressive ou liés à un effet nocebo de la prescription. [127] Les troubles secondaires sont liés aux activités biologiques de l'antidépresseur, particulièrement anticholinergiques et adrénolytiques ; ils sont prévisibles en pharmacologie expérimentale. [85, 106] Les antidépresseurs ont aussi une cardiotoxicité directe. Trois types d'effets indésirables sont assez fréquents : les troubles neuropsychiques, cardiovasculaires et hépatodigestifs. Certains sont assez banals et d'autres sont rares.

Tous les antidépresseurs n'ont pas la même incidence d'effets secondaires.

Les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les « nouveaux » antidépresseurs possèdent chacun des effets secondaires propres et d'autres communs : cependant, la fréquence des effets latéraux communs est variable selon le groupe considéré et selon le composé à l'intérieur de chaque groupe. Une étude [35] rapporte une incidence d'effets latéraux de 15 % chez les patients traités par des tricycliques classiques (imipramine, amitriptyline, désipramine). La fatigue est l'effet le plus fréquent, précédant l'agitation et la désorientation, puis les effets anticholinergiques. Lambert [84] remarque judicieusement que beaucoup d'effets latéraux sont subjectifs, et que leur fréquence varie selon les malades et les modalités de recueil ; l'auteur rappelle la difficulté particulière à objectiver certains effets latéraux des antidépresseurs qui sont identiques à certains symptômes dépressifs.

Dans l'ensemble, les nouveaux tricycliques ainsi que les antidépresseurs non tricycliques et non IMAO, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, semblent mieux tolérés, notamment sur les plans anticholinergique et cardiovasculaire. [75, 89, 102] Les IMAO spécifiques et réversibles comme la toloxatone (Humoryl®) possèdent beaucoup moins d'inconvénients que les IMAO non spécifiques comme l'iproniazide et la tranylcypromine [96] qui en limitaient l'utilisation. Il en est de même pour le moclobémide (Moclamine®) en comparaison des tricycliques. [38]

Les effets secondaires et les manifestations toxiques sont parfois liés à des surdosages posologiques, ou à des susceptibilités individuelles (sujet âgé, atteinte organique cérébrale), voire au non-respect des contre-indications. Beaucoup de manifestations toxiques semblent en relation linéaire avec les taux plasmatiques des antidépresseurs. De nombreuses revues, presque exhaustives, sont consacrées aux effets indésirables des antidépresseurs. [36, 44, 65, 71, 84, 88, 112, 127] La classification des effets secondaires peut être établie par grandes fonctions ou par appareils. [55, 71, 87] Simon et Colonna [112] distinguent quatre groupes d'effets secondaires dans une perspective plus pathogénique :

- les troubles liés à la nature de la maladie traitée (suicide, inversion de l'humeur...) ;
- ceux liés aux effets centraux des antidépresseurs (épilepsie, troubles neurologiques...) ;
- ceux liés aux effets périphériques des antidépresseurs (sécheresse buccale, tachycardie, sueurs...) ;
- ceux liés à l'association à d'autres médicaments.

II.2.Effets secondaires psychiques:

II.2.1. Fatigue :

Elle semble être l'un des effets secondaires les plus fréquents. [35] Elle s'observe particulièrement avec les antidépresseurs sédatifs et médians, surtout en début de traitement. Elle s'accompagne de difficultés de concentration intellectuelle, de ralentissement idéique, de gêne à l'action et parfois de somnolence. Les antidépresseurs paraissent ainsi aggraver initialement la sémiologie dépressive.

La fatigue tend à s'estomper avec la poursuite du traitement, mais il faut aussi tenir compte de l'amélioration progressive de l'inhibition dépressive.

II.2.2. Anxiété ou recrudescence anxieuse :

Elles s'observent surtout avec les antidépresseurs stimulants et parfois médians. Cependant, l'évolution spontanée de la maladie peut déterminer des résurgences anxieuses avant l'amélioration thymique ; elles ne doivent pas être systématiquement attribuées au traitement. Les acmé anxieuses peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire.

II.2.3. Troubles de la vigilance et du sommeil :

Les antidépresseurs psychotoniques et médians sont capables d'entraîner une insomnie ou de la majorer ; elle est souvent accompagnée de nervosité, [84] nécessitant l'adjonction de

substances hypnogènes et justifiant la règle de prescription de ces antidépresseurs avant 16 heures.

En revanche, les antidépresseurs sédatifs et quelquefois les composés médians peuvent favoriser le sommeil, et, au-delà, provoquer un réveil difficile et une somnolence diurne entravant les performances psychomotrices comme les gestes professionnels précis, la concentration intellectuelle et la conduite automobile.

Certains malades ont le sentiment de rêver davantage ou de faire des cauchemars sous traitement. ^[84]

II.2.4. Levée de l'inhibition psychomotrice et suicide :

Tous les antidépresseurs sont aptes à lever l'inhibition psychomotrice avant que les ruminations pessimistes et les propensions suicidaires n'aient disparu. En ce sens, les antidépresseurs favorisent transitoirement, au moment de l'amélioration initiale, les comportements suicidaires. Cet inconvénient est signalé par tous les auteurs. ^[36, 53, 55, 65, 87, 92, 95, 116] Il s'observe avec tous les antidépresseurs, mais il semble plus fréquent avec les antidépresseurs psychotoniques qu'avec les sédatifs qui estompent l'anxiété et la prégnance des velléités suicidaires.

II.2.5. Virage maniaque de l'humeur :

Le passage de la dépression à l'excitation euphorique de l'humeur constitue autant un inconvénient secondaire qu'une preuve de l'efficacité des antidépresseurs. Le plus souvent, le virage maniaque survient lors du traitement d'une dépression survenue au cours d'une évolution bipolaire ; néanmoins, il apparaît parfois chez des sujets à l'évolution unipolaire, posant le problème d'une évolution bipolaire potentielle ou de l'effet pharmacologique propre de l'antidépresseur. Les patients présentant un tempérament hyperthymique seraient plus exposés au virage maniaque de l'humeur. ^[76]

Le virage maniaque impose l'arrêt du traitement antidépresseur et la mise sous traitement thymorégulateur.

II.2.6. Confusion mentale :

Le syndrome confusionnel sous antidépresseur est en règle dû à un surdosage posologique, ^[84] ou plutôt à des taux plasmatiques élevés d'antidépresseurs, même si la posologie paraît modérée. Il survient surtout chez le sujet âgé ^[36, 71] chez qui le catabolisme est ralenti, ce qui impose certaines règles de prescription ^[73] chez les insuffisants rénaux ou

hépatiques, chez les sujets parkinsoniens ou ceux présentant une altération organique cérébrale. ^[36] Parfois, il se manifeste pour des posologies et des taux plasmatiques qui sont dans les limites normales : il traduit en règle une sensibilité individuelle et particulièrement un syndrome organique cérébral. L'amitriptyline pourrait déterminer des confusions à doses thérapeutiques qui représenteraient une réponse idiosyncrasique au médicament. ^[128] Les tricycliques de première génération ^[64, 75] sont les plus confusionnants, ainsi que les antidépresseurs les plus sédatifs. ^[84]

Le syndrome confusionnel sous antidépresseurs est favorisé par les associations médicamenteuses, particulièrement les sédatifs qui diminuent la vigilance ou les substances qui ralentissent le catabolisme des antidépresseurs comme les neuroleptiques, ^[41] ou par l'addition d'autres substances anticholinergiques. ^[71] Il peut également survenir en cas d'association de deux ou plusieurs antidépresseurs. L'association tricycliques et fluoxétine entraîne une élévation des taux plasmatiques de tricycliques, parfois sans effets secondaires notoires. ^[120, 122]

Le début de la confusion est souvent marqué par une insomnie entrecoupée de cauchemars. ^[84] Il peut s'exprimer par une agitation anxieuse. ^[36]

Tout syndrome de type préconfusionnel ou confusionnel doit faire suspendre le traitement antidépresseur. La survenue d'une confusion chez un déprimé bien équilibré sous traitement doit aussi faire suspecter une intoxication volontaire. La détermination du taux sanguin de l'antidépresseur lors d'une confusion doit être effectuée pour suivre l'évolution et prévoir les mesures de surveillance et de réanimation.

II.2.7. Délire :

Des manifestations délirantes peuvent survenir sous antidépresseur. Il s'agit le plus souvent de syndrome hallucinatoire et/ou de dépersonnalisation chez un psychotique, d'où la règle d'associer un neuroleptique chez les psychotiques sous antidépresseur. ^[36, 55, 84] Cependant, la prescription d'un antidépresseur peut décompenser un sujet à structure prépsychotique et révéler la maladie. ^[53, 87] Les symptômes délirants sont plus souvent induits par les antidépresseurs psychotoniques, et particulièrement les IMAO et les substances prodopaminergiques. Les antidépresseurs sédatifs comme l'amitriptyline seraient particulièrement bien tolérés chez les sujets psychotiques, ^[108] entraînant peu de résurgences délirantes. Des hallucinations visuelles seraient assez fréquentes sous antidépresseurs. ^[84] Des hallucinations auditives ont été décrites. ^[119]

En réalité, la plupart des effets latéraux psychiques des antidépresseurs ne sont que l'exacerbation de symptômes psychopathologiques du déprimé, hormis le virage maniaque qui renvoie au processus évolutif, la confusion qui est un phénomène toxique et le délire qui est en rapport avec la personnalité prémorbide.

II.3.Effets secondaires neurologiques :

Les effets secondaires neurologiques sont essentiellement le tremblement et l'activité proconvulsivante. ^[36, 80, 127] Ils sont liés en grande partie à l'activité anticholinergique des antidépresseurs et aux sensibilités individuelles, parfois à un syndrome toxique.

II.3.1. Tremblement :

Il peut s'observer avec tous les antidépresseurs qui possèdent une certaine activité anticholinergique, même lorsque les posologies et les taux plasmatiques sont adaptés. Il toucherait 10 % des sujets sous tricycliques. ^[71] C'est en règle un tremblement digital fin, se majorant à l'émotion, pouvant gêner l'écriture et les gestes volontaires chez le sujet âgé, l'alcoolique et ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de tremblement idiopathique. Une fine trémulation peut aussi atteindre la langue. ^[55] L'existence d'un tremblement plus ample, irrégulier, pouvant toucher les membres inférieurs, la tête et le cou accompagné de dysarthrie est en règle le signe d'un surdosage ^[36] imposant la diminution posologique. Le traitement du tremblement réside dans les antitremoriques comme le tétrabamate (Atrium[®]) à dose faible (de 200 à 300 mg/j), ou le propranolol (Avlocardyl[®]).

II. 3.2. Modifications électroencéphalographiques (EEG) et épilepsie :

Expérimentalement, chez l'animal, les antidépresseurs ont une incidence variable sur l'électrogenèse, dépendant de la dose, mais ils peuvent provoquer des images d'hypersynchronisation et de crises électriques. ^[69]

Chez l'homme, les tricycliques ont tendance à désynchroniser le tracé avec une augmentation des fréquences lentes de type thêta et rapides de type bêta, et une diminution de l'alpha. Les imipraminiques diminuent le seuil épileptogène ^[71] et peuvent déterminer l'apparition de pointes isolées ou de tracés de type épileptique. Des modifications EEG ont été observées avec l'imipramine, l'amitriptyline, la nortriptyline, la désipramine, la doxépine, la trimipramine ^[78, 84] et la maprotiline, composé apparenté aux tricycliques. L'aggravation des enregistrements de sujets épileptiques par les imipraminiques a été décrite, ^[78, 83, 84] mais elle demeure peu fréquente. ^[36]

Les IMAO ont les mêmes répercussions électroencéphalographiques. ^[78]

Les nouveaux antidépresseurs dépourvus d'activité anticholinergique perturberaient moins les tracés EEG et seraient moins épiléptogènes. ^[48, 49] Cependant, des crises comitiales ont été rapportées sous miansérine ^[71] et sous fluoxétine. ^[74, 125]

L'apparition de crises d'épilepsie sous antidépresseur évoque une prédisposition antérieure ou un surdosage posologique. Les sujets alcooliques ou ceux présentant une altération EEG, les sujets ayant des antécédents d'épilepsie, ceux ayant reçu récemment une électroconvulsivothérapie, ou ayant subi un récent sevrage barbiturique ou benzodiazépinique, paraissent plus aptes à présenter des crises épiléptiques sous antidépresseurs. ^[84, 91, 127]

Dans certains cas, l'antidépresseur semble révéler une épilepsie infraclinique. Parfois, des crises épiléptiques apparaissent alors que le sujet ne présentait aucun antécédent clinique et aucune anomalie EEG préalable. ^[36, 58]

Pour Lowry et Dunner, ^[91] les antidépresseurs déterminent des crises épiléptiques dans 4 % des cas quand l'ensemble des déprimés, y compris les sujets à risque, est considéré. Chez les malades sans facteur prédisposant, l'incidence globale des crises épiléptiques sous antidépresseurs se situerait vers 0,5 à 1 %. ^[91, 127]

Les fortes doses peuvent être incriminées. Ainsi, 11 cas d'épilepsie ont été rapportés par Dessain et al. ^[57] chez des déprimés traités par 300 mg/j de maprotiline. Les auteurs évoquent un métabolite épiléptogène et recommandent des posologies inférieures.

Les antidépresseurs ne sont pas contre-indiqués chez l'épileptique, mais ils nécessitent une surveillance EEG et parfois une adaptation du traitement anticomitial en tenant compte des possibles interférences pharmacocinétiques entre les antidépresseurs et certains antiépiléptiques. ^[41]

Quelques antidépresseurs, comme la miansérine et la viloxazine, sont considérés comme moins épiléptogènes.

II. 3.3. Autres effets secondaires neurologiques :

Des dyskinésies et des syndromes parkinsoniens ont quelquefois été imputés à l'administration d'antidépresseurs tricycliques. ^[35, 59, 84, 127] Les manifestations parkinsoniennes toucheraient surtout le sujet âgé prenant de fortes posologies d'antidépresseurs. ^[84]

Des phénomènes akathisiques ont aussi été rapportés, ^[36] particulièrement lors de la prescription de tricycliques chez des sujets recevant une oestrogénothérapie : ils sont interprétés comme secondaires à l'effet antidopaminergique des antidépresseurs potentialisé

par l'action des oestrogènes sur les récepteurs dopaminergiques. ^[105] Ils ont aussi été observés sous maprotiline. ^[71]

Une exacerbation de tics a été décrite dans un cas de maladie de Gilles de la Tourette. ^[98]

Des polynévrites des membres inférieurs et des névrites optiques rétrobulbaires ont été décrites lors des prescriptions prolongées d'IMAO. ^[54, 55, 88] Elles seraient prévenues par l'administration concomitante de vitamines B. Des cas exceptionnels ont été signalés avec les tricycliques, notamment l'imipramine et l'amitriptyline, ^[84] mais l'imputabilité reste parfois discutable. ^[88] Polynévrites et névrites s'observeraient plus volontiers chez les sujets dénutris, vasculaires, alcooliques, tabagiques. ^[55]

Des troubles neurovégétatifs, à type de bouffées de chaleur, de crises sudorales, sont fréquents, ^[54, 55] mais en règle peu invalidants. Ils surviennent volontiers la nuit. ^[53] Les traitements préconisés (pilocarpine) ont une faible efficacité. Ces troubles, qui peuvent faire partie de la symptomatologie dépressive, sont parfois abusivement rapportés au traitement.

Une hyperréflexivité ostéotendineuse, une hypertonie ou une hypotonie musculaire, des myoclonies, des mouvements choréiformes, des fasciculations musculaires, sont parfois observés. ^[36, 51]

Un cas de syndrome malin a été décrit avec l'utilisation de désipramine. ^[37]

L'analyse des effets cognitifs et psychomoteurs des antidépresseurs est délicate, car les troubles intellectuels, mnésiques et psychomoteurs font partie du syndrome dépressif.

Les revues de la littérature sur ce sujet ^[56, 118] constatent des résultats contradictoires, liés à des divergences méthodologiques : populations étudiées (sujets sains ou malades), dose unique ou traitement continu, posologies, taux plasmatiques, outils d'évaluation, caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule.

Ainsi, certains auteurs ont noté une amélioration sous traitement, d'autres une aggravation. L'administration en dose unique chez des volontaires sains, l'utilisation de molécules sédatives (amitriptyline, miansérine, trazodone), l'âge supérieur à 60 ans, des taux plasmatiques élevés, expliqueraient l'atteinte des performances cognitives et psychomotrices.

En revanche, l'utilisation prolongée au-delà de 1 à 2 semaines chez des déprimés ne s'accompagne pas d'effets délétères, mais plutôt d'une amélioration témoignant de l'effet thérapeutique.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient dépourvus d'effets négatifs sur les performances cognitives et psychomotrices.

II. 4. Effets digestifs :

II. 4.1. Sécheresse buccale :

Elle est un effet secondaire fréquent, ^[36, 53, 55] plus marqué avec les tricycliques doués de pouvoir anticholinergique. Cependant, les IMAO et même les antidépresseurs non anticholinergiques peuvent la provoquer. Elle s'accompagne de sensation de soif. ^[54, 84]

Elle doit être corrigée car, en dehors de la gêne fonctionnelle entravant l'observance du traitement, ^[53, 87] l'hyposialorrhée favorise les caries dentaires, ainsi que la survenue de glossites et de stomatites. ^[53, 55] La mastication d'un corps étranger dans la bouche (petit caillou) et la prescription d'un cholérétique (Sulfarlem[®]) stimulent la salivation.

La mastication de chewing-gum est en revanche déconseillée car ceci aboutit à repousser les particules alimentaires sous la gencive. L'ingestion de boissons est recommandée.

II. 4.2. Glossites et stomatites :

Des glossites et des stomatites, avec sensations de paresthésies et de brûlures et une muqueuse linguale rougeet dépapillée, s'observent essentiellement lors des traitements antidépresseurs prolongés et chez les sujets âgés ou dénutris. ^[55, 71, 127] Elles semblent liées à des carences vitaminiques B iatrogènes et/ou à la sécheresse buccale. Elles doivent être traitées par des bains de bouche antiseptiques et l'administration de vitamines B par voie parentérale.

II. 4.3. Constipation :

La constipation, par ralentissement du péristaltisme, est fréquente, particulièrement avec les antidépresseurs anticholinergiques et/ou sédatifs, et dans le cas où l'antidépresseur est associé à d'autres substances anticholinergiques. ^[53] Elle s'observe particulièrement chez le sujet âgé ou porteur d'un mégadolichocôlon ou chez le sujet hypothyroïdien sensibilisé aux effets anticholinergiques des médicaments. ^[71] Ces sujets peuvent développer un iléus paralytique. La constipation doit être traitée pour éviter la colopathie chronique et chez les vieillards le fécalome. Les stimulants de la motricité intestinale (Péristaltine[®], Prostigmine[®]), l'huile de paraffine, les laxatifs inertes, l'alimentation comportant du son et parfois les lavements sont nécessaires.

II. 4.4. Hépatites ou perturbation des fonctions hépatiques :

Elles ont été décrites avec presque tous les antidépresseurs mais particulièrement avec les IMAO non spécifiques de type hydrazinique ^[54] et certains tricycliques comme l'imipramine, l'amitriptyline, la désipramine. ^[62]

Les antidépresseurs de nouvelle génération semblent présenter une toxicité hépatique moindre, à l'exception de la néfazodone pour laquelle le risque est supérieur. ^[45]

Parmi les IMAO, l'iproniazide semble le produit qui provoque le plus d'ictères, parfois graves ; une évolution mortelle par atrophie jaune aiguë du foie ^[54] a été quelquefois observée.

Certains ictères sont survenus chez des sujets sans antécédents hépatiques, apparemment consécutifs à l'emploi de fortes posologies. ^[54] Il est difficile de savoir s'il s'agit d'hépatite toxique ou d'hépatite virale concomitante. L'iproniazide détermine en règle des hépatites avec cytolysse. Le mécanisme actuellement évoqué pour les IMAO hydraziniques (iproniazide) est la formation de métabolites « réactifs », toxiques pour les composants cellulaires hépatiques et pouvant déterminer une nécrose cellulaire. ^[62] Le même mécanisme d'hépatotoxicité par idiosyncrasie est évoqué pour les imipraminiques. ^[94]

Les hépatites sous antidépresseurs sont favorisées par l'alcoolisme et la coprescription d'inducteurs enzymatiques comme les barbituriques et le méprobamate. ^[62, 94]

II. 4.5. Douleurs épigastriques :

Elles sont rapportées de manière assez rare ; elles s'observent plutôt lors des traitements prolongés ; elles peuvent accompagner une glossite ou une stomatite. L'absorption des antidépresseurs en cours de repas peut les éviter.

II. 4.6. Nausées et vomissements :

Des nausées et des vomissements ont aussi été signalés avec les tricycliques et certains antidépresseurs de seconde génération à action prévalente sur la sérotonine.

II.5.Effets cardiovasculaires :

Les données pharmacologiques montrent que beaucoup d'antidépresseurs, particulièrement les tricycliques, possèdent une toxicité cardiovasculaire par leur effet anticholinergique, adrénolytique, et par une action directe sur la conduction cardiaque et sur la fibre myocardique. ^[67, 71, 127] Les effets prédominants sont l'hypotension, l'entrave à la conduction et la diminution de contractilité myocardique. ^[71]

Les « nouveaux antidépresseurs » et les IMAO seraient dans l'ensemble moins cardiotoxiques que les tricycliques, mais pas dans toutes les conditions. ^[50] Le travail de Goldman et al. ^[70] comparant la toxicité cardiovasculaire des IMAO et des tricycliques montre que :

- ✚ les IMAO à doses thérapeutiques diminuent plus la tension artérielle couchée et accroissent plus la chute posturale de la tension artérielle ; ils pourraient être les plus utiles chez les déprimés hypertendus ;

- ✚ les IMAO modifient peu les pulsations cardiaques et n'interfèrent pas avec la conduction cardiaque à la différence des tricycliques ; ils pourraient être utilisés lors des troubles de la conduction et lors de l'insuffisance cardiaque ;
- ✚ l'effet antiarythmique des antidépresseurs tricycliques lié à leur propriété quinidine-like semble bien établi alors qu'il existe peu d'informations sur l'action des IMAO à ce niveau ; les tricycliques peuvent être préférés dans les dysrythmies.

II. 5.1. Hypotension :

Elle s'observe avec tous les antidépresseurs mais particulièrement avec les imipraminiques adrénolytiques et avec les IMAO irréversibles. Les antidépresseurs de nouvelle génération semblent avoir une moindre incidence sur la tension artérielle.

Elle expose le sujet âgé aux chutes et aux fractures du col du fémur. ^[101]

L'hypotension se manifeste surtout en orthostatisme et détermine une sensation de fatigue ou d'ébriété, ^[84] des vertiges, quelquefois des pertes de connaissance, particulièrement si le sujet se lève brutalement. ^[54, 87] Le déprimé âgé, athéroscléreux, est particulièrement sensible et peut présenter des pertes de connaissance avec chute et fracture osseuse. ^[71] L'hypotendu est également sensible à cet effet secondaire. ^[54]

L'hypotension sous antidépresseur requiert la prescription de vasopresseurs de type Heptamyl[®] ou Néosynéphrine[®]. Certains auteurs ^[53] recommandent la fluorohydrocortisone à doses modérées. Cependant, les vasopresseurs sont formellement interdits avec les IMAO. L'hypotension sous IMAO, qui se manifeste autant allongé qu'en orthostatisme, ^[70] requiert des mesures hygiéniques (lever progressif), l'administration de Cortine[®] naturelle et parfois la diminution des doses.

II. 5.2. Crises hypertensives :

Elles sont rares. Elles surviennent sous IMAO non réversibles et sont en règle dues à un non-respect des contre-indications, en particulier l'absorption de substances contenant de la tyramine. Elles s'observent aussi chez des sujets âgés et vasculaires. ^[55] Elles peuvent déterminer œdème pulmonaire et/ou cérébral, hémorragie cérébroméningée, qui peuvent être mortels.

Les crises hypertensives requièrent l'arrêt du médicament, la mise au repos, la prescription de vasodilatateurs de type Nicyl-Papavérine[®].

II. 5.3.Tachycardie :

Liée à l'effet anticholinergique, ^[43, 54, 127] c'est le trouble cardiovasculaire secondaire le plus fréquent et le plus durable sous traitement. Elle peut être isolée ou s'accompagner d'hypotension. Aux doses thérapeutiques, les antidépresseurs tricycliques et certains « nouveaux » antidépresseurs ne déterminent qu'une tachycardie avec quelques modifications de l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de PR et aplatissement de l'onde T) ; après quelques semaines de traitement, seule la tachycardie peut persister. ^[43] Les IMAO ne semblent pas modifier le rythme cardiaque. ^[70]

L'importance de la tachycardie pourrait être sous la dépendance des taux plasmatiques pour certains antidépresseurs. ^[129, 130]

II. 5.5.Bradycardie :

Elle est observée quelquefois. ^[88, 109]

II. 5.6.Troubles du rythme :

Ils sont rares aux doses thérapeutiques, hormis la tachycardie sinusale. Ils expriment en règle un surdosage ou une prédisposition : flutter auriculaire, tachyarythmie supraventriculaire. ^[84]

II. 5.7.Modifications électrocardiographiques :

Elles sont variables dans leur fréquence et leur intensité en fonction de l'antidépresseur et de l'état fonctionnel cardiaque préalable.

Les antidépresseurs, particulièrement tricycliques, sont aptes à induire une tachycardie, un allongement de PR, un aplatissement de l'onde T, un allongement de QT et un sous-dénivellement de ST, c'est-à-dire d'agir sur la conduction et la repolarisation. ^[53, 71, 127]

Quelquefois, les troubles de la conduction cardiaque sont plus importants, surtout s'il existe une lésion cardiaque antérieure (insuffisance coronarienne, troubles de conduction) ou si les taux plasmatiques de l'antidépresseur sont élevés : bloc de branche complet ou incomplet, bloc auriculoventriculaire, tachycardie ventriculaire, contraction ventriculaire prématurée. ^[71] Les traitements antidépresseurs pourraient être facteurs de risque d'infarctus du myocarde. ^[77] Les nouveaux tricycliques et les antidépresseurs de seconde génération se prévalent d'une moindre toxicité cardiaque.

Cependant, il est de règle de pratiquer un ECG chez tout sujet de 50 ans ou plus avant la mise sous antidépresseurs et d'éviter la prescription chez un sujet porteur d'insuffisance coronaire sévère, d'infarctus récent ou de troubles graves du rythme.

II. 5.8.Modifications hémodynamiques :

Elles ont été rapportées lors de l'administration d'antidépresseur tricyclique et de seconde génération, authentifiant la diminution de contractilité du myocarde, c'est-à-dire l'effet inotrope négatif des antidépresseurs : prolongation de la phase de prééjection ventriculaire, diminution du temps d'éjection ventriculaire. ^[115]

Les IMAO semblent avoir moins de toxicité cardiaque directe que les tricycliques. ^[70]

II. 6.Troubles génito-urinaires :

II. 6.1.Dysurie :

La dysurie, avec retard à la miction, ^[84] n'est pas rare ; elle est plus fréquente chez l'homme, ^[36] particulièrement chez le sujet âgé et/ou porteur d'une lésion prostatique, ainsi qu'avec les antidépresseurs anticholinergiques ; mais elle s'observe aussi chez tous les sujets par action des antidépresseurs sur le tonus du col vésical.

L'existence d'une hypertrophie prostatique impose le recours à un antidépresseur dénué d'activité anticholinergique.

La dysurie est parfois améliorée par la prescription de myorelaxants comme certaines benzodiazépines (Valium[®]). Les neuroleptiques sédatifs ont aussi été préconisés. ^[54]

II. 6.2.Rétention urinaire aiguë :

La rétention aiguë d'urine sous antidépresseurs est relativement rare. Elle vient, en règle, révéler une lésion prostatique ou une maladie du col vésical. ^[71, 87]

II. 6.2.Effet antidiurétique :

Certains auteurs ^[36] rapportent un effet antidiurétique de l'imipramine.

II. 6.3.Troubles sexuels :

Ils sont assez fréquents et d'intensité variable : diminution de la libido, frigidité chez la femme, retard à l'éjaculation, difficulté à l'érection, voire impuissance chez l'homme ; ^[61, 84, 87] ces troubles faisant partie de la symptomatologie dépressive ne doivent pas être systématiquement imputés à la chimiothérapie qui, parfois, les améliore avec la guérison de la dépression. ^[84] L'incidence des troubles sexuels, toutes classes d'antidépresseurs confondues, est de l'ordre de 59 %. La fréquence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. ^[97] Deux cas associant bâillements et excitation sexuelle spontanée ont été observés sous clomipramine, faisant discuter des mécanismes sérotoninergiques éventuellement mis en jeu. ^[40]

Les IMAO et les antidépresseurs dopaminergiques semblent dépourvus d'incidence sexuelle négative.

Il n'existe pas de traitement correcteur des troubles sexuels induits par les antidépresseurs. Les malades informés de ce risque semblent mieux tolérer cette éventualité. ^[87] Certaines mesures comportementales visent à réduire l'importance de ces effets secondaires. ^[107, 126]

II. 7.Troubles oculaires :

Ils sont, en dehors de la rare névrite optique sous IMAO, strictement sous la dépendance de l'activité anticholinergique de l'antidépresseur :

- troubles de l'accommodation, avec vision floue de près, régressifs à l'arrêt du traitement ; ^[53]
- augmentation de la tension intraoculaire pouvant aboutir à une poussée de glaucome aiguë chez les sujets à angle caméculaire étroit ; les antidépresseurs anticholinergiques doivent être proscrits chez les sujets porteurs d'un glaucome à angle fermé ;
- mydriase ^[71] ou myosis. ^[36]

II. 8.Troubles métaboliques :

II. 8.1.Prise de poids :

Elle s'observe assez souvent sous antidépresseurs. Le mécanisme n'en est pas clair. ^[82]

La prise de poids surviendrait plus volontiers avec les antidépresseurs sédatifs antihistaminiques. ^[85] Les IMAO et les tricycliques entraîneraient une prise de poids plus importante que les nouveaux antidépresseurs. ^[60]

Il faut aussi tenir compte de l'amélioration de la dépression entraînant la régression de l'anorexie.

Les IMAO auraient tendance à stimuler l'appétit.

La prise de poids doit être combattue par la restriction calorique, particulièrement glucidique. Les anorexigènes, qui ont pour la plupart des propriétés de type amphétaminique, doivent être évités.

II. 8.2.Avitaminose B :

Des avitaminoses B ont été rapportées lors des traitements prolongés par les tricycliques et surtout par les IMAO, à l'origine de complications neurologiques. Elles s'observent chez les sujets âgés et les déprimés dénutris. Elles peuvent être prévenues par l'administration parentérale d'une vitaminothérapie B.

II. 8.3.Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique :

Des cas ont été décrits sous tricycliques ^[98] et sous fluoxétine. ^[113]

II. 9.Troubles hématologiques :

Ils sont de plusieurs types et variables selon les composés antidépresseurs. Dans l'ensemble, ils sont rares. Le lien entre la prescription d'antidépresseurs et les modifications sanguines est parfois sujet à caution, soit du fait des séquences temporelles entre la prise de médicaments et l'apparition des symptômes, soit du fait des traitements associés. ^[127] Une revue portant sur 317 études conclut à l'absence de données fiables, car il s'agit essentiellement de cas uniques soumis à la subjectivité des auteurs. ^[66]

Des éosinophilies ont été décrites avec l'imipramine et de nombreux autres antidépresseurs. ^[36, 84] Elles peuvent atteindre des chiffres très élevés ^[81] et même s'intégrer dans un syndrome de Löffler. ^[50, 54] L'éosinophilie est fréquente en début de traitement, ^[18] elle disparaît spontanément ou à l'arrêt du traitement.

Des leucopénies et des agranulocytoses ont été signalées avec plusieurs tricycliques, ^[36, 53] la maprotiline, la miansérine. ^[71] Les traitements associés jouent parfois un rôle. ^[88]

Des hyperleucocytoses sont aussi signalées. ^[36, 54]

Des syndromes hémorragiques ont été rattachés à la prescription d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. ^[99]

II. 10.Accidents rares :

Divers incidents et accidents sont rapportés de façon rare :

- accidents allergiques, survenus avec pratiquement tous les antidépresseurs : Rash cutané, urticaire, photosensibilisation, prurit, œdème de Quincke ; ^[54, 84]
- cas de gynécomastie et de galactorrhée avec quelques tricycliques : imipramine, amitriptyline, amoxapine ; ^[79, 82, 84]
- dermatoses exfoliatives ; ^[84]
- céphalées, vertiges en dehors de toute hypotension, paresthésies ; ^[84]
- priapisme sous trazodone ; ^[53]
- thrombose avec embolie pulmonaire sous tricycliques ; ^[84]
- hypothermie. ^[82]

L'action tératogène des antidépresseurs n'est pas prouvée, mais l'usage est d'éviter la chimiothérapie antidépressive pendant les 3 premiers mois de la grossesse. ^[71] Des syndromes

de « manque » ont été observés chez des nouveau-nés exposés durant le dernier trimestre de grossesse aux antidépresseurs sérotoninergiques. ^[100]

Des phénomènes de tolérance et de dépendance sont rares ; la dépendance s'observerait plus volontiers avec les antidépresseurs stimulants, IMAO par exemple ; ^[39] des abus ont été aussi rapportés pour des molécules comme la fluoxétine et la miansérine. ^[117] Différents symptômes, en règle peu marqués, réunis sous le terme de syndrome de « discontinuation », peuvent se manifester à l'arrêt d'un traitement antidépresseur. ^[42, 86, 90, 121]

La prescription d'antidépresseurs pourrait favoriser l'apparition de cancer du sein, dans les deux sexes. Les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires. ^[111, 123, 124]

II. 11. Intoxication aiguë :

L'intoxication aiguë par les antidépresseurs est l'accident le plus grave. Elle est plus souvent volontaire qu'accidentelle. Elle comporte un tableau clinique bien défini et des mesures thérapeutiques bien codifiées chez l'adulte ^[35, 47, 50, 63] et chez l'enfant.

[46, 68, 114] L'intoxication aiguë peut être mortelle. Les travaux de Crome et Newman ^[50, 51] ont spécifié les taux de mortalité lors des intoxications aiguës selon les antidépresseurs en les rapportant à la fréquence de leurs prescriptions. L'intoxication par l'amitriptyline paraît particulièrement dangereuse.

La gravité du tableau clinique et les risques semblent en partie sous la dépendance des taux sanguins, qu'il convient de surveiller lors de la réanimation. ^[103, 129, 130] Pour les tricycliques, des taux inférieurs à 700 ng/ml ne comporteraient pas de risques, mais ceux-ci deviennent majeurs au-dessus de 1100 ng/ml. ^[93]

Pour Conso, ^[47] une ingestion de 2 g de tricycliques chez l'adulte et de 10 mg/kg chez l'enfant engage le pronostic vital.

Une analyse récente des causes de mortalité par intoxication médicamenteuse conclut à une occurrence de 0,4 décès pour 100 000 prescriptions pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, alors qu'il est de 5,3 pour les tricycliques et de 4,4 pour les IMAO.

Le risque de décès par intoxication est pour ces nouveaux antidépresseurs de 10 % inférieur à celui des antidépresseurs de première génération. ^[110]

Signes cliniques de l'intoxication [41, 51, 127] :**Neuropsychiatriques :**

Agitation au début, myoclonies, incoordination motrice, syndrome confusionnel avec onirisme, réflexes ostéotendineux vifs, réflexes cutanés plantaires en extension et parfois crises épileptiques. Puis, le coma peut survenir.

Cardiovasculaires :

Les troubles cardiovasculaires engagent le pronostic vital et la possibilité de leur survenue impose un contrôle ECG permanent. Ce sont :

- la tachycardie sinusale et l'hypotension artérielle, puis l'arythmie et enfin le collapsus avec tachydysrythmie au plan clinique ;
- à l'ECG, allongement de PR, QRS et QT, modifications de ST et T, bloc de branche droit et/ou gauche et auriculoventriculaire, arythmie sinusale ou ventriculaire ; [127]
- au plan hémodynamique, hypotension et diminution de la contractilité myocardique.

Respiratoires :

Dépression respiratoire.

Anticholinergiques :

Ils peuvent parfois s'observer lors d'intoxications avec des antidépresseurs non anticholinergiques : [61] bouche sèche, mydriase, rétention d'urine.

Traitement d'une intoxication aiguë :

Il doit se faire en centre de réanimation. L'absence de signes cliniques de gravité ou l'allégation d'une absorption modérée ne doivent jamais faire surseoir au transfert en centre spécialisé.

Chapitre III : Electrophysiologie Cardiaque

III.1. Le système de conduction et le stimulateur cardiaque :

Une activité électrique rythmique intrinsèque est la force à la base des battements continus du cœur. Certaines cellules du muscle cardiaque produisent des ondes d'excitation spontanées (potentiel d'action) qui entraînent les contractions cardiaques. C'est la raison pour laquelle un cœur entièrement retiré du corps, par exemple, continuera de battre même si tous les nerfs ont été coupés. Les signaux venant du système nerveux autonome et les hormones, comme l'adrénaline, contenues dans le sang, modifient en fait les battements cardiaques, mais ils n'établissent pas leur rythme fondamental.

Les cellules autorythmiques : le système de conduction :

Pendant le développement embryonnaire, une faible partie des fibres du muscle cardiaque (environ 1%) présente des caractéristiques d'auto excitabilité, c'est-à-dire une capacité de produire spontanément et de façon rythmée des potentiels d'action (influx électriques). Les fibres autorythmiques ont deux fonctions principales. Elles servent de *stimulateur cardiaque* (pacemaker), en établissant le rythme de tout le cœur, et elles forment le *système de conduction*, la voie de conduction des ondes d'excitation dans le muscle cardiaque. Grâce à ce système, les cavités cardiaques se contractent de manière coordonnée, faisant du cœur une pompe efficace. La **Figure 01** indique les composantes du système de conduction : **a)** le nœud sinusal ou sino-auriculaire (SA), **b)** le nœud auriculo-ventriculaire (AV), **c)** le faisceau auriculo-ventriculaire (faisceau de His), **d)** les branches droite et gauche de ce dernier et **e)** les myofibres de conduction (réseau de Purkinje).

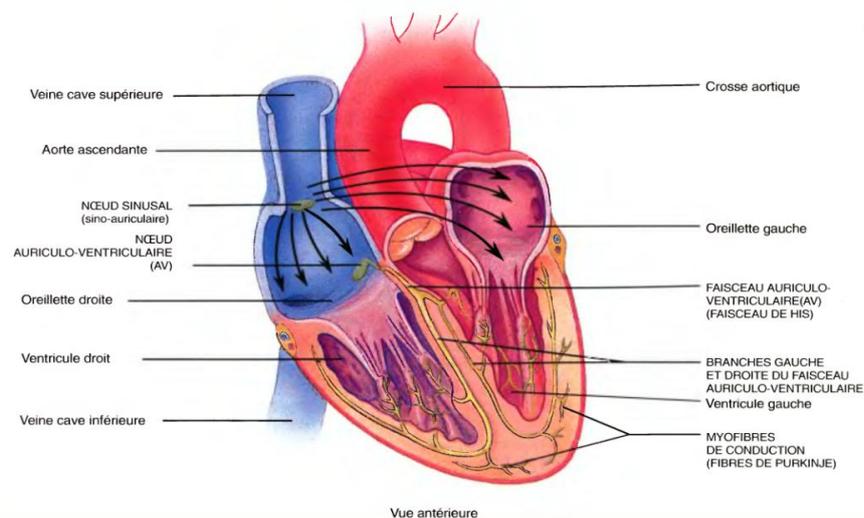


Figure 01 : Système de conduction du cœur. Les flèches indiquent le trajet de l'influx dans les oreillettes.

Normalement l'excitation cardiaque part du nœud sinusal, ou centre d'autorhythmicité (ou pacemaker), situé dans la paroi de l'oreillette droite, au débouché de la veine cave supérieure. Chaque excitation du nœud sinusal propage dans le cœur par le système de conduction et les jonctions lacunaires des disques intercalaires. Sous l'effet de l'excitation, les oreillettes se contractent d'abord, puis c'est le tour des ventricules.

L'influx cardiaque part du nœud sinusal, se propage dans toutes les fibres auriculaires et descend vers le nœud auriculo-ventriculaire (AV), situé près de la portion inférieure du septum inter auriculaire, entre les deux oreillettes. A partir du nœud auriculo-ventriculaire, l'influx se propage vers un faisceau de fibres conductrices, le faisceau auriculo ventriculaire (AV) ou faisceau de His, la seule connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. (D'ailleurs, les anneaux et feuillets fibreux de tissu conjonctif servent d'isolant électrique entre les oreillettes et les ventricules.). Après s'être propagé le long du faisceau de His, l'influx se répand alors dans les branches gauches et droites, poursuivant sa course à travers le septum inter ventriculaire vers l'apex du cœur. Enfin, les myofibres de conduction (réseau de Purkinje) de large diamètre conduisent rapidement l'influx dans la masse du tissu musculaire ventriculaire.

Parfois, un point autre que le nœud sinusal devient le stimulateur cardiaque, parce qu'il développe une auto excitabilité anormale. On appelle ce genre de site foyer ectopique (ektopus : éloigné de sa place). Le foyer ectopique ne peut fonctionner qu'occasionnellement, en produisant des battements supplémentaires, ou bien il peut entraîner le cœur pendant une certaine période de temps. Les déclencheurs de l'activité ectopique comprennent la caféine, la nicotine, les déséquilibres électrolytiques, l'hypoxie, et les réactions toxiques aux drogues comme la digitaline.

III.2. La physiologie de la contraction du muscle cardiaque :

L'onde d'excitation qui part du nœud sinusal se propage le long du système de conduction et se répand pour exciter les fibres musculaires auriculaires et ventriculaires « du travail », appelées fibres contractiles. Les fibres contractiles ont un potentiel membranaire de repos de -90mV environ. Lorsqu'elles sont activées par l'excitation des fibres voisines, certains canaux à sodium (Na^+) s'ouvrent très rapidement ; on les appelle canaux à Na^+ voltage-dépendants rapides. Cette augmentation de la perméabilité membranaire permet une entrée de sodium dans le sens de son gradient de concentration et produit une dépolarisation rapide.

Au cours de l'étape suivante, appelée phase de plateau. Des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants lents s'ouvrent, permettent aux ions calcium (Ca^{2+}) d'entrer dans le cytosol. Certains ions Ca^{2+} traversent le sarcolemme (membrane plasmique) à partir du liquide extracellulaire (dont la Concentration en ions Ca^{2+} est plus grande) alors que d'autres ions Ca^{2+} sortent du réticulum sarcoplasmique pour passer dans la fibre. L'accumulation combinée d'ions sodium et calcium dans le cytosol maintient la dépolarisation pendant 0.25s environ (250ms). Par comparaison, la dépolarisation dans un neurone ou dans une fibre musculaire squelettique dure environ 1 ms.

Les étapes suivantes sont semblables dans les fibres musculaires cardiaques et les fibres musculaires squelettiques. Les ions Ca^{2+} se lient à la troponine, ce qui permet aux filaments d'actine et de myosine de commencer à glisser les uns sur les autres et à la tension de commencer à se développer. Les substances qui modifient le mouvement du Ca^{2+} à travers les canaux à Ca^{2+} lents influent sur la force des contractions cardiaques. L'adrénaline, par exemple, entraîne l'augmentation de la force de contraction en augmentant l'entrée de Ca^{2+} . Certains médicaments, appelés à juste titre agents bloqueurs des canaux calcium, comme le vérapamil, réduisent l'apport de Ca^{2+} et diminuent la puissance des battements cardiaques.

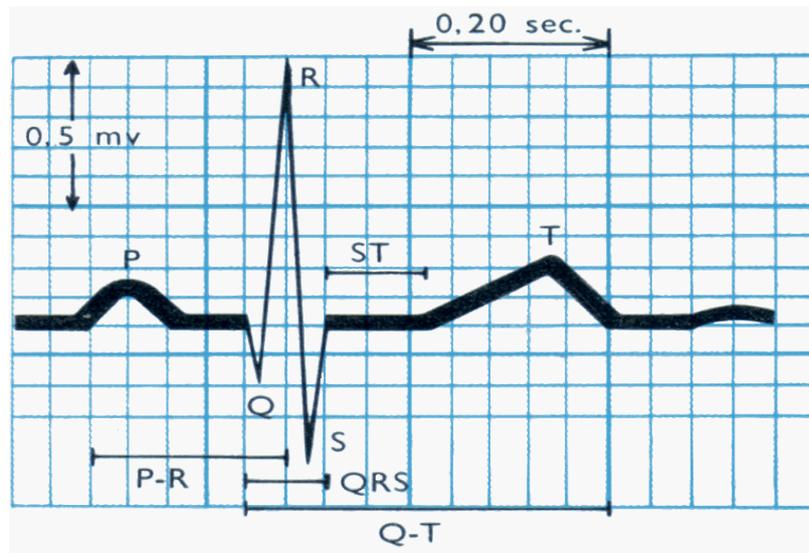
La phase de repolarisation (rétablissement du potentiel de repos membranaire) de l'influx dans une fibre musculaire cardiaque ressemble à la repolarisation dans d'autres tissus excitables ; après un délai (qui est particulièrement prolongé dans le muscle cardiaque). Les canaux potassium voltage-dépendants (K^{+}) s'ouvrent, et les ions potassium (K^{+}) diffusent à l'extérieur de la fibre le long de leur gradient de concentration. En même temps, les canaux Na^{+} et Ca^{2+} se ferment, ce qui ralentit, puis interrompt l'entrée de ces deux ions. Comme un plus grand nombre d'ions K^{+} quittent la fibre et qu'un nombre moins grand de Na^{+} et de Ca^{2+} y pénètrent, le potentiel de repos négatif de la membrane (-90mv) est restauré et la fibre musculaire se relâche.

Dans le muscle, la période réfractaire est l'intervalle de temps durant lequel une seconde contraction ne peut être déclenchée. La période réfractaire d'une fibre cardiaque est plus longue que la contraction même. Par conséquent, une autre contraction ne peut commencer tant que la décontraction n'est pas déjà avancée et le téтанos physiologique (contraction maintenue) ne peut se produire. L'avantage est évident si l'on considère la manière dont fonctionnent les ventricules. Leur fonction de pompage dépend d'une contraction, lorsqu'ils éjectent le sang, alternant avec une décontraction, lorsqu'ils se remplissent. En cas de téтанos, la circulation sanguine s'arrêterait.

III.3. L'Électrocardiogramme :

La conduction des influx à travers le cœur produit des courants électriques qu'on peut détecter à la surface du corps. Un enregistrement des modifications électriques qui accompagnent la révolution cardiaque est un électrocardiogramme (ECG). L'ECG est un ensemble de potentiel d'action produit par toutes les fibres musculaires cardiaques durant chaque battement du cœur. L'appareil utilisé pour enregistrer ces changements est l'électrocardiographe. Dans la pratique clinique, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes sur les bras et les jambes (dérivations des membres) et à six emplacements sur la poitrine. La personne étant au repos, l'électrocardiographe amplifie l'activité électrique du cœur et produit 12 tracés différents à partir de différentes combinaisons de dérivations des membres et de la poitrine. Ceci prend environ une minute. Chaque électrode placée sur un membre et la poitrine enregistre une activité électrique légèrement différente parce qu'elle se trouve dans une position différente par rapport au cœur. En comparant ces enregistrements aux enregistrements normaux, il est possible de déterminer si la voie de conduction est normale, si le cœur est hypertrophié et si certaines régions sont lésées.

Dans un enregistrement typique de la dérivation 2 (bras droit à jambe gauche, (**Figure 02**), trois ondes clairement reconnaissables accompagnent chacune des révolutions cardiaques. La première, appelée onde P, est une petite onde ascendante. Elle représente la dépolarisation auriculaire, qui se propage du nœud sinusal à travers le myocarde des deux oreillettes. Une fraction de seconde (0.1 sec) après le début de l'onde P, les oreillettes se contractent. La deuxième onde, appelée complexe QRS, commence par une déflexion vers le bas, se poursuit sous la forme d'une grande onde triangulaire vers le haut, et se termine en une onde descendante. Ce complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire, c'est-à-dire la propagation de l'onde d'excitation électrique à travers les ventricules. Peu après le début du complexe QRS, les ventricules commencent à se contracter. La troisième onde est l'onde T, une déflexion ascendante en forme de dôme. Elle indique la repolarisation ventriculaire et se produit juste avant le début de la décontraction des ventricules. L'onde T est plus petite et plus étendue que le complexe QRS parce que la repolarisation se fait plus lentement que la dépolarisation. D'habitude, la repolarisation auriculaire n'est pas visible dans un ECG, parce que le complexe QRS, plus grand, la masque.



Sec : seconde ; mV : millivolts

Figure 02 : Electrocardiogramme ECG.

En lisant l'électrocardiogramme, il est important de noter le volume des ondes et leur chronologie. Un élargissement de l'onde P, par exemple, indique une hypertrophie de l'oreillette, comme dans le cas d'une sténose mitrale. Dans ce cas, la valvule mitrale se rétrécit, le sang retourne dans l'oreillette gauche, et la paroi de l'oreillette se distend. Une onde Q élargie peut indiquer un infarctus du myocarde (crise cardiaque). Une onde R élargie indique généralement une hypertrophie ventriculaire.

L'intervalle P-Q se mesure à partir du début de l'onde P jusqu'au début du complexe QRS. Il correspond à la pause qui s'écoule entre le début de l'excitation auriculaire et début de l'excitation ventriculaire. L'intervalle P-Q correspond au temps requis pour permettre à l'influx électrique de se propager à travers les oreillettes, le nœud auriculo-ventriculaire et le reste des fibres du système de conduction. Dans le cas d'une cardiopathie coronarienne ou d'un rhumatisme articulaire aigu, par exemple, le tissu cardiaque est cicatrisé. Par conséquent, l'influx doit contourner le tissu cicatriciel et l'intervalle P-Q augmente.

Le segment S-T va de la fin de l'onde S au début de l'onde T. Il correspond à la période pendant laquelle les fibres ventriculaires contractiles sont entièrement dépolarisées, durant la phase de plateau de l'influx. Le segment S-T est élevé (au dessus de la ligne de base) dans le cas d'un infarctus du myocarde aigu, et abaissé (au dessous de la ligne de base) lorsque le muscle cardiaque ne reçoit pas suffisamment d'oxygène.

L'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire. Cette onde est plus plate que la normale lorsque le muscle cardiaque ne reçoit pas suffisamment d'oxygène, comme dans le

cas d'une maladie coronarienne. Son amplitude peut être plus grande lorsque le taux de potassium dans le sang est plus élevé.

Il est parfois nécessaire d'évaluer la réaction du cœur à l'effort provoqué par l'exercice physique. On appelle ce genre de test électrocardiogramme d'effort ou épreuve d'effort.

Il repose sur le principe que les artères coronaires rétrécies peuvent transporter une quantité suffisante de sang oxygéné lorsque la personne est au repos, mais qu'elles ne pourront répondre aux besoins accrus en oxygène du cœur durant un exercice, créant des modifications qui peuvent être enregistrées par un électrocardiogramme.[178]

III.4. Définition de l'intervalle QT :

L'intervalle QT est la représentation de l'activité électrique dynamique et tridimensionnelle du myocarde ventriculaire. Il mesure le temps qui sépare le début de la dépolarisation de la première cellule septale à la fin de la repolarisation de la dernière cellule basale. Il comporte la succession du processus de dépolarisation ventriculaire, du temps de conduction de l'excitation électrique par mécanisme électronique, puis du processus de repolarisation ventriculaire qui débute avant que les dernières cellules myocardiques ne soient dépolarisées. Défini par Bazett depuis 1920 et plus récemment en 2001 par Bednar et al. L'intervalle QT est une mesure indirecte de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire. [171, 172, 179, 173]

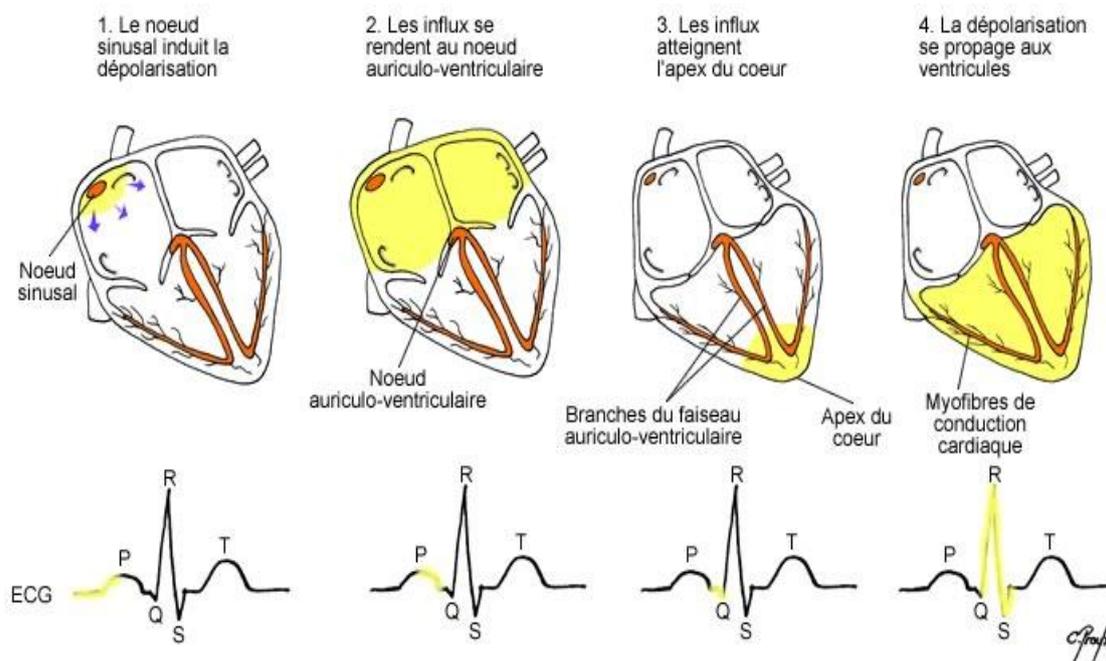


Figure 03 : La conduction dans le cœur et le traçage d'un ECG

III.5. Données sur l'intervalle QT :

L'intervalle QT est utilisé en pratique pour la surveillance du risque cardiaque imputé aux antidépresseurs. L'utilisation de l'intervalle QT comme signe de toxicité cardiaque présente cependant des limites par la difficulté de sa mesure sur l'ECG de surface, et par sa grande variabilité dans le temps. [170, 171, 172, 174]

L'intervalle QT doit être mesuré manuellement sur l'ECG, car les valeurs retenues automatiquement par l'électrocardiographe manquent de précision. On sait également qu'il existe une grande variabilité opérateur dépendante. [174] L'évaluation clinique de l'allongement de l'intervalle QT induit par les médicaments dépend fortement de la qualité des données électrocardiographiques d'une part, et de leur interprétation d'autre part. L'intervalle QT dépend par ailleurs de la fréquence cardiaque. Pour s'affranchir de la fréquence cardiaque, la valeur mesurée du QT doit ensuite être corrigée par diverses formules, afin d'obtenir un QT corrigé ou QTc [170, 171, 179, 173] qui permet d'en évaluer la gravité. La plus utilisée est la formule de Bazett. Bien que l'allongement du QT soit un bon marqueur de cardiotoxicité et de risque d'arythmie, il est difficile d'établir un seuil clinique significatif de dangerosité. Il n'existe pas de consensus clairement établi concernant la durée normale du QT. La plupart des études placent la valeur maximale du QTc à 440–450 ms pour les hommes et 460–470ms pour les femmes. Le risque d'arythmie ventriculaire devient particulièrement important lorsque le QTc dépasse 500ms.

Ces valeurs sont étayées sur les résultats d'une étude ayant montré qu'un $QTc \geq 440ms$ était associé à une fréquence double de mort subite (6693 patients avec holter-ECG). Pour d'autres auteurs, tels que Warner et al. la valeur limite du QTc est de 420 ms, dans son étude comparant un groupe témoin ne recevant pas de neuroleptiques à un groupe de patients sous neuroleptiques, 23 % de ces derniers présentaient un $QTc \geq 420ms$ versus 2% dans le groupe témoin. Buckley et al. dans un travail comparant les allongements de l'intervalle QT chez des patients hospitalisés pour intoxication volontaire par neuroleptiques, ont estimé cette valeur seuil du QTc à 450ms. [170] Une étude de Reilly et al. en 2000 établit que la valeur normale du QTc dans un groupe de volontaires sains est inférieure à 456 ms. De plus, un allongement du QTc de plus de 60ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque d'arythmie. Cela implique cependant de connaître la valeur du QT avant tout traitement. [174, 175].

Considérée isolément, la mesure de l'intervalle QT n'a cependant qu'un intérêt partiel en terme d'évaluation du risque rythmique global, tout allongement de l'intervalle QT ne conduisant pas systématiquement à un trouble du rythme .Il est donc nécessaire de rechercher d'autres marqueurs de risque, principalement les extrasystoles ventriculaires qui sont fréquemment à l'origine de torsades de pointe. [172, 174]

III.6. Electrocardiographie :

L'électrocardiographie est un galvanomètre, un appareil capable d'enregistrer l'activité électrique du cœur et de la restituer sur un support papier, l'électrocardiogramme.

Une dérivation correspond à la ligne de tension entre deux électrodes entre lesquelles est enregistrée une différence de potentiel.

L'activité électrique du cœur est étudiée par l'enregistrement d'une série de 12 dérivations :

- 6 dérivations **périphériques ou standard** (I, II, III, aVR, aVL, aVF) l'explorent dans le plan frontal
- 6 dérivations **précordiales** (V1, V2, V3, V4, V5, V6) l'explorent dans le plan horizontal.
- Les électrodes périphériques(ou électrodes de membres) permettent d'enregistrer l'activité électrique du cœur dans le plan frontal.
- Les dérivations précordiales, près du cœur permettent d'enregistrer l'activité électrique du cœur dans le plan sagittal. Il ya 6 dérivations standard (V1 à V6) et des dérivations complémentaires droites (V3R, V4R...) et postérieures (V7 à V9).

L'appareil à ECG permet d'enregistrer l'activité électrique du cœur sans enregistrer les nombreux signaux corporels parasites. En effet, il faut à la fois amplifier le signal électrique du cœur, si possible sans rien omettre, et réduire les signaux parasites (muscles, viscères, mouvements). Le signal électrique enregistré correspond à des variations de différences de potentiels dans diverses gammes de fréquences, la mise en place d'un filtre permet de focaliser sur la zone d'enregistrement. [180,181]

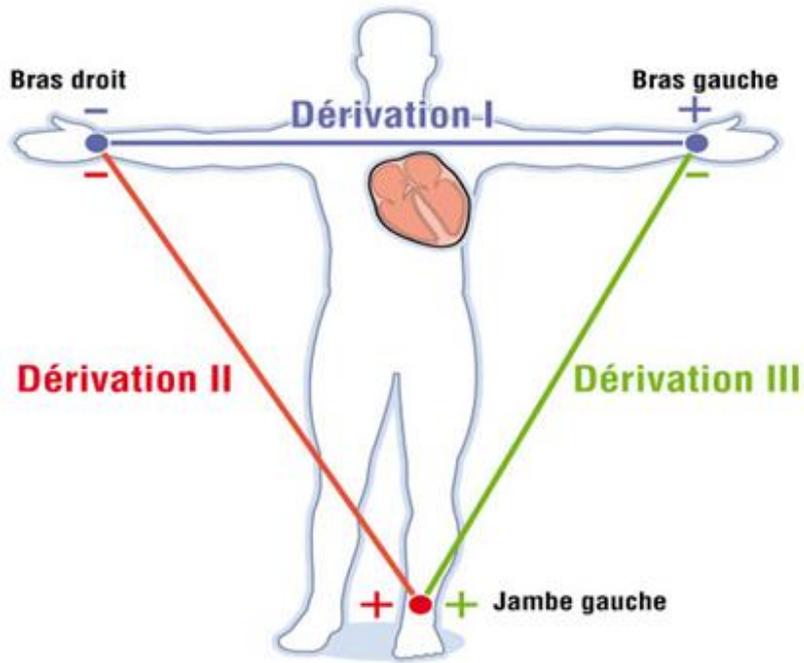


Figure 04 : les dérivations de l'ECG.

Chapitre IV : Cardiotoxicité Des Antidépresseurs :

IV.1. Introduction :

Certains antidépresseurs, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Cet allongement de l'intervalle QT irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal, L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG résulte généralement d'un ralentissement de la repolarisation des cellules myocardiques, le plus souvent provoqué par une décharge inadéquate d'ions K⁺ (due p. ex. à un défaut congénital au niveau des canaux potassiques ou à un blocage de ces canaux par des médicaments. On parle de torsades de pointes pour désigner une tachycardie ventriculaire, généralement associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. Le fait que l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG entraîne ou non des arythmies est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque, ; des torsades de pointes ne surviennent toutefois que rarement avec ces médicaments et généralement qu'en présence de facteurs de risque supplémentaires (par exemple : syndrome du QT long congénital, cardiopathie, hypokaliémie, interactions pharmacocinétiques ou prise de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT).[148,149,150,153,154,155]

IV.2. Définition du syndrome QT long acquis médicamenteux :

L'allongement acquis de l'intervalle QT est essentiellement de cause pharmacologique. Il est lié principalement à un blocage du courant sortant potassique I_{Kr}, qui entraîne une prolongation de la repolarisation à l'origine de post potentiels précoces et de phénomènes de réentrée. Divers facteurs de risque (bradycardie, troubles hydro-électrolytiques, cardiopathie, atteintes neurologiques, troubles nutritionnels, sexe féminin) interviennent également, ainsi que la métabolisation des agents pharmacologiques par le système du cytochrome P450 et divers inhibiteurs et inducteurs de ce système qui peuvent modifier la demi-vie des drogues.[170, 171,172,176]

Outre des médicaments à activité cardiaque, principalement des antiarythmiques de classe I et de classe III, de très nombreux médicaments à activité non cardiaque peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes ; cela a amené le retrait du marché de plusieurs molécules, et mis à jour un aspect nouveau du risque toxique des médicaments.[172]

Le nombre de substances concernées ne cesse d'augmenter : antihistaminiques, psychotropes, anti-infectieux, sont les principales familles concernées. Le **tableau 7** donne une synthèse des médicaments concernés. [172,177] Par contre, l'allongement de l'intervalle QT ne se traduit pas nécessairement par une torsade de pointe. [175]

Tableau 07 : liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT. [177]

Cardiovasculaire	Amiodarone Disopyramide Dobutamine Dopamine Ephédrine	Adrénaline/noradrénaline Flécaïnide Midodrine Sotalol
Psychotrope	Amitryptiline Hydrate de chloral Chlorpromazine Clozapine Fluoxétine Halopéridol Imipramine	Méthadone Méthylphénidate Nortriptyline Olanzapine Risperidone Sertraline
Gastro-intestinal	Dompéridone Octréotide	Ondansétron
Pulmonaire	Salbutamol Salmétérol	Terbutaline
Antimicrobiens	Erythromycine Clarithromycine Azithromycine Ciprofloxacine	Levofloxacine Moxifloxacine Triméthoprime- sulfaméthoxazole
Antiviraux	Amantadine	Foscarnet
Antiparasitaires	Chloroquine Méfloquine	Pentamidine
Antifongiques	Fluconazole Itraconazole	Kétoconazole
Divers	Phényléphrine Phénylpropanolamine	Tacrolimus

Une liste plus détaillée des médicaments allongeant le QT est donnée en ANNEXE 01.

IV. 3. « L'affaire QT » : une alerte tardive

Les premières observations d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG secondaire à la prise de certains médicaments datent des années 60, observations faites lors de l'utilisation de la quinidine pour les troubles du rythme cardiaque.

En 1999, l'American Heart Association (AHA) a émis des recommandations pour la surveillance cardiovasculaire des enfants et adolescents recevant des médicaments psychotropes [163]). A ce jour, de nombreux nouveaux médicaments avec effet potentiel sur l'intervalle QT sont prescrits, ce qui coïncide avec une augmentation des cas rapportés de toxicité L'allongement du QT constitue actuellement la cause la plus fréquente de restriction d'usage et de retrait de médicaments du marché. Comme exemple récents on peut citer le cisapride, la terféndine, le dropéridol ou le sertindole [164]).

La Food and Drug Administration (FDA) a décidé en 2011 que le citalopram ne devait plus être utilisé à une dose excédant 40 mg/j (et 20 mg/j chez le sujet de plus de 60 ans ou insuffisant hépatique) : il n'y avait pas de bénéfice sur les troubles de l'humeur, mais un risque d'allongement du QTc. En 2012, la même autorité a précisé qu'il était recommandé d'interrompre l'usage du citalopram chez le patient présentant un QTc > 500 ms alors qu'elle revenait à une position plus nuancée par ailleurs, précisant que son administration à une dose excédant 40 mg/j et/ou à un patient présentant un allongement du QTc n'était, simplement, pas recommandée (et non plus contre-indiquée). Cette mesure ne fait pas l'unanimité et divers auteurs remettent en cause sa pertinence au vu de la rareté de survenue des torsades de pointes et de la méthodologie des études mises en avant par les autorités de santé (exemple : Vieweg et al. 2012).

La FDA n'a pas étendu à l'escitalopram les recommandations visant le citalopram : cet isomère peut induire un allongement du QTc dose-dépendant mais moins significatif que le citalopram. En France, citalopram et escitalopram, inscrits dans la liste des torsadogènes de l'ANSM, sont contre-indiqués avec tous les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes.

Concernant le citalopram, l'EMA a décidé de diminuer la dose maximale jusqu'à 40 mg par jour chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans, et jusqu'à 20 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans [152], en ce qui concerne l'escitalopram, l'EMA a décidé de ne pas modifier la dose maximale chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans (20 mg par jour), mais de diminuer la dose maximale chez les adultes âgés de plus de 65 ans jusqu'à 10 mg par jour [152].

Tableau 08 : Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointes, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance.

Risque majeur	Risque modéré	Risque faible
Sertindole (Serdolect)	Antidépresseurs tricycliques exemple : amitriptyline (Tryptizol)	ISRS Exemple, citalopram (Seropram)
Halopéridol (Haldol)	Venlafaxine (Efexor)	Tétracycliques Exemple : miansérine (Tolvon)
Dropéridol (Droperidol sintetica)	Clozapine (Léponex)	Moclobémide (Aurorix)
Pimozide (Orap)	Olanzapine (Zyprexa)	Lithium (Lithiofor)
Chlorpromazine (Chlorazin)	Rispéridone (Risperdal)	Amisulpride (Solian)
S-Méthadone	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

IV. 4.Mécanismes de l'allongement de l'intervalle QT par les antidépresseurs :

Plusieurs médicaments, parmi lesquels certains antidépresseurs, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Cet allongement de l'intervalle QT irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal.

IV.4.1. Rappel sur le potentiel d'action :

Voir chapitre électrophysiologie cardiaque

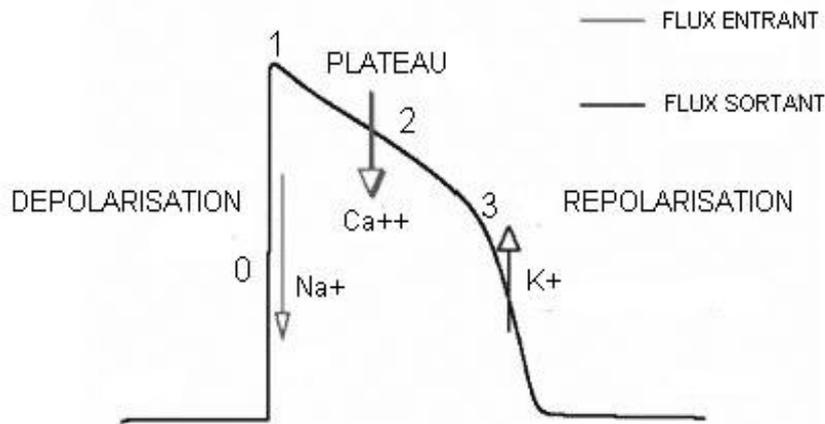


Figure 05 : les différentes phases du potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire.

La phase 0 est due à un influx de Na⁺, la phase 2 à un influx de Ca⁺⁺ et la phase 3 à un efflux de K⁺ (tracé A). Ce sont les courants potassiques repolarisants, en particulier IKr, qui sont bloqués par certains médicaments prolongeant l'intervalle QT (tracé B), ce qui prédispose à la survenue de post-dépolarisation précoces (EAD, tracé C) et aux torsades de pointes.

Le potentiel d'action cardiaque est provoqué par des interactions complexes de flux d'ions au travers de la membrane cellulaire. La dépolarisation est la conséquence de l'entrée rapide de cations, Na⁺ et Ca⁺⁺, dans la cellule (phase 0). La repolarisation débute avec une brève sortie de ions K⁺ (phase 1), le plateau (phase 2) se fait sous l'influence d'une entrée prolongée de Ca⁺⁺ et de la sortie de différents flux de K⁺. Ces canaux potassiques sont subdivisés selon leur vitesse d'activation et de conductibilité: très rapide (I Kur «ultra rapid»), rapide (I Kr «rapid») et lent (I Ks «slow») et sont responsables de la repolarisation ventriculaire.

IV.4.2.Mécanisme de l'allongement de QT :

Le canal I Kr est inhibé par différentes classes de médicaments. Son inhibition provoque une diminution de la sortie du potassium de la cellule et une prolongation de la phase de repolarisation. La grande affinité de ces médicaments pour ce canal ionique serait due à des propriétés chimiques et structurales spéciales de I Kr [167]). Le même canal ionique est impliqué dans la forme la plus fréquente du syndrome du QT long congénital, le LQTS2. Sur l'ECG de surface, le complexe QRS correspond à la dépolarisation cardiaque et l'onde T à la repolarisation. Un délai dans la repolarisation cardiaque allongera l'intervalle QT. La prolongation de la repolarisation est une condition favorisant le développement

d'arythmies ventriculaires, en particulier pour la «torsade de pointes», qui est caractéristique du syndrome du QT long. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire polymorphe dans laquelle les complexes QRS ont des amplitudes variables d'aspect sinusoïdal avec giration de l'axe du QRS.

Dans la majorité des cas, la torsade de pointes se réduit spontanément, les symptômes caractéristiques sont les palpitations, vertiges, syncopes et convulsions. Dans 10–17% des cas cette arythmie ventriculaire peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et mener à une mort subite [168]).

IV.5. Les antidépresseurs en cause : données de la littérature : [168] [169]

D'après Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. Une étude inclue 38 397 patients âgés en moyenne de 58 ans a montré :

- rapport significatif entre la dose de citalopram, d'escitalopram, d'amitriptyline et de méthadone et la longueur de l'intervalle QTc : une dose plus élevée est associée à un intervalle plus; ; absence de corrélation significative entre la dose de fluoxétine, de paroxétine, de sertraline, de duloxétine, de mirtazapine, de nortriptyline ou de venlafaxine et la longueur de l'intervalle QTc
- allongement significatif de l'intervalle QTc chez 166 patients avec une dose croissante de citalopram (passant de 10 mg à 20 mg ou de 20 mg à 40 mg)

Les auteurs de cette étude concluent qu'en cas de prise de citalopram, l'intervalle QT est modérément allongé et que les autres antidépresseurs comportent un risque similaire. Les études de pharmacovigilance qui utilisent les données des dossiers médicaux informatisés pourraient constituer une méthode utile pour repérer les risques éventuels liés aux traitements.

L'administration de médicaments torsadogènes revêt une importance particulière en psychiatrie : l'attention s'est focalisée dans les années 1990 sur le « syndrome du QT long acquis médicamenteux », à l'origine du retrait de la thioridazine en 2005 et du sultopride en 2006. La littérature médicale rend compte depuis longtemps de la responsabilité des antidépresseurs dans la survenue d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Tous les antidépresseurs n'ont pas été incriminés et nous ne citerons que les molécules dont l'imputabilité ne fait pas de doute.

Les antidépresseurs exposent également à un risque torsadogène, même s'ils sont moins évoqués dans les recommandations de l'ANSM.

Les tricycliques, allongeant le QTc en bloquant les canaux sodiques, calciques et potassiques, exposent à un risque d'arythmie ventriculaire chez le patient présentant une cardiopathie pré-existante (trouble de la conduction ventriculaire ou maladie ischémique notamment).

Amitriptyline et maprotiline semblent plus communément associées à ce risque ; la clomipramine semble plus sûre.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) bénéficient d'une tolérance cardiaque satisfaisante et meilleure que celle des tricycliques. Fluoxétine, paroxétine et sertraline ont pu donner lieu à la description de rares cas d'allongement du QTc et de la survenue de torsades de pointes.

Le Citalopram pose plus de problèmes. Son développement a été retardé en raison de la survenue de troubles cardiaques lors d'essais sur le chien : ils furent attribués à un métabolite, le didesméthylcitalopram, formé en quantité limitée chez l'homme. Depuis la commercialisation de cet ISRS, des publications ont rapporté un allongement significatif du QTc voire de torsades de pointes lors de sa prise à forte dose, notamment chez des sujets présentant des troubles métaboliques, une cardiopathie pré-existante ou un syndrome du QT long congénital. Il est possible que cet effet soit associé à un métabolisme ultra-rapide par le CYP 2D6 (2 % de la population américaine) susceptible d'induire la formation de taux plus important du métabolite arythmogène.

La venlafaxine (Effexor) ne donne pas lieu à description d'allongement du QTc, du moins lorsqu'elle est administrée aux doses préconisées par l'AMM. Il en va de même pour la mirtazapine (Norset) et la duloxétine (Cymbalta).

IV.6. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont les suivants.

- Age > 65 ans.
- Sexe féminin.
- Cardiopathies: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré.
- Troubles électrolytiques (particulièrement hypokaliémie et hypomagnésémie).
- L'association de médicaments : Le risque de torsade de pointes augmente si l'on cumule plusieurs médicaments prolongeant le QT, par exemple l'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur
- Le système du cytochrome P450 (CYP450) : Le CYP450 est responsable de l'oxydation et du métabolisme de plus de 90% des médicaments. La plupart des médicaments psychotropes sont métabolisés par l'iso-enzyme hépatique 3A4 ou 2D6 Si un autre médicament métabolisé par le même iso-enzyme est associé, il se produira une inhibition compétitive du métabolisme pouvant mener à un surdosage et un allongement du QT.
- Il existe aussi un syndrome du QT long congénital dont la prévalence est estimée à 1 sur 2.000 à 2.500 enfants nés vivants. Il existe plusieurs formes de syndrome du QT long congénital qui diffèrent quant au type de défaut génétique et au risque de décès. Par ailleurs, on suppose que les patients qui développent des torsades de pointes suite à la prise de médicaments allongeant l'intervalle QT, ont également l'une ou l'autre prédisposition génétique et qu'ils pourraient être des porteurs hétérozygotes des mêmes mutations que celles responsables du syndrome du QT long congénital chez les patients homozygotes.

Ces facteurs de risque peuvent donner lieu "spontanément" à des problèmes, mais ils accroissent surtout le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes d'origine médicamenteuse.

I. Matériels ET Méthodes:**I.1. But de l'étude:**

Le but de cette étude est de :

- Prévenir les complications cardiaques liées aux antidépresseurs par une surveillance de la durée de l'intervalle QT.
- Instaurer une surveillance électrique (ECG) et systématique chez les patients mis sous antidépresseurs.

I.2. Objectifs:

L'objectif principal : est d'étudier la relation entre la prise d'antidépresseurs et l'apparition d'anomalie électrique de l'ECG (allongement de l'intervalle QT) chez les malades suivis au service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

Les Objectifs secondaires:

- Etudier l'allongement en fonction des facteurs sociodémographiques.
- Identifier le type d'antidépresseurs le plus cardiotoxique ainsi l'association.

I.3. Type d'étude:

Il s'agit d'une cohorte analytique prospective de type exposé non exposé visant à comparer l'intervalle QT chez un groupe composé de malades présentant des troubles dépressifs ou anxieux et consommant pour la première fois des antidépresseurs ou en arrêt thérapeutique de minimum 2 mois, avant (groupe non exposé) et après l'exposition aux antidépresseurs (groupe exposé). Donc chaque patient est considéré comme son propre contrôle, ceci pour augmenter la fiabilité de l'étude et pour assurer l'homogénéité des deux groupes pour pouvoir comparer ensuite et étudier le facteur traitement (on neutralise donc tous les autres facteurs et on ne laisse que la prise d'antidépresseurs). La durée de suivi des malades est trois semaines.

I.4. Population de l'étude:

Ce sont les malades présentant des troubles dépressifs ou anxieux nécessitant la prescription d'antidépresseurs soit pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (minimum 2 mois) ceci pour assurer l'élimination complète du médicament de

l'organisme, et donc on les a considéré comme un groupe non exposé, puis cette même population est considérée comme exposée après administration du traitement Antidépresseur de trois semaines (quelque soit sa nature, en monothérapie ou association).

Critères d'inclusion :

- Les malades suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen traités par les antidépresseurs pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (minimum 2 mois), quelque soit la ou(les) molécule(s) choisie(s).
- Age: 18 à 65 ans.
- Sexe : confondu.
- Traitement maintenu pendant minimum 3 semaines.

Critères de non inclusion:

- Sujets soumis à un changement thérapeutique durant la période d'étude.
- Sujets ne respectant pas leur rendez-vous durant leur suivi à titre externe.

Critères d'exclusion:

- Sujets présentant une anorexie mentale (origine de troubles ioniques).
- Sujets ayant fait un arrêt thérapeutique des antidépresseurs inférieur à 2 mois.
- Sujets âgés de plus de 65 ans.
- Sujets âgés de moins de 18 ans.
- Sujets présentant une affection cardiovasculaire connue ou dépistée au préalable de l'étude : antécédent de dysrythmie ou d'anomalie structurelle cardiaque
- Sujets diabétiques connus ou dépistés
- Sujets sous corticoïdes ou autres médicaments ayant un impact sur l'équilibre ionique.
- Sujets soumis à un traitement pouvant interférer avec la fonction cardiaque (provoque un allongement de l'intervalle QT):
 - > Les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine ...)
 - > Les antihistaminiques tels que prométhazine, Cétirizine

Facteur étudié: la prise des antidépresseurs.

Critère de jugement: allongement ≥ 30 ms de l'intervalle QT à l'ECG après traitement par antidépresseurs

Tableau 09: Définition des valeurs normales du QTc, en millisecondes.

Valeur QT (ms)	Enfant (1 à 15ans)	Hommes	femmes
Normale	<440	<430	<450
Limite	440-460	430-450	450-470
Allongé	>460	>450	>470

Ms : milli seconde.

I.5. Déroulement de l'étude:

pour assurer la faisabilité de l'étude et avoir de l'aide dans le recrutement des patients, l'équipe médicale et administrative du service de psychiatrie a été suffisamment informée sur notre étude et qui consiste à effectuer un ECG initial avant toute prise de traitement et un ECG de contrôle (après trois semaines), à mesurer manuellement l'intervalle QT(QTm) et à calculer le QTc par la formule de Bazett puis d'évaluer son allongement à condition que le traitement soit maintenu durant cette période et s'assurer que le patient prend ses médicaments correctement.

Justification du délai de trois semaines pour la réalisation de l'ECG de contrôle :

Selon Dr Quadiri Timour (maître de conférence des universités (université Claude Bernard Lyon I, UFR, faculté de médecine Grange Blanche) et exerce ses fonctions hospitalières au Centre antipoison-Centre de pharmacovigilance au CHU de Lyon. Il est auteur de nombreux ouvrages et a reçu pour l'ensemble de ses œuvres la médaille vermeille de l'Académie nationale de médecine), dans son livre pharmacovigilance cardiovasculaire [81], le délai de 3 semaines est suffisant pour l'apparition de cet effet indésirable, en plus au bout de trois semaines l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du médicament est atteint.

I.6. Planification de l'étude:

I.6.1. Calendrier:

L'étude a duré 6 mois (01 Novembre 2014-01 Mai 2015).

Le suivi des patients s'est effectué sur une période de 3 semaines à partir du premier ECG.

Le traitement statistique des données a commencé Le début Mai.

I.6.2. Lieu d'étude:

L'étude a été effectuée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, qui est un service d'urgence, composé de 2 parties :

Côté homme constitué de 30 lits et 5 isolements et coté femme constitué de 15 lits et 1 seul isolement. La capacité totale du service étant de 45 lits et 6 isolements.

I.6.3. Gestion des Données:

Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active avec les malades eux mêmes ou leurs médecins. Ces données sont mentionnées dans un questionnaire qui comprend :

➤ **Partie identification :**

Données sociodémographiques:

- Nom
- Prénom
- Age
- Sexe
- Adresse
- Etat marital
- Niveau d'instruction

Données sociocomportementales :

- Habitudes toxiques.

➤ **Corps du questionnaire :**

Antécédents :

- Antécédents familiaux : affection somatique , affection psychiatrique
- Antécédents personnels : médicaux, chirurgicaux

Données cliniques :

- Début des troubles
- Mode de début
- Nombre d'hospitalisation
- Diagnostic
- Traitement actuel
- Traitement associé

Donnée paracliniques :

- Date du 1^{er} ECG
- Valeur du QTc initial
- Date de l'ECG de contrôle
- Valeur du QTc final

Un exemplaire de ce questionnaire est présenté en **ANNEXE 02**.

I.6.4. Considérations éthiques:

Les patients sont informés du geste et seuls ceux qui acceptent de faire un ECG sont recrutés dans l'étude.

I.7. Matériels utilisés:

Pour la réalisation des électrocardiogrammes pour les patients inclus dans l'étude, on a utilisé un électrocardiographe à 12 dérivations SCHILLER AT-2 PLUS.

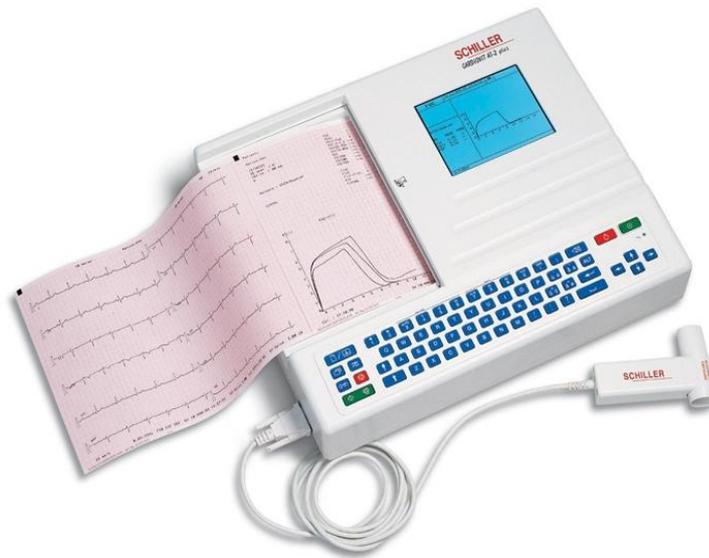


Figure 06: électrocardiographe SCHILLER à 12 dérivations

I.7.1. Manipulateurs:

La manipulatrice est : Melle Chebourou Soumia.

I.7.2. Méthode utilisée pour l'enregistrement des électrocardiogrammes:

Installation du patient :

- Repos strict du patient (tension musculaire minimale)
- Patient allongé (pas assis)
- Yeux fermés ; jambes décroisées
- Mains à plat, bras tendus

Préparation de la peau : pour un meilleur contact des électrodes

- On a déshabillé le torse du patient.
- On a aussi appliqué un gel pour échographie pour améliorer la conduction et faciliter l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque
- On a recouvert, une fois les électrodes en place pour le respect de la pudeur du patient.

Gestion de l'environnement : pour minimiser les interférences on a :

- Eloigné les téléphones portables
- Ne pas toucher au patient après avoir placé les électrodes.
- Silence des soignants et de manipulatrice : ne pas parler au patient ou aux collègues pendant l'enregistrement.

Réglage de l'appareil :

- Vitesse papier : 25mm/sec
- Amplitude d'enregistrement : 10mm/mv
- Filtre de fréquence : minimal est à 0,05Hz et le maximal à 100Hz.

Réalisation proprement dite :

- Le patient est allongé sur un chariot
- On a déshabillé le torse du malade, appliqué un gel pour échographie sur la région thoracique ainsi que sur les poignets et les chevilles.
- On a appliqué les électrodes d'enregistrement sur les régions concernées :
 - *4 électrodes en positions standards (normes internationales) :*

R : pour right (rouge) : poignet droit

N : pour neutre (noire) : cheville droite

F : foot (verte) pour: cheville gauche

L : pour left(jaune) : poignet gauche

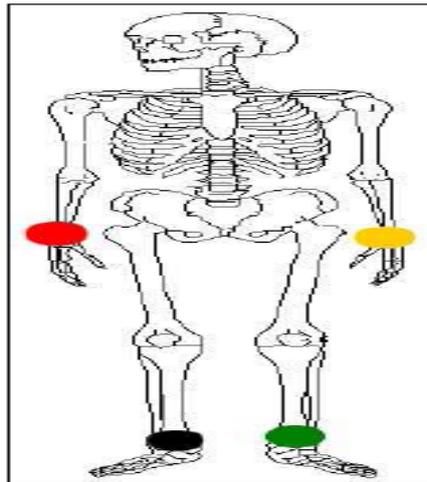


Figure 07: l'emplacement des 4 électrodes en positions standards

➤ *6 électrodes en positions précordiales :*

V1 : parasternale, 4^{ème} espace intercostale droit.

V2 : parasternale, 4^{ème} espace intercostale gauche

V3 : entre V2 et V4

V4 : 5^{ème} espace intercostale, ligne médio claviculaire gauche

V5 : entre V4 et V6

V6 : ligne axillaire, même hauteur que V4.

Vérifier avant de presser sur le bouton Start de l'électrocardiographe que :

➤ L'appareil indique que le patient est connecté

➤ La fréquence cardiaque se stabilise entre 60 et 80 battements /minute (pour éviter la bradycardie et la tachycardie qui influencent la valeur de l'intervalle QT).

Presser sur le bouton Start et récupérer le tracé ECG du patient.

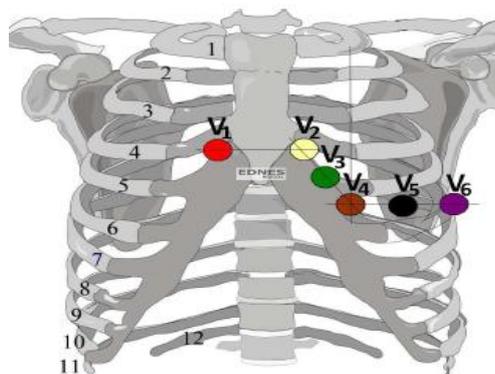


Figure 08: l'emplacement des 6 électrodes en positions précordiales

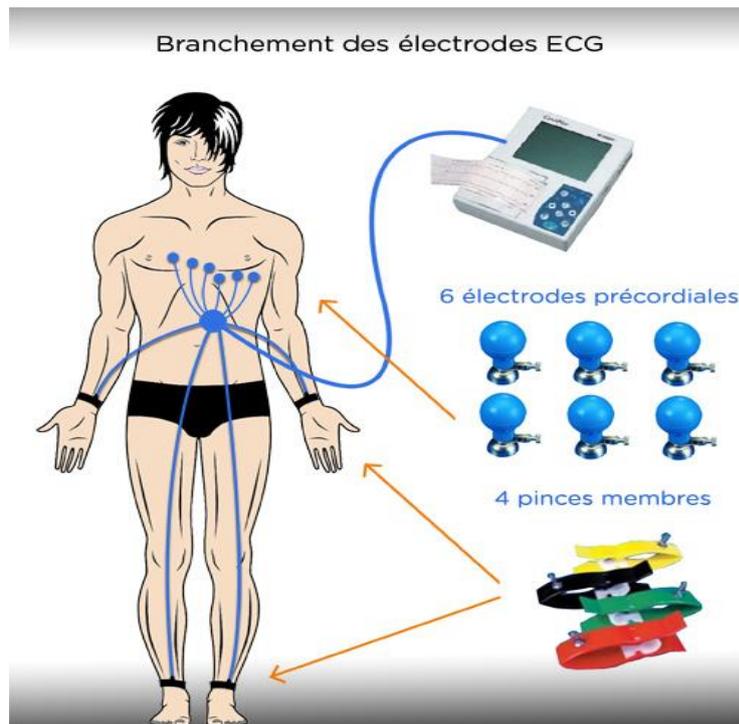


Figure 09: branchement des électrodes ECG au moment de la mesure

Pour s'assurer de la qualité de L'ECG obtenu :

- Ligne de base de bonne qualité
- Onde P positive en D1
- Toutes les dérivations doivent être enregistrées
- Progression harmonieuse de V1 à V6. Normalement, l'onde R pousse de V1 à V4 et décroît ensuite. Sinon, inversion ou malposition des électrodes précordiales.
- Après avoir vérifié tous ces critères : on a débranché l'appareil et le gel est nettoyé par une compresse de la peau du patient.
- Pour chaque patient inclus dans l'étude on a réalisé 2 enregistrements dans la même période c'est à dire : 2 enregistrements avant le début du traitement et 2 après 3 semaines de traitement. La valeur du QTc est à chaque fois une moyenne des 2 valeurs retrouvées.
- Les ECG sont réalisés entre 10 :00h et 12 :00h du matin
- Les patients prenaient les médicaments le matin entre 8h et 9h

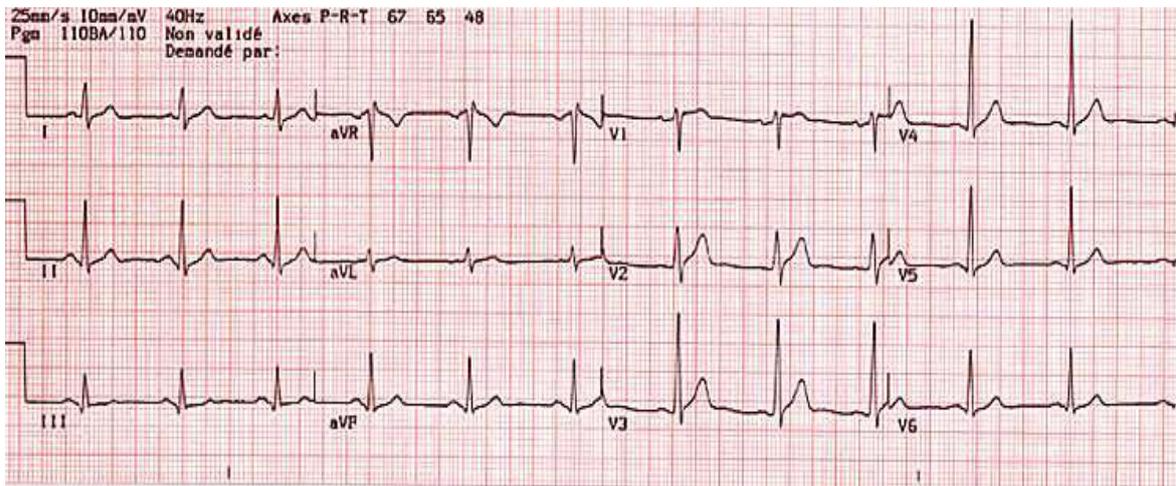


Figure 10 : exemple d'un tracé ECG où les 12 dérivation apparaissent

L'ECG est inscrit sur du papier millimétré • Vitesse de défilement = 25 mm/s

1 mm = 0,04 seconde ou 40 ms

2,5 cm = 1 seconde

Etalonnage de l'amplitude des signaux : 10 mm = 1 mV

I.7.3. Mesure de la durée de l'intervalle QT:

Dan cette étude les intervalles QT sont calculés par un médecin spécialiste en cardiologie, en suivant la méthode décrite ci-dessous :

I.7.3. a. Méthode de calcul de l'intervalle QT:

La méthode de référence pour mesurer l'intervalle QT est la méthode de Lepschkin et Surawicz, qui consiste à tracer la tangente à la portion descendante de l'onde T dans la dérivation DII ou V2 sur un enregistrement électrocardiographique calibré de préférence à 50 mm/s. À l'aide d'une règle ECG, l'intervalle QT est alors mesuré du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T repérée par l'intersection entre la tangente et la ligne isoélectrique. Il faut alors corriger la mesure obtenue car la durée de l'intervalle QT est influencée par la durée des cycles cardiaques. La formule utilisée est celle de Bazett :

$$QTc \text{ (corrigé)} = QTm / \sqrt{RR} \quad ; \quad RR = 60 / \text{Fréquence cardiaque}$$

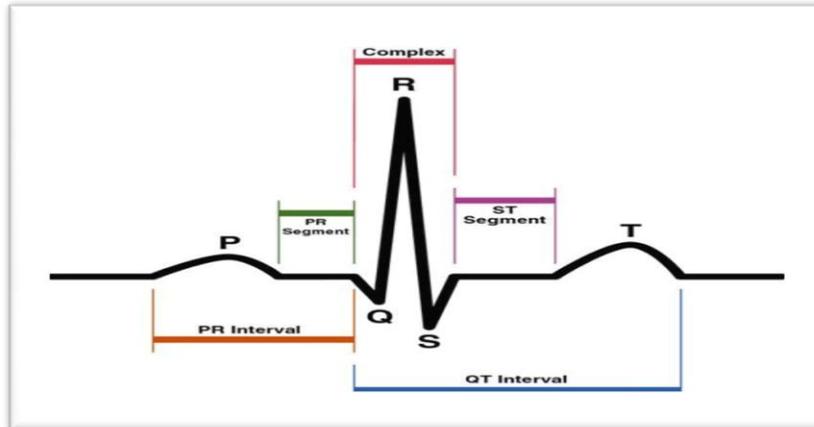


Figure 11: schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT et QTc.

Remarque : on a utilisé un électrocardiographe automatique calculant le QT et le QTc mais au vu des variations de la morphologie de l'onde T, il est préférable de le calculer manuellement, en utilisant la formule de Bazett.

I.7.3.b. l'interprétation de l'intervalle QT:

Pour interpréter un QT, il faut le comparer aux valeurs observées à une fréquence cardiaque similaire, Pour cela on peut :

- Comparer la durée de la dépolarisation-repolarisation d'un individu a deux instants donnée (avant et après administration des antidépresseurs).
- Un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque de la cardiotoxicité des antidépresseurs et un allongement de plus de 60ms serait un bon indicateur de risque d'arythmie selon les bases d'électrocardiographie « Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns » [190].

I.8. Traitement statistique des données:

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel SPSS version 21. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en Moyennes \pm écarts-types de la moyenne pour les variables quantitatives. L'exploitation des données a été faite selon des critères de jugement des variables de l'intervalle QT. L'étude a été réalisée pour un échantillon apparié, un test de khi-deux de Pearson a été utilisé pour les effectifs avant et après prise des médicaments antidépresseurs, Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieurs à 5, c'est le test exact bilatéral de Fisher qui a été utilisée pour le calcul de la signification p, et un test T de Student pour la comparaison des moyennes de différentes variables.

Le seuil de signification a été fixé, pour toutes les analyses, à une valeur de p inférieure à 0,05.

II. Résultats

53 patients ont été recrutés dans l'étude, 18 ont été exclus à cause de la mauvaise compliance au traitement et l'absence au moment de l'ECG de contrôle, 5 à cause du changement de traitement pendant les 3 semaines.

Au résultat, seul 30 patients ont été inclus dans l'étude.

II.1. Caractéristiques Sociodémographiques :

II.1.1. Selon Le Sexe :

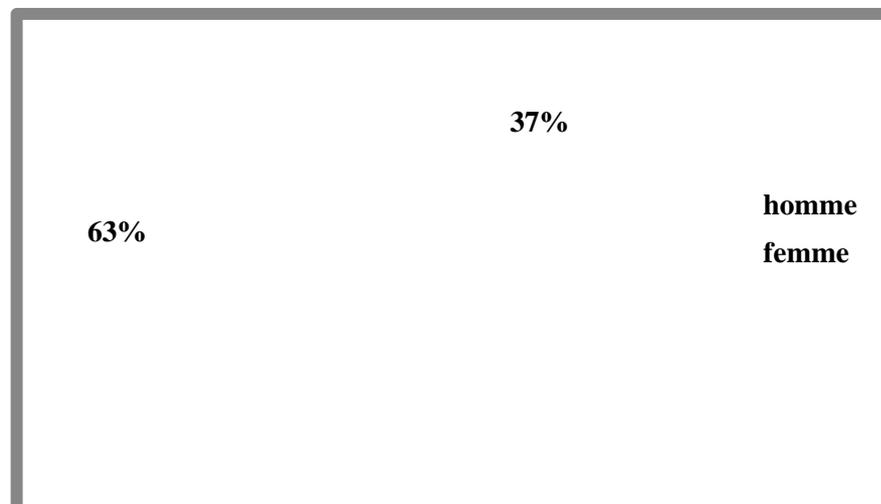


Figure 12 : répartition selon le sexe des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

On note une nette prédominance du sexe féminin (*Sex-ratio*= 1,73)

II.1.2. Selon L'âge :

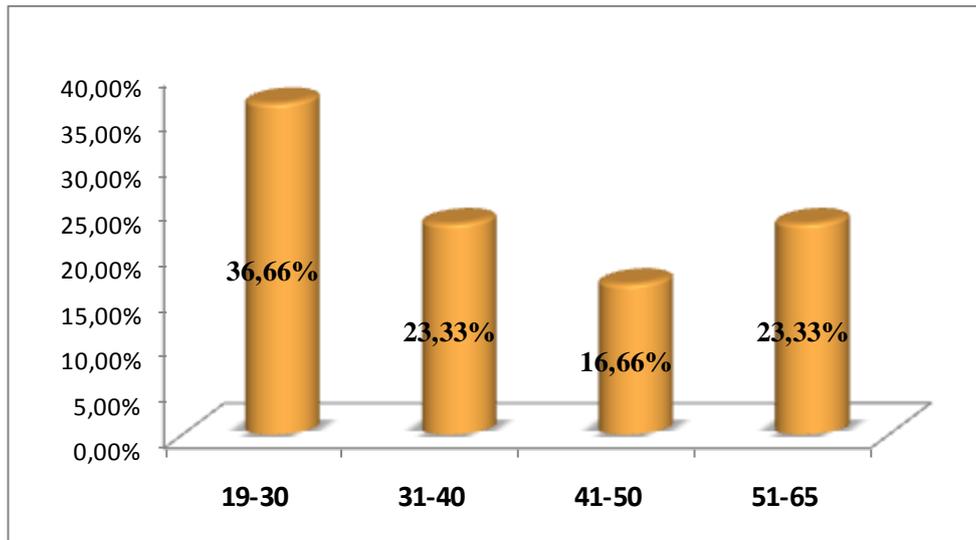


Figure 13 : répartition selon la tranche d'âge des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

L'âge moyen de notre population est de $38,13 \pm 4$ [34 – 42] ans avec la tranche d'âge prédominante 19 à 30 ans (36,66%).

II.1.3. Selon Le Sexe et La Tranche D'âge :

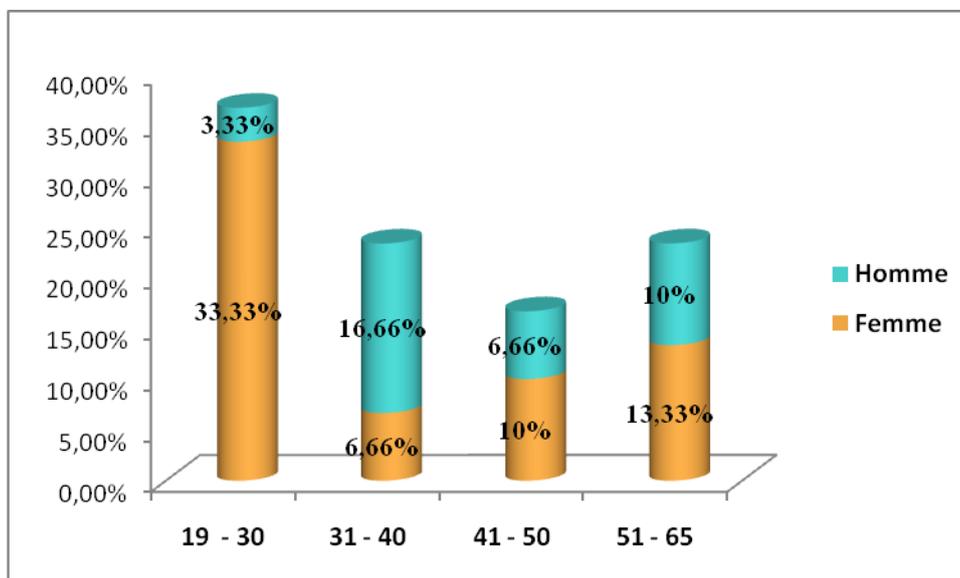


Figure 14 : répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

La tranche d'âge 19-30 ans est prédominante chez les femmes alors celle de 31-40 ans est prédominante chez les hommes.

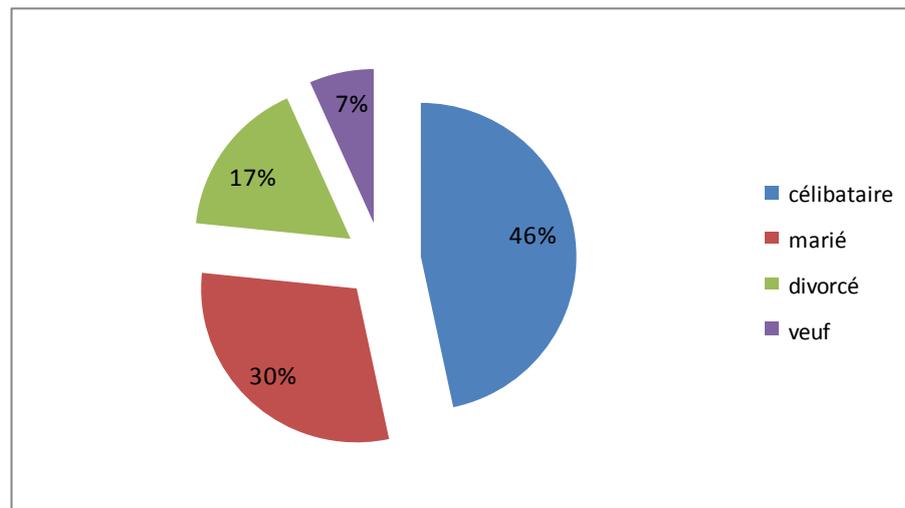
II.1.4. Selon L'état Marital :

Figure 15 : répartition des patients selon l'état marital des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 46% (n=14 patients), 30% (n=9 patients) sont mariés, 17% (n=5 patients) sont divorcés et 7% (n=2 patients) sont veufs.

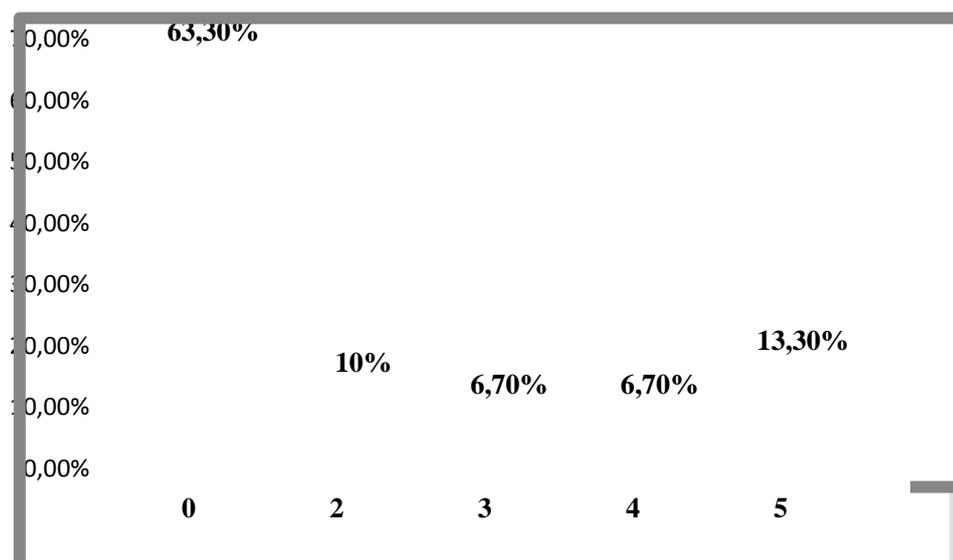
II.1.5. Selon le nombre d'enfants :

Figure 16 : répartition selon le nombre d'enfants des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

II.1.6. Selon le niveau d'instruction:

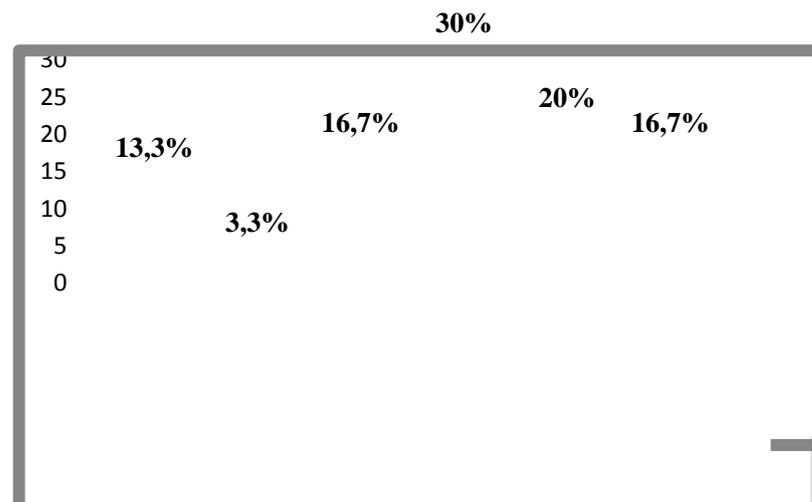


Figure 17 : répartition des selon le niveau d'instruction des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

II.1.7. Selon les antécédents familiaux :

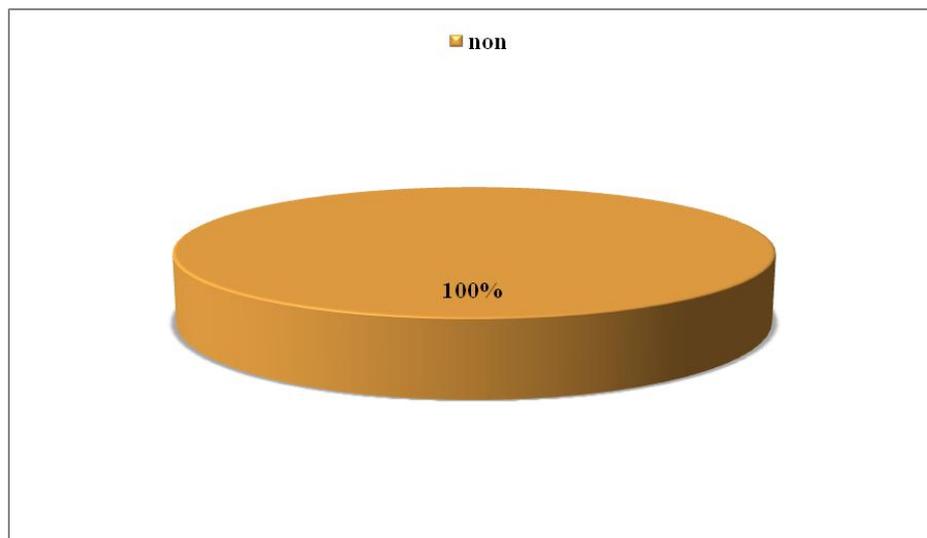


Figure 18 : répartition des patients selon leurs antécédents familiaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Il n'y a aucun patient de notre population qui présente des antécédents familiaux

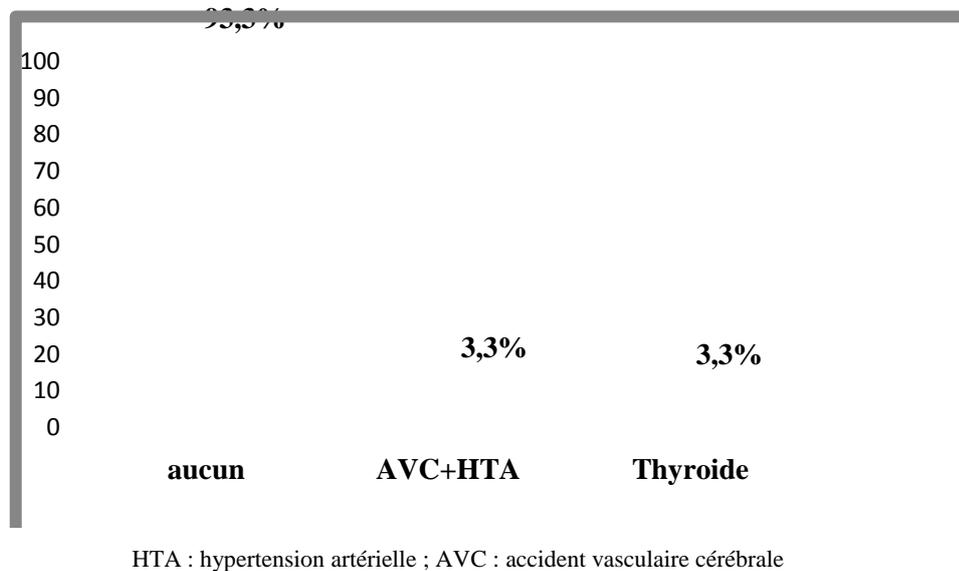
II.1.8. Selon les antécédents personnels médicaux :

Figure 19 : répartition selon les antécédents personnels médicaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

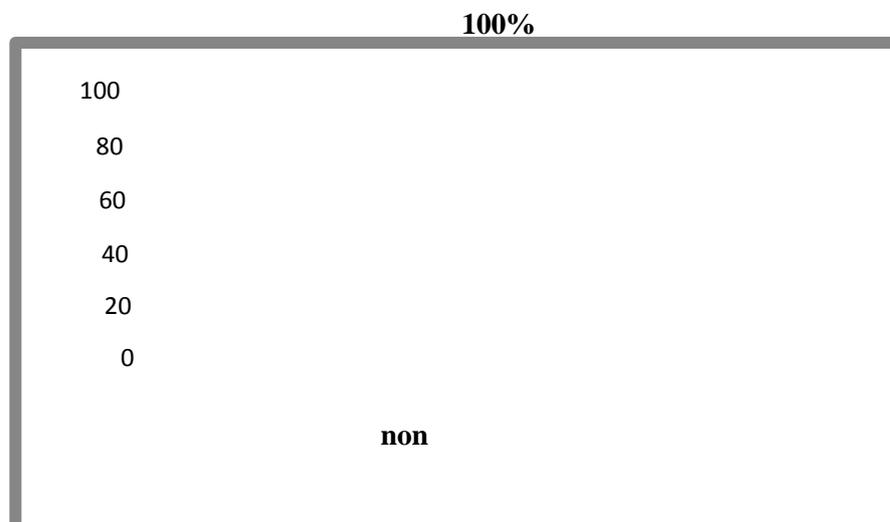
II.1.9. Selon les antécédents personnels chirurgicaux :

Figure 20: répartition selon les antécédents personnels chirurgicaux des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

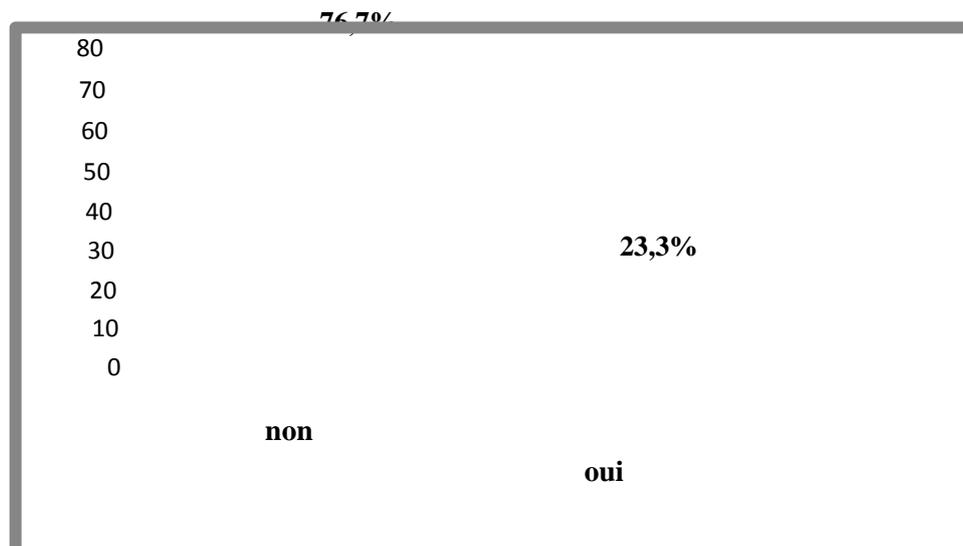
II.1.10. Selon les habitudes Toxiques :

Figure 21 : répartition selon les habitudes toxiques des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

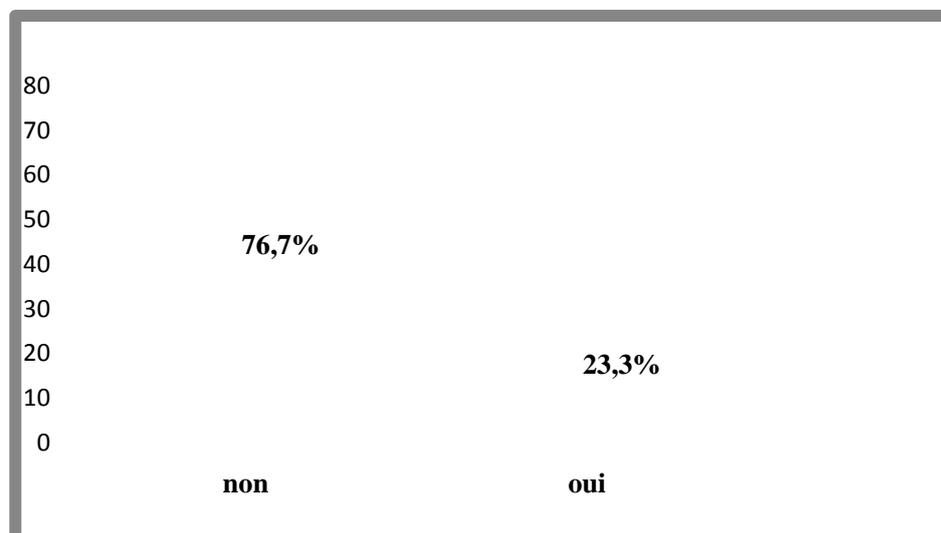
II.1.10.1. Tabac :

Figure 22 : répartition selon l'addiction au tabac des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

23% des patients inclus dans notre étude utilisent du tabac

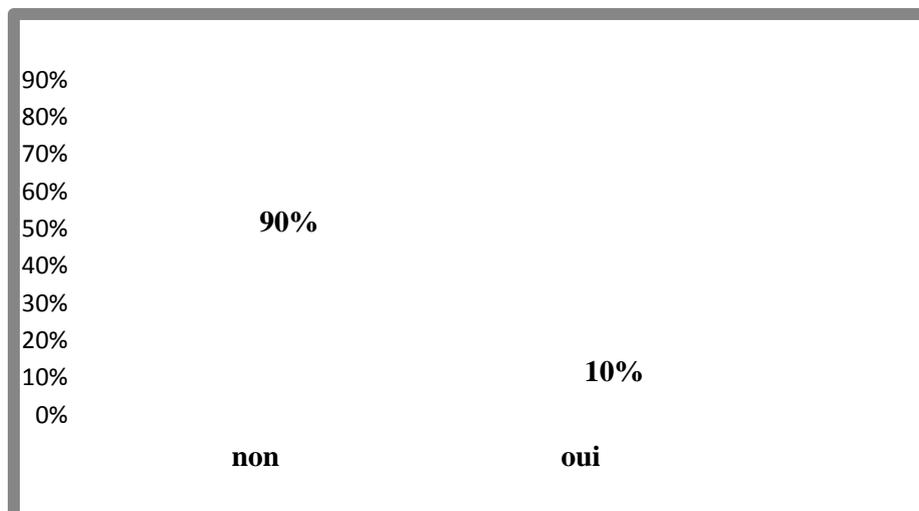
II.1.10.2. Alcool :

Figure 23 : répartition selon l'addiction à l'alcool des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

10% des patients inclus dans notre étude présentent une addiction à l'alcool

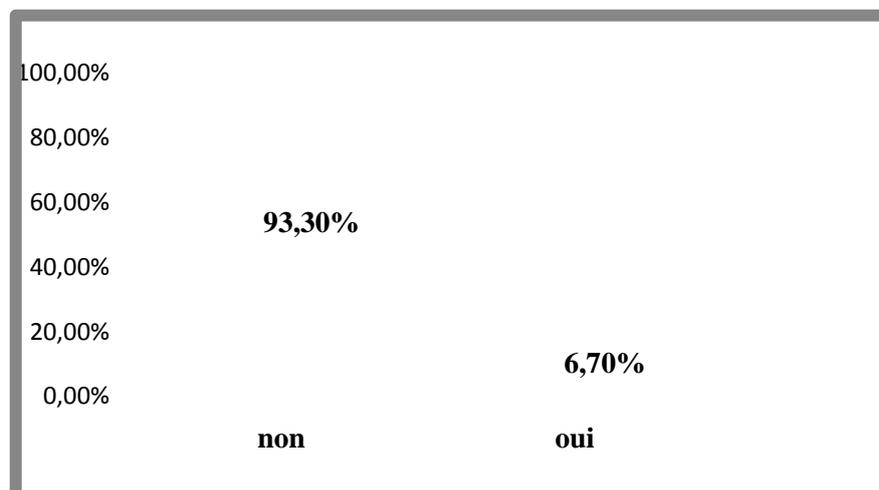
II.1.10.3.Cannabis :

Figure 24 : répartition selon l'addiction au cannabis des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

6,70% des patients inclus dans notre étude consomment du cannabis

II.1.11. Selon le début de trouble par mois :

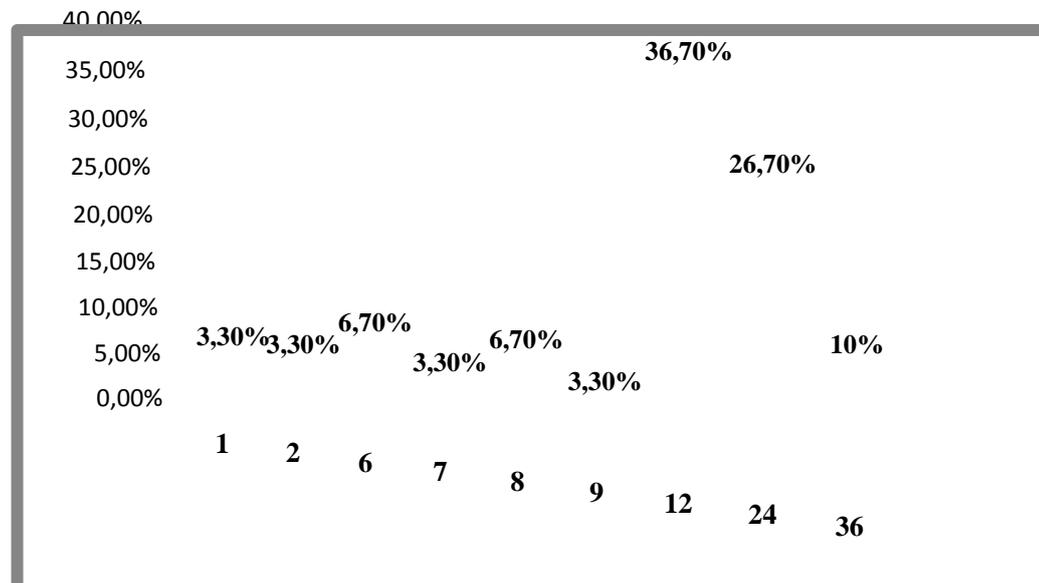


Figure 25 : répartition selon le début de trouble (mois) des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

II.1.10. Selon le mode de début :

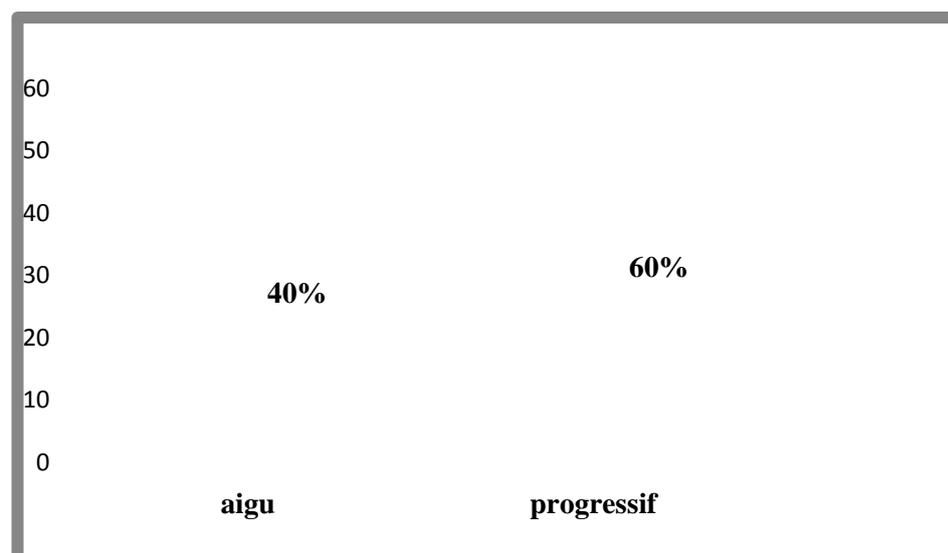
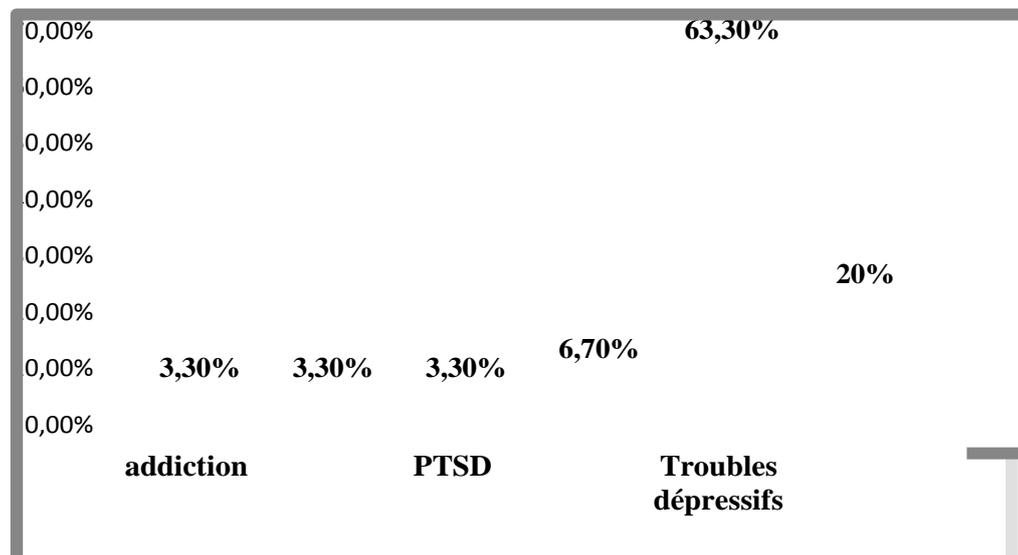


Figure 26 : répartition selon le mode de début de trouble des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

II.2. Caractéristiques Cliniques Et Thérapeutiques De La Population D'étude :

II.2.1. Selon Le Diagnostic :

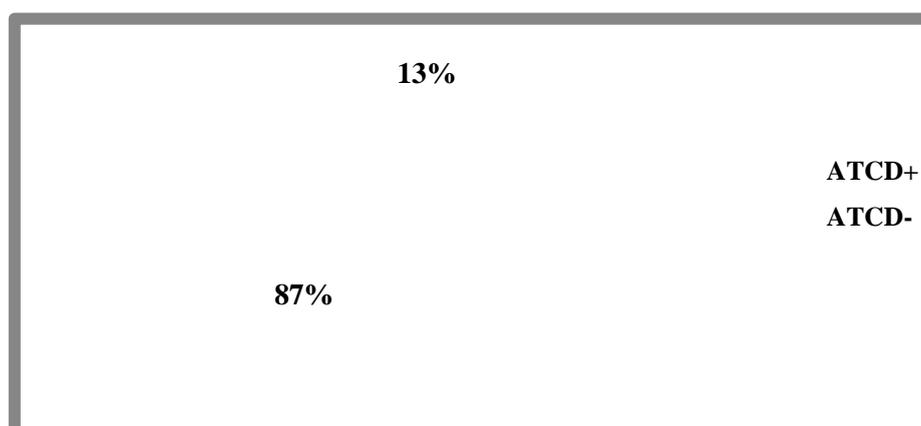


TOC : trouble obsessionnel compulsif ; PTSD : Posttraumatic Stress Disorder

Figure 27 : répartition selon le diagnostic des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

63,30% (n=19) des patients inclus dans notre étude ont des troubles dépressifs.

II.2.2. Selon Les Antécédents De Prise D'antidépresseurs :

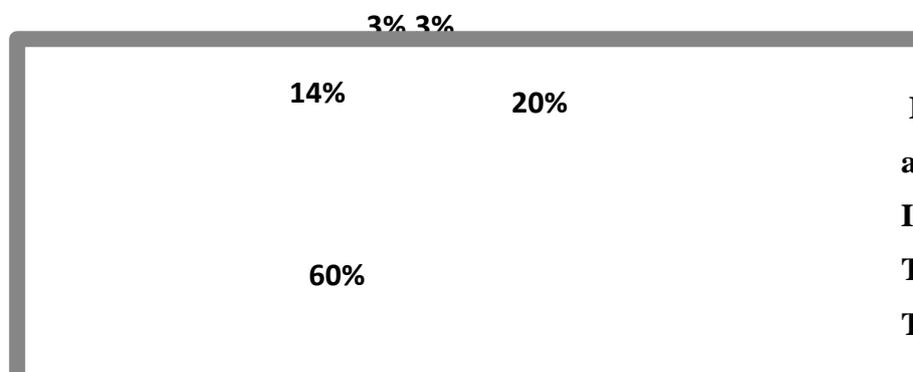


ATCD : antécédents

Figure 28 : Répartition selon les antécédents (ATCD) de prise des antidépresseurs des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

13 % des patients avaient des ANTC de prise des antidépresseurs et étaient en arrêt thérapeutique de plus de 2 mois.

II.2.3. Selon Le Type De Traitement Reçu :



ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine ; ATD : antidépresseur ; TCA : antidépresseurs tricyclique
 IRSNA : inhibiteur de la recapture de sérotonine et la noradréline

Figure 29 : répartition selon le type de traitement reçu des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

60% (n=18) des patients sont soumis à un traitement par les ISRS ; 14%(n=4) par les tricyclique ; 3%(n=1) par les inhibiteurs de la recapture de NA et 5HT ; 3%(n=1) par ISRS et tricyclique et 20%(n=6) par autre antidépresseurs

II.2.4. Selon Le Traitement Reçu :

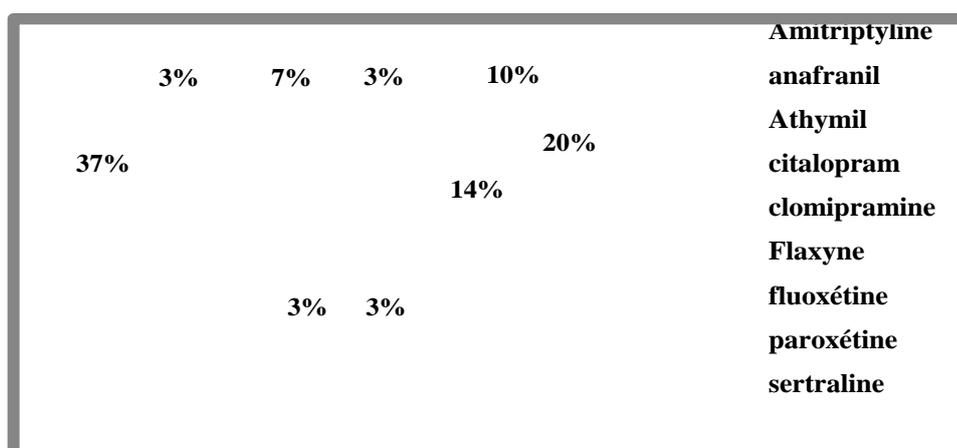


Figure 30 : répartition selon le traitement reçu des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

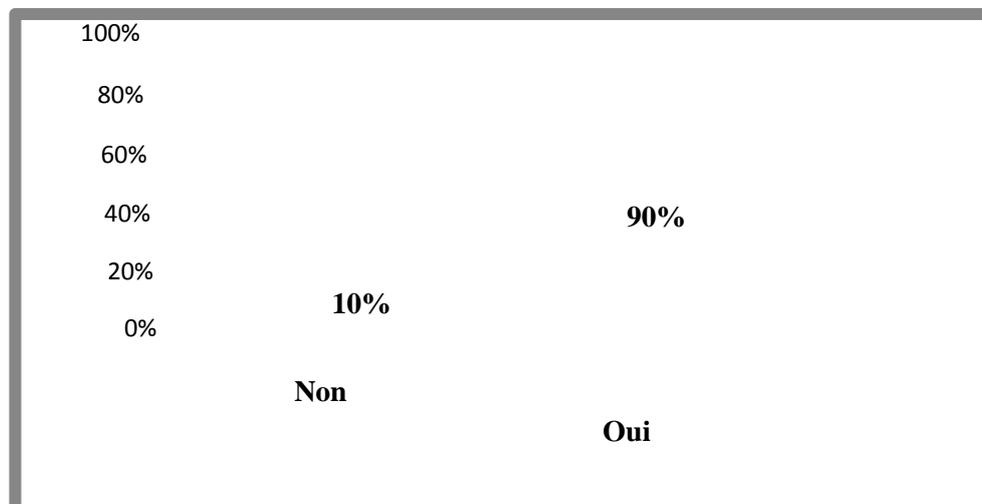
II.2.5. Selon L'association :

Figure 31 : répartition selon l'association des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

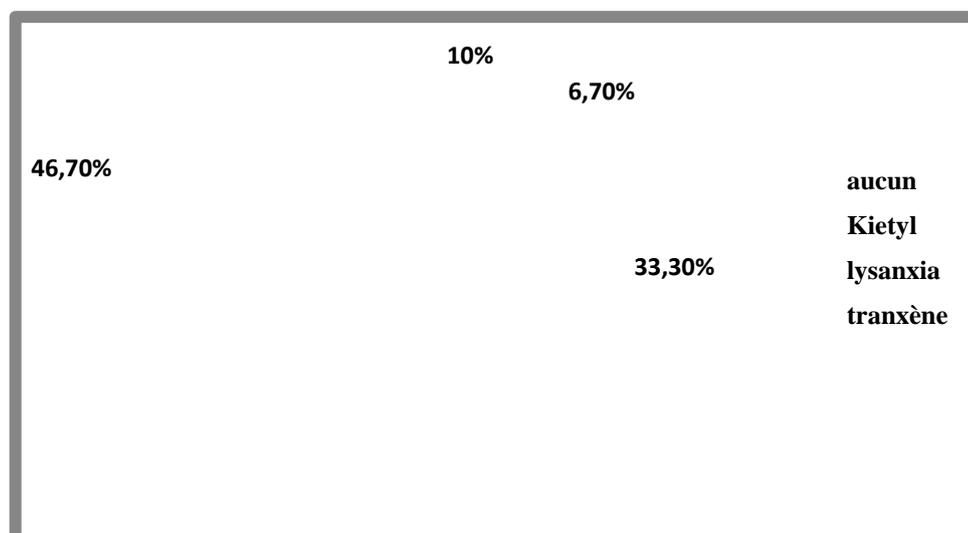
II.2.6. Selon Le Traitement Non Antidépresseurs Associé :

Figure 32 : répartition des patients selon le traitement non antidépresseurs associé des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

10% des patients (n=3) n'ont pris que les antidépresseurs, le reste a pris en plus un anxiolytique.

II.3.Aspect de QTc De La Population De L'étude :

II.3.1.Selon Le QTc Initial :

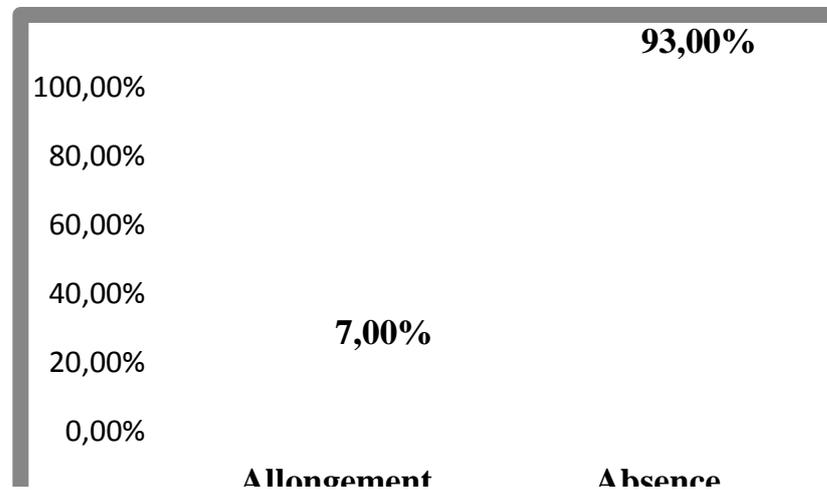


Figure 33 : Répartition selon l'état initial du QTc des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

7% (n=2) des patients présentent un QTc initial allongé, les autres 93% (n=28) ont un QTc initial normal.

II.3.2.Selon Le QTc Final Et Le Sexe :

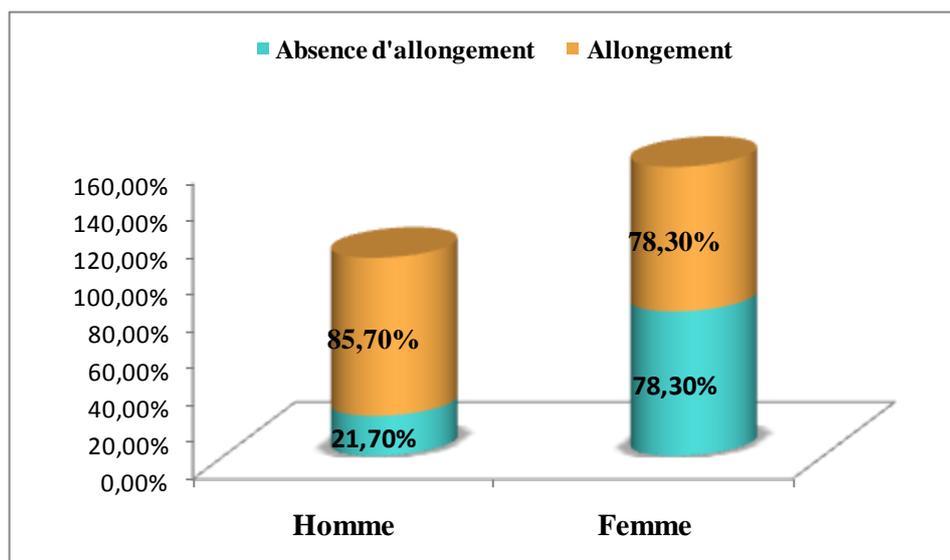


Figure 34: Répartition selon l'aspect de QTc final et le sexe des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

On observe que plus que la moitié des hommes (85,70%) présentent un allongement du QTc final.

II.3.3.L'allongement de QTc par ≥ 30 ms après le traitement :

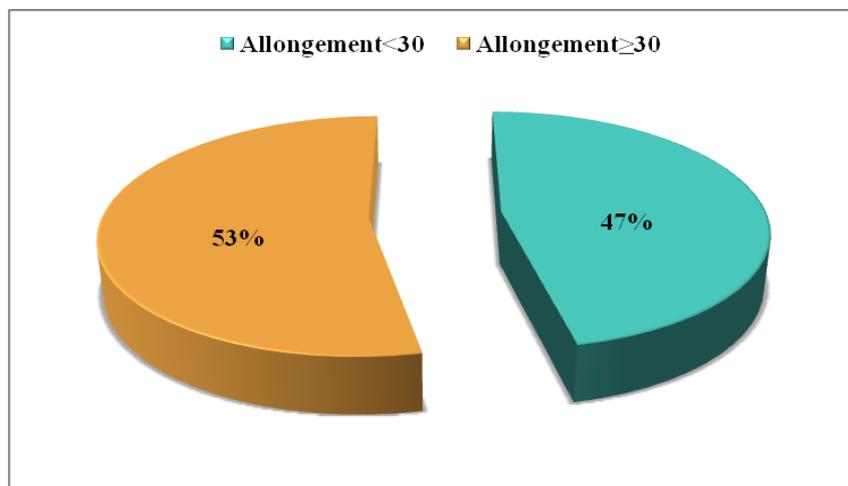


Figure 35 : Répartition selon l'allongement de QTc ≥ 30 ms après le traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

53% des patients présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms ; et 47% ont un QTc inférieure à 30ms.

II.3.4.L'allongement de QTc par ≥ 60 ms après le traitement :

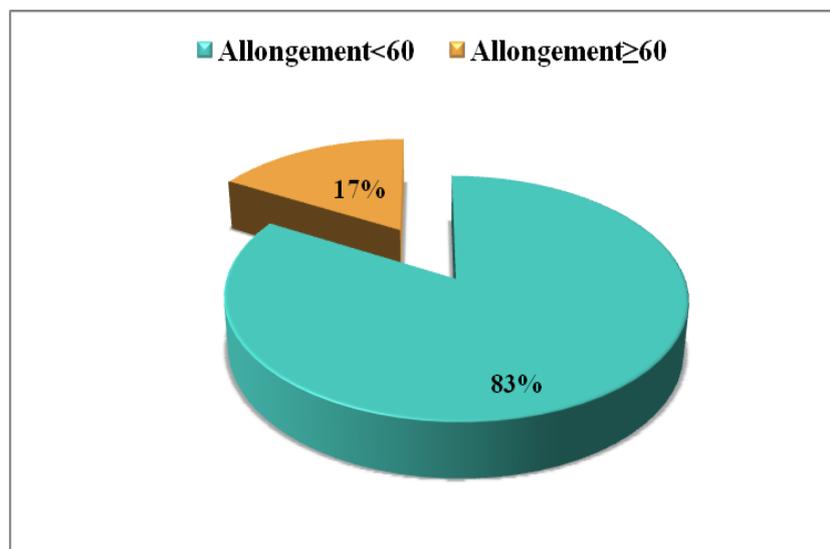


Figure 36 : Répartition selon l'allongement de QTc ≥ 60 ms après le traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

17% des patients présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 60ms ; et 83% ont un QTc inférieure à 60ms.

II.3.5.L'allongement de QTc ≥ 30 ms après le traitement selon l'âge et le sexe :

Tableau 10: répartition des allongements ≥ 30 ms en fonction de l'âge et du sexe après traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Variable	L'allongement de QTc<30				L'allongement de QTc ≥ 30			
	homme		femme		homme		femme	
âge	n	%	n	%	N	%	n	%
19 - 30	0	0%	3	10%	1	3,33%	7	23,33%
31 - 40	1	3,33%	0	0%	4	13,33%	2	6,66%
41 - 50	2	6,66%	3	10%	0	0%	0	0%
51 - 65	2	6,66%	3	10%	1	3,33%	1	3,33%
totale	5	16,65%	9	30%	6	19,99%	10	33,32%
	30(100%)							

L'allongement de QTc (par 30ms ou plus) est prédominant dans les tranches d'âge : 19 – 30 ans (23,33%) chez la femme et 31 – 40 ans (13,33%) chez l'homme.

Et on note également un allongement de QTc (par 30ms ou plus)prédominance de sexe féminin (33,32%) par apport au sexe masculin (19,99%)

II.3.6.L'allongement de QTc ≥ 60 ms après le traitement selon l'âge et le sexe :

Tableau 11: répartition des allongements ≥ 60 ms en fonction de l'âge et du sexe après traitement des patients par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Variable	L'allongement de QTc<60				L'allongement deQTc ≥ 60			
	homme		Femme		homme		femme	
âge	n	%	n	%	n	%	n	%
19 - 30	1	3,33%	8	26,66%	0	0%	2	6,66%
31 - 40	4	13,33%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%
41 -50	2	6,66%	3	10%	0	0%	0	0%
51 - 65	2	6,66%	4	13,33%	1	3,33%	0	0%
totale	9	29,98%	16	53,32%	2	6,66%	3	9,99%
	30(100%)							

L'allongement de QTc (par 60ms ou plus) est prédominant dans les tranches d'âge : 19 – 30 ans (6,66%) chez la femme et les deux intervalles 31 – 40 ans (3,33%), 51 - 65 ans (3,33%) chez l'homme.

Et on note également un allongement de QTc (par 60ms ou plus)prédominance de sexe féminin (9,99%) par apport au sexe masculin (6,66%)

II.4. Caractéristiques Quantitatives De La Population D'étude :

Tableau 12 : Description de la population selon les paramètres quantitatifs des patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

	N	moy	var	min	max	médiane	Mode	25	75
âge		38,13	147,292	19	61	35,50	25	28	49,50
QTc initial		407,47	752,533	369	476	413	431	378,50	429
QTc final	30	440,43	602,186	379	514	439	451	426,75	451,00
Différence		32,97	794,516	-21	111	31	4	11,00	50,50

N : nombre total ; moy : moyenne ; var : variance ; min : minimum ; max : maximum.

L'âge moyen de notre population est de 38.13 ± 4 ans, 50% de la population ont un âge supérieur à 35,50 ans, le mode est 25 ans, l'âge minimal rencontré dans la population est de 19 ans tandis que le maximal est de 61 ans.

Le QTc initial moyen des patients inclus dans l'étude est de $407.47 \pm$ ms, 50% des patients ont un QTc initial supérieur à 413 ms, le mode est de 431 ms, le QTc initial minimal est de 369ms tandis que le maximal est de 476ms.

Le QTc final moyen des patients est de $440.43 \pm$ ms, 50% des patients ont un QTc final supérieur à 439ms, le mode est de 451ms, le QTc final minimal est de 379ms tandis que le maximal est de 514 ms.

L'allongement (différence entre le QTc final et initial) moyen est de $32.97 \pm$ ms, 50% des patients ont un allongement supérieur à 31.00ms, le mode est 4.00ms, l'allongement minimal est de -21ms (pas d'allongement) tandis que le maximal est de 111ms.

II.5.Description Des Résultats De L'étude :

II.5.1.Description Des Résultats Qualitatifs :

Tableau 13: relation entre la prise des antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Variable	N	Allongement de QTc		Absence d'allongement de QTc		Khi ²	p
		n	%	n	%		
Prise d'antidépresseur	Oui		16	53,33	14	46,66	15,56 (S)
	Non	30	2	6,66	28	93,33	

P : précision ; S : significatif ; Khi² : khi-deux

L'analyse nous montre qu'il existe une relation statistique significative entre la prise d'antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QTc ($p=0,000<0,005$)

II.5.2. Etude de la relation entre l'allongement des QTc initial et QTc final :

Tableau 14: Relation entre les moyennes d'allongement des QTc chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Variables	N	Moyenne (ms)	E-T	IC a 95%		T	P
				inférieure	supérieure		
QTc initial		407,47	27,432				
QTc final	30	440,43	24,539	43,492	22,441	6,406	0,00
Diff QTc		32,97	28,187				

N : nombre total ; T : test de student, E-T : écart-type, p : précision ; IC : intervalle de confiance ; diff : différence

L'analyse nous montre une différence statistique significative des moyennes des QTc avant et après prise du traitement ($T=6,406$; $p=0,00<0,05$).

II.5.2.2. Etude de la relation entre l'allongement des QTc et les variables sociodémographiques :

Tableau 15: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et l'âge chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Tranche d'âge (ans)	Allongement ≥ 30		Total	Pourcentage d'allongement	Khi ²	P	signification
	NON	OUI					
19-30	3	8	11	72%	11,1	0,004	S
31-40	1	6	7	85%			
41-65	10	2	12	17%			
Total	14	16	30				

P : précision ; S : significatif ; Khi² : khi-deux

L'analyse nous montre une différence statistique significative entre l'allongement de QTc et l'âge (P=0,004)

Tableau 16: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le sexe chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Variable	Allongement ≥ 30		Total	Test statistique	P	Signification
	NON	OUI				
Sexe	Homme	5	6	Test exact de Fisher	1,00	NS
	Femme	9	10			
	Total	14	16			

P : précision ; NS : non significatif

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et le sexe.

Remarque : la précision « P » est calculé par le test exact de Fisher si les effectifs sont inférieurs à 5 ; si non elle est calculée par le test de khi-deux.

II.5.2.3. Etude de la relation entre l'allongement des QTc et les données cliniques des patients :

Tableau 17: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les données cliniques (antécédents personnels et habitudes toxiques) chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Variables		allongement \geq 30		Total	Test statistique	P	Signification
		NON	OUI				
ATCD médicaux	Aucun	12	16	28	Test exact de Fisher	0,20	NS
	Thyroïde	1	0	1			
	AVC+HTA	1	0	1			
	Total	14	16	30			
Habitude Toxique	NON	11	12	23	Test exact de Fisher	1,00	NS
	OUI	3	4	7			
	Total	14	16	30			

P : précision ; NS : non significatif ; ATCD : antécédents AVC : accident vasculaire cérébrale ; HTA : hypertension

Tableau 18: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le genre des habitudes toxiques chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015

Variables		Allongement \geq 30		Total	Test statistique	P	Signification
		NON	OUI				
Tabac	NON	11	12	23	Test exact de Fisher	1,00	NS
	OUI	3	4	7			
	Total	14	16	30			
Alcool	NON	12	15	27	Test exact de Fisher	0,58	NS
	OUI	2	1	3			
	Total	14	16	30			
Cannabis	NON	14	14	28	Test exact de Fisher	0,48	NS
	OUI	0	2	2			
	Total	14	16	30			

P : précision ; NS : non significatif

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas de relation statistique significatifs entre l'allongement et les antécédents personnels médicaux ni pour les habitudes toxique.

II.5.2.4. Etude de la relation entre l'allongement des QTc et les variables thérapeutiques:

Tableau 19: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les variables thérapeutiques chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Variables	Allongement \geq 30		Total	Test	P	Signification	
	NON	OUI					
ISRS	NON	7	5	12	Khi ² = 1,09	0,29	NS
	OUI	7	11	18			
	Total	14	16	30			
TCA	NON	13	13	26	Test exact de Fisher	0,60	NS
	OUI	1	3	4			
	Total	14	16	30			
IRSNA	NON	13	16	29	Test exact de Fisher	0,46	NS
	OUI	1	0	1			
	Total	14	16	30			
TCA+ISRS	NON	13	16	29	Test exact de Fisher	0,46	NS
	OUI	1	0	1			
	Total	14	16	30			
Autre ANTD	NON	10	14	24	Test exact de Fisher	0,37	NS
	OUI	4	2	6			
	Total	14	16	30			

P : précision ; NS : non significatif ; Khi² : khi-deux ; ISRS : inhibiteurs sélectif de la recapture de sérotonine ; TCA : tricyclique ; IRSNA: inhibiteur de la recapture de noradrénaline et la sérotonine ; ANTD : antidépresseurs

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise des ISRS, Tricyclique, inhibiteur de recapture de NA et 5HT et autre antidépresseurs ($P > 0,05$), devant ces résultats nous avons créé une classe

de patient qui ont pris ISRS ou Tricyclique (deviser en deux groupes, qui ont pris ISRS ou Tricyclique et qui ont pris autre traitement) a fin de palier au manque de puissance de test statistique liée probablement à la faible taille de l'échantillon .

Tableau 20: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et le traitement par ISRS ou Tricyclique chez les patients, au niveau de service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015:

Variable		Allongement \geq 30		Total	Khi ²	P (unilatérale)	signification
		NON	OUI				
Ou TCA	ISRS NON	6	2	8	3,5	0,03	S
	OUI	8	14	22			
	Total	14	16	30			

P : précision ; NS : non significatif ; Khi² : khi-deux ; ISRS : inhibiteurs sélectif de la recapture de sérotonine ; TCA : tricyclique

Cette analyse nous montre qu'il existe une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc (allongement de QTc \geq 30) et la prise des ISRS ou Tricyclique (P=0,03<0,05).

Tableau 21: relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et l'association des antidépresseurs avec les anxiolytique chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015.

Variable		Allongement \geq 30		Total	Test statistique	P	Signification
		NON	OUI				
Association	NON	2	1	3	Test exact de Fisher	0,58	NS
	OUI	12	15	27			
	Total	14	16	30			

P : précision NS : non significatif

Cette même analyse nous montre également qu'il n'existe pas de relation ni statistique entre l'allongement de l'intervalle QTc et l'association d'antidépresseurs avec d'autres traitements, majoritairement les anxiolytique « Kietyl, Lysanxia, Tranxène »

Tableau 22: comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés chez les patients traités par les antidépresseurs au service de psychiatrie CHU Tlemcen 2014-2015.

Variable	Allongement final		Total	Test statistique	P	Signification	
	NON	OUI					
Allongement initial	NON	22	6	28	Test exact de Fisher	0,41	NS
	OUI	1	1	2			
	Total	23	7	30			

P : précision NS : non significatif

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas de relation statistique significative entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés ($P=0,41 > 0,05$).

III .Discussion :

Cette étude cohorte prospective analytique exposé non exposé a été effectuée dans le but d'étudier le lien entre l'utilisation des antidépresseurs et l'allongement du QTc. Elle a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, ou 30 cas ont inclus dans notre étude.

Notre étude nous a permis de confirmer l'existence d'une relation statistique significative entre la prise d'antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QT ($\chi^2=15,56$, $p=0,000(S)$), ce qui rejoint les données de la littérature.

Effectivement, plusieurs études ont démontré cette relation :

Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al en 2013 montrent dans une étude inclue 38 397 patients âgés en moyenne de 58 ans, un allongement dose-dépendant significatif de l'intervalle QTc avec le citalopram, l'escitalopram, l'amitriptyline et la méthadone dont un intervalle QTc est considéré comme allongé, à partir de 450 ms, et les auteurs de cette étude concluent que les autres antidépresseurs comportent un risque similaire [192].

Une autre étude a trouvé que les antidépresseurs tricycliques comme le desipramine, l'amitriptyline, la nortriptyline et l'imipramine, sont également associés à un allongement du QT et des torsades de pointes. Le risque avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, fluoxétine) est bien moindre, mais il augmente toute fois en association avec d'autres facteurs de risque. Ces médicaments sont plus adaptés au traitement de la dépression chez les personnes avec problème cardiaque [194,195]. Bien que le lithium puisse induire des arythmies de tout type, il n'y a pas de cas rapporté d'allongement significatif du QT avec son utilisation [194].

L'analyse bi variée de l'allongement en fonction des variables quantitatives (QTc initial et QTc final) montre une différence significative ($P=0,00$) entre les moyennes des QTc avant et après prise du traitement qui en est la seule explication.

61% des patients qui sont sous ISRS font un allongement ≥ 30 ms contre 41% qui ne prenaient pas les ISRS, la différence entre ces deux pourcentages n'est pas statistiquement

significatif ($\chi^2=1,09$, p (bilatérale)=0,29(NS)) cela est du probablement au taille réduite de l'échantillon.

En ce qui concerne les tricyclique 75% des patients qui sont sous tricyclique et font un allongement ≥ 30 ms contre 50% qui font un allongement et qui ne prenaient pas les tricyclique mais cette résultats n'est pas statistiquement significatif (p (bilatérale)=0,60(NS)).

Devant ces résultats nous avons créée une classe de patient qui ont pris ISRS ou Tricyclique (division en deux groupes, qui pris ISRS ou Tricyclique et qui sont sous autre traitement) a fin de palier au manque de puissance de test statistique liée probablement à la faible taille de l'échantillon.

Pour qui se prennent ISRS ou tricyclique, on a trouvé une proportion de 63,6% qui ont un allongement, contre 25% qui ont un allongement et qui ne prennent pas ISRS ou tricyclique ($\chi^2=3,5$, p (unilatérale)=0,03(S)) ; donc il ya une relation statistique et épidémiologique significative entre la prise des ISRS ou Tricyclique et l'allongement de l'intervalle QT ce qui rejoint la littérature [194,192].

Par contre on n'a pas pu établir une relation significative entre la prise des autres antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QT.

Notre échantillon comporte des patients qui prenaient en parallèle avec les antidépresseurs des anxiolytiques « Lysanxia ; kietyl ; Tranxène ». Selon nos résultats, ces différentes molécules n'ont pas contribué à l'allongement de l'intervalle QT ($P=0,58$ (NS)). On trouve aucune étude publiée n'a établi ce lien.

L'analyse bivariée montre qu'il y a de relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QT et l'âge ($P=0,004$), ce qui rejoint les données de la littérature, mais contrairement a ces dernières on a trouvé que les sujets plus jeunes 19-40ans présentent plus de signe d'allongement de QT(72-85%) par apport au sujet plus âgé (17%), Ceci peut être expliqué par l'exclusion des sujets âgés de plus de 65 ans dès le départ. Ce choix est justifié par le fait que plus l'âge est élevé plus le QTc risque d'être allongé [168], et comme notre échantillon est composé majoritairement d'adultes jeunes ($38,13 \pm 4$ ans), on a minimisé d'établir la relation de fréquence d'allongement du QT chez les personnes âgés.

Pour le facteur sexe pas de relation statistique significatif entre le sexe féminin et l'allongement de l'intervalle QT. Contrairement aux données des études [193]. Notre explication s'appuie sur la taille réduite de notre échantillon.

On note l'absence d'une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les habitudes toxiques (tabac, alcool, cannabis) ainsi que les antécédents personnels de nos patients. D'après nos connaissances actuelles, aucune étude n'a établi ce lien.

50% des cas qui ont un QTc initial allongé présentent un allongement de QTc final contre 21% qui n'ont pas un QTc initial allongé et présentent un allongement de QTc final donc il ya une relation entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés c'est-à-dire un patient qui présente un allongement initial, ceci le prédisposerait encore plus à un allongement du QTc après administration du traitement antidépresseurs ; Mais cette relation n'est pas statistiquement significative ($P=0,41(NS)$) probablement du au nombre restreint de patients qui ont un QTc initial allongé .alors que La Food and Drug Administration (FDA) a précisé en 2012 qu'il était recommandé d'interrompre l'usage des antidépresseurs particulièrement le Citalopram chez le patient présentant un $QTc > 500$ ms avant traitement.

Rappelons qu'il n'existe pas de consensus clairement établit concernant la durée normale du QTc et que la plupart des études placent la valeur maximale du QTc à 440-450 ms pour les hommes et 460-470ms pour les femmes [188]. Ainsi dans l'étude de Reilly et al. en 2000[189], ils ont établi la valeur normale du QTc dans un groupe de volontaires sains comme étant inférieure à 456ms. Dans l'étude de Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al, le QTc est considéré comme allongé à partir de 450 ms [192] .Dans notre étude, le seuil utilisé pour considérer un QTc comme allongé est de 450ms chez les hommes et 470 ms chez les femmes, il a été établi après synthèse bibliographique. La valeur seuil choisie est conforme aux normes européennes.

Les patients qui ont un intervalle QTc allongé initialement (à l'admission) 6,66% (n=2) peuvent être porteurs d'un syndrome du QT long congénital.

53,33% des patients dans notre étude présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms par apport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque de cardiotoxicité des antidépresseurs selon les bases

d'électrocardiographie « Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns » [190].

17% des patients dans notre étude présentent un allongement QTc supérieure ou égale à 60ms. Or un allongement de plus de 60 ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque d'arythmie. [190] mais on n'a pas mis en évidence ce lien car on n'a pas pu suivre les patients jusqu'à l'apparition de torsades de pointes à cause de la durée courte de notre étude.

Nous avons mesuré l'intervalle QT d'une manière manuelle sous le regard d'un cardiologue. Cette méthode constitue une force supplémentaire et nous a permis d'éviter la mesure automatique de l'intervalle QT, et qui a une faible sensibilité selon l'étude de Blair. [191]

Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours se faire d'une façon manuelle et idéalement par un cardiologue. Cette recommandation est réconfortée par l'étude de Chaumartin et al effectuée dans une UMD, et ayant pour objectif d'évaluer la prévalence du syndrome QT long chez les patients psychiatriques chimiorésistants [188]. Cette étude a montré l'existence d'une différence significative entre les séries de mesures retenues par l'appareil versus et celles effectuées par le médecin.

Nous avons choisi la formule de BAZETT pour la correction du QT mesuré étant donné qu'elle est largement utilisée dans les études et la pratique clinique courante.

Cependant, la mesure de l'intervalle QT et sa correction soulèvent quelques difficultés : la fin de l'onde T est parfois difficilement repérable en présence d'une onde U, la formule de Bazett est imprécise en cas de bradycardie ou de tachycardie, ce qui peut être à l'origine d'un biais de mesure, on a maîtrisé ce problème en s'assurant que la fréquence cardiaque était dans les normes (60 à 80 bat/min) lors de la réalisation de l'ECG.

Pour réduire les biais de mesure on a utilisé le même appareil avec la même manipulatrice, le même cardiologue nous a collaborés dans la mesure de l'intervalle QT de la totalité de nos patients.

L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats. Contrairement à d'autres études rencontrées.

L'étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle à l'exposition, et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical. Cependant un suivi dans le temps n'a pas pu être réalisé à cause de la durée insuffisante de notre étude qui ne devrait pas dépasser six mois.

Les patients ont été également informés de tout acte et ont donné leur accord donc on a respecté le côté éthique de l'étude.

Plusieurs études ont mis en évidence la relation dose dépendante des antidépresseurs sur l'allongement de l'intervalle QT [192], ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude car la taille de notre échantillon est petite or ce genre d'étude nécessite des effectifs élevés ,aussi la diversité de la prescription des antidépresseurs par les médecins psychiatres de service nous empêcherons de suivre l'allongement dose-dépendant correspond a chaque molécule, en plus ils prescrivent généralement la même posologie au début de traitement et les cas des patients ne nécessitent pas une augmentation de la dose par la suite.

Il aurait été souhaitable d'avoir un échantillon constitué exclusivement de patients n'ayant jamais pris d'antidépresseurs. La durée de cette étude ne le permettait pas, on a inclus des patients ayant des antécédents de prise d'antidépresseurs mais en arrêt thérapeutique de deux mois ou plus.

Ce délai a été choisi selon des caractéristiques pharmacocinétiques, les molécules utilisées sont totalement éliminées au bout de sept fois la demi-vie plasmatique qui est au maximum de 58 heures [21, 27,32]. Soixante jours sont donc suffisants pour éliminer la totalité de ces molécules.

Malgré la petite taille de l'échantillon étudié, les résultats trouvés sont cohérents avec les connaissances publiées sur le syndrome de QT long d'origine médicamenteux.

Cette étude a surtout permis de demeurer plus prudent de ne pas associer les antidépresseurs avec d'autres médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT et de ne pas les administrer aux patients qui présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, syndrome du QT long congénital et antécédents familiaux d'arrêt cardiaque brutal, elle a aussi permis de connaître la gravité du risque en rapport avec un QT long dans la pratique du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, ce qui est indispensable afin d'adapter les traitements et d'exercer une surveillance.

Conclusion :

Plusieurs études étrangères ont démontré que certains antidépresseurs, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Cet allongement de l'intervalle QT irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal. Vu la large prescription des antidépresseurs dans le service de psychiatrie CHU Tlemcen nous l'avons choisi pour mener notre étude.

Notre étude permet de renforcer et confirmer ce thème de cardiotoxicité provoqué par les antidépresseurs dans le service de psychiatrie du CHU Tlemcen

L'objectif de cette étude était d'établir une relation entre la prise d'antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QT au bout de trois semaines de traitement, après six mois de travail nos résultats sont venus pour confirmer l'existence de cette relation, et on a estimé que notre objectif a été atteint, en plus, on a trouvé que les antidépresseurs tricyclique a le risque d'allongement de l'intervalle QT le plus élevé dans notre échantillon.

L'augmentation du QT et donc du risque d'arythmie est en général dose dépendante, Mais une prolongation de la repolarisation peut souvent déjà se voir avec un taux plasmatique normal. Le risque de torsade de pointes augmente si l'on cumule plusieurs médicaments prolongeant le QT.

En règle générale, il importe d'être conscient que les antidépresseurs ont des effets cardiovasculaires potentiellement sérieux. Avant toute introduction de tels médicaments une analyse des risques d'allongement du QT doit être effectuée, la combinaison de médicaments évitée et un suivi par ECG effectué selon les médicaments prescrits. Dans la mesure du possible on relèguera de tels médicaments à un deuxième ou troisième choix. Les patients, les familles et les médecins prescrivant ces médicaments doivent connaître les risques potentiels et les mesures à prendre pour les minimiser.

ANNEXE 01

Liste des médicaments qui prolongent l'intervalle QT

I. Anti-arrhythmiques

Amiodarone (Cordarone®, Amiodarone-Mepha®) ; Disopyramide (Norpace®)
Quinidine** (Kinidin-Duriles®) ; Sotalol** (Sotalex®, Sotalol-Mépha®)
Flécaïnide (Tambocor®) ; Ibutilide** (Corvert®)

II. Cardiovasculaires autres

Dobutamine, Dopamine ; Ephédrine (Ephedrin Streuli Demo®, élixir, etc.)
Epinéphrine (Adrénaline Sintetica EpiPen®, etc.) ; Indapamide (Fludapamide®, Fludex®)
Isradipine (Lomir SRO®) ; Midodrine (Gutron®) ; Norépinéphrine (Scandonest)

III. Psychotropes

Amitriptyline (Saroten®); Hydrate de Chloral (Chloraldurat®, Médianox®)
Citalopram (Citalopram-Mépha®) ; Chlorpromazine (Chlorazin®),
Clomipramine (Anafranil®) ; Doxépine (Sinquane®) ; Dropéridol ; Fluoxétine (Fluctine®,
Fluocin®) ; Halopéridol (Haldol®, Sigapéridol®) ; Imipramine (Tofranil®) ;
Lévomépromazine (Nozinan®) ; Lithium (Priadel®, Neurolithium®)
Méthadone (Kétagine®, Méthadone) ; Méthylphénidate (Concerta®, Ritalin®)
Olanzapine (Zyprexa®) ; Paroxétine (Deroxat®, Parexat®) ; Risperidone (Risperdal®) ;
Sertindol (Serdolect®) ; Sertraline (Zoloft®, Gladem®) ; Venlafaxine (Efexor®)

IV .Médicaments contre les maladies digestives

Dolasetron (Anzemet®) ; Dompéridone (Motilium®/-lingual®) ; Granisétron (Kytril®)
Octréotide (Sandostatine®) ; Ondansétron (Zofran®) ; Phentermine (Adipex®)
Sibutramine (Reductil®, Ionamine®)

V .Médicaments contre les maladies respiratoires

Salbutamol (Ventolin®, Ecovent®, etc.) ;Salmétérol (Serevent®, Seretide®)

Terbutaline (Bricanyl®)

VI .Médicaments contre les infections bactériennes

Azithromycine (Zithromax®) ;Ciprofloxacine (Ciproxine®, Ciprofloxx®, etc.)

Clarithromycine (Klacid®, Klaciped®) ;Erythromycine (Erythrocin®, Karex®)

Lévofloxacine (Tavanic®) ;Moxifloxacine (Avalox®) ;Ofloxacine (Tarivid®)

Roxithromycine (Rulid®) ;Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (Bactrim®, Cotrim®)

VII. Médicaments contre les infections virales

Amantadine (Symmetrel®, PK-Merz®) ;Foscarnet (Foscavir®)

VIII. Médicaments contre les infections parasitaires

Chloroquine (Nivaquine®, Chlorochin®) ;Méfloquine (Lariam®, Méphaquine®)

Médicaments contre les mycoses ;Pentamidine (Pentacarinat®) ;Fluconazole (Diflucan®)

Itraconazole (Sporanox®) ;Kétoconazole (Nizoral®) ;Voriconazole (Vfend®)

IX. Médicaments divers

Alfuzosin (Xatral®) ;Phényléphrine ;Phénylpropanolamine (Kontexin®, Rhinotussal®)

Pseudoéphédrine (Otrinal®, Bénical®) ;Tacrolimus (Prograf®, Protopic®)

Tamoxifène (Tamoxifen®, Novaldex®)

ANNEXE 02

QUESTIONNAIRE : Cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT) des antidépresseurs, chez les patients suivis au niveau du service psychiatrie Tlemcen :

N° de dossier : /___/

Date de l'examen ___/___/___/

Nom de l'examineur:

1-Patient : ___/___/___/ (3lettres du nom de famille et 2 du prénom)

2-Sexe : H (0), F(1) ___/

3-Date de naissance : ___/___/___/

4-Adresse :

5-Etat civil actuel : célibataire(0) ; marié(e) (1) ; divorcé(e) (2) ; séparé(3) ; veuf(4) ___/

6- Nombre d'enfant : ___/

Niveau d'instruction : jamais scolarisé(0) ; élémentaire(1) ; moyen(2) ; lycée(3) ; formation professionnelle(4) ; université(5) ___/

8--Antécédents familiaux : Si non passer à 9 oui ___/ non ___/

8-a-Affection psychiatrique: ___/

9-Antécédents personnels médicaux(1) ; chirurgicaux(2) ; habitudes toxiques(3) ___/

Si pas d'antécédents passez à 10.

9. a/ Médicaux (code selon cim10) ___/

9. b/Chirurgicaux (code selon cim10) ___/

9. c/Habitudes toxiques ; tabac(1) ; tabac chiqué (2) ; cannabis(3) ; alcool(4) ; benzodiazépines(5) ; solvants volatiles(6) ; drogues dures(7) ; plus de 02 substances(8) ; autres(9). ___/

TROUBLE PSYCHIATRIQUE :

10-Début des troubles : 01an(0) ; 02ans(1) ; 03ans(2) ; plus(3) ; indéterminé(4). ___/

11-Mode de début : aigu(0) ; progressif(1) ; Indéterminé (9). ___/

12-Age de la première consultation : avant 10ans(0) ; entre 10ans et 15ans(1) ; entre 15ans et 20ans(2) ; entre 20ans et 25ans (3) ; entre 25ans et 30ans(4) ; entre 30ans et 35(5), entre 35ans et 40ans(6) ; plus de 40ans(7) ; indéterminé (9) ___/

13-Diagnostic selon le DSM IV : _____/

14-Traitement actuel :(ou associé)

a-Antipsychotique classique : oui /___/ non /___/

b-Antipsychotique atypique : oui /___/ non /___/

c-Tranquillisant anxiolytique : oui /___/ non /___/

d-Thymorégulateur : oui /___/ non /___/

e- Corticoïde : oui /___/ non /___/

f- Antiépileptique (carbamazépine(1) , lamotrigine(2)) oui /___/ non /___/

g- Antihistaminique: prométhazine(1) , Cétirizine(2) oui /___/ non /___/

15-Traitement prescrits :

A-Antidépresseur tricyclique: oui /___/ non /___/

1-Clomipramine oui /___/ non /___/

2. Imipramine oui /___/ non /___/

3.Amitriptyline oui /___/ non /___/

4.L'amoxapine oui /___/ non /___/

B-IRSS : oui /___/ non /___/

1.sertraline : oui /___/ non /___/

2.paroxétine : oui /___/ non /___/

3.citalopram : oui /___/ non /___/

4.fluoxétine : oui /___/ non /___/

C- Autre antidépresseur : oui /___/ non /___/

16-Date de 1er « ECG » :/___/ ___/___/

17-Date des « ECG » de contrôle /___/ ___/___/

18-Valeur de QTc initial : /___/ QT :/___/

19-Valeur de QTc final : /___/ QT :/___/

Références bibliographiques

- [1] Ben Baba Arwata «Contribution à l'étude des états dépressifs au Mali» Thèse de médecine (1983) Bamako, 83-M-12.
- [2] SANGARA Cheick Kader «Problématique de la prescription et de délivrance des psychotropes dans le district de Bamako» 02-P-03 Thèse de pharmacie (2002).
- [3] Vieta E., Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression *Ann Med* 2011 ; 43 : 512-530 [cross-ref]
- [4] Agence nationale de sécurité du médicament Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte Saint-Denis: AFSSAPS (2006).
- [5] Koran LM, Blair Simpson H. American Psychiatric Association. Guideline watch (March 2013): practice guideline for the treatment of patients with obsessive compulsive-disorder. 2013.
- [6] Yadak J., Pelissolo A. Antidépresseurs et traitements des troubles anxieux *Les antidépresseurs* Paris: Éditions Lavoisier; coll psychiatrie; direction Corruble E (2013). 175-191
- [7] Coudoré F., Hache G. Antidépresseurs et traitements des douleurs chroniques *Les antidépresseurs* Paris: Éditions Lavoisier; coll psychiatrie; direction Corruble E (2013). 192-199
- [8] De Maricourt P., Krebs M.O. Schizophrénie *Les antidépresseurs* Paris: Éditions Lavoisier; coll psychiatrie; direction Corruble E (2013). 331-338
- [9] Aigner M., Treasure J., Kaye W., Kasper S. WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders *World J Biol Psychiatry* 2011 ; 12 : 400-443 [cross-ref]
- [10] Compton W.M., Thomas Y.F., Stinson F.S., Grant B.F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 : 566-576 [cross-ref]
- [11] Johnson B.A. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings *Biochem Pharmacol* 2008 ; 75 : 34-56 [cross-ref]
- [12] Moncany A.H., Schmitt L. Personnalité et troubles de la personnalité *Les antidépresseurs* Paris: Éditions Lavoisier; coll psychiatrie; direction Corruble E (2013). 352-358
- [13] Kline N.S. Clinical experience with proniazid (Marsilid) *J Clin Exp Psychol* 1958 ; 6 (Suppl. 1) : 72-79
- [14] Kuhn R. Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'imino-bédibenzyle (G22355) *J Suisse* ed 1957 ; 89 : 1035-1040
- [15] Briffault X., Morvan Y., Rouillon F., Dardennes R., Lamboy B. Use of services and treatment adequacy of major depressive episodes in France *Encephale* 2010 ; 36 (Suppl. 2) : D48-D58
- [16] Lee M.S., Lee H.Y., Kang S.G., Yang J., Ahn H., Rhee M., et al. Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders *J Affect Disord* 2010 ; 123 : 216-221 [cross-ref]

- [17] Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P.C., Angst J., Möller H.-J., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders *World J Biol Psychiatry* 2013 ; 14 : 334-385 [cross-ref]
- [18] Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB Escitalopram 10 mg/d is effective and well tolerated in a placebo controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 ; 17 : 95-102 [crossref]
- [19] Stahl SM *Psychopharmacologie essentielle*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2002
- [20] Dr. Stéphane Schück. Antidépresseurs [Internet]. [cité 2009 Jul 22]; Available from: <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/antidepresseurs.htm>
- Kent JM SnARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000 ; 355 :
- [21] 911-918 [crossref]
- [22] Vandel S, Berschy G, Vandel B, Allers G, Volmat Observance, sous-dosage et surdosage des antidépresseurs lors de la première prescription en milieu hospitalier. *Thérapie* 1990 ; 45 : 145-149
- [23] Baldessarini RJ Current status of antidepressants clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989 ; 50 : 117-126
- [24] Furlanut M, Benetello P, Spira E Pharmacokinetic optimisation of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24 : 301-318 [crossref]
- [25] Loo H, Benyacoub AK, Rovei V, Altamura CA, Vadrot M, Morselli PL Long-term monitoring of tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Br J Psychiatry* 1980 ; 137 : 444-451 [crossref]
- [26] Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S, Francois TH, Vandel B , et al. Tricyclic antidepressant plasma levels alter fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992 ; 25 : 202-207 [crossref]
- H. Lôo, M.-F. Poirier, F. Chauchot, A. Galinowski, F. Hartmann, M.-O. Krebs, J.-P. Olié.
- [27] Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. EMC - Psychiatrie 2004:1-4 [Article 37-860-B-75].
- [28] H. Lôo, A. Galinowski, M.-F. Poirier, F. Chauchot, F. Hartmann, M.-O. Krebs, J.-P. Olié. Antidépresseurs. Classifications. EMC - Psychiatrie 2004:1-6 [Article 37-860-B-71].
- [29] <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>
- [30] JL Montastruc et coll., A propos des antidépresseurs récents : quelques réflexions pharmacologiques. *Thérapie* 1997 : 52 :143-149
- [31] H. Lôo, J.-P. Olié. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. EMC - Psychiatrie 2004:1-8 [Article 37-860-B-77].
- [32] H. Lôo, M.-F. Poirier, F. Chauchot, A. Galinowski, F. Hartmann, M.-O. Krebs, J.-P. Olié. Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. EMC - Psychiatrie 2004:1-4 [Article 37-860-B-75].
- [33] H. Lôo, J.-P. Olié, A. Galinowski, M.-O. Krebs, M.-F. Poirier. Antidépresseurs. Propriétés pharmacologiques. EMC - Psychiatrie 2004:1-4 [Article 37-860-B-72].

- [34] Lefur G À propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. *Encéphale* 1980 ; 6 : 303-313
- [35] , *Adverse reactions to the tricyclic antidepressant drugs. Report from Boston collaborative drug surveillance program, Lancet* 1972 ; 1 : 529-531 (Special issue)
- [36] Angst J, Theobald W Tofranil. Berne: VerlagStampfi, 1970
- [37] Baca L, Martinelli L Neurolepticmalignant syndrome: a unique association withtricyclicantidepressant. *Neurology* 1990 ; 40 : 1797-1798
- [38] Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM III): an austrian double-blind, multicenter study. *Br J Psychiatry* 1989 ; 6 suppl : 78-83
- [39] Ben Arte O, George GL A case of tranlylcypromine (Parnet) addiction. *Br J Psychiatry* 1979 ; 135 : 273-274
- [40] Bertschy G, Vandel S, Sechter D, Bizouard P Bâillements et excitation sexuelle sous clomipramine. Place des mécanismes sérotoninergiques. À propos de deux cas. *Encéphale* 1991 ; 17 : 515-517
- [41] Boyer P Métabolisme, pharmacocinétique et surveillance des niveaux plasmatiques des antidépresseurs. A Gérard, H Lôo, JP Olié, E Zarifian *Séminaire de psychiatrie biologique*. Gennevilliers: éditions médicales Fournier Frères: 1984; 87-102.
- [42] Brown GM, Stancer HC, Moldofsky H, Harman J, Murphy JT, Gupta RN Withdrawal from long-term high-dose desipramine therapy: clinical and biological changes. *Arch GenPsychiatry* 1978 ; 35 : 1261-1264
- [43] Burckhard D, Raeder E, Muller V, Imhof P, Neubauer H Cardiovascular effets of tricyclic and tetracyclic antidepressants. *JAMA* 1978 ; 239 : 213-216
- [44] Burrows GD, Norman TR Psychotherapeuticdrugs: important adverse reactions and interactions. *Drugs* 1980 ; 20 : 485-493 [crossref]
- [45] Carvajal GP, Garcia Sanchez SA, Velasco MA, Rueda Luana MI Hepatotoxicityassociatedwith the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 135-137
- [46] Carpentier DC, Beaubier AR, Mathieu LF, Hrdina PD Amitryptiline and imipramine poisoning in children. *Br Med J* 1975 ; 1 : 516-517
- [47] Conso F Intoxication aiguë par les imipramines. *RevMéd* 1976 ; 17 : 1047-1051
- [48] Costa E, Racagni G Typical and atypical antidepressants. Molecular mechanisms. New York: Raven Press, 1982
- [49] Costa E, Racagni G Typical and atypical antidepressants. *Clinical practice*. New York: Raven Press, 1982
- [50] Crome P, Newman B Fatal tricyclic antidepressant poisoning. *J R Soc Med* 1979 ; 72 : 649-653
- [51] Crome P, Newman B The problem of tricyclic antidepressant poisoning. *Postgrad Med J* 1979 ; 55 : 528-532 [crossref]
- [52] Cutler NR Anderson DJ Proven asymptomatic eosinophilia with imipramine. *Am J Psychiatry* 1977 ; 133 : 1296-1297
- [53] Davis JM Antidepressant drugs. HI Kaplan, J Sadock *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins: 1985; 1513-1537.
- [54] Delay J, Deniker P Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris: Masson, 1961
- [55] Deniker P, Ginestet D, Lôo H Maniement des médicaments psychotropes. Paris: Doin, 1980
- [56] Deptula D, Pomana N Effects of antidepressants on human performance: a review. *J Clin Pharmacol* 1980 ; 10 : 105-109
- [57] Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Colo JO Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch GenPsychiatry* 1986 ; 43 : 86-90
- [58] Evans L Psychological effects caused by drugs in overdoses. *Drugs* 1980 ; 22 : 220-242 [crossref]
- [59] Fann WE, Sullivan JL, Richman BW Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1976 ; 128 : 490-493 [crossref]
- [60] Fava M Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 suppl2 : 37-41
- [61] Feguson JM The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 suppl3 : 22-34
- [62] Ferrey G, Sicot C Étude clinique et physiopathologique de l'hépatotoxicité des psychotropes y compris

- les antiépileptiques. *Encéphale* 1985 ; 11 : 135-174
- [63] Fournier E Intoxication par les antidépresseurs tricycliques. *Thérapie* 1973 ; 28 : 307-320
- [64] Ginestet D, Goujet MA Les confusions observées au cours des thérapeutiques par les médicaments neuroleptiques et antidépresseurs. *Rev Méd* 1971 ; 28 : 1777-1781
- [65] Ginestet D, Péron-Magnan P Chimiothérapie psychiatrique. Paris: Masson, 1984
- [66] Girard M, Biscos-Garreau M Reliability of data haematotoxicity of antidepressants. , *A retrospective assessment of haematologic monitoring in clinical studies on tricyclics*, *J Affect Disord* 1989 ; 17 : 153-158 (Special issue) [crossref]
- [67] Glassman AH, Preud'homme XA Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993 ; 54 suppl : 16-22
- [68] Goel KM, Shank RA Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *Br Med J* 1974 ; 1 : 261-263
- [69] Gogolak G Neurophysiological properties (in animals). F Hoffmeister, G Stille *Psychotropic agents (part 1): antipsychotics and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag: 1980; 415-435.
- [70] Goldman LS, Alexander RC, Luchins DJ Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressant comparison of their cardiovascular effects. *J Clin Psychiatry* 1986 ; 47 : 225-229
- [71] Grohmann R, Gunther W, Ruthere E Adverse effects of psychotropic drugs. H Hippisley, G Winokur *Psychopharmacology (part 2) Clinical Pharmacology*. Amsterdam: Excerpta Medica: 1983; 378-397.
- [72] Haddad PM Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Safety* 2001 ; 24 : 183-197
- [73] Hantouche E, Piau A, Lôo H Quels antidépresseurs pour le dément et le sujet âgé? Démences et dépression. Paris: Maloine, 1989
- [74] Hargrave R, Martinez D, Bernstein AJ Fluoxetine-induced seizures. *Psychosomatics* 1992 ; 33 : 236-239
- [75] Henry JA Toxicity of antidepressants: comparison with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1992 ; 33 : 236-239
- [76] Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 249-255 [crossref]
- [77] Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wyun A, Meal A, Coupland C Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case control study in primary care. *Br Med J* 2001 ; 323 : 666-669 [crossref]
- [78] Itil TM, Soldatos C Clinical neurophysiological properties of antidepressants. F Hoffmeister, G Stille *Psychotropic agents (part 1): antipsychotic and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag: 1980; 437-469.
- [79] Jaffe K, Zisook S Galactorrhea in a patient treated with amoxapine. *J Clin Psychiatry* 1978 ; 39 : 821
- [80] Jick SS, Jick H, Knass TA, Dean AD Antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol* 1992 ; 12 : 241-245
- [81] Joynt RJ, Clancy J Extreme eosinophilia during imipramine therapy. *Am J Psychiatry* 1961 ; 118 : 170-171
- [82] Klein JJ, Segal RL, Warner RR Galactorrhea due to imipramine. *N Engl J Med* 1964 ; 271 : 510-512
- [83] Lader M, Bhanji S Physiological and psychological effects of antidepressants in man. F Hoffmeister, G Stille *Psychotropic agents (part 1): antipsychotic and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag: 1980; 573-590.
- [84] Lambert PA Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques. *Thérapie* 1973 ; 28 : 269-305
- [85] Le Fur G À propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. *Encéphale* 1980 ; 6 : 303-313
- [86] Le Joyeux M, Adès J The antidepressant withdrawal syndrome. *Psychiatr Psychobiol* 1989 ; 4 : 335-345
- [87] Lôo H, Boulenger JP, Davy JP, Zarifian E Médicaments psychotropes. *Rev Etudiant Med* 1986 ; 2 : 161-181
- [88] Lôo H, Bousser MG Incidents et accidents des chimiothérapies par les antidépresseurs. *Cah Méd* 1972 :
- [89] Lôo H, Ganry H, Dufour H, Guelfi JD Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients. *Br J Psychiatry [suppl]* 1992 ; 15 : 61-65
- [90] Lôo H, Olié JP Problèmes liés à l'arrêt des antidépresseurs et du lithium. *Thérapie* 1984 ; 39 : 403-410
- [91] Lowry MR, Dunner FJ Seizures during tricyclic therapy. *J Psychiatry* 1980 ; 137 : 1761-1762
- [92] Mann JJ, Kapur S The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant

- pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 1027-1033
- [93] Marrogeurra AS, Weaver LC Poisoning with tricyclic antidepressant drugs. *Clin Toxicol* 1977 ; 10 : 158-179
- [94] Miguet JP, Berthelot P Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 1980 ; 30 : 2317-2324
- [95] Moller HJ Antidepressants: do they decrease or increase suicidality? *Pharmacopsychiatry* 1992 ; 25 : 249-253
- [96] , *Monoamine oxidase and disease. Prospects for therapy with reversible inhibitors*, *Encéphale* 1983 ; 9 suppl1 : 1-98 (Special issue) [crossref]
- [97] Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Vallademeros F Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 suppl3 : 10-21
- [98] Muller N Exacerbation of tics following antidepressant therapy in case of Gilles-de-la-Tourette syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1992 ; 25 : 243-244
- [99] Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Syndromes hémorragiques associés aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 152-160 [interref]
- [100] Nordeng H, Lindemann R, Peminov KU, Reikvam A Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001 ; 90 : 288-289 [crossref]
- [101] Pacher P, Ungvari Z Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Med Hypotheses* 2001 ; 57 : 469-471 [crossref]
- [102] Peretti S, Judge R, Hindmarch I Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand [suppl]* 2000 ; 403 : 17-25 [crossref]
- [103] Petit JM, Spiker DG, Ruwitch JF, Weiss AN, Biggs JT Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. *Clin Pharmacol Ther* 1977 ; 21 : 47-51
- [104] Pledger DR, Mathew H Hyponatremia and clomipramine therapy. *Br J Psychiatry* 1989 ; 154 : 263-264
- [105] Ranga Rama Krishnand D, France RD, Ellinwood EH Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry* 1984 ; 171 : 696-697
- [106] Richelson E The newer antidepressants: structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacol Bull* 1984 ; 20 : 213-223
- [107] Rothschild AJ New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 2000 ; 22 supplA : A42-A61
- [108] Scotto JC, Dufour H, Huber JP, Crespin J, Pin M, Joseph A, et al. L'amitriptyline en thérapeutique psychiatrique. À propos de huit années d'utilisation en pratique hospitalière. *Encéphale* 1976 ; 2 : 61-72
- [109] Schubert SP, Bahler RC Clomipramine, its effects on the electrocardiogram in patients with depression. *Clin Trials J* 1977 ; 17 : 58-63
- [110] Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. *Psychol Med* 2001 ; 31 : 1203-1210 [crossref]
- [111] Sharpe CR, Collet JP, Belzile E, Hanley JA, Boivin JF The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 92-97 [crossref]
- [112] Simon P, Colonna L Mieux connaître et mieux prescrire les psychotropes. Saint Mandé: Pil, 1979
- [113] Staab JP, Yerkes SA, Cheney EM, Clayton AH Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1990 ; 177 : 1569-1570
- [114] Starkey IR, Lawson AA Poisoning with tricyclic and related antidepressants. *Q J Med* 1980 ; 49 : 33-49
- [115] Taylor DJ, Braithwaite RA Cardiac effects of tricyclic antidepressant medication: a preliminary study of nortriptyline. *Br Heart J* 1978 ; 40 : 1005-1009 [crossref]
- [116] Teicher MH, Glod CA, Cole JO Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Safety* 1993 ; 8 : 186-212 [crossref]
- [117] Theret L, Bertholon F, Germain MG Two cases of mianserine abuse in psychiatric outpatients. *Eur Psychiatry* 1992 ; 7 : 143-144
- [118] Thomson PJ Antidepressants and memory: a review. *Hum Psychopharmacol* 1991 ; 6 : 79-90
- [119] Vallada HP, Gentil V Musical hallucinations triggered by clomipramine? *Br J Psychiatry* 1991 ; 159 : 888-889 [crossref]

- [120] Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992 ; 25 : 202-207 [crossref]
- [121] Vanelle JM, Poirier MF Pharmacodépendance aux médicaments. *Neuropsych* 1988 ; 3 : 95-103
- [122] von Ammon Cavanaugh S Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics. *Psychosomatics* 1990 ; 31 : 273-276
- [123] Wallace WA, Balsitis M, Harrison BJ Male breast neoplasia in association with selective serotonin reuptake inhibition therapy: a report of three cases. *Eur J SurgOncol* 2001 ; 27 : 429-431 [crossref]
- [124] Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Levin R, Avorn J Antidepressant use and the risk of breast cancer: a non-association. *J Clin Epidemiol* 2001 ; 54 : 728-734 [crossref]
- [125] Wernicke JF The side effects profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46 : 59-67
- [126] Zajecka J Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 suppl3 : 35-43
- [127] Zarifian E, L'ho H Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques. Neuilly-sur-Seine: Laboratoire Roche, 1982
- [128] Zechin R Delirium and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1984 ; 171 : 1642
- [129] Ziegler VE, Biggs JT Electrocardiographic findings in patients undergoing amitriptyline treatment. *Dis NervSyst* 1977 ; 38 : 697-699
- [130] Ziegler VE, Co BT, Biggs JT Plasma nortriptyline levels and ECG findings. *Am J Psychiatry* 1977 ; 173 : 441-443
- [131] Vaillat C, Védie C, Azorin JM. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Annales Médico-Psychologiques* 2011; 169:269-275.
- [132] Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Saf* 1997;16:374–90.
- [133] Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales 1993–2002. *Health Stat Q* 2004;23:18–24.
- [134] Centers for Disease Control and Prevention. Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs, Utah, 1991–2003. *MMWR Morb Mortal WklyRep* 2005;54:33–6.
- [135] Lambert H, Manel J, Bellou A, El Kouch S. Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. *Rev Prat* 1997;47:716–20
- [136] Cogneau J, Liard F, Charbonnel L. Prescription de psychotropes et prévalence des états anxieux et (ou) dépressifs en médecine générale. *Rev Prat* 2003;17:1885–8 (MG).
- [137] Zarifian E. La prescription des médicaments psychotropes: usage, mésusage et abus. *Bull AcadNatl Med* 1998;182:1439–47.
- [138] Saviuc P, Hanna J, Danel V. Epidémiologie des intoxications : plus de 2000 décès par an. *Rev Prat* 1999;481:2054–7.
- [139] Isacson G, Wasserman D, Bergman U. Self-poisonings with antidepressants and other psychotropics in an urban area of Sweden. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:113–8.
- [140] Legrain M, Lecomte T. La consommation des psychotropes dans quelques pays européens. *Bull Acad Natl Med* 1997;181:1073–87.
- [141] Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self-poisonings over a 10-year period. *Hum ExpToxicol* 2004;23:507–11.

- [142] Billy F, Montaz L, Perault MC, Vandel B. Étude des intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans une unité d'accueil des urgences. *Thérapie* 1998;53:553–8.
- [143] Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, Pevirieri F, Hafi A, Michard F. Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences. *Presse Med* 1995;24:1296–300.
- [144] Atout S. Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires entre 1994–1995 et 1999–2000. Thèse de Médecine. Paris 7. 2004.
- [145] Bosch TM, Van Der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, et al. Antidepressants self-poisoning and ICU admission in a university hospital in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2000;22:92–5.
- [146] Jane-Diane Fraser Fondation des maladies du cœur du Canada (613) 569-4361, LE LUNDI 23 OCTOBRE 2006 poste 273 Congrès 604- 647-7426
- [147] www.cardiocongress.org
- [148] Al-Khatib SM, Allen NM, Kramer JM et al.: What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-27 (doi:10.1001/jama.289.16.2120)
- [149] Liu BA et Juurlink DN.: Drugs and the QT interval- caveat doctor. *N Engl J Med* 2004; 351: 1053-6
- [150] Roden DM.: Drug-induced prolongation of the QT-interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-22 (doi:10.1056/NEJMra032426pmid:14999113)
- [151] Shantsila E, Watson T et Lip GYH.: Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias. *Eurospace* 2007; 9 (suppl 4): 37-77 (doi:10.1093/eurospace/eum169) (Eurospace is het officiële tijdschrift van de European Heart Rhythm Association en de ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology).
- [152] van Noord Ch., Eijgelsheim M et Stricker BH Ch.: Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 16-23 (doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x)
- [153] Wilde AAM.: Geneesmiddelen en het lange QT-interval. *Geneesmiddelenbulletin* 2002; 3: 27-32
- [154] Woosley RL et Romero K.: Drugs that prolong the QT-interval and/or induce torsades de pointes. Via website <http://www.qtdrugs.org/> (Kies: 'For professionals', 'Printable drug list')
- [155] Yap YG et Camm J.: Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. *Brit Med J* 2000; 320: 1158-9 (doi:1136/bmj/320.7243.1158)
- [156]. US Food and Drug Administration: FDA safety communication: abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>. Updated Aug 24 2011. Consulté le 23/09/2013.
- [157]. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:72-9.

- [158]. Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry* 2013;170:642-50.
- [159]. Evaluation of the effects of sequential multiple-dose regimens of escitalopram on cardiac repolarization in healthy subjects. URL : http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTR_Controller/CTRViewPDF?_file_id_scsr/SCSR_SCT-PK-21_final.pdf. Consulté le 23/09/2013.
- [160]. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:407-15.
- [161]. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.
- [162] McNichols F. Prescribing practices of child psychiatrists in the UK. *Child Care Health Dev.* 2001; 27: 497–508.
- [163] Gutgesell H, Atkins D, Barst R, Buck M, Frankin W, Humes R, Ringel R, Shaddy R, Taubert KA. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs: a statement for healthcare professionals from the Committee on Congenital Heart Defects, Council on cardiovascular disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 979–982.
- [164] Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SG, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
- [165] Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QT measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(6): 642–650.
- [166] McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 33–47.
- [167] Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channel and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006; 440: 463–469.
- [168] Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med* 2004; 36 (suppl I): 47–52.
- [169] Carol Coupland, Paula Dhiman, Richard Morriss, Antony Arthur, Garry Barton, Julia Hippisley-Cox. *BMJ* Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study 2011; 343:d4551
- [170] Denis Richard*, Catherine Dejean, Allongement du QT et torsades de pointes *Le Moniteur Hospitalier* n° 266 du 01/05/2014
- [171] **Gury C, Canceil O, Iaria P.** Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *Encéphale* 2000; 26:62–72.

- [172] Ouali S, Bensalem H, Gribaa R. L'intervalle QT: standardisation, limites et interprétation. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2012 ; 61 : 42-48.
- [173] Barnay C, et al. QT long acquis : un problème envahissant ? *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2006 ; 55 :312-327.
- [174] Trojak B, et al. Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT. *Presse Med* 2006; 35: 699–704.
- [175] Chaumartin N, et al. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimio résistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Ann Med Psychol (Paris)*(2010),doi:10.1016/j.amp.2010.04.021.
- [176] Josée R. L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques...significatif ? *Pharmactuel* 2003 ; 36(3) : 163-164.
- [177] Frimas V, et al. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier .*Encéphale* 2008;34:467–76.
- [178] <http://www.qtdrugs.org>. Liste des médicaments ayant prouvé leur potentiel à allonger l'intervalle QT.
- [179] Derrickson T. Principe d'anatomie et de physiologie. Edition De boeck ; 2007.p :500-561.
- [180] Girardin F, Gaspoz JM. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. *Rev Med Suisse* 2007; 3:945–8.
- [181] Sende J. Guide pratique de l'ECG. Edition Estem ; 2009.p :2-28.
- [182] Hampton JR. L'ECG facile. Edition Elsevier Masson ; 2009.p :10-60.
- [183] Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles de la RAMQ 2011.
- [184] Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85-95
- [185] Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774- 82.
- [186] Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:687-93.
- [187] www.classif.de hamilton
- [188] Chaumartin N, et al. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimio résistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Ann Med Psychol (Paris)*(2010),doi:10.1016/j.amp.2010.04.021.
- [189] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QT interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1048-52

- [190] A. Bayés de Luna. Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns Spain 2007,p :31-31
- [191] Blair J, Scahill L, State M, et al. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:73-9.
- [192] Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:288.
- [193] Abi Gerges N, Philip K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsade de pointe. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 139–151.
- [194] Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QT measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(6): 642–650.
- [195] McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 33–47.

Résumé :

Plusieurs auteurs ont mis l'hypothèse selon la quelle la plupart des antidépresseurs, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Cette anomalie électrocardiographique irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal.

Notre étude cohorte prospective analytique exposé non exposé a été réalisée au niveau de service de psychiatrie du CHU Tlemcen dans l'objectif est d'établir une relation entre la prise d'antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QT au bout de trois semaines de traitement après six mois de travail ou 30 patients présentant des troubles dépressifs ou anxieux ont été recrutés dans l'étude, nos résultats sont venus pour confirmer l'existence d'une relation statistique significative entre la prise d'antidépresseurs et l'allongement de l'intervalle QT,

Donc, avant toute introduction de tels médicaments une analyse des risques d'allongement du QT doit être effectuée, une surveillance électrique et systématique et dans les situations cliniques à risque est recommandés, il faut également s'assurer que le traitement médicamenteux est bien supporté pour minimiser les risques de complications.

Summary :

Several authors put the hypothesis according to the which most of the antidepressants, may lengthen the interval QT. This electrocardiographic anomaly would go hand in hand with a greater risk of disorders of the rhythm ventricular such as advanced twists and rough cardiac arrest.

Our prospective cohort analytic unexposed study was realized at the level of psychiatric department of University Hospital in Tlemcen, in the objective is to establish a relation between the taking of antidepressants and the extension of the interval QT at the end of three weeks of treatment after six working months or 30 patients presenting depressive or anxious disorders were recruited in the study, our results came to confirm the existence of a significant statistical relation between the grip of antidepressants and the extension of the interval QT,

Thus, before any introduction of such medicine an analysis of the risks of extension of the QT must be made, an electric and systematic surveillance and in the clinical situations at risk is recommended, it is also necessary to make sure that the medicinal treatment is supported well to minimize the risks of complications.

الملخص :

لقد افترض العديد من الباحثين أن معظم مضادات الاكتئاب قد تسبب تمدد الفترة المعروفة ب QT في التخطيط القلبي، هذا الخلل الإلكتروغرافي سوف يصاحب زيادة خطر اضطرابات القلب البطيني مثل Torsades de pointes والسكتات القلبية المفاجئة.

وعليه، قد أجرينا دراسة تحليلية شملت ثلاثون مريضا في قسم الطب العقلي بالمستشفى الجامعي بتلمسان ولمدة 6 أشهر بهدف تأكيد تأثير الأدوية المضادة للاكتئاب على تمديد الفاصل الزمني QT، ولقد أتت نتائجنا لتأكيد وجود علاقة إحصائية بين تعاطي هذه الأدوية و تمديد الفترة الزمنية QT بعد ثلاث أسابيع من العلاج.

ومن ثم، يجب قبل تعريض أي مريض لهذا النوع من الأدوية تقييم عوامل الخطر وإجراء مراقبة منتظمة للتخطيط القلبي وهذا لتقليل مخاطر المضاعفات المرافقة لتمدد الفاصل الزمني QT، ومن الضروري أيضا التأكد من أن العلاج الموصوف لا يلحق بالمريض أي ضرر من هذا الشكل.

