

Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine

RÉSUMÉ : Les indications pédiatriques des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont l'épisode dépressif majeur et le trouble obsessionnel-compulsif. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est compliquée par le risque d'événements indésirables rares mais potentiellement graves tels que des idées ou comportements suicidaires survenant sous traitement. Ces risques doivent être évalués au regard de l'impact de symptômes psychopathologiques souvent durables ou à potentiel de rechute sur le développement de l'enfant et de l'adolescent. Cet article propose une mise au point des principales données relatives à l'efficacité et la tolérance de ces molécules qui varient selon les indications.



→ D. PURPER-OUAKIL

PUPH, Médecine Psychologique de l'Enfant et de l'Adolescent (MPEA)
Hôpital Saint-Eloi, MONTPELLIER.

Introduction

Chez l'enfant et l'adolescent, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont une autorisation de mise sur le marché en France dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant à partir de 8 ans (fluoxétine) et dans le trouble obsessionnel compulsif (sertraline, fluvoxamine). Leur mise sous surveillance renforcée est relative à leurs effets psycho-comportementaux, notamment le risque d'apparition d'idées ou de comportements suicidaires sous traitement. La tolérance endocrinologique des ISRS, particulièrement leur impact sur le déroulement de la puberté, fait également l'objet de vigilance. Cet article a pour objectif de faciliter l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces molécules dans différentes indications et d'améliorer l'information donnée aux familles.

Prescription des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

En France, le taux de prescription des ISRS en population pédiatrique, estimé en 2004 à partir de bases de données de

deux Caisses d'assurance maladie, est de 0,5 %. À partir de l'âge de 14 ans, les taux de prescription deviennent plus importants chez les filles que chez les garçons mais augmentent avec l'âge dans les deux sexes. À 18 ans, le taux de prescription atteint 2,2 % chez les filles, soit environ le double de celui des garçons du même âge [1]. Les résultats des études épidémiologiques montrent une relation inverse entre le nombre de suicides chez les adolescents et le taux de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques, mais ne permettent pas de déduire un rapport de cause à effet [2].

Caractéristiques pharmacologiques des ISRS

Les ISRS comprennent la fluoxétine (Prozac), la fluvoxamine (Floxyfral), la paroxétine (Deroxat), la sertraline (Zoloft), le citalopram (Seropram) et l'escitalopram (Seroplex). Le mode d'action de ces antidépresseurs est une inhibition de la recapture synaptique de la sérotonine. Les ISRS se différencient par leur spécificité et leur potentiel inhibiteur : *in vitro*, la sertraline et la paroxétine sont des inhibiteurs plus puissants

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

que la fluoxétine, et la sertraline est le seul ISRS qui inhibe significativement la recapture de la dopamine.

La demi-vie est également variable selon les molécules : la fluoxétine a une demi-vie de 8 jours avec des doses répétées mais son métabolite actif, la norfluoxétine, a une demi-vie comprise entre 7-19 jours. Les autres ISRS ont une demi-vie entre 12 et 36 heures. Les taux plasmatiques sont variables et non corrélés à l'effet thérapeutique, ce qui rend inutile leur usage en pratique courante. Le métabolisme des ISRS est hépatique par l'intermédiaire des isoenzymes du cytochrome P450 (impliquant surtout l'isoenzyme CYP2D6). Des variations génétiques des enzymes du métabolisme, des récepteurs sérotoninergiques et des transporteurs peuvent être impliquées dans la survenue d'effets adverses, dans les effets thérapeutiques et dans les interactions médicamenteuses.

Données d'efficacité

>>> Dans l'**épisode dépressif majeur** de l'enfant et de l'adolescent, une méta-analyse de 88 essais cliniques d'antidépresseurs a montré que seule la fluoxétine avait un bénéfice thérapeutique supérieur au placebo, bien que la venlafaxine et la sertraline semblent avoir une utilité chez les adolescents dans les analyses en sous-groupe [3]. L'effet placebo élevé dans les essais cliniques et le caractère non représentatif des patients participant à ces essais (exclusion des patients ayant un risque suicidaire par exemple) limitent la portée de ces données. Les données comparant plusieurs modalités de traitement montrent que dans la dépression de l'adolescent, la thérapie cognitivo-comportementale est la plus sûre en termes d'effets secondaires, que le traitement combinant cette thérapie à la fluoxétine permet d'accélérer l'effet thérapeutique ; quant au traitement par fluoxétine seule, il est la modalité thérapeutique la moins coûteuse [4].

>>> Dans le **trouble obsessionnel-compulsif (TOC)** de l'enfant et de l'adolescent, plusieurs méta-analyses confirment l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques par rapport au placebo [3, 5]. Ces études ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les différents ISRS pour lesquels des études contrôlées sont disponibles (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine). En revanche, elles confirment l'efficacité supérieure de la clomipramine, un antidépresseur tricyclique, dans cette indication. Les ISRS sont actuellement le traitement pharmacologique de première intention du TOC chez l'enfant et l'adolescent. Le traitement combiné associant thérapie cognitivo-comportementale (de type exposition avec prévention de la réponse) et antidépresseurs est la modalité ayant montré le bénéfice thérapeutique le plus important [6].

>>> Dans les **troubles anxieux autres que le TOC** (anxiété de séparation, anxiété sociale, trouble d'anxiété généralisée), il y a des données d'efficacité significatives pour certains ISRS (sertraline, fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine) et pour un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), la venlafaxine. Néanmoins, aucune de ces molécules n'a une AMM dans l'indication des troubles anxieux de l'enfant ou de l'adolescent [3].

Le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter (*number needed to treat* [NNT]) pour observer un effet thérapeutique significatif est estimé à 6 dans le TOC (contre 10 dans les troubles dépressifs majeurs et 3 dans les troubles anxieux non TOC). En revanche, le nombre de patients traités pour observer un effet indésirable à type d'idéation ou de tentative de suicide (*number needed to harm* [NNH]) est de 200 dans le TOC (contre 112 dans les troubles dépressifs majeurs et 143 dans les troubles anxieux non TOC), ce qui donne une idée du rapport bénéfice/risque dans ces différentes indications [3]. C'est donc lors

des essais conduits dans les troubles anxieux non TOC que les antidépresseurs démontrent le meilleur rapport bénéfice/risque. Ce rapport est le moins bon dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et intermédiaire dans le TOC. Dans les études où différents bras de traitement ont été testés, les traitements combinés (TCC/soins courants + antidépresseur) sont supérieurs aux monothérapies, que ce soit pour l'EDM, le TOC ou les autres troubles anxieux.

Tolérance : généralités

Les ISRS sont mieux tolérés que les antidépresseurs de première génération (tricycliques et IMAO) et moins dangereux en cas de surdosage. Les effets secondaires les plus fréquents sont observés dans 10-30 % des essais réalisés en population pédiatrique. Ils se manifestent surtout en début de traitement, et leur apparition est prévenue par l'augmentation progressive de la posologie. Ce sont les effets gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, diarrhée), les variations pondérales, l'irritabilité, l'insomnie, la sédation, l'impatience motrice, la bouche sèche. Les effets occasionnels sont le virage de l'humeur, la survenue de crises d'épilepsie, les rashes ou réactions allergiques, les troubles sexuels.

Le syndrome "amotivationnel" est parfois difficile à distinguer d'une symptomatologie dépressive séquel-laire : il comprend une perte de l'initiative, des troubles mnésiques subjectifs, une sensation de distance avec le monde environnant. Des syndromes extrapyramidaux, une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et des syndromes du canal carpien sont décrits avec la fluoxétine. Le syndrome sérotoninergique est généralement lié à des associations de traitements sérotoninergiques : il se caractérise par une agitation, des troubles gastro-intestinaux, des frissons et des tremblements. En termes de surdosage, des

données récentes relatives aux rapports “nombre de décès par nombre de prescriptions” et “nombre de décès par nombre de tentatives de suicides par ingestion d’antidépresseurs” confirment que la toxicité des ISRS est moins importante que celle des antidépresseurs tricycliques et d’autres classes d’antidépresseurs [7].

Effets psycho-comportementaux des ISRS

La suicidalité émergeant sous traitement concerne l’apparition d’idées ou d’actes suicidaires survenant au cours d’un traitement. On y associe parfois les automutilations sans visée suicidaire explicite. Le risque de survenue d’idées et de comportements suicidaires chez les enfants et adolescents (et adultes jeunes) traités par antidépresseurs a fait l’objet d’une mise en garde, dès 2002, par le *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni [8]. Les données issues de 24 essais cliniques, analysées par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, montrent que le risque de survenue d’événements en relation avec le suicide (tentatives de suicide, idéation suicidaire) est multiplié par 1,8 (de 1,7 à 2,2 selon les antidépresseurs) chez les jeunes patients traités par antidépresseur par rapport à ceux recevant un placebo.

Cette analyse a concerné neuf antidépresseurs ISRS et non ISRS chez plus de 4500 patients. Les indications comprenaient l’épisode dépressif majeur (16 essais), le TOC (2 essais), le trouble d’anxiété généralisée (2 essais), la phobie sociale (1 essai) et le trouble de déficit de l’attention/hyperactivité (1 essai). Pour l’ensemble des études, le RR est de 1,95 (IC95 % : 1,28-2,98). La différence de risque (RD) qui estime l’augmentation absolue de risque due au traitement est de 2-3 % ; c’est-à-dire que sur 100 patients traités, on pourrait attendre chez 2 à 3 sujets des effets suicidaires liés

POINTS FORTS

- ➔ Les indications pédiatriques des ISRS sont l’épisode dépressif majeur de l’enfant de moins de 8 ans pour la fluoxétine et le trouble obsessionnel compulsif pour la sertraline et la fluvoxamine.
- ➔ L’information et la surveillance portent sur les effets secondaires fréquents mais également sur les effets psycho-comportementaux, plus rares mais possiblement sévères, tels que les idées et comportements suicidaires.
- ➔ En cas d’exposition prolongée aux ISRS avant la puberté, un bilan endocrinien est recommandé chez le garçon.
- ➔ Le rapport bénéfice/risque des ISRS varie selon les indications.

au traitement. Les idées et actes suicidaires étant susceptibles de survenir au-delà du premier mois de traitement ; une surveillance appropriée doit donc être maintenue après la phase aiguë [9].

Les mécanismes associés à la suicidalité émergeant sous traitement sont inconnus. L’activation comportementale (avec anxiété, irritabilité, agitation) induite par les antidépresseurs au cours des premières semaines de traitement est une hypothèse possible. Cependant, les données issues des essais cliniques chez l’enfant et l’adolescent n’ont pas permis de mettre en évidence des prodromes à type d’activation et ont surtout mis en relation la suicidalité émergente sous traitement avec l’amélioration insuffisante de la symptomatologie dépressive [9].

Une étude prospective chez des enfants et adolescents en population clinique a montré une diminution des idées et comportements suicidaires dans les trois premiers mois du traitement antidépresseur, passant de 47,1 % à 22,9 %. La persistance de ces comportements au cours du traitement était associée à la sévérité initiale de la suicidalité, à la présence de traits psychotiques et d’un trouble de la personnalité *borderline* [10].

Modalités de prescription et surveillance des ISRS

Les traitements par ISRS sont augmentés et diminués progressivement chez l’enfant et l’adolescent. Le bilan thérapeutique comprend un examen clinique avec mesure du poids, de la taille, du pouls et de la tension artérielle. La surveillance est clinique, avec une attention particulière aux effets psycho-comportementaux (virage de l’humeur, irritabilité/hostilité, suicidalité). Dans la plupart des indications, l’efficacité doit être évaluée entre 8 et 12 semaines de traitement, en raison de la possibilité de réponses thérapeutiques tardives. En raison de données précliniques montrant des effets de certains ISRS sur la maturation sexuelle chez le rongeur, une surveillance et un bilan endocrinien sont recommandés chez les enfants prépubères exposés à long terme aux antidépresseurs sérotoninergiques [11].

Conclusion

En l’état actuel des choses, la décision de prescription d’antidépresseurs reste un problème complexe qui nécessite autant que possible le recours à un avis spécialisé. L’évaluation du rapport bénéfice/risque doit tenir compte des données

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

disponibles relatives aux traitements antidépresseurs, de ce que l'on connaît de l'évolution des troubles dépressifs et anxieux ainsi que de la situation individuelle du sujet. Une évaluation de la sévérité des troubles et de leurs conséquences sur la vie familiale, la scolarité, les relations sociales est notamment un préalable indispensable à l'élaboration du projet thérapeutique.

Enfin, il est important d'associer les familles aux différentes étapes décisionnelles qui vont aboutir au choix du traitement et à la surveillance de celui-ci. L'élaboration de documents d'information et de procédures de surveillance thérapeutique avec une facilitation des contacts entre familles et soignants en cas de prescription fait partie des pistes possibles pour aboutir à des traitements plus adaptés aux situations individuelles et à une meilleure observance thérapeutique.

Bibliographie

1. ACQUAVIVA E, LEGLEYE S, AULELEY GR *et al.* Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry*, 2009;9:72.
2. MOLLER HJ. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006;256:329-343.
3. BRIDGE JA, IYENGAR S, SALARY CB *et al.* Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2007;297:1683-1696.
4. MARCH J, SILVA S, PETRYCKI S *et al.* Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;292:807-820.
5. GELLER DA, BIEDERMAN J, STEWART SE *et al.* Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 2003;160:1919-1928.
6. POTS. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;292:1969-1976.
7. HAWTON K, BERGEN H, SIMKIN S *et al.* Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*, 2010;196:354-358.
8. HAMMAD TA, LAUGHREN TP, RACOOSIN JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 2006;26:203-207.
9. VITIELLO B, SILVA SG, ROHDE P *et al.* Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry*, 2009;70:741-747.
10. KUBA T, YAKUSHI T, FUKUHARA H *et al.* Suicide-related events among child and adolescent patients during short-term antidepressant therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2011;65:239-245.
11. AFSSAPS. Antidépresseurs-point d'information. 2008 [cited 2010; Available from: http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/antid/map_enfants_2008.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.