

Les effets indésirables des ISRS

Les progrès que représentent les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en matière de tolérance conduisent souvent à sous-estimer leurs effets indésirables. D'autant qu'ils sont mal connus des prescripteurs.

1 Quels sont les effets secondaires les plus fréquents en début de traitement ?

Sédation, nausées et céphalées peuvent survenir chez environ un tiers des patients mais s'estompent en général au bout de quelques jours. La persistance d'une somnolence diurne malgré une prise vespérale peut conduire à interrompre le traitement, notamment si elle compromet la poursuite d'une activité professionnelle ou si la conduite d'un véhicule est nécessaire. Parfois difficiles à distinguer de celles qui surviennent dans la dépression, les céphalées résultent des modifications du flux sanguin cérébral, dues à l'action du médicament sur le système sérotoninergique. Les nausées peuvent s'accompagner de troubles digestifs tels que la constipation et d'une sécheresse buccale. Leur persistance, leur sévérité ainsi que la survenue de vomissements doivent conduire à l'arrêt du traitement.

2 Qu'est-ce qu'un syndrome sérotoninergique ?

Il s'agit d'une association d'effets secondaires imputés à un excès de sérotonine. Les principales manifestations sont, par ordre de fréquence, les myoclonies, les tremblements, la sudation profuse, les frissons, la confusion, l'agitation, l'hyper-réflexie et la diarrhée. La présence d'au moins trois de ces symptômes suffit à poser le diagnostic. Le risque de survenue de ce syndrome augmente si la prescription associe plusieurs médicaments agissant sur le système sérotoninergique, ce qui implique notamment d'éviter la co-prescription de triptans, de millepertuis, d'IMAO ou encore de tramadol. Les formes graves peuvent nécessiter une prise en charge hospitalière mais,



© ALPHASPRINT - FOTOLIA

dans tous les cas, l'arrêt du traitement s'impose et permet la résolution rapide des symptômes.

Principaux ISRS

Fluvoxamine :
Floxyfral (1984)

Fluoxétine :
Prozac (1988)

Paroxétine :
Deroxat (1992)

Citalopram :
Seropram (1994)

Sertraline :
Zoloft (1996)

Escitalopram :
Seroplex (2002)

3 Faut-il craindre un virage maniaque ou une réaction psychotique ?

Un effet stimulant est constaté chez certains patients, qui font état le plus souvent d'hypervigilance et d'insomnie. La survenue d'une labilité émotionnelle, d'une hyperactivité ou d'une désinhibition doit alerter et conduire à cesser le traitement. Ces réactions d'allure maniaque peuvent s'accompagner de manifestations psychotiques et peuvent survenir en dehors de l'évolution d'un trouble bipolaire ou d'une schizophrénie. Elles s'associent souvent à une légère confusion et imposent en premier lieu l'arrêt du médicament, ce qui suffit la plupart du temps à les résoudre. L'apparition de troubles du

comportement, dont les conséquences sont parfois graves (dépenses inconsidérées, rapports sexuels à risque, passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs) peut requérir l'hospitalisation.

4 Peut-on devenir suicidaire sous antidépresseurs ?

Il s'agit d'un effet paradoxal rare mais jugé suffisamment préoccupant pour qu'un avertissement figure sur les boîtes d'antidépresseurs aux États-Unis. Longtemps considérés comme la conséquence d'une levée d'inhibition dépressive aux alentours du dixième jour, les comportements suicidaires pourraient être causés par un cortège d'effets secondaires neuropsychiatriques, parmi lesquels les vécus d'étrangeté de soi-même ou du monde extérieur (dépersonnalisation/déréalisation), la confusion ou

encore l'akathisie (sentiment d'inconfort, impatience et tension interne). Les réactions maniaques et psychotiques, et notamment les hallucinations visuelles et auditives, peuvent également favoriser un passage à l'acte suicidaire. La surveillance reste donc indispensable quel que soit le risque suicidaire préalable à l'introduction du traitement, ce qui n'est pas facilité par le caractère ambulatoire de la plupart des prescriptions.

5 Quels sont les effets secondaires sexuels ?

Ils concernent plus de la moitié des patients et résultent à la fois de l'effet inhibiteur de la sérotonine sur la fonction orgasmique, d'une hypoesthésie vaginale ou pénienne et d'un émoussement émotionnel (« effet coton »). Ceci se traduit en général par une libido plus ou moins atténuée, un orgasme retardé, parfois jusqu'à la dysfonction érectile. Si chez certains hommes, le retard à l'éjaculation est plutôt bien vécu, chez d'autres, cette atteinte d'une libido déjà amoindrie par la dépression n'est pas la bienvenue. Dans la très grande majorité des cas, ces effets secondaires disparaissent rapidement après l'interruption du traitement. Si celui-ci reste nécessaire et qu'un changement de molécule n'apporte pas d'amélioration, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildenafil, tadalafil) peuvent se révéler bénéfiques.

6 Que faire en cas de prise de poids sous traitement ?

Bien que certaines molécules, comme la fluoxétine, soient réputées pour leur effet coupe-faim, ce phénomène n'est la plupart du temps que temporaire. La prise de poids demeure la règle et ses mécanismes sont encore mal élucidés. Chez certains, il pourrait s'agir de la correction d'une perte d'appétit

causée par la dépression ou l'anxiété, mais il semble probable que cette prise de poids soit tout autant, voire davantage, liée à la médication. La mesure la plus efficace reste l'arrêt du traitement mais lorsque celui-ci doit être maintenu, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs et de privilégier des mesures hygiéno-diététiques avec l'aide d'un spécialiste.

7 Quels sont les effets indésirables les moins connus ?

Les effets secondaires neuromusculaires peuvent concerner jusqu'à la moitié des patients traités. Les mouvements involontaires (myoclonies) surviennent surtout au cours de la nuit et concernent le plus souvent les membres inférieurs. Le grincement des dents (bruxisme) se produit aussi fréquemment pendant le sommeil si bien qu'il peut passer inaperçu et ne se révéler que par des douleurs de la sphère ORL ou par l'érosion des dents. Si la diminution ou l'arrêt du traitement n'est pas envisageable, le port d'une gouttière permet de limiter ces complications. L'augmentation fréquente de la transpiration peut aussi être mal vécue, notamment la nuit et en été.

LES IRSNa

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont un profil d'effets secondaires très proche.

Venlafaxine :
Effexor (1998)
Duloxétine :
Cymbalta (2004)

8 Quels sont les risques liés aux interactions médicamenteuses ?

La sérotonine étant nécessaire à l'agrégation plaquettaire, l'inhibition de sa recapture accroît logiquement le risque hémorragique, et d'autant plus en cas de prise concomitante d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'anticoagulants. L'association à la plupart des psychotropes accroît la sédation ainsi que la prise de poids, et il s'agit là des deux causes les plus fréquentes de rupture de traitement en psychiatrie. Les effets secondaires des neuroleptiques peuvent également s'aggraver avec les ISRS, qu'il s'agisse des complications métaboliques (diabète, dyslipidémies), cardiaques (palpitations, troubles du rythme) ou des effets extrapyramidaux (tremblements, dyskinésies, akathisie, etc.). L'abaissement du seuil épileptogène doit aussi être pris en compte en cas d'épilepsie, d'association à l'alcool ou à d'autres molécules ayant les mêmes effets. Le risque de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT impose une grande prudence en cas de prescription concomitante de médicaments ayant les mêmes

conséquences ou diminuant la kaliémie. C'est notamment le cas des neuroleptiques, de certains diurétiques et anti-arythmiques.

9 Que faire en cas de grossesse, de désir de grossesse et d'allaitement ?

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne sont ni recommandés, ni formellement contre-indiqués pendant la grossesse. Ils sont susceptibles de provoquer des malformations cardiaques et de l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant à naître. Par ailleurs, la poursuite du traitement durant le dernier trimestre et l'allaitement expose le nouveau-né à un risque de syndrome de sevrage. Il est donc généralement conseillé d'interrompre le traitement et de privilégier des méthodes non médicamenteuses telles que la psychothérapie. Dans tous les cas, les complications qui peuvent survenir en cas de poursuite du traitement doivent être mises en balance avec les risques liés à son interruption ou à son absence.

10 Peut-on devenir dépendant des antidépresseurs ?

Encore niés ou ignorés de la majorité des prescripteurs, les phénomènes d'accoutumance et de dépendance sont pourtant décrits depuis plusieurs décennies et pourraient concerner jusqu'à un tiers des patients. En pratique, ils se traduisent respectivement par une sorte d'épuisement thérapeutique incitant à augmenter les doses pour retrouver l'effet antérieur, et par un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Celui-ci se caractérise par des vertiges, des céphalées, des sensations électriques dans le corps, une hypersudation, des nausées, des douleurs musculaires, de l'anxiété et de la fatigue. Fréquemment confondu avec la rechute du trouble anxieux ou dépressif ayant motivé la mise en place du traitement ou avec un syndrome grippal, ce syndrome de sevrage peut durer de quelques jours à quelques mois et se révéler très invalidant. Il est logiquement recommandé de diminuer le traitement très progressivement, de revenir davantage de temps au palier supérieur si les symptômes sont trop intenses, et parfois même de remplacer le médicament par un équivalent à demi-vie plus longue, comme la fluoxétine.

Dr Igor Thiriez,
psychiatre, EPS Erasme (Antony)

Repères

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont indiqués dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur ainsi que dans la plupart des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, anxiété sociale, trouble obsessionnel compulsif, syndrome de stress post-traumatique). Il est à noter que leur succès tient davantage à leur facilité d'emploi qu'à leur efficacité, qui n'est guère supérieure à celle des antidépresseurs tricycliques. Cette tolérance accrue peut amener à sous-estimer leurs effets indésirables.