

## ANTIDEPRESSEURS

### 1. Définition de la dépression :

C'est une modification profonde de l'humeur dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur avec un sentiment de culpabilité, de fatalité et d'impuissance pouvant conduire à des tentatives de suicide.

#### Physiopathologie :

1- Déficit fonctionnel des neurotransmetteurs

### 2. Les antidépresseurs :

#### 1. Définition :

Selon la classification de Delay et Deniker : psychotropes : psychoanaleptiques (thymoanaleptiques) : Substances qui améliorent l'humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves dans une durée de 2-3 semaines.

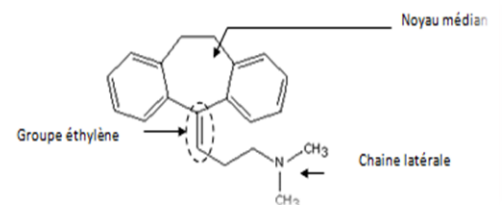
#### 2. Classification :

- ↪ Les **AD Tricycliques** ou **imipraminiques** (dérivés de l'imipramine) : groupe homogène (Structure, pharmacologie et thérapeutique).
- ↪ Les **AD atypiques** (apparentés aux tricycliques)
- ↪ Les **ISRS** : groupe hétérogène (Structure, ppts pharmaco-toxicologiques différentes des ADT).
- ↪ Les **IMAO**.

## LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

### 1. Structure chimique :

- ↪ 3 cycles dont le cycle central est constitué de 7 atomes d'où l'appellation tricyclique.
- ↪ La chaîne latérale, l'optimum se situant à 3C.

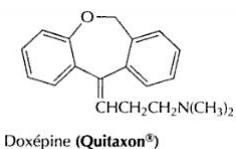


### 2. Classification : Selon la structure chimique :

Il s'agit d'un groupe homogène sur le plan structural, pharmacologique et thérapeutique :

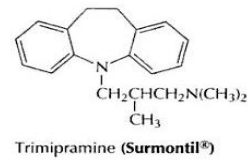
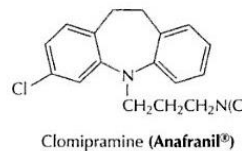
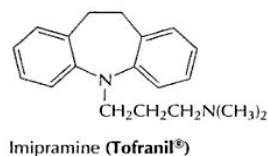
#### Dibenzoxépines

Doxépine = SINEQUAM<sup>®</sup>



#### Dibenzoazépines=Imipraminiques:

Chef de fil (Imipramine) = TOFRANIL<sup>®</sup>



#### Dibenzocycloheptadiènes :

Amitriptyline = LAROXYL<sup>®</sup>

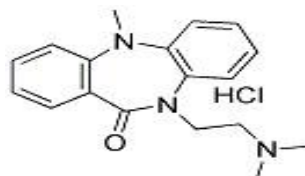


#### Dehydrobenzoazépine :

Opipramol = INSIDON<sup>®</sup>

#### Dibenzodiazépines :

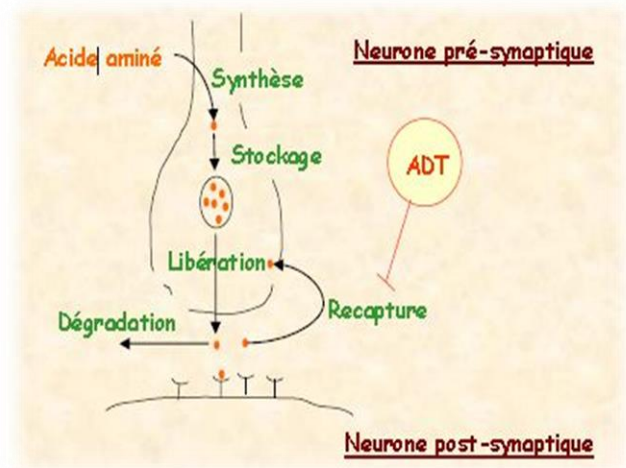
Dibenzépine = NOVERIL<sup>®</sup>



### 3. MECANISME D'ACTION PHARMACOLOGIQUE :

#### ATD :

Inhibition de la recapture pré synaptique des monoamines (effets prépondérants sur la **sérotonine** et la **noradrénaline**, dans une moindre mesure sur la **dopamine**) dans le SNC.



### 4. MECANISME D'ACTION TOXIQUE :

- 1- Inhibition de recapture de certains NT centraux
- 2- Effets Anticholinergiques et Antihistaminiques
- 3- Effet stabilisant de membrane
- 4- Blocage adrénergique
- 5- Inhibition centrale de certains reflexes sympathiques

### 5. TOXICOCINETIQUES :

#### a. Absorption :

*A dose thérapeutique* : absorption rapide par le tractus gastro-intestinal

PP : 2-8h

*En cas de surdosage* : absorption lente et prolongée

#### b. Distribution :

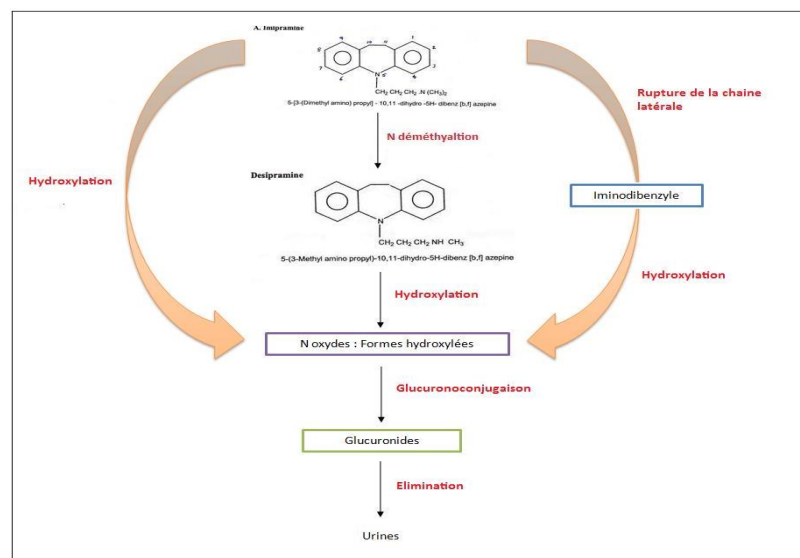
Forte liaison aux protéines plasmatiques (75 – 95%).

Traversent la BHE et la BFP

Vd important (10 – 30 l/kg)

#### c. Métabolisme :

Essentiellement hépatique quantitativement important du fait du Premier Passage Hépatique.



**d. Elimination :**

Urinaire sous forme de glucuronides inactifs.

Lente jusqu'à 10 jours :

☞ Cycle entéro – hépatique.

☞ Forte fixation tissulaire.

⇒ Surveillance prolongée des intoxiqués

T/2 : très variable (10 – 80h).

**6. Symptomatologie de l'intoxication aigue :**① **Phase de latence**② **Signes neuropsychiques :**

Troubles nerveux : Agitation, Délire, Tremblements extrémités, difficultés d'Elocution ...

Syndrome pyramidal : hypertonie, hyperréflexie tendineuse, .....

Convulsions : crise unique (le + svt) état de mal convulsif.

Coma (60% des cas) : peu profond, courte durée (< 24h)

③ **Syndrome anti cholinergique « Atropine like » :** oriente le diagnostic.

*Mydriase bilatérale peu réactive, Sécheresse cutanéomuqueuse, Tachycardie sinusale, Rétention urinaire et Constipation.*

④ **Troubles cardio-vasculaires :**

*Modification de l'ECG*

*Modifications hémodynamiques*

**7. Traitement :****Evacuateur :**

LG même tardivement car l'action anti cholinergique ralentit le péristaltisme.

Charbon activé pour interrompre CEH.

**Symptomatique :**

Convulsions : DIAZEPAM

Troubles de la conduction : LACTATE DE NA

**LES ANTIDEPRESSEURS APPARENTES AUX TRICYCLIQUES :**

- Même action sur les monoamines
- Sans effets sur Rc muscarinique, H1 et a adrénergique
- Possédant des particularités propres à chaque spécialité  
= Effets indésirables réduits mais efficacité clinique souvent moindre.
- Hétérogènes au niveau structural : bi, tri ou tétracycliques ;
  - Bicyclique : La **viloxazine** (Vivalan®), la **tianeptine** (Stablon®).
  - Tricyclique : L'**amineptine** (Survector®)
  - Tétracyclique : La **miansérine** (Athymil®) et la **maprotiline**

**LES INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE :**

- Structure hétérogène
- Excellent AD en 1<sup>ère</sup> intention

**1. Mécanisme d'action :**

Inhibiteurs sélectifs présynaptiques de la recapture de la sérotonine, sans effet sur la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

**2. TOXICOCINETIQUE :****a. Absorption :**

Rapide et complète à l'exception de la Fluoxétine et de la sertraline.  
Bonne absorption gastro intestinale.  
Effet PPH + : Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine et Sertraline.  
PP : 4 – 6h  
Biodisponibilité du Citalopram : 100%

**b. Distribution :**

Forte LP : Fluoxétine et Sertraline (95%) ; et le citalopram (50%).  
Vd important.

**c. Métabolisme :**

Hépatique.  
Pouvant conduire à des métabolites actifs :  
Fluoxétine → Norfluoxétine : Présente une inhibition de la recapture de la sérotonine significative.

**d. Elimination :**

Rénale.  
Forme inchangée très faible.  
Les demi-vies de la fluvoxamine de la paroxétine, de la sertraline et du citalopram sont à peu près de 24 h.

**3. TOXICITE :**

- Moins importante que celle des classiques ATD.
- L'intoxication aiguë est bénigne, pratiquement asymptomatique ou avec des symptômes peu marqués.
  - Quelques troubles digestifs,
  - Une somnolence ;
  - Une dépression importante du système nerveux central est rare, plus souvent le fait d'une association à d'autres molécules psychotropes.

**4. Traitement :**

Evacuation digestive.  
Traitement symptomatique (hyperthermie → refroidissement externe).

## Les IMAO

On distingue deux types de MAO intracellulaire :

**MAO A** : dont les substrats préférentiels sont la NA et la 5HT ;

**MAO B** : dont le substrat préférentiel est la dopamine.

### 1. Différents types des IMAO :

#### 🌀 IMAO sélectifs A :

##### a. Principales molécules :

Toloxatone (Humoryl) : retiré du marché en 2002.

Moclobémide (Moclamine).

##### b. Mécanisme d'action :

Les IMAO-A inhibent de façon réversible, compétitive et spécifique, la monoamine oxydase de type A (métabolisant surtout la sérotonine et la noradrénaline).

##### c. Toxicité :

L'intoxication aiguë isolée est le plus souvent sans gravité pour des doses ingérées inférieures à 2 à 3 g.

Au-delà, peuvent apparaître une somnolence, plus rarement un coma, des myoclonies, un syndrome pyramidal, une tachycardie sinusale, plus rarement une bradycardie.

La gravité de l'intoxication est surtout la conséquence d'une association avec d'autres molécules, comme un antidépresseur tricyclique ou un ISRS, et à l'apparition éventuelle d'un syndrome sérotoninergique.

### 2. Traitement :

Evacuation digestive.

Assistance respiratoire.

Traitement symptomatique.

## I. ANALYSE TOXICOLOGIQUE :

**Prélèvement** : Sang, Urine, Bile, LLG....

### 1. Dépistage :

#### **Colorimétrique** :

##### Imipraminiques :

-Forrest : Bleu.

-Amitriptyline : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Orange.

#### **Immunochimique**

### 2. Extraction :

PH alcalin ; Chloroforme, Dichlorométhane...

### 3. Identification /Dosage : Plasma, Sang Total

◇ Colorimétrique

◇ CCM

◇ HPLC (UV -DAD, SM).

◇ CPG (FID, NPD, SM).