

Recommandations pour introduire et arrêter les antidépresseurs

Pourquoi ma patiente est confuse?

Yvonne Quain, Domenico Ciancone, Corinne Challet, Nicolas Schaad, Rebecca Dreher

Hôpital de Morges

Présentation du cas

Il s'agit d'une patiente de 85 ans, connue pour un accident vasculaire cérébral, hospitalisée suite à une hémorragie digestive haute sur ulcère gastro-duodéal. Elle bénéficie d'un traitement quotidien de torasémide 10 mg, metoprolol 12,5 mg, acide acétylsalicylique 100 mg, atorvastatine 20 mg, pantoprazole 80 mg, flurazépam 30 mg, zolpidem 10 mg, cholécalférol 800 UI, calcium carbonate 2500 mg. Elle est connue pour un trouble dépressif pour lequel elle bénéficie d'un suivi psychiatrique régulier et d'un traitement par citalopram 10 mg introduit peu avant son hospitalisation. Au vu de plaintes dépressives de la patiente, une évaluation psychiatrique hospitalière confirme la présence d'un épisode dépressif modéré à sévère et propose de maintenir le traitement initié. La patiente est par la suite transférée en centre de traitement et de réadaptation (CTR) où le diagnostic supplémentaire de démence légère est retenu.

Dans les semaines qui suivent, on note une péjoration de l'état dépressif. Un avis est demandé au psychiatre traitant de la patiente qui propose un changement de molécule en remplaçant le citalopram par la venlafaxine.

Question 1: De quelle manière proposez-vous d'effectuer la rotation d'antidépresseur?

- a) Introduire par palier la venlafaxine puis une fois à dose efficace arrêter le citalopram sans washout
- b) Sevrer progressivement le citalopram puis introduire la venlafaxine à dose efficace sans palier
- c) Sevrer progressivement le citalopram puis introduire la venlafaxine par palier
- d) Arrêter sans washout le citalopram puis introduire la venlafaxine à dose efficace sans palier
- e) Arrêter sans washout le citalopram puis introduire la venlafaxine par palier

Le citalopram est arrêté sans palier selon les recommandations proposées par l'outil disponible sur <http://wiki.psychiatrienet.nl>. Un traitement de venlafaxine est débuté le lendemain de la façon suivante: jours 1-3: 37,5 mg/j, jours 4-10: 75 mg/j, jours 10-12: 112,5 mg/j. Au jour 10, l'état de la patiente se péjore rapidement. Elle développe une baisse de l'état général avec apparition d'une somnolence, une exacerbation des angoisses et présente des hallucinations visuelles nouvelles. On note un déclin fonctionnel, une incapacité à se mobiliser et à se transférer seule, alors qu'auparavant elle était autonome.

Les constantes de la patiente sont normales, sans état fébrile. Le status neurologique révèle une désorientation spatio-temporelle, des troubles de l'attention, un ralentissement psychomoteur. L'examen des nerfs crâniens, de même que la force et la sensibilité des quatre membres sont sans particularité. On remarque un manque de coordination associé à une démarche magnétique très laborieuse. Les réflexes ostéo-tendineux sont sans particularité et il n'y a pas de signe de méningisme. L'examen cardiovasculaire, pulmonaire et abdominal est dans les normes.

Question 2: Quel examen complémentaire semble le moins pertinent?

- a) Une formule sanguine simple
- b) Un taux sérique de venlafaxine et de ses métabolites
- c) Une chimie avec tests hépatiques, fonction rénale et électrolytes
- d) Une ponction lombaire
- e) Un EEG

Le laboratoire ne révèle rien de particulier. Les fonctions rénales et hépatiques ne sont pas altérées. Il n'y a pas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Suspectant un état confusionnel aigu d'origine médicamenteuse, les taux résiduels de venlafaxine et de citalopram sont mesurés et la dose journalière de venlafaxine est réduite à 75 mg/j. Le taux résiduel de la somme de venlafaxine et de son métabolite actif, l'O-desméthylvenlafaxine, est fortement élevé à 930 mcg/l (n = 100-400 mcg/l). Le citalopram est encore discrètement présent dans le sang malgré son arrêt 13 jours auparavant (26 nmol/l, n = 154-339 nmol/l). Vu la chronologie des événements, une origine médicamenteuse est fortement suspectée, raison pour laquelle pas d'autres investigations sont effectués à ce stade. Toutefois, en cas de persistance des symptômes sans cause identifiée ceux-ci seraient à réévaluer.

Au vu de ces résultats, nous avons suspecté un défaut de métabolisation au niveau du cytochrome P450 2D6 pouvant résulter en une intoxication à la venlafaxine.

Discussion

Dans ce cas, la somme des taux de venlafaxine et de O-desméthylvenlafaxine est bien au-delà des valeurs thérapeutiques souhaitées, ce qui appuie l'idée d'une intoxication médicamenteuse. Le score de Naranjo pour évaluer la causalité entre la réaction indésirable et le

Remarque: Les réponses aux questions 1 et 3 ont été corrigées dans la version en ligne de l'article.

médicament est à 8 signifiant que l'imputabilité de la venlafaxine est probable. Une recherche des polymorphismes les plus courants du CYP450 2D6 [*3 (A2637 del); *4 (G1934A); *5 (délétion); *6 (T1795del); *2N] a été effectuée, mais n'a révélé aucune anomalie. Ceci suggère que cette patiente a soit un polymorphisme plus rare, soit que d'autres facteurs sont entrés en compte, tel que son âge, son sexe et sa comédication [1].

Le taux plasmatique de venlafaxine de cette patiente s'est normalisé 7 jours (<184 mcg/l) après réduction de 50% de la dose. De même, l'état confusionnel s'est résolu et la patiente a retrouvé une meilleure mobilité en une semaine.

Caractéristiques de la venlafaxine

La venlafaxine est un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Cette classe inhibe à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, contrairement aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui inhibent la recapture de la sérotonine seule. Il faut souligner qu'à faible dose, les IRSN inhibent surtout la recapture de la sérotonine. L'inhibition de la noradrénaline s'exerce au-delà de 200 mg/j de venlafaxine [2]. Ces antidépresseurs inhibent également faiblement la recapture de dopamine. Ceci ne semble pas concourir à leur efficacité thérapeutique. L'efficacité de la venlafaxine est dose dépendante [2]. Elle est principalement métabolisée par le CYP450 2D6 en O-desméthylvenlafaxine également active et dont la demi-vie est 2 fois plus élevée (11 heures) que celle de

la venlafaxine (5 heures) [3]. La voie métabolique CYP450 3A4 conduit à la N-desméthylvenlafaxine qui est moins active (fig. 1).

L'âge (>60 ans), le sexe (femme), la fonction rénale, le tabagisme et certaines comédications peuvent aussi influencer les taux de venlafaxine [1].

La venlafaxine en pratique

L'instauration de la venlafaxine se fait progressivement. La dose initiale est de 37,5-75 mg/j et doit être augmentée après une semaine par palier de 75 mg tous les quatre jours. Toutefois, chez la personne âgée et fragile, la pratique tend à commencer à des doses de 37,5 mg/j et d'augmenter tous les 7 jours. Pour l'arrêt, il faudrait réduire la dose de moitié toutes les deux semaines et, si des symptômes de sevrage apparaissent, reprendre l'ancien dosage et réduire plus lentement. Les taux plasmatiques résiduels de la somme de venlafaxine et de son métabolite actif recommandés pour la dépression sont compris entre 100 et 400 ng/ml.

Effets indésirables des IRSN

Question 3: Parmi les effets indésirables ci-après, lequel est plus rarement induit par la venlafaxine?

- a) l'hyponatrémie
- b) la prise pondérale
- c) le syndrome sérotoninergique
- d) les vertiges
- e) les nausées

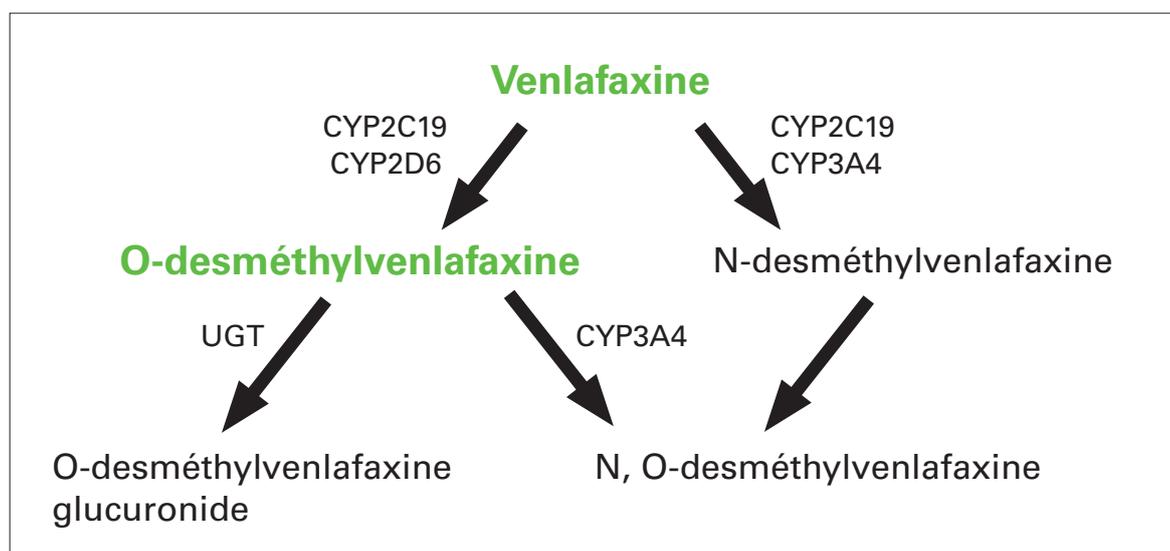


Figure 1: Principales voies métaboliques de la venlafaxine adapté de [5], reproduction avec l'aimable autorisation de Elsevier. Abréviations: CYP = cytochrome P 450, UGT = uridylglucuronosyltransférase.

Correspondance:
Dr Domenico Ciancone
Hôpital de Morges
Chemin du Crêt 2
CH-1110 Morges
ciancone.domenico
[at]libero.it

Les effets indésirables les plus rapportés sont proches de ceux des ISRS. Il s'agit de symptômes gastro-intestinaux tels nausées (21–58%), constipation (8–15%), diarrhées, diminution de l'appétit (8–22%), plus présents lors d'administration de formes rapides. Les symptômes neurologiques et neurovégétatifs sont les vertiges (12–23,9%), troubles du sommeil (14–24%), tremblements (1,1–10,2%), anxiété (4–21,3%). Les troubles électrolytiques se présentent surtout sous forme d'hyponatémie [4]. L'effet noradrénergique peut provoquer une tachycardie ou une hypertension artérielle (3–13%) dose dépendante et ceci en cas de posologies élevées (225–375 mg/j) [2]. La prise de poids est plus rare, mais est décrite dans certains cas ($\geq 1\%$).

Lorsque les IRSN sont associés à d'autres substances affectant le système sérotoninergique, il existe un risque de syndrome sérotoninergique.

Il existe quelques cas reportés incriminant la venlafaxine dans des tableaux de parkinsonisme, rhabdomyolyse, d'hypoglycémie et même un décès chez un patient métabolisateur lent [5].

Les signes possibles lors de surdosage de venlafaxine sont résumés dans le tableau 1.

En plus de la venlafaxine, le zolpidem et le flurazépam ont pu contribuer à la confusion présentée par la patiente. En effet, le zolpidem était prescrit à 10 mg, alors que la dose journalière recommandée chez les patients de 65 ans et plus est de 5 mg. De plus, les femmes y seraient plus sensibles en raison d'une élimination plus lente [6]. Le flurazépam a un métabolite actif de longue demi-vie et est à déconseiller chez les patients âgés.

Conclusion

On retiendra de ce cas que l'introduction d'un traitement de venlafaxine chez un patient âgé doit se faire progressivement, d'autant plus lors d'une rotation

Tableau 1: Signes de surdosage possibles de la venlafaxine.

Tachycardie, allongement QT, bloc de branche, allongement QRS, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bradycardie, hypotension, FA, arrêt cardiaque
Agitation, effets anticholinergiques (rares), confusion, dés-orientation, hallucinations, céphalées, vertiges, convulsions, hyperthermie, modifications de l'état de conscience, coma
Hypoglycémie, hyponatrémie, syndr. sérotoninergique, diaphorèse
Clonus, hyperréflexie, hypertonie, rhabdomyolyse, rigidité, tremor
Mydriase
Nausées, vomissements
Augmentation des tests hépatiques, nécrose hépatique (rare)
Œdème pulmonaire (rare)

Réf.: www.swissmedicinfo.ch et Lexi-Tox, Lexi-comp, 2015

d'antidépresseur, et requiert une surveillance clinique. Il convient de mesurer un taux résiduel pour s'assurer d'être dans les marges thérapeutiques et adapter le dosage en fonction. Tout changement du status neurologique lors de l'introduction d'une telle molécule doit faire penser à une intoxication médicamenteuse.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, et al. The effect of Age, Sex, Smoking and Co-Medication on Serum Levels of Venlafaxine and O-Desmethyl venlafaxine Under Naturalistic Conditions. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:229–35.
- Bazire S, Psychotropic Drug Directory: The Professionals' Pocket Handbook and Aid Memoire: 2012. United Kingdom: Lloyd-Reinhold Communication LPP; 2011.
- Shams MEE, Arneth B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006;31:493–502.
- Katona C, Bindman DC, Katona CP. Antidepressants for older people: What can we learn from the current evidence base? *Maturitas*. 2014;79(2):174–8.
- Jornil JI, Nielsen TS, Rosendal I, Ahlner J, Zackrisson AL, Boel LW, Brock B. A poor metabolizer of both CYP2C19 and CYP2D6 identified by mechanistic pharmacokinetic simulation in a fatal drug poisoning case involving venlafaxine. *Forensic Sci Int*. 2013 Mar 10;226(1-3):e26-31. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.12.020. Epub 2013 Jan 17.
- Zolpidem, FDA MedWatch, 1.10.2013.

Réponses

Question 1: e. Question 2: d. Question 3: b.