

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD-DAHLAB-BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME :

Les ISRS dans la prise en charge des troubles paniques

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : 2018/2019

Présenté par :

- MEKIOUI HOUSSEM EDDINE
- JABALLAH OUALID
- HAMICHE YAKOB

Encadré par :

- Pr. BESSEDIK KHADIDJA : Professeur chef service de psychiatrie au CHU de Blida
- Dr. OUHIB OUARDA : assistante en psychiatrie au CHU de Blida

Le jury composé de :

Présidente du jury :

- Pr. BENMOUSSA FARAH : Professeur en psychiatrie

Examinatrices :

- Dr. LACAF HASSIBA : maitre assistante en psychiatrie
- Dr. DJILLI NAZIMA : maitre assistante en psychiatrie

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

A nos maitres, rapporteurs et présidentes de thèse :

Pr. BESSEDIK KHADIDJA et Dr. OUHIB OUARDA

Professeur et assistante en psychiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes. Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de nous diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir chères maitres l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maitre et présidente de jury :

Pr. BENMOUSSA FARAH

Professeur en psychiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité. Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maitre et juge de thèse :

Dr. LACAF HASSIBA

Maitre assistante en psychiatrie

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse :

Dr. DJILLI NAZIMA

Maitre assistante en psychiatrie

Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse. Trouvez ici, chère maître, le témoignage de notre gratitude et nos respectueux sentiments.

A toute l'équipe du service « D » ibn sina de psychiatrie

Nous vous exprimons nos plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et nous sommes très reconnaissants pour votre aide tout au long de notre étude.

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie cette thèse de doctorat à :

A Ma tendre Mère :

Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mes chers frères et sœurs

A mes très chers amis,

A toute ma famille

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

Housseem Eddine

Dédicaces

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.

A mes chers frères et sœurs

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours donné.

Je vous remercie énormément pour votre soutien.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute ma famille

Vous m'avez toujours offert soutien et réconfort.

J'exprime envers vous une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.

A mes amis d'enfance

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

OUALID

Dédicaces

Ce projet fin d'étude est dédié à mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études, sans eux, je n'aurais certainement fait d'études longues.

Ce projet représente donc l'aboutissement de soutien et des encouragements qu'ils m'ont relégués tout le long de mon cursus ; qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.

En particulier je remercie mon cher frère pour tout le soutien et l'amour qu'il me porte depuis mon enfance.

Dédicace à mes frères et sœurs, proches et amis qui n'ont cessé chacun de m'apporter leur assistance.

Yakoub

Liste des abréviations :

5-HIAA : 5-hydroxyindolacétique.

5HT : 5-Hydroxytryptamine.

5-HTP : 5-hydroxytryptophane.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AP : Attaque de panique.

BID : Deux fois par jour.

CCK : Cholecystokine.

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée.

CYP : Cytochrome.

DIE : Une fois par jour.

DSM: Diagnostic and statistical manual of Mental disorders.

HS : Avant le coucher (*Hora somni*).

IH : Insuffisant hépatique.

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

IR : Insuffisant rénal.

IRSNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

MAO: Monoamine oxydase.

PO : Per os (voie orale).

SERT : Transporteur de la recapture de la sérotonine.

TAG : Trouble anxieux généralisé

TCA : Antidépresseurs tricycliques.

TCC : Thérapies comportementales et cognitives.

TP : Trouble panique.

TP/A : Trouble panique avec agoraphobie.

TPH : Tryptophane hydroxylase.

TRP : Tryptophane.

VMAT : Transporteur vésiculaire monoamine.

Liste des Figures:

Figure	Page
Figure 01 : <i>structure chimique de la sérotonine</i>	25
Figure 02 : <i>Localisation de sérotonine dans le SNC</i>	26
Figure 03 : <i>Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'Homme</i>	28
Figure 04 : <i>Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé</i>	29
Figure 05 : <i>Synthèse et métabolisme de la sérotonine</i>	29
Figure 06 : <i>Schéma représente le rôle physiologique de la sérotonine chez l'homme</i>	31
Figure 07 : <i>schéma représentant le rôle des différents récepteurs de sérotonine</i>	35
Figure 08 : <i>Structure du gène codant pour le transporteur de la sérotonine humain</i>	38
Figure 09 : <i>Modulation allostérique négative des ISRS au niveau du SERT (exemple représentatif –la Fluoxétine-)</i>	41
Figure 10 : <i>Mécanisme actuel du transport de la sérotonine par SERT</i>	42
Figure 11 : <i>Stimulation des récepteurs post synaptique en administration aigue et chronique</i>	43
Figure 12 : <i>Mécanisme d'action des ISRS au niveau synaptique</i>	43
Figure 13 : <i>Structure chimique de Fluoxétine</i>	49
Figure 14 : <i>Structure chimique de la Fluvoxamine</i>	51
Figure 15 : <i>Structure chimique de Paroxétine</i>	53
Figure 16 : <i>Structure chimique de Sertraline</i>	54
Figure 17 : <i>structure chimique de Citalopram</i>	56
Figure 18 : <i>structure chimique d'escitalopram</i>	57

Liste des tableaux:

Tableau	Page
Tableau 01 : <i>Taux de concordance pour le trouble panique pour les jumeaux dizygotes et monozygotes</i>	08
Tableau 02 : <i>Attaques de panique selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ième} édition</i>	17
Tableau 03 : <i>Critères diagnostiques du trouble panique avec ou sans agoraphobie selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ième} édition</i>	18
Tableau 04 : <i>Caractéristiques pharmacologiques des ISRS</i>	45
Tableau 05 : <i>Absorption et distribution des ISRS dans l'organisme</i>	46
Tableau 06 : <i>Voies et demi-vies d'élimination des ISRS</i>	48
Tableau 07 : <i>Mécanismes d'action de médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique.</i>	64
Tableau 08 : <i>Substances associées à des cas publiés de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques</i>	65
Tableau 09 : <i>Considérations générales et modalités d'ajustement posologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)</i>	71

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Méthode et moyens 2

Chapitre I : Généralités sur le trouble panique :

1 Définitions6

1.1. Attaque de Panique6

1.2. Trouble panique6

1.3. Agoraphobie7

2 Historique7

2.1 Étymologie du mot panique7

2.2 Naissance d'un concept médical8

3 Épidémiologie9

3.1 Prévalence9

3.2 Âge de début et sex-ratio10

4 Physiopathologie11

4.1 Approches biologiques11

4.1.1 Prédisposition génétique11

4.2 Approches neurobiologiques12

4.3 Approches psychologiques15

4.3.1 Trouble panique15

4.3.2	<i>Agoraphobie</i>	15
5	<i>Clinique</i>	16
5.1	<i>Signes cliniques</i>	16
5.1.1	<i>Les attaques de panique (AP)</i>	16
5.1.2	<i>AP inattendues ou attendues</i>	18
5.1.3	<i>L'anxiété anticipatoire</i>	18
5.2	<i>Diagnostic</i>	19
5.2.1	<i>Diagnostiques selon DSM-IV</i>	19
5.2.2	<i>Diagnostiques selon DSM - 5</i>	21
5.3	<i>Comorbidité</i>	23
5.3.1	<i>L'épisode dépressif caractérisé</i>	23
5.3.2	<i>Tentatives de suicide</i>	24
5.3.3	<i>Trouble bipolaire</i>	25
5.3.4	<i>Trouble anxieux généralisé</i>	25
5.3.5	<i>Troubles addictifs</i>	25
5.3.6	<i>Agoraphobie</i>	26
5.3.7	<i>Les troubles de la personnalité</i>	26

Chapitre II : Généralités sur le domaine sérotoninergique :

1.	<i>Generalites sur la serotonine</i>	28
1.1	<i>Structure de la sérotonine et sa localisation</i>	28
2.	<i>Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine</i>	29
3.	<i>Rôles physiologiques de la sérotonine</i>	33
3.1	<i>Rôles centraux</i>	33
3.2	<i>Rôles périphériques</i>	33

4. Récepteurs de la sérotonine	35
4.1 Les récepteurs 5-HT1	35
4.2 Les récepteurs 5-HT2	36
4.3 Les récepteurs 5-HT3	36
4.4 Les récepteurs 5-HT4	36
4.5 Les récepteurs 5-HT5	37
4.6 Les récepteurs 5-HT6	37
4.7 Les récepteurs 5-HT7	37

Chapitre III : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ISRS :

1- Généralités sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT) (transporteur de la sérotonine)	40
1.1. Structure et fonctionnement du transporteur de la sérotonine	40
1.2 Distribution dans le système nerveux central	42
1.3 Pharmacologie du transporteur de la sérotonine	42
2- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	43
2.2.1 Blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine	45
2.2.2 Stimulation des récepteurs post synaptique	46
2.2.3 Action des ISRS sur les autres neurotransmetteurs	47
2.3 Pharmacocinétique	48
2.3.1 Absorption et distribution	48
2.3.2 Métabolisme	49
2.3.3 Élimination	50
2.4 Efficacité	51
2.5 Les ISRS commercialises actuellement	52

2.5.1	<i>Fluoxétine</i>	52
2.5.2	<i>Fluvoxamine</i>	54
2.5.3	<i>Paroxétine</i>	55
2.5.4	<i>Sertraline</i>	57
2.5.5	<i>Citalopram</i>	59
2.5.6	<i>Escitalopram</i>	60
2.6	<i>Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (ISRS)</i>	62
2.6.1	<i>ISRS et IMAO</i>	62
2.6.2	<i>ISRS et antidépresseurs imipraminiques</i>	63
2.6.3	<i>ISRS et sels de lithium</i>	63
2.6.4	<i>ISRS et antipsychotiques</i>	63
2.6.5	<i>ISRS et antimigraineux</i>	63
2.6.6	<i>ISRS et antiépileptiques</i>	64
2.6.7	<i>ISRS et anticoagulants oraux</i>	64
2.6.8	<i>ISRS et diurétiques</i>	64
2.7	<i>Précautions</i>	65
2.7.1	<i>ISRS et grossesse</i>	65
2.7.2	<i>ISRS et alcool</i>	65
2.7.3	<i>ISRS et syndrome sérotoninergique</i>	65
2.8	<i>Mécanisme d'action toxicologique</i>	66
2.9	<i>Syndrome sérotoninergique</i>	67
2.9.1	<i>Syndrome sérotoninergique survenant de monothérapie</i>	67
2.9.2	<i>Syndrome sérotoninergique lors d'associations médicamenteuses</i>	68

Chapitre IV : L'utilisation des ISRS dans le traitement du trouble panique

1. Introduction	72
2. Présentation du traitement pharmacologique du trouble panique par les ISRS	72
3. Règles de prescriptions	73
4. L'interruption et la substitution d'un ISRS	76
4.1 Introduction	76
4.2 Syndrome d'interruption	76
4.2.1 Définition du syndrome d'interruption	76
4.2.2 Pathophysiologie	77
4.2.3 Facteurs de risque d'apparition de symptômes de retrait	77
4.2.4 Symptômes	78
4.2.5 Gestion des symptômes	78
4.2.6 Stratégies préventives à adopter	78
4.3 la substitution d'antidépresseurs	79
4.3.1 Passage d'un ISRS à un ISRS	80
4.3.2 Passage d'un ISRS à un ATC et vice versa	80
5. Conseils aux patients	81
RESULTAT	82
DISCUSSION DES RESULTATS	84
CONCLUSION	86
References bibliographique	88

INTRODUCTION :

L'anxiété est une émotion normale, mais elle sera considérée comme pathologique si elle atteint une intensité qui hypothèque le fonctionnement de l'individu. L'une des manifestations les plus handicapantes de la réaction anxieuse excessive est l'attaque de panique (AP). L'AP peut s'inscrire dans le cadre d'un trouble mental, dont le plus fréquent est le trouble panique avec ou sans agoraphobie (TP/A). Le trouble panique mélange peur et anxiété. Il est caractérisé par des accès récurrents d'attaques de panique. . Celui souffrant de cette alternance de peur et d'anxiété, met en place des comportements d'évitement, ce qu'on appelle : l'agoraphobie. ⁽¹⁾

L'objectif de la prise en charge est d'éviter la survenue des attaques de panique, de supprimer l'anxiété anticipatoire, de mettre fin aux conduites d'évitement .Les traitements actuellement reconnus pour le TP sont les thérapies cognitivo-comportementales(TCC) et les antidépresseurs qui constituent le deuxième traitement de référence des troubles paniques. On s'intéresse dans ce travail à l'étude d'une classe d'antidépresseurs, qui constitue le traitement chimiothérapeutique de première intention dans les troubles paniques avec moindre d'effets secondaires, qui est la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ISRS. ⁽²⁾.

Dans ce travail, nous ferons une revue de littérature concernant :

- La physiopathologie et la clinique du trouble panique.
- La pharmacologie de la chimiothérapie de première intention qui est représentée par les ISRS.
- La prise en charge du TP par les ISRS (déroulement du traitement, problèmes liés à l'utilisation des ISRS et leurs stratégies de gestion).

Les objectifs de ce travail :

- Utilisation optimale et plus sécuritaire des ISRS dans le traitement du TP.
- Faire une comparaison entre les différentes molécules d'ISRS en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).
- L'impact de ces propriétés sur l'efficacité du traitement du TP, ou plus exactement, sur le rapport bénéfice /risque lors de l'utilisation d'une telle ou telle molécule.

Après avoir présenté les objectifs de notre étude, nous analyserons et discuterons les résultats obtenus en tenant compte des limites et des biais afférents à notre étude pour enfin , conclure les critères de choix thérapeutiques entre les molécules de cette classe d'antidépresseurs.

Méthode et moyens :

1. Choix de la méthode et recueil des données :

Nous voulions faire une étude clinique sur des patients atteints du TP traités par des ISRS , pour déduire les différences entre ces molécules en terme d'efficacité , et si on peut deviner le rapport bénéfice / risque de chaque molécule juste en basant sur leurs propriétés pharmacologiques , au niveau de l'hôpital psychiatrique Frantz Fanon , la réalisation de cette étude était impossible à cause du nombre insuffisant des patients qui , apparemment , ne suivent pas régulièrement leur traitement .

A l'échelle africaine et arabe, nous n'avons pas trouvé des études cliniques intéressantes dans ce domaine, ce qui nous a obligé d'utiliser des manuels et des articles scientifiques de psychiatrie européennes et américaines.

Notre méthode est de faire d'abord une revue de littérature, de recherches et des études cliniques qui ont été fait par des autorités de santé et des associations de psychiatrie les plus compétentes à l'échelle internationales concernant la pharmacologie des ISRS et leur utilisation dans le traitement du trouble panique , ensuite nous allons analyser et discuter le résultat de la synthèse de ces informations recueillies , pour répondre à la question de notre thèse .

Moyens :

Parmi les revues de psychiatrie sur lesquelles notre travail sera basé, nous pouvons citer :

- **L'association psychiatrique américaine :**

C'est la plus grande association de psychiatres américaine, elle compte plus de 36 000 membres. Ses membres sont spécialisés en diagnostics, traitements, préventions et recherches des maladies mentales causées par de différents facteurs.

L'association est responsable de plusieurs publications et ouvrages multimédias incluant les domaines de la psychiatrie, la santé mentale et des sciences comportementales et offre des informations mises à jour, adoptées et approuvées pour aider les psychiatres, autres professionnels de la santé, étudiants en médecine et même le public en général.

- **L'association psychiatrique canadienne :**

L'Association canadienne pour la santé mentale est une association bénévole fondée dans le but de promouvoir les différents organismes de la santé mentale. L'association a été fondée le 26 janvier 1918 par les docteurs Clarence M. Hincks et Clifford W. Beers. Originellement nommée *Comité national canadien d'hygiène mentale*, elle est l'une des plus vieilles organisations de la santé encore opérante au Canada.

- **HAS :**

La Haute Autorité de santé (HAS) est une « autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale » créée par la loi française du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

Sa vocation est scientifique. Sa gouvernance est notamment organisée autour d'un collège. Son statut juridique d'autorité publique indépendante (API), forme la plus aboutie en termes d'indépendance dont puisse disposer une autorité administrative indépendante (AAI), lui confère la personnalité juridique, distincte de celle de l'État.

- **Psychopharmacologie :**

Ouvrage clinique de référence depuis plusieurs décennies aux États-Unis .Cet outil fournit une information d'avant-garde authentiquement scientifique pour :- poser un diagnostic ;- établir la prescription des médicaments psychotropes ;- disposer des explications neurobiologiques et de leurs mécanismes à jour. Il est à jour des développements récents dans le domaine : nouveaux médicaments, nouveaux usages approuvés pour les médicaments existants, interactions, lignes directrices en matière de posologie et effets secondaires documentés. Il est également compatible avec le DSM-V.

- **DSM-V :**

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (également désigné par le sigle *DSM*, abréviation de l'anglais : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) est un ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association* ou APA) décrivant et classifiant les troubles mentaux.

Le manuel évolue initialement à partir des statistiques collectées depuis des hôpitaux psychiatriques .

2. Analyse des données

Vu que le choix thérapeutique de la molécule doit tenir compte de ses propriétés pharmacologiques, Les données dont nous avons besoin et que nous allons cibler pour réaliser ce travail sont essentiellement les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules d'ISRS, qui influencent directement sur l'efficacité du traitement du trouble panique par ces agents pharmacologiques et les effets indésirables engendrés lors de leur utilisation.

Les propriétés pharmacologiques principales qui nous intéressent dans ce travail sont :

- **Propriétés pharmacocinétiques :**

- ✓ Pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique de la molécule.
- ✓ Présence ou absence de métabolites actifs de la molécule.
- ✓ Temps de demi-vie d'élimination de la molécule ou de ses métabolites actifs s'ils existent.
- ✓ Fixation aux protéines plasmatiques

- **Propriétés pharmacodynamiques :**

- ✓ Sélectivité et spécificité de la molécule aux récepteurs de la sérotonine, présence ou absence d'effets sur d'autres récepteurs.
- ✓ Affinité et puissance de la molécule à inhiber la recapture de la sérotonine.
- ✓ Activité psychotonique de la molécule.

Chapitre I

1 Définitions :

1.1. Attaque de Panique :

D'après la révision de la cinquième version du DSM (DSM V), l'AP est définie par une sensation intense de peur et d'inconfort, débutant brutalement, atteignant son maximum en quelques minutes.

« Crise d'angoisse » et « attaque de panique » (AP) sont deux termes utilisés pour nommer ce moment où un individu est pris de manifestations physiques et éventuellement psychologiques d'une peur intense et apparemment sans objet. L'angoisse et la panique sont des réponses normales à certaines situations, mais elles peuvent devenir pathologiques en s'organisant en processus chroniques tels que le « trouble panique » ou les phobies. Toutes les AP ne sont pas reconnues comme telle par les médecins car elles peuvent ne pas correspondre clairement aux descriptions de la littérature psychiatrique. Certains patients souffrant de « malaises », de « tétanie », de dyspnée, de troubles intestinaux, de céphalées ou de vertiges peuvent relever du diagnostic d'AP ⁽³⁾. La grande variété des symptômes et de leurs présentations, la variabilité des tableaux décrits, mais aussi parfois l'absence de cognition anxieuse, sont autant d'éléments propres aux patients vus en soins primaires et rendant le diagnostic difficile. ⁽⁴⁾

1.2. Trouble panique :

Les troubles paniques se caractérisent essentiellement par la récurrence d'attaques de panique survenant de façon imprévisible (autrement dit, sans aucun lien évident avec la situation du moment), et la peur d'être en proie à d'autres attaques, l'inquiétude associée à leurs conséquences ou un changement de comportement marqué entraîné par les attaques. Le symptôme central consiste en une peur extrême, intense et pénible, d'où l'appellation « panique ». Celle-ci s'accompagne de symptômes physiques nombreux. ⁽⁵⁾

Les principaux sont une douleur thoracique, une sensation d'étouffement, des vertiges, des étourdissements, des palpitations ainsi qu'une sensation d'irréalité (se sentir désorienté et confus). L'intensité et la diversité des symptômes constituent à la fois la cause et le résultat de la peur. Ils contribuent à créer un sentiment de catastrophe imminente se manifestant le plus souvent par une peur de mourir d'une crise cardiaque, une peur de perdre conscience, de devenir fou ou de perdre le contrôle pendant une attaque de panique ⁽⁶⁾.

1.3. Agoraphobie :

Le fait d'éviter de nombreuses situations se nomme agoraphobie. Ainsi, quand un individu ayant des attaques de panique évite beaucoup de situations, nous parlons de trouble panique avec agoraphobie. L'individu agoraphobe a généralement de la difficulté à rester seul à l'extérieur de chez lui ou même chez lui, il craint d'être dans une foule, dans une file d'attente, sur un pont, dans une salle de cours ou de réunion, ou même d'utiliser les transports en commun. Dans les cas extrêmes, l'agoraphobe peut devenir incapable de sortir de chez lui car il garde toujours une volonté de se protéger contre ces sensations en évitant les exercices, les relations sexuelles et d'autres activités excitantes, en cherchant à se rassurer. ⁶⁾

2 Historique :

2.1 Étymologie du mot panique :

Pan et panique :

Le mot panique provient du grec pan ou panikos, qui signifie « tout ». Dans la mythologie grecque, 500 ans avant J.C., le dieu Pan représenté comme un être difforme au torse velu, avec des jambes et des cornes de bouc, était le dieu du pâturage et des bergers. Alors qu'il accompagnait Bacchus lors d'une expédition aux Indes, trouva le moyen de semer la terreur au sein de l'armée ennemie avec l'aide d'une petite compagnie et de ses clameurs dont il parvint à tirer un bon parti grâce à l'écho des parois rocheuses et des cavernes de cette vallée boisée.

Les hurlements rauques renvoyés par les grottes, ajoutés à l'aspect repoussant de lieux aussi sombres et déserts, suscitèrent chez les ennemis un tel sentiment d'horreur que, parvenus à cet état, leur imagination les aida à entendre des voix et sans aucun doute à voir aussi des figures plus qu'humaines ; pendant ce temps-là, le caractère incertain de ce qu'ils redoutaient augmentait l'intensité de leur crainte et des regards furtifs la propageaient plus rapidement que n'importe quel récit. Voilà ce que les hommes ont après coup appelé une panique. Cette histoire nous donne un bon aperçu de la nature de cette passion qui comprend presque toujours une dose d'enthousiasme et d'horreurs de l'espèce superstitieuse.

Attesté en français sous la forme de panique depuis la XVIème siècle (Rabelais parle d'une "terreur panice"), la panique traduit "une terreur subite, violente et incontrôlable de caractère souvent collectif".

Dans le domaine médical, le mot panique n'est pas utilisé pour décrire ce phénomène collectif dans les années 1980, le terme « attaque de panique » (AP) est utilisé pour la première

fois en psychiatrie aux États-Unis et décrit un ensemble de symptômes qui touche un seul individu. Des premières descriptions, l'AP conserve le caractère inattendu et soudain. On parle d'attaques de panique pour désigner les crises aiguës d'angoisse, et lorsque ces attaques se répètent régulièrement, elles constituent ce que l'on appelle un trouble panique ⁽⁷⁾.

2.2 Naissance d'un concept médical :

Avant le trouble panique (TP), l'agoraphobie est décrite en 1873 par Westphal, neurologue et psychiatre allemand qui regroupe pour la première fois trois cas de patients partageant, selon ses termes, la « peur de traverser des places ou des rues ». Trois ans plus tard, Legrand du Saulle complète ses travaux en augmentant le nombre de patients observés et reconnaît un syndrome qu'il nomme « la peur d'avoir peur » ou phobopobie ⁽⁸⁾. En 1871, Da Costa, médecin militaire aux USA, décrit des palpitations d'apparition soudaine accompagnées de vertiges et maux de tête chez 300 soldats. Il nomme ce syndrome « le cœur irritable » du fait de la répétition de ces crises au moindre effort physique et en dehors du champ de bataille ⁽⁹⁾. Il n'évoque pas de cause psychologique malgré le constat que les soldats les plus proches de l'ennemi sont les plus touchés par ce syndrome. En 1873, les travaux de Krishaber intègrent les facteurs psychiques au tableau clinique. Selon lui, un effort intellectuel, une forte émotion ou une contrariété peuvent provoquer l'excitation du système nerveux central se manifestant alors par une tachycardie, des vertiges et des étourdissements. Il nomme ce syndrome « la névropathie cérébro-cardiaque » ⁽¹⁰⁾.

Freud présente en 1895 « la névrose d'angoisse » à l'origine des troubles anxieux tels que nous les connaissons aujourd'hui. Il divise la pathologie anxieuse en deux types d'anxiété, à savoir l'attente anxieuse et les accès aigus d'angoisse. Pour Freud, ces accès aigus d'angoisse sont un phénomène uniquement somatique et il place avant tout le refoulement de l'énergie libidinale comme la cause du trouble ⁽¹¹⁾. Par la suite, la théorie freudienne sera remise en question par l'émergence de la pharmacopsychiatrie dans les années 1960.

Les travaux de Donald Klein, psychiatre américain, donnent un tournant dans la conceptualisation du TP. Alors qu'il soigne des patients souffrant de schizophrénie, il constate que ces derniers demandent moins de soins, sont plus autonomes et pragmatiques après la prise d'un antidépresseur imipraminique ⁽⁸⁾. Ces patients vivent une diminution de la fréquence de leurs accès aigus d'angoisse et peuvent progressivement sortir seuls de la clinique ⁽¹²⁾. Ces résultats vont venir poser les bases du TP. Les accès aigus d'angoisse, appelés pour la première fois « attaques de panique » (AP) sont à l'origine de l'agoraphobie et de l'anxiété anticipatoire d'une nouvelle AP. Par ailleurs, au vu de l'efficacité sélective des imipraminiques, Klein émet

l'hypothèse qu'il existe deux types d'anxiété ayant une origine biologique et génétique distincte. En effet, il différencie l'anxiété aiguë sensible à l'imipramine qu'il appelle « panic » de l'anxiété de fond résistante aux imipraminiques qu'il nomme « anxiety ». Il suggère donc la division de « la névrose d'angoisse » de Freud en deux entités cliniques :

Le trouble panique (TP) et le trouble anxieux généralisé (TAG) ⁽¹³⁾ :

Le critère majeur de distinction entre les deux troubles est la présence ou l'absence d'AP dans l'histoire du patient. Les travaux de Klein ont été par la suite largement validés par des arguments épidémiologiques, biologiques et pharmacologiques, et ces définitions furent incorporées dans la classification internationale des troubles mentaux.

Le TP s'inscrit alors naturellement en 1980 dans la troisième version de la classification des maladies mentales, le DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Contrairement à ses prédécesseurs, DSM-I et II, le DSM-III se veut athéorique et éclipse les termes psychanalytiques.

Le TP ainsi désigné devient une entité clinique identifiable et comprise de façon similaire par tous ⁽¹⁴⁾ .

3 Épidémiologie :

3.1 Prévalence

Dans un grand nombre de recherches d'épidémiologie descriptive dans différents pays du monde avec une méthodologie coûteuse des prévalences sur la vie pour le trouble panique ont été évaluées entre 1 et 4%. Dans la majorité des études, les évaluations se situent entre 1.5 et 2.5%. Les taux de prévalence pour 12 mois, 6 mois, et ponctuels se situent entre environ 1 et 2%. Les attaques de panique sans développement du tableau complet d'un trouble panique sont cependant sensiblement plus fréquentes et se situent entre 9 et 15%, selon la recherche et la définition d'une attaque de panique. Pour l'agoraphobie, à l'inverse du trouble panique et en raison des critères diagnostiques changeant les études relatent une dispersion plus importante et plus large de la prévalence sur la vie : de 0.6 à 10.8%. La majeure partie des estimations de prévalence se situe dans une marge de 2 à 6% environ.

Les attaques de panique et les troubles paniques surgissent la plupart du temps pour la première fois durant l'enfance tardive ou chez les jeunes adultes. Dans l'étude Epidemiologic Catchment Area-Studie, une dispersion présentant un deuxième pic de la première manifestation

a été observée chez les hommes vers 40 ans. Si l'on considère cependant les attaques de panique seulement et non le tableau complet du trouble panique, alors une première manifestation se présente souvent déjà pendant l'enfance. Même l'agoraphobie semble souvent se manifester pour la première fois déjà pendant l'enfance et l'adolescence.

Dans les études d'épidémiologie causale, l'hypothèse que les attaques de panique peuvent avoir une signification-clé, non pas seulement pour la manifestation de troubles paniques ultérieurs, mais aussi de l'agoraphobie et d'autres formes d'anxiété a reçu une attention toute particulière. Les résultats épidémiologiques indiquent que ces modèles présentent indéniablement un mécanisme causal possible qui cependant n'est pas généralisable à toutes les personnes touchées. Le vécu d'une attaque de panique primaire est lié avec un risque augmenté de développer secondairement un trouble panique, une agoraphobie ou d'autres troubles anxieux ; cela est d'ailleurs relativement non spécifique au diagnostic, puisque les attaques de panique vont également de pair avec un risque augmenté de développer des troubles affectifs, psychotiques, somatoformes, ou des troubles liés à une substance.

Ces résultats soulignent d'une part l'importance générale des attaques de panique comme marqueurs de vulnérabilité possible pour différentes formes de troubles psychiques ; d'autre part ces résultats soutiennent aussi le modèle de la progression des symptômes, qui attribue aux attaques de panique une fonction pathogénique centrale pour le développement de l'agoraphobie et du trouble panique. Les études épidémiologiques soutiennent le fait que la majorité des agoraphobiques ne sont sujets à aucune attaque de panique. Des études cliniques, par contre, pourraient presque toujours renvoyer à des symptômes semblables à la panique chez ces personnes agoraphobiques. Il est possible que ce soit principalement les agoraphobiques avec attaques de panique qui recherchent de l'aide professionnelle, de telle sorte que les populations cliniques ne représentent qu'une partie de l'ensemble du tableau du trouble. ⁽¹⁵⁾

3.2 Âge de début et sex-ratio :

L'âge moyen d'apparition du TP se situe entre 21 et 23 ans selon l'étude ESEMeD. La distribution du TP est bimodale avec un premier pic entre 15 et 19 ans et un second entre 35 et 50 ans. Le TP, comme les autres troubles anxieux, est retrouvé plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Le sex-ratio du TP est de 2 femmes pour 1 homme. La prévalence sur la vie entière du TP est de 1,4 % chez les hommes et de 3,3% chez les femmes ⁽¹⁶⁾.

La présentation clinique est la même pour les deux sexes malgré un âge de début plus précoce chez les hommes ^{(17), (18)}. De plus, l'évolution du trouble est plus instable chez la femme que chez l'homme. Le risque de récurrence est trois fois plus important chez les femmes que chez les hommes ⁽¹⁹⁾. Des hypothèses telles qu'une plus grande sensibilité aux variations de CO₂ ou la chute du taux sanguin de progestérone pendant la phase prémenstruelle pourraient expliquer cette différence de prévalence en défaveur des femmes ^{(20), (21)}.

4 Physiopathologie :

Il n'existe pas d'étiologie univoque attribuée au développement du TP et les mécanismes en cause concernent à la fois l'existence d'une vulnérabilité biologique et psychologique, ainsi que des facteurs liés à l'environnement.

4.1 Approches biologiques : ⁽²²⁾

4.1.1 Prédisposition génétique :

Jusqu'à aujourd'hui, il n'a pas encore été possible de répondre de manière satisfaisante aux questions de l'implication de facteurs génétiques dans la manifestation du trouble panique ou de la façon dont se présenterait un lien de causalité. Bien que les résultats des études sur les familles ont pu démontrer une accumulation familiale du trouble panique ils ne peuvent pas répondre directement à la question d'une contribution génétique. Si l'on considère les résultats des études sur les jumeaux, des taux de concordances plus élevés sont observés chez les jumeaux monozygotes comparés aux dizygotes, ce qui renvoie à une implication des facteurs génétiques dans le développement du trouble panique (tableau 1).

Études	Jumeaux dizygotes	Jumeaux monozygotes
Torgersen 1983	0 %	31.0 %
Kendler et al 1993	10.7 %	23.9 %
Skre et al 1993	16.7 %	41.7 %
Perna et al 1997	0 %	73.0 %

Tableau 1 : Taux de concordance pour le trouble panique pour les jumeaux dizygotes et monozygotes

Comme le montre la grandeur des taux de concordance, l'influence des facteurs génétiques semble toutefois être de nature modérée.

Selon des études de couplage et d'association génétiques, aucun résultat n'a jusqu'à aujourd'hui pu être répliqué quant aux marqueurs génétiques. En résumé, la question d'une influence génétique sur le trouble panique reste encore ouverte. Les résultats des études sur les familles et sur les jumeaux laissent néanmoins supposer que des facteurs génétiques sont impliqués dans la manifestation du trouble panique. Toutefois, des gènes spécifiques ne pourraient très probablement pas être identifiés de manière suffisamment convaincante et il n'y a jusqu'à aujourd'hui encore aucune connaissance sur l'apparence d'une probable Co causalité génétique.

4.2 Approches neurobiologiques :

Les approches explicatives neurobiologiques sur la survenue du trouble panique se concentrent sur les régions et les systèmes neuroanatomiques auxquels est attribuée une fonction fondamentale dans le développement et la transmission des réactions anxieuses. Dans le cadre de ces approches explicatives, un trouble fonctionnel dans les systèmes de neurotransmetteurs est notamment postulé comme origine biologique du trouble panique. Ce sont en particulier les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et Gabaergique qui sont considérés comme systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans le trouble panique. Par rapport aux régions anatomiques du cerveau, le tronc cérébral (Locus Coeruleus, Nuclei Raphe) et le système limbique (amygdale, hippocampe, hypothalamus) et ses projections sur le cortex sont surtout impliqués dans la régulation de l'attention, de l'activation et de l'angoisse.

Il est déduit que les facteurs neurobiologiques jouent un rôle dans le trouble panique surtout par rapport au fait que des substances pharmacologiques particulières influencent la symptomatologie de la panique (voir encart 1). Ainsi, des substances comme l'antidépresseur tricyclique " l'Imipramine" amènent une amélioration de la symptomatologie de la panique.

L'Imipramine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et entraîne une régulation réductrice du système de la noradrénaline. Ainsi, en raison de l'efficacité de l'Imipramine, il peut être conclu que dans le trouble panique une suractivité du système de noradrénaline est peut-être en jeu. En outre, dans des expériences de stimulation chez les singes, il a pu être montré que le Locus Coeruleus, dans lequel le système de noradrénaline a son origine, est impliqué dans la transmission de l'angoisse. Le fait que les inhibiteurs sélectifs de la

recapture de la sérotonine (SSRI pour Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) se sont aussi montrés efficaces dans le traitement des troubles paniques est en faveur d'une contribution du système sérotoninergique.

Les ISRS bloquent la recapture post-synaptique du neurotransmetteur de la sérotonine et augmentent par là la quantité de sérotonine efficace dans la fente synaptique. Ainsi, il est pensable qu'un manque de sérotonine soit également impliqué dans la pathophysiologie des attaques de panique. L'efficacité de benzodiazépines liées aux récepteurs GABA parle finalement en faveur de l'implication du système GABA. En outre, Malizia, Cunningham, Bell et Liddle (1998), dans une étude utilisant la tomographie de l'émission des positrons (PET), ont pu mettre en évidence moins de récepteurs pour GABA chez des patients souffrant d'attaques de panique que chez des personnes contrôles.

Encart 1

Ex-cours sur les conceptions du modèle biologique

L'impact pour le développement des modèles biologiques du trouble panique a été engendré dans les années soixante par l'observation clinique que les patients anxieux qui rapportaient des accès d'angoisse soudaines, ne répondaient pas aux benzodiazépines habituellement prescrits dans le traitement de l'angoisse mais à l'Imipramine, un antidépresseur tricyclique. Cette observation a mené certains chercheurs à postuler que les attaques de panique, de par leur spontanéité caractéristique, présentent une forme d'angoisse qualitative particulière dont l'origine est à supposer dans un trouble fonctionnel neurobiologique déterminé. Pour justifier la validité de cette approche, il est avancé que les accès d'angoisse ne sont traitables qu'avec des antidépresseurs et non avec des benzodiazépines ou des méthodes psychothérapeutiques (spécificité du traitement) comme pour d'autres troubles anxieux. En outre, il a été argumenté que des attaques de panique peuvent être déclenchées par des méthodes particulières (par exemple infusion de lactate de sodium) chez les patients sujets aux paniques, mais pas chez des personnes contrôles en bonne santé. Dans beaucoup de recherches il a pu toutefois être montré que ces hypothèses ne peuvent pas être maintenues telles quelles. Les médicaments tranquillisants sont aussi efficaces dans le traitement du trouble panique, et pas seulement les antidépresseurs. En outre, des études ultérieures sur le déclenchement expérimental d'états de panique ont pu montrer que les patients sujets à la panique et les personnes contrôles ne se différencient pas qualitativement, mais seulement

quantitativement dans leur réaction au déclenchement de la panique.

L'hypothèse des attaques de panique comme forme qualitative particulière de l'angoisse a été cependant décisive pour la nouvelle classification des troubles anxieux dans la troisième édition du DSM (DSM-III-R) et dans les éditions ultérieures. A partir de cette édition, le trouble panique a été défini comme type de trouble en tant que tel pour lequel la survenue d'attaques de panique est caractéristique.

Le système de la cholecystokine (CCK) semble aussi jouer un rôle dans la pathophysiologie du trouble panique. La prise orale de CCK par des patients sujets à la panique mènent à des symptômes semblables à ceux de la panique et peuvent être bloqués par un antagoniste spécifique.

Une autre base des approches d'explication biologique présente des recherches sur le déclenchement expérimental de la panique au moyen de différentes substances biochimiques.

Dans de telles « inductions expérimentales de la panique », il a pu être observé que les patients sujets à la panique réagissent différemment des personnes non sujettes à la panique à des substances biochimiques particulières (lactate de sodium, concentration augmentée des dioxydes de carbone). De là, l'hypothèse a été déduite que de telles substances peuvent déclencher des attaques de panique par un automatisme biologique chez les personnes vulnérables. Il a pu être montré par exemple que l'infusion de lactate de sodium peut déclencher des attaques de panique chez les patients sujets à la panique. Les mécanismes qui déclenchent cet effet de panique ne sont toutefois pas clarifiés. Des attaques de panique peuvent également être déclenchées en laboratoire par une concentration augmentée de gaz carbonique (CO₂) dans l'air. Cette observation a mené à l'hypothèse qu'il est possible que les récepteurs très sensibles au CO₂ puissent être une source biologique des attaques de panique.

En outre, il a pu être montré que l'Imipramine, l'Alprazolam et le Clonazépam régulent de manière réductrice la sensibilité des récepteurs au CO₂ et sont capables de bloquer les attaques de panique induites par le CO₂. En raison de la ressemblance entre les symptômes de panique et d'hyperventilation, il est également admis que les attaques de panique sont liées avec l'hyperventilation ou une respiration accélérée ou encore que l'hyperventilation serait la cause du développement d'un trouble panique. Dans l'hyperventilation, il y a un surplus d'oxygène en raison d'une respiration démesurée et un manque de gaz carbonique qui peut mener aux

symptômes typiques de la panique, comme le vertige. Tant l'inhalation de CO₂ que l'hyperventilation agissent sur le système respiratoire. Klein (1993) postule, dans sa théorie de la fausse alerte de suffocation, un seuil réduit pour les sensations d'étouffement chez les patients sujets à la panique, et l'hypothèse que les attaques de panique seraient une « fausse alerte d'étouffement ».

D'après des recherches antérieures dans lesquelles les patients sujets à panique ont été observés dans leur environnement familial, il ressort toutefois que l'hyperventilation n'est pas une caractéristique nécessaire pour les attaques de panique, car la majorité des attaques de panique surviennent sans hyperventilation.

D'après les résultats des expériences de provocation de la panique, il est conclu que les attaques de panique provoquées renvoient à une vulnérabilité biologique au sens d'un trouble neurobiologique. Ce point de vue est toutefois remis en question par les perspectives psychophysiologiques et cognitives, car des facteurs psychologiques décisifs, comme par exemple l'attitude d'attente, ne sont pas assez pris en considération par les études biologiques. Entre-temps, il peut cependant être prouvé que la provocation des attaques de panique dépend aussi beaucoup des facteurs cognitifs.

4.3 Approches psychologiques :

4.3.1 Trouble panique :

Par le passé, plusieurs modèles ont été présentés par nombre de groupes de recherche, pour l'explication du trouble panique, en attribuant une importance centrale aux facteurs biologiques et cognitifs primaires dans la pathogenèse du trouble panique. Indépendamment du fait que dans certains modèles. L'accent est mis plutôt sur les mécanismes cognitifs ou psychophysiologiques, l'hypothèse centrale de ces modèles avance que les attaques de panique surgissent par une rétroaction entre les symptômes corporels, dont leur association avec le danger, et la réaction anxieuse qui en résulte.

4.3.2 Agoraphobie :

A l'inverse du trouble panique, il n'existe pas de modèle neurobiologique pour l'agoraphobie

Car, en règle générale, ce dernier est considéré comme un « phénomène annexe » du trouble panique.

Le point de départ pour le développement d'une agoraphobie sont des attaques de panique spontanées et inattendues, qui peuvent mener à une agoraphobie suite à un trouble panique et à l'évitement des situations déclenchant la panique. ^{'15'}.

5 Clinique :

5.1 Signes cliniques :

Le TP est défini par la répétition d'AP inattendues accompagnées d'anxiété anticipatoire et/ou de comportements d'évitement.

5.1.1 Les attaques de panique (AP) :

Les AP sont centrales dans la description du TP bien qu'elles ne soient pas spécifiques de ce trouble. Elles sont décrites comme une montée brusque de crainte ou de malaise intense atteignant son acmé en quelques minutes accompagnée d'au moins 4 symptômes parmi les 13 décrits dans le DSM. Les symptômes durent en moyenne quatre minutes mais peuvent persister pendant deux heures avant de s'épuiser. Elles associent, dans un tableau hétérogène, des manifestations cognitives, comportementales, psycho-sensorielles et somatiques qui peuvent varier selon les patients. De même, pour un même patient, le nombre de symptômes est fréquemment différent d'une AP à l'autre ^{'23'}.

✓ Manifestations cognitives :

Lors d'une AP, l'esprit est assiégé par des pensées catastrophiques comme la peur de s'évanouir, d'étouffer, d'avoir un accident cardiaque, de mourir, de devenir fou ou de perdre le contrôle de soi. Cependant, ces manifestations ne sont pas indispensables et des « AP sans peur » ont été décrites ^{'24' '25'}.

✓ Manifestations comportementales :

Les AP demandent souvent d'intervenir en urgence. Souvent, les sujets stoppent leurs activités en cours et fuient éventuellement la situation dans laquelle ils se trouvent pour chercher l'isolement, la fraîcheur de l'air ou pour bénéficier de la réassurance d'un tiers. On retrouve aussi des tableaux d'AP sans agitation où le sujet est dans un état stuporeux avec sidération totale marquée par une paralysie ou une incapacité à penser et à réagir en réponse à la peur et à l'angoisse. L'absence d'agitation peut aussi être due au fait que la plupart des patients tiennent à cacher leurs symptômes et parviennent en réalité à se contrôler. ^{'26'}

✓ *Manifestations psycho-sensorielles :*

Dépersonnalisation et déréalisation .Dans le DSM-5, la dépersonnalisation est une expérience d'irréalité ou de détachement de son esprit ⁽²⁷⁾. Elle est vécue comme une perte d'identité et de personnalité avec le sentiment de transformation en un autre soi. Le phénomène de déréalisation correspond à l'impression d'irréalité et de détachement du monde extérieur et accompagne souvent la dépersonnalisation. Les objets sont perçus comme modifiés dans leurs dimensions, parfois réduits en taille). ⁽²⁸⁾ Les patients présentant ces symptômes lors de leur AP sont plus jeunes, débutent le trouble plus précocement, ont des AP plus fréquentes et présentent une plus grande comorbidité avec d'autres troubles mentaux comme le TAG, l'agoraphobie et le trouble obsessionnel-compulsif. La présence de dépersonnalisation/déréalisation marque par ces caractéristiques la sévérité du TP. ⁽²⁹⁾

✓ *Manifestations somatiques :*

Les critères d'AP sont marqués par la forte présence des manifestations physiques, ce qui peut parfois rendre difficile la distinction avec une affection somatique. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont cardiovasculaires, et peuvent se manifester sous la forme de tachycardie, palpitations, douleurs pseudo-angineuses ou éréthisme cardiaque. Contrairement à une idée largement répandue, lorsqu'existent des douleurs thoraciques, elles ne sont pas punctiformes mais diffuses, souvent précordiales et pouvant diffuser parfois au membre supérieur gauche ou à l'hémithorax opposé ⁽³⁰⁾. Une augmentation de la fréquence cardiaque est fréquemment observée, mais cette dernière dépasse rarement 140 battements par minute, un seuil qui devrait faire systématiquement rechercher un trouble du rythme ou une pathologie cardiaque associée ⁽³¹⁾.

Les symptômes peuvent aussi être d'ordre respiratoire (hyperventilation, toux nerveuse, dyspnée asthmatiforme, sensation d'étouffement, gêne respiratoire, oppression thoracique). Les paresthésies qui accompagnent l'hyperventilation fréquemment associée aux AP ne sont pas obligatoirement localisées à la bouche ou aux extrémités. En effet, dans des cas plus atypiques, elles prédominent vers un hémicorps et orientent alors la recherche vers une cause neurologique. Dans les cas extrêmes, les modifications métaboliques secondaires à l'hyperventilation peuvent entraîner le célèbre « spasme carpopédal » avec contracture en « main d'accoucheur » ou signe de Trousseau.

- ✓ *Les symptômes neuromusculaires et sensoriels* peuvent prendre la forme de crampes ou secousses musculaires, de tremblements des extrémités, de céphalées, de vertiges, d'instabilité à la marche, d'acouphènes ou de flou visuel.
- ✓ *Des symptômes génito-urinaires* peuvent aussi être présents lors d'AP tels qu'une algie ou pesanteur abdomino-pelvienne, une polyurie ou une pollakiurie.

5.1.2 AP inattendues ou attendues :

Le DSM-5 distingue 2 types d'AP : attendues et inattendues. Le caractère inattendu se réfère à une AP pour laquelle il n'existe pas de signal évident annonçant sa survenue, comme celle survenant la nuit, en réveillant le patient. Plus de la moitié des patients avec un TP (60 à 70 %) auraient d'ailleurs déjà expérimenté une AP nocturne ⁽³²⁾. Et dans une proportion moins importante, 30 à 45% des patients auraient ce type d'AP de façon récurrente entraînant dans les cas les plus graves un évitement du sommeil. Le TP nécessite, par définition, la répétition d'AP inattendues, bien que la présence d'AP attendues n'infirmes pas le diagnostic. La moitié des sujets souffrant de TP expérimentent les deux types d'AP. Les AP attendues sont d'ailleurs plus fréquentes que les inattendues à mesure que le TP évolue. L'intensité d'une AP est équivalente qu'elle soit attendue ou inattendue mais les premières provoquent plus de comportements d'évitement que les deuxièmes ⁽³³⁾.

5.1.3 L'anxiété anticipatoire :

L'anxiété anticipatoire, symptomatologie anxieuse chronique, se développe parfois dès la première AP et dans un délai très variable. Cette anxiété se manifeste par l'appréhension douloureuse de la survenue d'une nouvelle AP inopinée. On parle de « la peur d'avoir peur ». De nombreux patients développent de véritables scénarios catastrophes, dans lesquels ils imaginent le pire, avec des événements s'enchaînant et aboutissant inexorablement à des conséquences terribles : « Si je monte dans ce métro et qu'il s'arrête entre deux stations, je vais avoir un malaise à cause de la chaleur, je ne pourrai pas sortir, personne ne pourra m'aider, je vais rester coincé et mourir étouffé » ⁽³⁴⁾.

Les comportements d'évitement. Afin de diminuer l'anxiété anticipatoire, le patient peut mettre en place des comportements d'évitement. Le patient évite les situations anxiogènes pouvant toucher différents domaines : sociaux, sportifs, professionnels, etc... Ces échappements situationnels peuvent devenir une entrave au fonctionnement et à l'autonomie du patient. Le sujet peut aussi éviter la prise de certains stimulants ou aliments comme le café pour éviter certaines sensations, se faire accompagner dans les situations phobogènes ou garder à portée de main un

anxiolytique pour se rassurer ³⁵. Plus subtilement, l'évitement peut impliquer des stratégies de distraction de l'attention afin d'éviter la focalisation sur les sensations. Pour cela, dans les situations panicogènes, les patients vont lire, écouter la radio ou « essayer de penser à autre chose » afin de ne pas songer aux pensées inquiétantes. Ces stratégies pour faire face à l'anxiété, dites de « coping », sont dysfonctionnelles. En effet, malgré un effet anxiolytique à court terme, elles aggravent le trouble à long terme. Elles renforcent en effet le sentiment de vulnérabilité, d'incapacité, ou de dévalorisation. Et maintiennent les croyances sur la dangerosité des sensations sans pouvoir les infirmer par l'expérience ³⁶.

5.2 Diagnostic :

5.2.1 Diagnostics selon DSM-IV :

Le premier élément à considérer afin de dépister un TP/ A est la présence d'AP. Selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ième édition, texte révisé (DSM-IV-TR), une AP est un épisode bien délimitée de crainte ou d'inconfort intense qui survient de façon brutale et qui atteint son sommet d'intensité en moins de 10 minutes (tableau 02).

Dans le cas d'un patient atteint de TP/A selon le DSM-IV- TR, au moins une des attaques est apparue de manière imprévisible, et celles-ci apparaissent de manière récurrente (tableau 03). De plus, 58% des patients chez qui un diagnostic de TP/A est définitif ou probable rapporte avoir eu au moins une AP nocturne. Au moins une des AP est suivie d'un des éléments suivants pendant une période d'au moins 1 mois : une anticipation face à la réapparition des AP, une crainte concernant leurs causes ou leurs conséquences ou encore un changement significatif de comportement en raison d'une crainte liée aux AP.

Un diagnostic de trouble panique avec agoraphobie sera posé lorsqu'à ces difficultés s'ajoute une anxiété importante face au fait de se trouver dans des situations ou des endroits dans lesquels le patient perçoit qu'il lui serait difficile de fuir ou de recevoir de l'aide si une AP venait à surgir. Ces situations sont soit évitées, vécues avec une détresse importante ou tolérées uniquement lorsque le patient est accompagné.

Tableau 02. Attaques de panique selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition

Attaque de panique : période bien délimitée de crainte ou d'inconfort intense qui survient de

façon brutale

- Atteint un pic d'intensité en moins de 10 minutes
- Ces périodes sont accompagnées d'au moins 4 des symptômes suivants :
- Palpitation ou tachycardie
- Transpiration
- Tremblements ou secousses musculaires
- Dyspnée ou sensation d'essoufflement
- Sensation d'étouffement ou de suffocation
- Douleur ou gêne thoracique
- Nausées ou gênes abdominales
- Etourdissement ou impression de perdre l'équilibre ou d'être sur le point de s'évanouir

<p>Tableau 03 : Critères diagnostiques du trouble panique avec ou sans agoraphobie selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ième édition</p>
<p>A. Les éléments (1) et (2)</p> <p>1. Attaques de paniques récurrentes et imprévisibles</p> <p>2. Au moins 1 des attaques a été suivie pendant 1 mois (ou plus) d'au moins 1 des comportements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peur persistante d'être victime d'une autre attaque • Inquiétudes concernant les causes possibles de l'attaque de panique ou ses conséquences (p.ex., perdre le contrôle, devenir fou, être victime d'une crise cardiaque) • Un changement marqué du comportement par peur d'être victime d'une autre attaque.
<p>B. Présence ou absence d'agoraphobie.</p>
<p>C. Les attaques de panique ne sont pas directement attribuables aux effets d'une substance ou une maladie physique.</p>
<p>D. Les attaques de panique ne sont pas mieux expliquées par la présence d'un autre trouble mental</p>
<p>Trouble panique avec agoraphobie</p> <p>A. Présence d'un trouble panique</p> <p>B. Présence d'une anxiété à l'idée de se retrouver dans des endroits ou des situations où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquelles on pourrait ne pas trouver de secours en cas d'AP soit inattendue, soit facilitée par des situations spécifiques soit dans le cas de symptômes de type panique. Les peurs agoraphobiques regroupent typiquement un ensemble de situations caractéristiques incluant le fait de se trouver seul en dehors de son domicile, d'être dans une foule ou dans une file d'attente, sur un pont ou dans un autobus, un train ou une voiture.</p> <p>C. Les situations sont soit évitées (p.ex. : restriction des voyages), soit subies avec une souffrance intense ou avec la crainte d'avoir une AP ou des symptômes de type de panique ou nécessitent la présence d'un accompagnant.</p> <p>D. L'anxiété ou l'évitement n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépersonnalisation (être détaché de soi) ou déréalisation (sentiments d'irréalité) • Peur de perdre le contrôle ou de devenir fou • Peur de mourir • Paresthésie • Bouffées de chaleur ou frissons

5.2.2 *Diagnostics selon DSM - 5 :*

❖ *Agoraphobie :*

- Les changements dans les critères diagnostiques de l'agoraphobie, de la phobie spécifique incluent la suppression de l'exigence que les personnes de plus de 18 ans reconnaissent que leur inquiétude est excessive ou déraisonnable.

- L'anxiété doit être hors de proportion avec le danger réel ou la menace dans la situation, en tenant compte des facteurs culturels contextuels.
- Critère de la durée du trouble de six mois.

❖ *Attaque de panique :*

- Les attaques de panique sont considérées comme un spécificateur (marqueur) et un facteur pronostique de la sévérité du diagnostic et de l'évolution de différents troubles incluant, mais sans s'y limiter, les troubles anxieux.
- Deux caractéristiques sont retenues : paniques inattendues ou attendues.
- Attaque de panique : Sensation intense de peur et d'inconfort, débutant brutalement, atteignant son maximum en quelques minutes et au cours de laquelle surviennent 4 (ou plus) des symptômes suivants :
 1. palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque
 2. transpiration
 3. tremblements ou secousses musculaires
 4. sensations d'étouffement ou d'essoufflement
 5. difficultés de déglutition
 6. douleurs ou inconfort thoracique
 7. nausées ou troubles digestifs
 8. sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement
 9. sensations de froid ou de chaud
 10. paresthésies (sensations d'engourdissement, de fourmillements)
 11. déréalisation (sentiment d'irréalité) ou de dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi-même)
 12. peur de perdre le contrôle ou de devenir fou
 13. Peur de mourir.

❖ *Trouble panique :*

- Le trouble panique et l'agoraphobie sont dissociés dans le DSM-5.
- Pour un diagnostic d'agoraphobie il faut maintenant que les peurs de l'agoraphobe concernent deux situations phobiques ou plus, car il s'agit d'un bon moyen de distinguer l'agoraphobie des phobies spécifiques.
- Critères du trouble panique :
 - ♦ Présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues.
 - ♦ Au moins une de ces attaques a été suivie pendant un mois (ou plus) par a et/ou b :

a) la crainte ou préoccupation persistante de revivre une attaque de panique ou ses conséquences (perte de contrôle, faire une crise cardiaque, devenir fou).

b) un changement significatif et inadapté de comportement relation avec ces attaques

(comportements pour éviter d'avoir une attaque de panique comme éviter de faire de l'exercice physique ou de se retrouver dans des situations peu familières).

- **Spécificités du Trouble panique :**

Le T.P. diffère des autres phobies par le fait qu'il n'est pas déclenché par un objet extérieur. La peur provient d'une sensation proprioceptive ou d'une pensée qui déclenche la peur d'avoir peur, i.e. la peur d'éprouver une attaque de panique.

Deux principales caractéristiques du T.P. : la peur de paniquer à nouveau, soit la peur d'avoir peur, les comportements d'évitement face à de nombreuses situations.

- **Selon CIM-10 :**

Les caractéristiques essentielles de ce trouble sont des attaques récurrentes d'anxiété sévère (attaques de panique), ne survenant pas exclusivement dans une situation particulière ou dans des circonstances déterminées, et dont la survenue est, de ce fait, imprévisible. Comme dans d'autres troubles anxieux, les symptômes essentiels concernent la survenue brutale de palpitations, de douleurs thoraciques, de sensations d'étouffement, d'étourdissements et de sentiments d'irréalité (dépersonnalisation ou déréalisation). Il existe par ailleurs souvent aussi une peur secondaire de mourir, de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou. On ne doit pas faire un diagnostic principal de trouble panique quand le sujet présente un trouble dépressif au moment de la survenue des attaques de panique ; les attaques de panique sont, dans ce cas, probablement secondaires à la dépression.⁽³⁷⁾

5.3 Comorbidité :

Le TP est rarement isolé et est accompagné de comorbidités psychiatriques dans 51% à 80,4% des cas selon les études. De plus, il précède les comorbidités dans une minorité de cas (15,4%)⁽³⁸⁾.

5.3.1 L'épisode dépressif caractérisé :

C'est La principale comorbidité accompagnant le TP. Selon les études, la comorbidité du TP avec les troubles dépressifs est fréquente. Certains auteurs estiment le sur risque de présenter un état dépressif chez les sujets paniqueurs (par rapport à des sujets non paniqueurs) entre quatre et 20. Cette fréquence de comorbidité nous renvoie à la nature de la relation entre anxiété et dépression qui a été longtemps débattue. Elle a été interprétée de diverses façons.

En pratique clinique, rien n'est plus commun qu'une humeur dépressive chez les patients anxieux, c'est pour cela l'éventualité d'une vulnérabilité commune reste toujours à évoquer. Ainsi, les études portant sur la vulnérabilité génétique à la dépression et à l'anxiété montrent bien que les deux entités sont indissociables car partagent les mêmes facteurs de risque génétiques. De même, des études familiales suggèrent une relation de parenté entre ces deux troubles et décrivent une fréquence particulièrement élevée des troubles dépressifs et des troubles anxieux dans les familles des patients présentant une dépression associée à un TP.

Enfin, l'idée de vulnérabilité biologique commune entre anxiété et dépression est renforcée par le constat de l'action thérapeutique des antidépresseurs sérotoninergiques dans les deux types de troubles. Ces comorbidités fréquentes du TP aussi bien avec le TAG, les troubles de la personnalité et les troubles dépressifs ont conduit certains auteurs à postuler l'existence d'un « Syndrome névrotique général », qui marque un certain retour au concept structurel de névrose. Le Syndrome névrotique général, décrit par P. Tyrer, impliquerait la coexistence de symptômes anxieux et dépressifs, alternant au cours du temps et de traits de personnalité relevant de l'inhibition ou de la dépendance. ³⁹.

5.3.2 Tentatives de suicide :

Comparés aux patients sans trouble anxieux, les patients avec un TP sont plus à même d'avoir des idées suicidaires (OR : 4,39, IC à 95% : 2,38 à 8,10), de faire des tentatives de suicide (OR : 3,69, IC à 95% : 2,13 à 7,35) et de se suicider (OR : 3,34, IC à 95% : 2,13 à 5,25). L'une des hypothèses expliquant ce risque accru de tentatives de suicide serait l'augmentation de l'impulsivité lors des AP. Plusieurs études ont mesuré la mortalité par suicide de population de patients souffrant de TP et les taux observés sont similaires à ceux observés chez les patients souffrant de dépression majeure. D'après les données de l'étude ECA, Weissman et al. ont montré que 20 % des sujets souffrant de TP rapportaient avoir fait au moins une tentative de suicide durant leur vie. Cette prévalence d'antécédents de tentative de suicide est similaire à celle rencontrée chez les sujets souffrant de dépression majeure dans cette même étude. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'inférer un modèle explicatif global de l'association TP et conduites suicidaires. En fait, les conduites suicidaires sont multiples et procèdent d'interactions complexes entre des facteurs de traits et d'états. Dans cette optique, le TP peut être considéré, à l'image d'autres troubles psychiatriques, comme un facteur d'état associé à un risque suicidaire. ⁴⁰

5.3.3 Trouble bipolaire :

Savino et al. ⁽⁴¹⁾, dans une étude portant sur 140 patients souffrant de TP, démontre que 13,5% d'entre eux souffrent aussi d'un trouble bipolaire. A l'inverse, le TP représente la comorbidité anxieuse la plus fréquente du trouble bipolaire. En effet, Chen et Disalver ont rapporté que, parmi les sujets souffrant d'un trouble bipolaire, la prévalence du TP sur la vie entière était de 20,8%, soit 26 fois plus que dans la population générale ⁽⁴²⁾. Dans un tiers des cas environ, le TP précède le trouble bipolaire.

5.3.4 Trouble anxieux généralisé :

La coexistence du TP avec le TAG s'avère certaine dans les études cliniques, ainsi que dans les enquêtes épidémiologiques ⁽⁴³⁾ ; cela pourrait constituer un argument en faveur d'une perspective uniciste même s'il est communément admis de séparer ces deux entités depuis le DSM III.

En pratique clinique, la distinction entre TP et TAG est moins tranchée qu'il n'y apparaît. Cela est dû à l'existence d'attaques de panique pauci symptomatiques, dont le caractère paroxystique est délicat à distinguer des fluctuations du TAG. Cette comorbidité fréquente pourrait être due à la communauté de certains symptômes du TP avec le TAG, ce qui pourrait aboutir à l'obtention de double diagnostic par superposition des critères ⁽⁴⁴⁾.

De même, cette comorbidité fréquente a fait soulever, selon certains auteurs, la question de la validité du TAG en tant qu'entité morbide autonome, pouvant plutôt correspondre à un syndrome résiduel du TP. ⁽⁴⁵⁾ Cela est confirmé par les études qui ont démontré qu'en cas de comorbidité, le TAG apparaît rarement chronologiquement en premier (12 %). En plus, et si l'on exclut, comme dans l'enquête ECA, du diagnostic, les sujets ayant des antécédents de troubles dépressifs et de TP, la prévalence du TAG sur la vie entière s'abaisse à 1,6 % (la prévalence du TAG sur la vie entière étant de 6,6 % selon l'enquête ECA).

5.3.5 Troubles addictifs :

Par ailleurs, les troubles anxieux et les troubles liés à l'usage d'une substance étant fréquemment associés, leur coexistence est donc à rechercher. Un trouble addictif vient compliquer le TP dans 20 à 40% des cas. Les patients avec un TP ont 3,2 fois plus de risque de développer un trouble de l'usage lié à l'alcool qu'un individu sans trouble anxieux ⁽⁴⁶⁾. De plus, une étude observe un diagnostic de TP chez 6% des patients souffrant d'un trouble lié à l'alcool

⁴⁷ .Les auteurs suggèrent que le trouble lié à l'usage d'alcool est secondaire au TP dans la plupart des cas ⁴⁸ .

5.3.6 Agoraphobie :

La coexistence entre TP et agoraphobie semble particulièrement évidente. Cependant, les relations respectives des deux syndromes font l'objet de controverses.

Pour les tenants d'une théorie comportementale, l'agoraphobie représente un syndrome à part entière faisant partie des phobies et les crises d'angoisse qui en émaillent l'évolution constituent des réponses anxieuses aux stimuli phobogènes. Ils suggèrent que le trouble phobique est le *primum movens* de la séquence d'apparition des troubles. L'agoraphobie est donc l'organisateur du trouble anxieux. Cette théorie est adoptée par la CIM 10 qui fait une prééminence du diagnostic d'agoraphobie sur celui du TP.

Quant à la psychiatrie américaine, à la suite des travaux de Klein ⁴⁹ , elle a accentué l'importance des attaques de panique dans la genèse des manifestations phobiques. Dès lors, l'agoraphobie est considérée comme réponse secondaire, un pôle extrême d'évolution, ou de sévérité, du TP plutôt qu'une entité séparée. Ainsi, les psychiatres américains ⁵⁰ plaident pour un rôle central des attaques de panique en tant que facteur étiopathogénique dans le développement de l'agoraphobie.

Le DSM III a adopté une position d'attente en séparant les deux troubles : TP et agoraphobie alors que le DSM IIIR supprime l'existence de l'agoraphobie sans TP et ne considère l'agoraphobie que comme conséquence directe du TP.

Quant au DSM IV, il fait réapparaître l'agoraphobie sans TP. Le problème semble être encore non résolu.

5.3.7 Les troubles de la personnalité : `

La constance de la comorbidité du TP et des troubles de la personnalité fait suggérer l'existence d'un lien entre les deux troubles. De façon logique, les troubles du groupe C sont les plus fréquents tandis que ceux du groupe B sont dans une position intermédiaire et ceux du groupe A sont rarement rencontrés (respectivement, de 19 à 40 %, de 6 à 19% et de 0 à 18%). ⁴³

La personnalité pathologique peut être un facteur de vulnérabilité au TP, comme elle peut être une conséquence du TP à travers les remaniements de la personnalité liés à l'évolution du trouble et à l'impact de ses complications.

Chapitre II

1. Généralités sur la sérotonine :

1.1 Structure de la sérotonine et sa localisation :

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), une indolamine de la famille des monoamines, retrouvée aussi bien à la périphérie que dans le système nerveux central (SNC), est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (autacoïde) et dans une moindre mesure comme neurotransmetteur. Plus de 98 % de la 5-HT corporelle est présente à la périphérie et notamment dans les plaquettes .

C'est en 1935, que Vittorio Erspamer montre l'existence d'une substance capable de contracter les muscles lisses, qu'il nomme « entéramine » ⁽⁵¹⁾ . En 1948, le groupe de Rapport isole un facteur vasoconstricteur sérique du sang qu'il nomme « sérotonine », pour sa capacité vasotonique et sa présence dans le sérum ⁽⁵²⁾. La même année, il détermine sa structure par cristallographie ⁽⁵³⁾. En 1952, Erspamer et Asero démontrent que l'entéramine et la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine sont une seule et même substance ⁽⁵⁴⁾ (figure.01) . En 1953, Twarog et Page démontrent que cette amine est aussi un neurotransmetteur présent dans le cerveau des mammifères ⁽⁵⁵⁾ et Woolley, en 1963, présente l'hypothèse que cette amine serait impliquée dans certaines maladies mentales ⁽⁵⁶⁾. Coppen propose d'ailleurs que la sérotonine joue un rôle dans la dépression ⁽⁵⁷⁾.

La découverte de la sérotonine, il y a plus de 80 ans ne laissait pas présager de son implication dans des effets physiologiques aussi diversifiés que la régulation des comportements alimentaires, la thermorégulation, le comportement sexuel, l'anxiété, la dépression, la motilité intestinale et plus généralement celle des muscles lisses (bronches, utérus) et enfin, dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique des vaisseaux du cœur . Les neurones sérotoninergiques sont situés au niveau des noyaux du raphé dans le tronc cérébral; puis des projections se font dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière, voir la (Figure.02) .

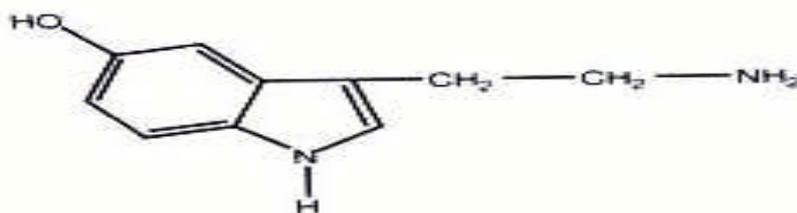


Figure 01 : structure chimique de la sérotonine

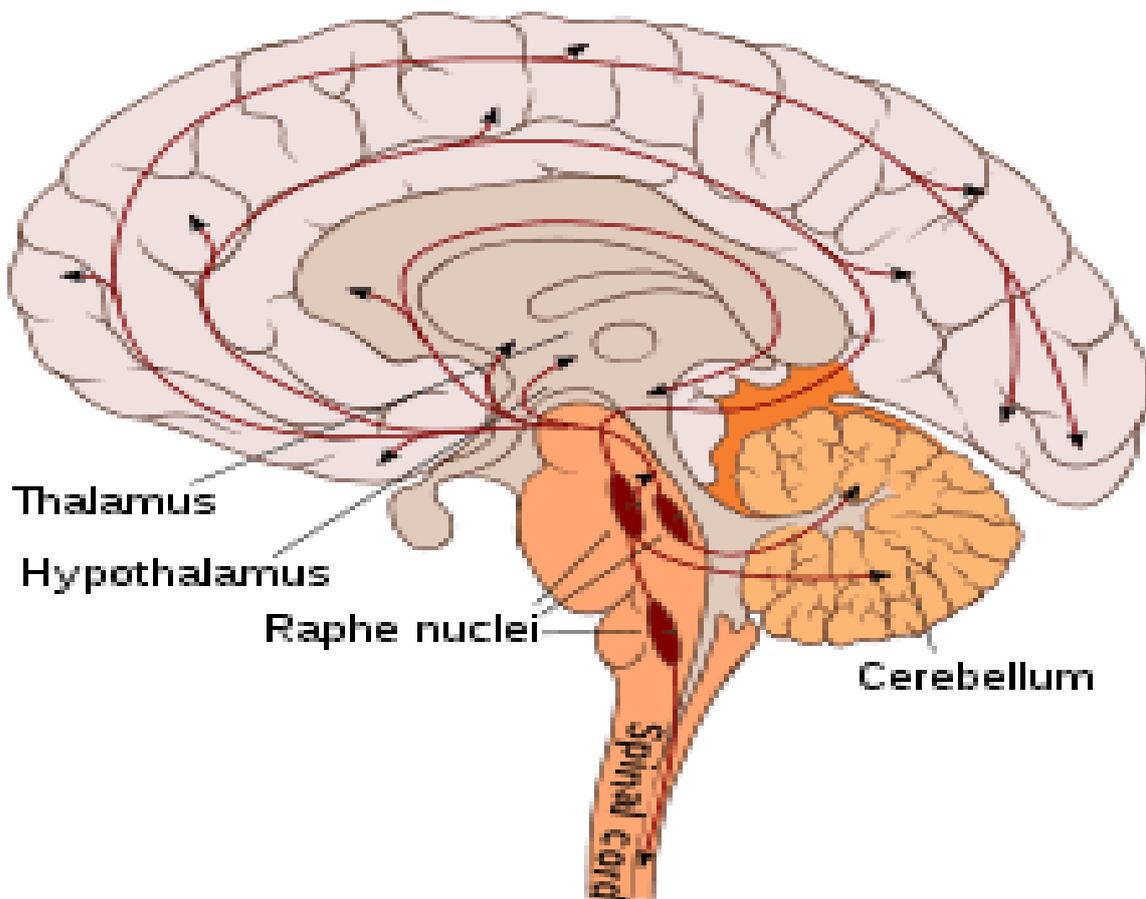


Figure 02 : Localisation de sérotonine dans le SNC

2. Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine :

La biosynthèse de la 5-HT s'effectue à partir d'un précurseur, le l-tryptophane (Trp), un acide aminé dit essentiel puisqu'il est apporté uniquement par l'alimentation. Il est notamment retrouvé dans le chocolat, les produits laitiers, la banane ou encore les arachides. Le Trp est véhiculé du sang vers le SNC par un transporteur commun à d'autres acides aminés neutres à longue chaîne ⁵⁸⁻⁵⁹ (Fig. 3). La synthèse de 5-HT s'effectue grâce à différents enzymes, et notamment le tryptophane hydroxylase (TPH) et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA). Que ce soit dans les cellules entérochromaffines ou dans les noyaux du raphé, le L-Trp est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la TPH. Deux isoformes de cette enzyme ont été identifiées, l'isoforme TPH-1 retrouvée à la périphérie (duodénum) et l'isoforme TPH2 majoritairement exprimée dans le SNC ⁶⁰ (Fig. 3).

En réalité, l'expression de ces deux isoenzymes ne serait pas aussi compartimentée car de récents travaux suggèrent que la TPH-1 serait également présente dans le SNC ⁶¹.

Cette réaction d'hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de sérotonine en sachant que les concentrations physiologiques de Trp retrouvées ne saturent pas l'enzyme. Le 5-HTP formé est ensuite rapidement décarboxylé par la DAAA pour donner la 5-HT sous sa forme finale (Fig. 3 et 4). La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques grâce à un transporteur vésiculaire, le VMAT pour vesicular monoamine transporter. Les VMAT-1 ou -2 retrouvés respectivement à la périphérie ou dans le SNC, fonctionnent comme des antiports, utilisant une H⁺-ATPase et un gradient de proton pour permettre l'entrée de la 5-HT dans les vésicules.

La 5-HT demeurera dans les vésicules jusqu'à sa libération. Celle-ci fait intervenir deux modes physiologiques opposés, l'un calcium (Ca²⁺)-dépendant (exocytose) et l'autre Ca²⁺-indépendant.

La libération calcium (Ca²⁺)-dépendant de 5-HT ou libération « quantique » fonctionne selon un processus d'exocytose qui est tétrdotoxine (TTX) sensible ⁶². Le second mode de libération de la 5-HT est (Ca²⁺)-indépendant et TTX insensible ⁶³, ce qui nécessite un fonctionnement du transporteur en mode « inverse », permettant à la 5-HT de passer du milieu intraneuronal vers le milieu extraneuronal (Fig. 4).

La quantité disponible de 5-HT endogène est modulée par un transporteur membranaire sélectif de la 5-HT, le SERT, capable de recapter 80 % du neurotransmetteur libéré. Le SERT est constitué de 12 segments transmembranaires dont certains sont primordiaux pour la liaison des substrats exogènes ou pour son activité. Le transport de la 5-HT est un processus actif faisant intervenir une pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Il requiert la formation d'un complexe quaternaire nécessitant un Co-transport de sodium et de chlore préalablement à la fixation de la 5-HT sur le transporteur. Une fois ce complexe formé, un changement de conformation du transporteur permet à la 5-HT, au sodium et au chlore d'être transloqués de l'extérieur vers l'intérieur du neurone. Il s'avère que l'ion chlore facilite la fixation de la 5-HT tandis que l'ion sodium permet la translocation de la 5-HT fixée ⁶⁴. Après la dissociation de la 5-HT, du sodium et du chlore du transporteur, le potassium intracellulaire est transloqué à son tour de l'intérieur du neurone vers l'extérieur où il se dissocie du transporteur.

La 5-HT est catabolisée par une voie enzymatique mobilisant la monoamine-oxydase de type A (MAO-A) intra-neuronale et intra mitochondriale. Le produit de la dégradation

de la 5-HT par la MAO, un aldéhyde, est ensuite oxydé par un aldéhyde déshydrogénase en son principal métabolite, l'acide 5-hydroxyndol-acétique (5-HIAA) qui est excrété dans le LCR, et qu'on retrouvera ensuite dans le sang et enfin dans les urines ⁶⁵ (Figure 04 et 05)

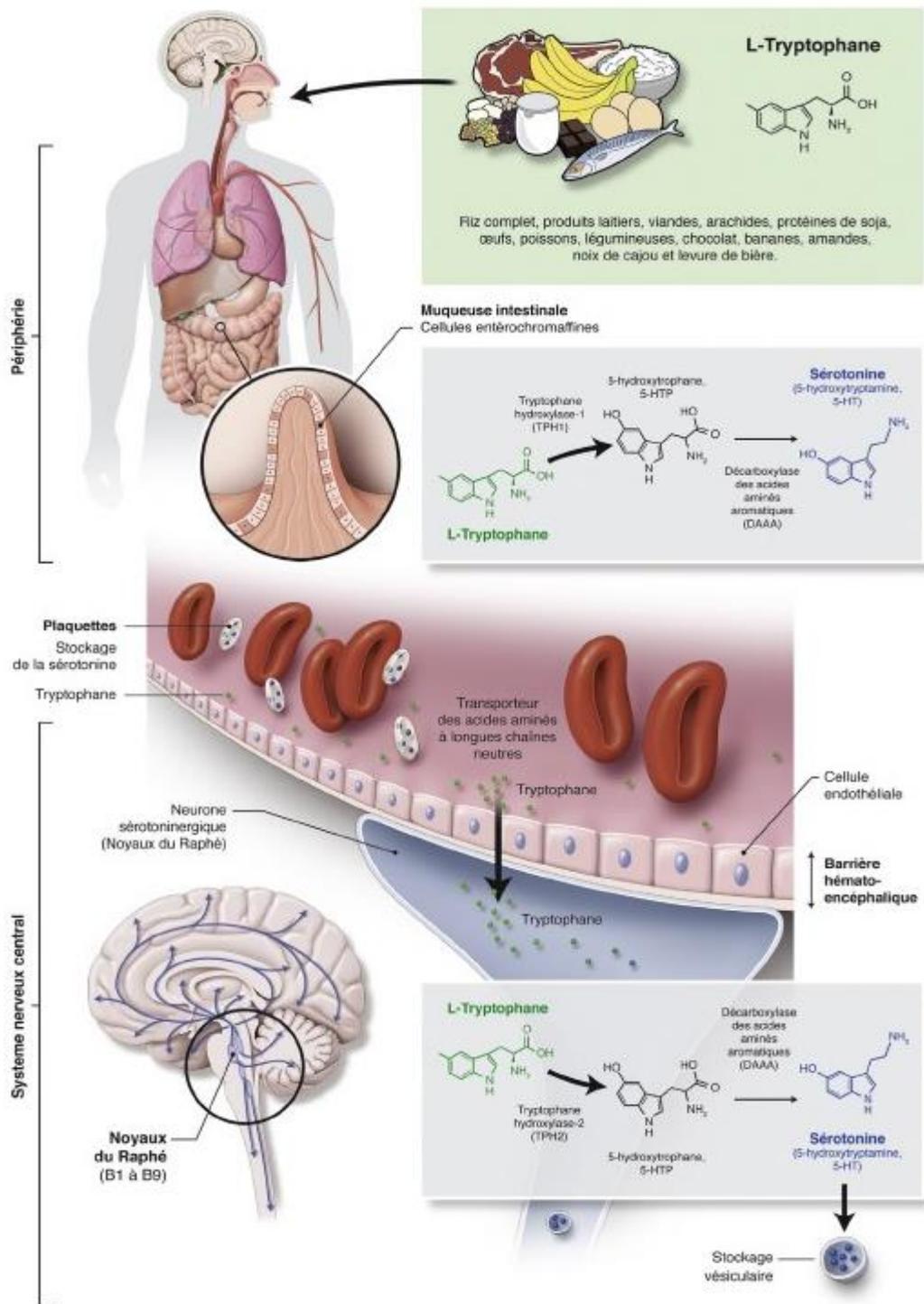


Figure 03 : Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme

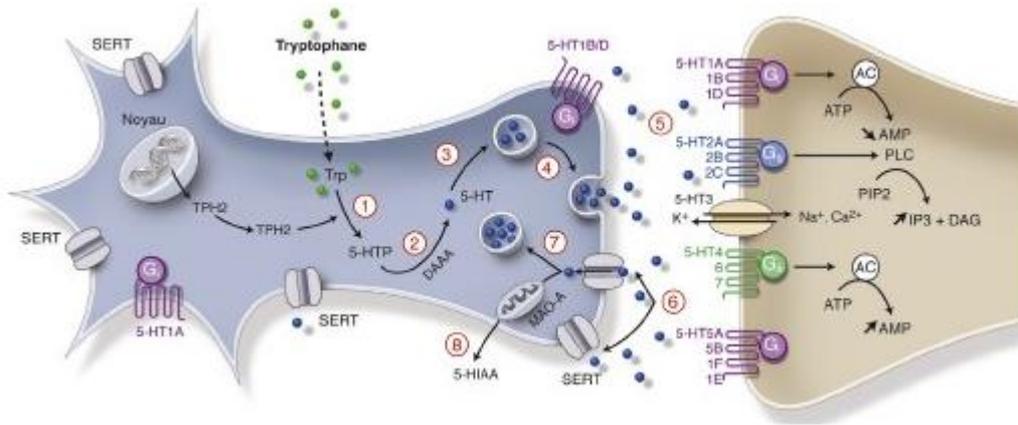


Figure 04 : Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé

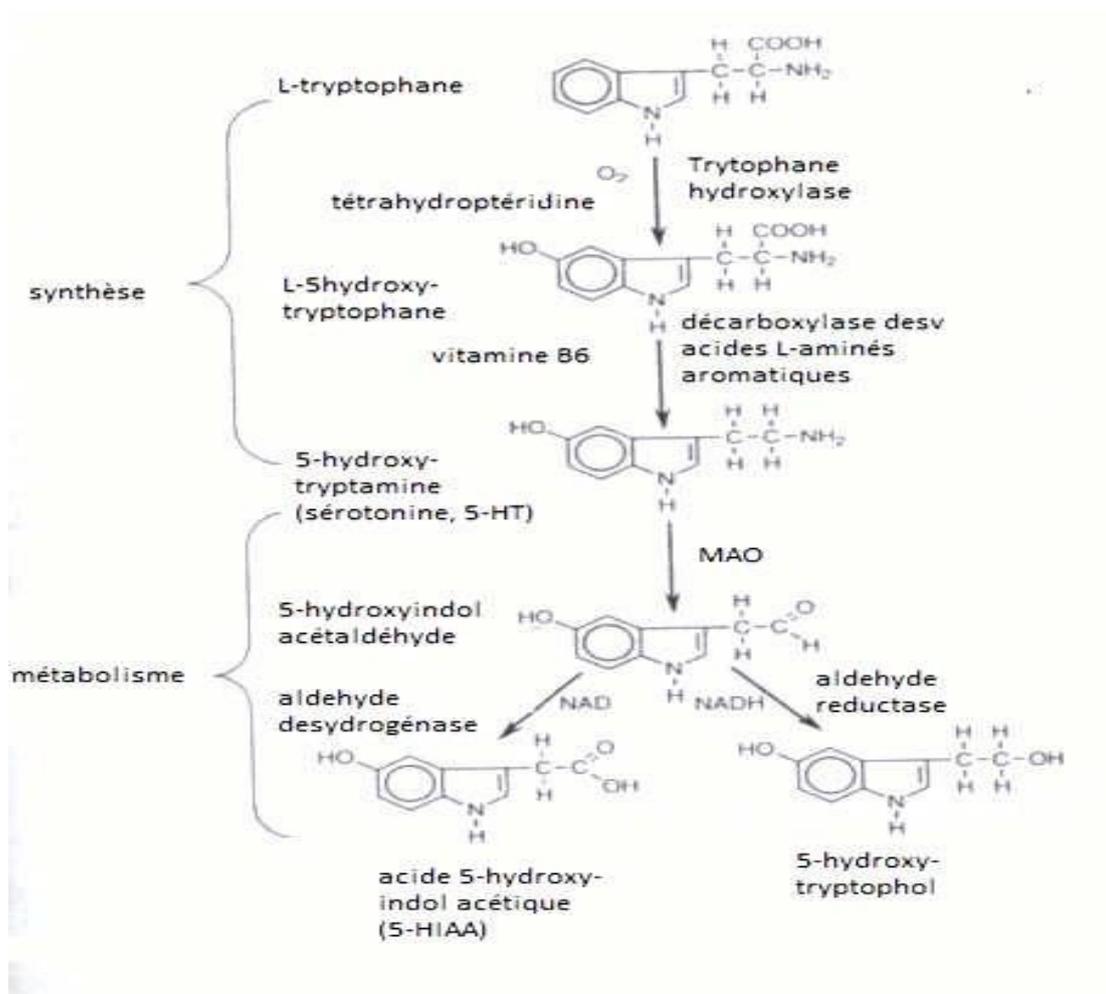


Figure 05 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine .

3. Rôles physiologiques de la sérotonine :

La sérotonine est à la fois un neuromédiateur et une hormone locale qui intervient dans une variété de fonctions aussi bien au niveau du système nerveux central, qu'au niveau périphérique :

3.1 Rôles centraux :

- ♦ Médiateur majeur du SNC .
- ♦ En tant que précurseur de la mélatonine , la sérotonine est impliquée dans le mécanisme du sommeil, elle déclenche l'endormissement en agissant sur le centre anti-éveil de l'hypothalamus antérieur . ⁽⁶⁶⁾
- ♦ Elle joue un rôle dans le développement du cerveau, tel que les dendrites y compris sa longueur et la formation d'épines, ainsi la 5HT règle la maturation des zones cibles . ⁽⁶⁷⁾
- ♦ La 5HT contrôle la sensibilité douloureuse, puissant stimulant de la douleur et de la sensibilité à la piqûre des terminaisons nerveuses .Son rôle est périodiquement évoqué dans la survenue des crises migraineuses .
- ♦ Elle intervient aussi dans le contrôle de la sensation de faim . ⁽⁶⁸⁾
- ♦ Elle stimule les récepteurs 5HT4 au niveau du cerveau jouant un rôle dans la mémorisation.
- ♦ Son augmentation diminue l'agression et augmente les comportements affiliatifs . ⁽⁶⁹⁾

3.2 Rôles périphériques :

- ♦ La sérotonine n'est pas limitée au SNC, elle joue un rôle important dans l'innervation entérique. ⁽⁷⁰⁾
- ♦ L'activation de récepteurs de 5-HT2 de la périphérie par la sérotonine provoque la contraction des fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'intestin et de l'utérus, et l'agrégation plaquettaire : l'excès de sérotonine dans le plasma peut augmenter l'agrégation des plaquettes provoquant ainsi l'hypertension artérielle.
- ♦ Comme elle joue un rôle dans la thermorégulation et un rôle dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique sur les vaisseaux et le cœur. ⁽⁷¹⁾
- ♦ La sérotonine induit la sécrétion intestinale, elle participe également à une voie vagale menant à la relaxation de l'estomac, selon les conditions, la 5-HT peut agir sur la contraction ou la détente, cela se fait par l'activation de 5-HT des neurones moteurs entériques excitatrices ,

- ♦ Elle est également impliquée dans la libération de certaines hormones digestives de nature polypeptidiques ⁽⁷²⁾.

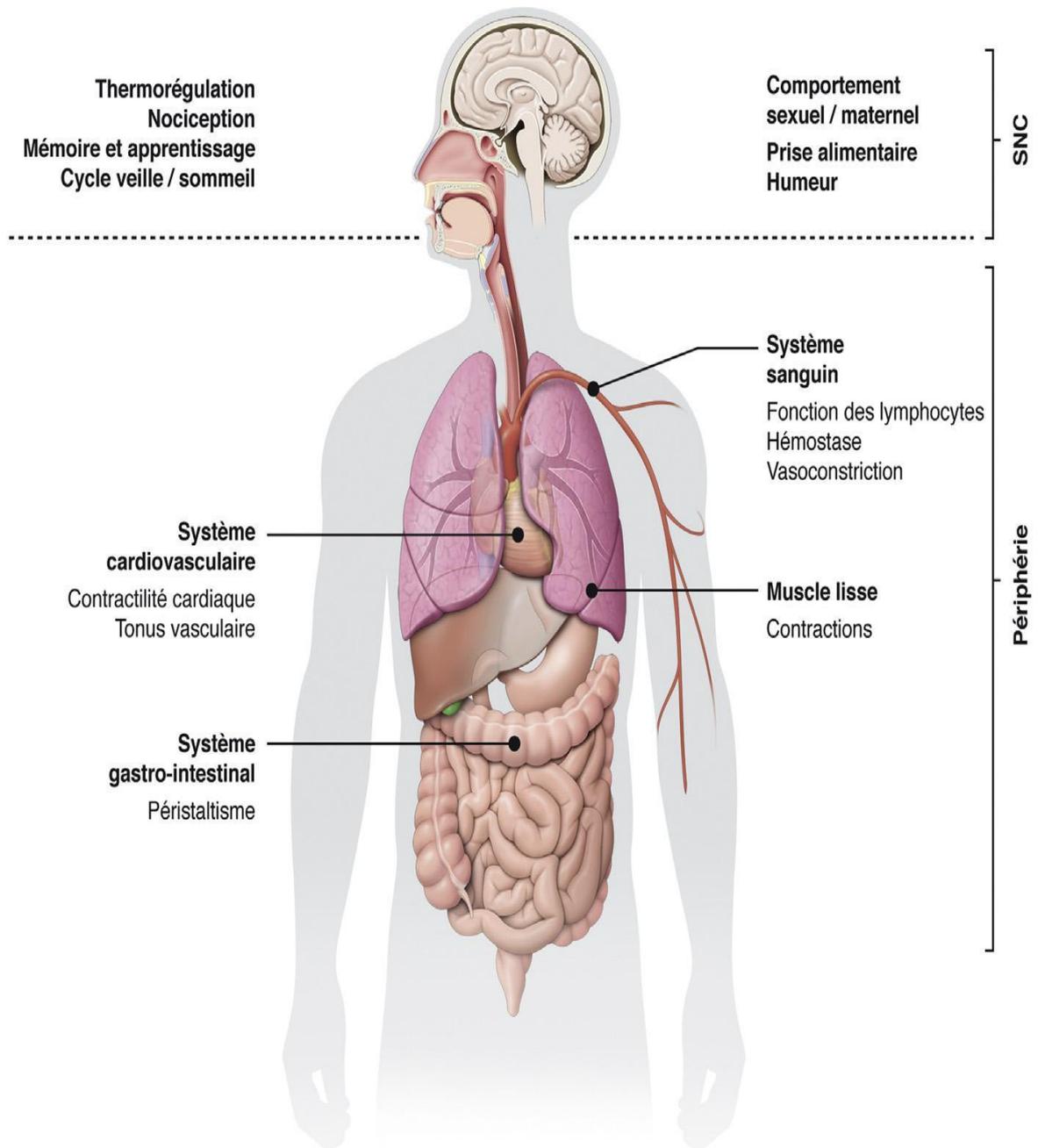


Figure 06 : Schéma représente le rôle physiologique de la sérotonine chez l'Homme

4. Récepteurs de la sérotonine ⁽⁷³⁾ :

Les récepteurs sérotoninergiques forment un ensemble complexe. « La classification actuelle fut établie après un long conclave des aficionados de la sérotonine et proclamée avec beaucoup de cérémonies et émissions de fumée blanche, en 1992 » .

On identifie à l'heure actuelle 7 classes principales de récepteurs de la sérotonine numérotées de 5HT1 À 5HT7 ; les types 1, 2 et 5 sont subdivisés en sous-types (une quinzaine). Les quatre premières classes et leurs sous-types sont les seules dont la localisation tissulaire est connue et les caractéristiques fonctionnelles bien définies.

4.1 Les récepteurs 5-HT1 :

Ce sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplé à une protéine G, régulant l'ouverture d'un canal potassique responsable d'une hyperpolarisation de la membrane. La sérotonine est un messager chimique inhibiteur sur cette sous famille de récepteur.

- *Les récepteurs 5-HT1A* , largement exprimés dans le système nerveux central, sont impliqués dans le contrôle de l'anxiété, de la dépression et du comportement sexuel notamment, ainsi que dans la thermorégulation. Ce sont des autorécepteurs présynaptiques permettant un rétrocontrôle négatif de la libération de 5-HT dans la fente synaptique. De plus, ils possèdent une fonction régulatrice centrale sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque.
- *Les récepteurs 5-HT1B* , exprimés dans le système nerveux central, sont des récepteurs contrôlant la libération de la 5-HT mais aussi d'autres neurotransmetteurs (dont la dopamine et la noradrénaline) et qui jouent un rôle dans les comportements alimentaires, notamment. Les récepteurs 5-HT1B sont également exprimés au niveau périphérique et ont été décrits dans de nombreux tissus vasculaires (artères coronaires et artères cérébrales, par exemple), où ils induisent une vasoconstriction ou une vasodilatation selon qu'ils sont exprimés respectivement dans le muscle lisse ou l'endothélium vasculaire, et selon l'état pathologique ou non du vaisseau.
- *Les récepteurs 5-HT1D* sont très faiblement exprimés par rapport aux récepteurs 5-HT1B, mais ils possèdent un profil pharmacologique très similaire à ces derniers. Les récepteurs 5-HT1E et 5-HT1F ont été moins étudiés que les précédents et leur action n'est pas éclaircie.

4.2 Les récepteurs 5-HT2 :

Les récepteurs 5-HT2 sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplés à une protéine G, régulant l'ouverture d'un canal potassique responsable d'une dépolarisation de la membrane. La 5-HT est un messenger chimique activateur sur cette sous famille de récepteur.

- *Les récepteurs 5-HT2A* , sont localisés dans les tissus centraux et périphériques. En périphérie, ils sont impliqués dans la réponse contractile de nombreuses fibres musculaires lisses vasculaires. Au niveau central, ils participent à la régulation des cycles de sommeil, la thermorégulation et leur implication dans les psychoses a été suggérée.
- *Le récepteur 5-HT2B* se caractérise par une très forte affinité pour la 5-HT par rapport aux autres membres de la famille 5-HT2. Ce récepteur se trouve principalement au niveau périphérique et possède une action sur les fibres musculaires lisses notamment au niveau vasculaire et du tractus digestif ; mais on le retrouve aussi au niveau du myocarde. Au niveau central, son rôle est cité dans la migraine.
- *Le récepteur 5-HT2C* est localisé principalement au niveau du système nerveux central et semble être impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire, la régulation de l'anxiété et de l'humeur, ainsi que du comportement sexuel.

4.3 Les récepteurs 5-HT3 :

Les récepteurs 5-HT3, appartiennent à la superfamille des récepteurs canaux. Ils induisent une dépolarisation rapide consécutive à l'ouverture de canaux sodiques. Ce sont des récepteurs excitateurs que l'on trouve dans le système nerveux central et en périphérie. Ils sont impliqués dans les vomissements et la motilité gastro-intestinale.

4.4 Les récepteurs 5-HT4 :

Ce sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplés à une protéine G. Il en existe deux sous types, 5-HT4S et 5-HT4L, isoformes qui se différencient par la longueur de la chaîne C-terminale. La forme courte (5HT4S) est essentiellement exprimée dans le striatum et la forme longue (5HT4L) est, elle, présente dans tout le cerveau. Ces récepteurs sont aussi présents dans le tissu périphérique (cœur, vessie, et tractus digestif). Ces récepteurs sont impliqués au niveau central dans les performances cognitives, la mémoire et l'apprentissage, mais aussi dans la régulation du comportement alimentaire. En périphérie, ces récepteurs participent au contrôle de la motilité intestinale .

4.5 Les récepteurs 5-HT5 :

Ce sont des récepteurs mal connus qui leur valent le nom de récepteurs « orphelins ». Il s'agit de récepteurs couplés à une protéine G et ils s'expriment essentiellement au niveau central.

4.6 Les récepteurs 5-HT6 :

Les récepteurs 5-HT6 sont couplés à une protéine G. Ce sont des récepteurs présents abondamment dans le système nerveux central. Ils sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, et de la cognition. Ils permettent également de réguler l'activité des neurones glutaminergiques et cholinergiques.

4.7 Les récepteurs 5-HT7 :

Ces récepteurs sont également couplés à une protéine G. Ils sont présents principalement au niveau du système nerveux central mais également dans le tractus gastro-intestinal, le cœur et les fibres musculaires lisses des vaisseaux. Au niveau central, ils sont impliqués dans le contrôle des comportements affectifs, de l'anxiété, la cognition et participent à la thermorégulation. En périphérie, ils participent à la régulation du tonus vasculaire, notamment au niveau des veines fémorales, jugulaires, utérines, mais également au niveau des muscles lisses intestinaux.

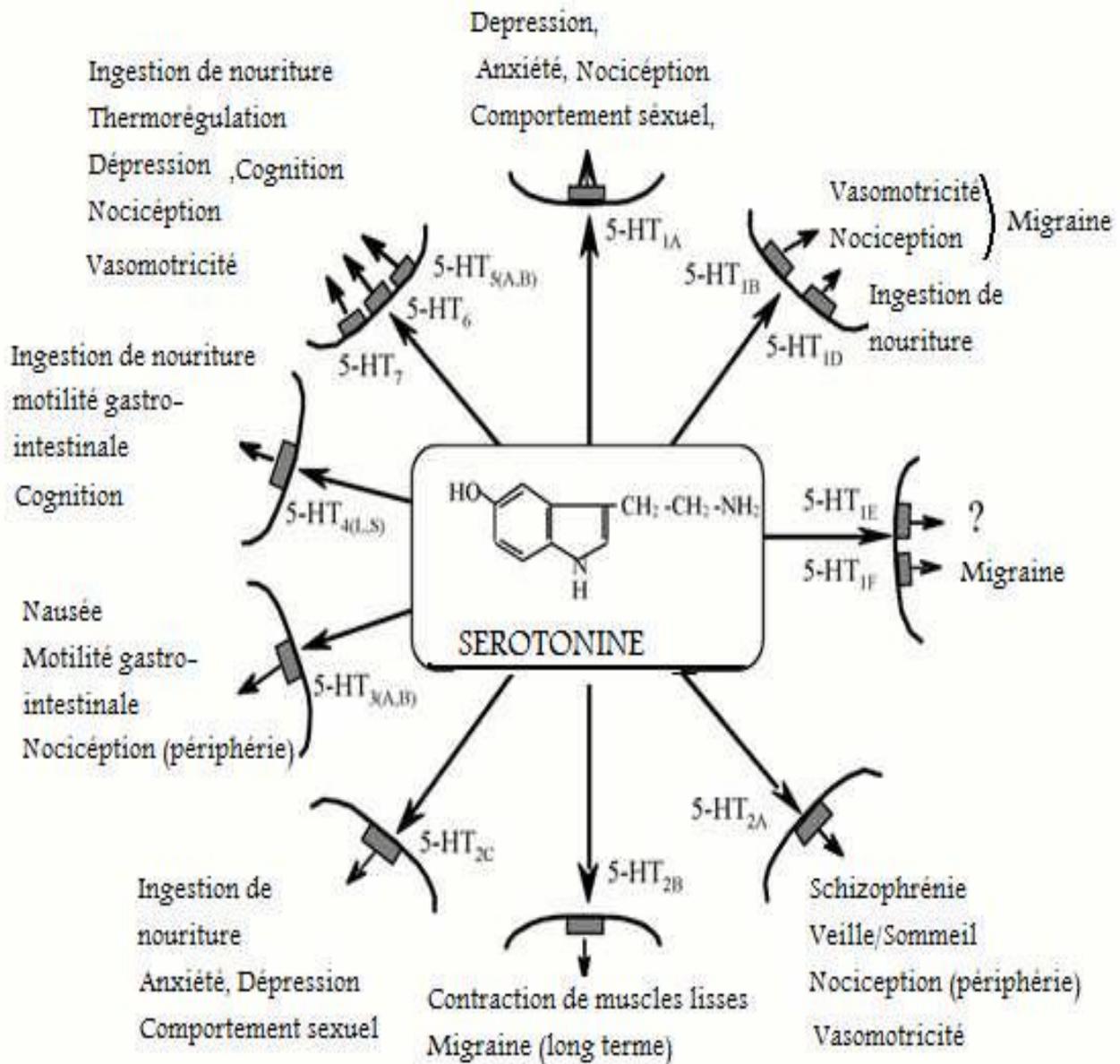


Figure 07 : schéma représentant le rôle des différents récepteurs de sérotonine

Chapitre III

**1- Généralités sur la pompe de recapture de la sérotonine (SERT)
(transporteur de la sérotonine)**

1.1. Structure et fonctionnement du transporteur de la sérotonine :

L'existence d'une activité de transport de la 5-HT a été démontrée pour la première fois sur la membrane des plaquettes sanguines ⁽⁷⁴⁾. Du fait de cette propriété particulière, les plaquettes sanguines humaines ont été pendant longtemps utilisées comme modèle de neurones 5-HT centraux. Ceci était lié aussi à l'absence de techniques permettant d'étudier l'activité de ces neurones chez un individu vivant et de suivre l'évolution d'un paramètre au cours du temps. En effet, seule l'étude du tissu cérébral en post mortem était alors possible chez l'Homme, les techniques non invasives d'imagerie cérébrale n'étant pas encore disponibles.

Le clonage de l'ADNc du transporteur de la 5-HT (SERT) a été réalisé chez le Rat en utilisant une stratégie basée sur l'homologie de séquence avec le transporteur de la noradrénaline. L'ADNc du SERT a ensuite été cloné chez l'Homme ⁽⁷⁵⁾ (Figure 08), le rat et la Souris.

L'homologie de séquence entre le SERT humain et celui du rat est de 92%, avec toutefois d'importantes différences dans la région N-terminale. L'homologie est de 94% entre le SERT humain et le SERT de Souris ⁽⁷⁶⁾.

La structure moléculaire du SERT comporte douze segments transmembranaires constitués de 25 acides aminés hydrophobes chacun et une grande boucle extracellulaire, entre les domaines transmembranaires 3 et 4, comportant des sites de N-glycosylation. Des sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C sont également présents dans la séquence du SERT ⁽⁷⁷⁾. Il a d'ailleurs été montré que la phosphorylation de ces sites entraîne des modifications de l'affinité de SERT pour la 5-HT et de son activité de transport.

La fixation d'une molécule de 5-HT sur le transporteur favorise un Co-transport d'un ion sodium Na⁺ d'un ion chlorure Cl⁻ pour assurer la formation d'un complexe quaternaire.

Une fois ce complexe formé, un changement de conformation du transporteur permet à la 5-HT, à un ion Na⁺ et à un ion Cl⁻ d'être transloqués de l'extérieur du neurone vers l'intérieur du neurone ou de la plaquette sanguine. Les études réalisées sur des fibroblastes surexprimant le

CHAPITRE III : LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ISRS

SERT murin montrent que l'ion Cl⁻ facilite la fixation de la 5-HT tandis que l'ion Na⁺ permet la translocation de la 5-HT fixée sur SERT [78]. A la suite de ces événements, un ion potassium K⁺ intracellulaire est transloqué de l'intérieur du neurone vers l'extérieur où il se dissocie du transporteur. Ce Co-transport est un processus actif faisant intervenir une pompe Na⁺/K⁺ ATPase.

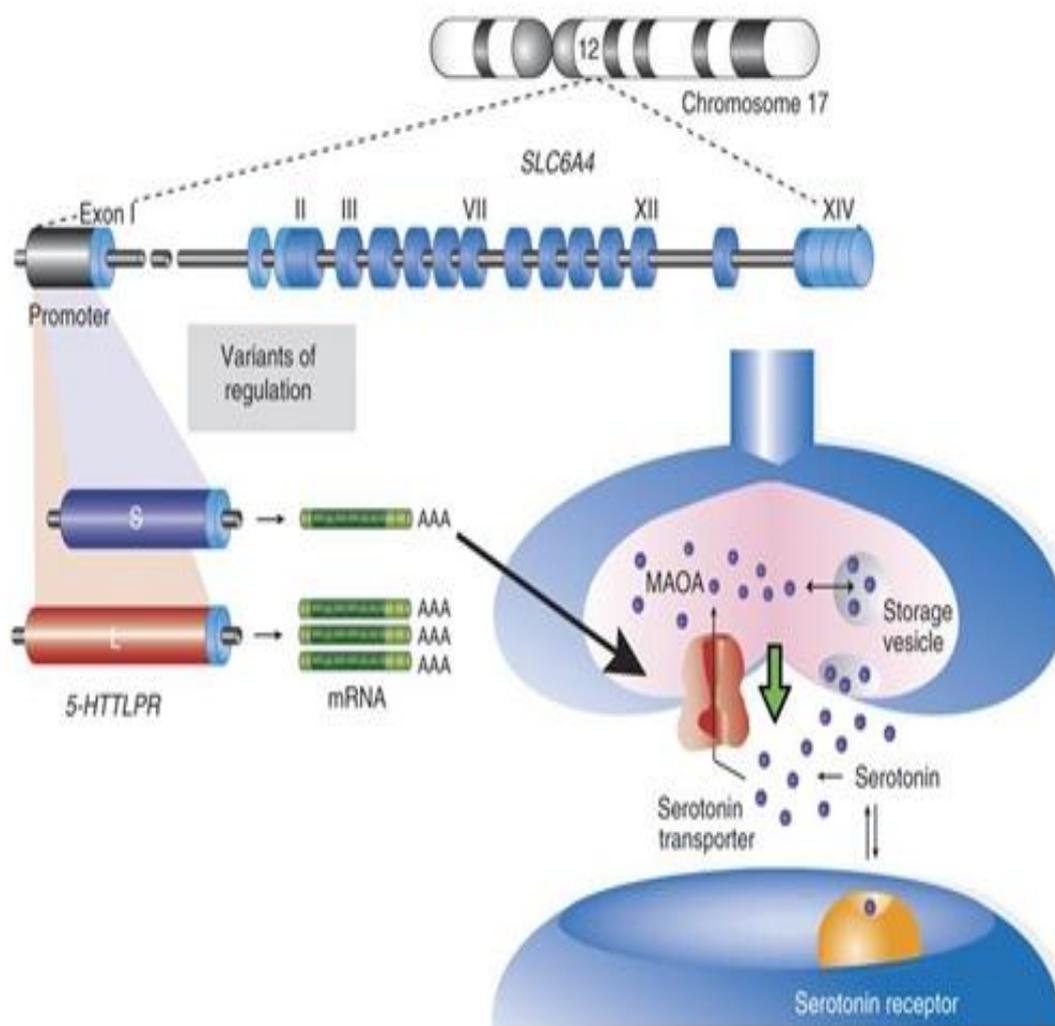


Figure 08 : Structure du gène codant pour le transporteur de la sérotonine humain

1.2 Distribution dans le système nerveux central :

Dans le SNC, le transporteur de la 5-HT a été localisé spécifiquement dans les structures cérébrales riches en terminaisons neuronales sérotoninergiques ⁽⁷⁹⁾, c'est-à-dire sur la membrane plasmique des neurones sérotoninergiques. Le SERT est également retrouvé sur la membrane des corps cellulaires du NRD et des fibres axonales sérotoninergiques. Chez le Rat, la distribution du SERT, a été réalisée par des études d'autoradiographie quantitative en utilisant de la [3H]Paroxétine ou de la [3H]Fluoxétine qui montrent une plus forte densité du transporteur sérotoninergique dans le noyau du raphé dorsal, les noyaux basolatéraux de l'amygdale et le cerveau médian ⁽⁸⁰⁾.

Les études post-mortem chez l'Homme utilisant soit de la [3H]Paroxétine, soit du [3H]Citalopram montrent une distribution du SERT généralement similaire à celle trouvée chez le Rat ⁽⁸¹⁻⁸²⁾, même si des différences régionales apparaissent entre les deux espèces.

Enfin, chez la Souris, la distribution du SERT dans le SNC observée sur des coupes de cerveaux incubées dans du [125I] RTI-55 et utilisant la technique d'hybridation in situ montre que la plus grande densité d'ARNm codant pour le SERT est localisée dans le noyau du raphé médian ⁽⁷⁴⁾.

1.3 Pharmacologie du transporteur de la sérotonine :

Le SERT humain possède une affinité relativement élevée ($K_m = 460$ nM) pour la 5-HT ⁽⁸⁴⁾. Les transporteurs sérotoninergiques sont la cible privilégiée des antidépresseurs (i.e., clomipramine, Fluoxétine ... etc.), de médicaments anorexigènes (d-fenfluramine) et de certaines substances addictives [cocaïne, amphétamine et dérivés comme le 3,4-méthylénédioxyméthamphétamine (MDMA, ecstasy)] ⁽⁸⁵⁾. Cependant, les antidépresseurs bloquent le processus de recapture assuré par le transporteur permettant l'accumulation de la 5-HT endogène dans l'espace intra-synaptique.

Cependant, les drogues comme l'amphétamine utilisent le SERT en mode inverse pour faire sortir la 5-HT de l'intérieur du neurone (terminaisons neuronales) vers la fente synaptique selon un processus de « libération » de la 5-HT qui est dit Ca^{2+} indépendant (par opposition à la libération classique de 5-HT (ou « release ») qui est un processus Ca^{2+} dépendant). L'inhibition de la capture de la 5-HT par un antidépresseur, est la conséquence d'une liaison compétitive de haute affinité de ce médicament avec un seul site du transporteur, empêchant ainsi la liaison de la 5-HT sur son site de reconnaissance. Le

fonctionnement du transporteur de la 5-HT serait donc altéré dans de nombreuses maladies du SNC comme les troubles obsessionnels compulsifs, le trouble panique ou la dépression ⁽⁸⁶⁾.

2- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

2.1 Introduction :

Les ISRS agissent sur un ensemble de désordres psychiatriques et ils sont plus efficaces que les anciennes générations d'antidépresseurs, tel que les tricycliques, qui présentent une faible sélectivité avec beaucoup d'effets secondaires malgré leur efficacité comparable aux ISRS. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constituent la première classe des drogues thérapeutiques rationnellement conçues en psychiatrie. Leurs actions thérapeutiques sont diverses s'étendant pour plusieurs désordres psychiatriques. Il existe cinq actuellement familles d'ISRS qui sont : la Fluoxétine, Fluvoxamine, Sertraline, Citalopram, escitalopram et Paroxétine qui ont un profil de sureté très favorable avec moins d'effets secondaires. ⁽⁸⁷⁾.

2.2 Mode d'action :

Les détails biochimiques de l'action des ISRS sur le SERT ne sont pas encore élucidés jusqu'à le moment, c'est pour cette raison qu'on ne donne ici que le mode d'action probable décrit par les scientifiques.

L'emplacement des ISRS sert à diminuer l'attache de la sérotonine c'est à dire l'ISRS liant à son emplacement sur la molécule diminue l'affinité de transporteur pour la sérotonine. Ce phénomène est qualifié par modulation allostérique négative, empêchant ainsi la sérotonine à se lier à son transporteur. La figure suivante montre les sites de fixation de Na⁺, de l'ISRS et de 5HT. La Fluoxétine se fixe sur le site de la 5HT en empêchant sa fixation sur son site actif ⁽⁸⁸⁾.

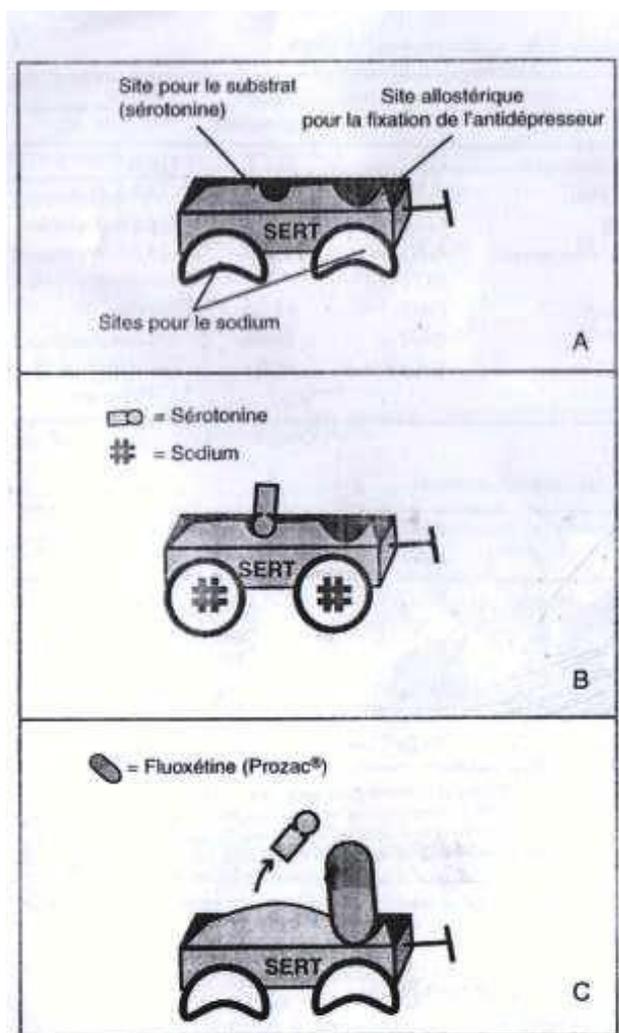


Figure 09 : Modulation allostérique négative des ISRS au niveau du SERT (exemple représentatif –la Fluoxétine-)

Le transporteur de sérotonine est organisé comme composant d'un complexe moléculaire qui inclut plusieurs accepteurs. Les accepteurs sont pour la sérotonine elle-même, pour l'ion de sodium et chlore et pour les ISRS (Figure 11-A). Ces accepteurs servent à augmenter l'attache de sérotonine (l'emplacement de sodium et chlore) ou à diminuer l'attache de sérotonine (l'emplacement des ISRS). Le transporteur de sérotonine dans (figure 10) montre les accepteurs pour la sérotonine, l'ISRS, le Sodium et le chlore.

Sur la molécule SERT l'augmentation de l'affinité de transporteur pour la sérotonine (modulation allostérique positive), permettant à la sérotonine de lier au transporteur suivie de la fixation de Na et Cl (Figure 11-B). Cependant, ISRS liant à son emplacement sur la molécule

diminue l'affinité de transporteur pour la sérotonine (appelée la modulation allostérique négative) (Figure 11-C), empêchant la fixation de la sérotonine sur le transporteur SERT ⁽⁸⁹⁾.

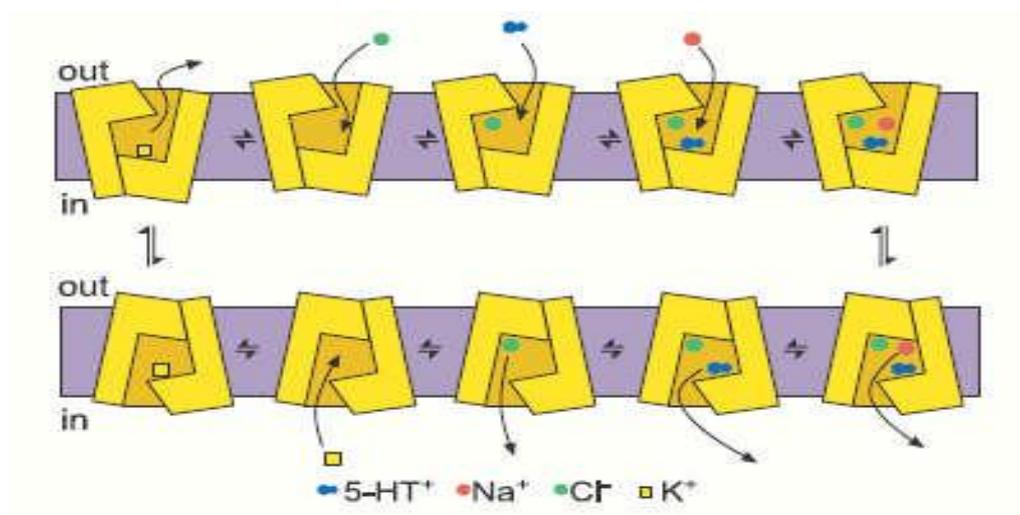


Figure 10 : Mécanisme actuel du transport de la sérotonine par SERT

L'action principale des ISRS est l'inhibition spécifique de la recapture pré synaptique de la sérotonine. Le Citalopram serait la molécule la plus sélective, la Fluvoxamine la moins sélective. Toutefois la présence de métabolites actifs pour certains d'entre eux rend difficile l'évaluation de leur action pharmacologique.

2.2.1 Blocage de la recapture présynaptique de la sérotonine :

Le mécanisme des ISRS se déroule en deux temps pour obtenir l'effet antidépresseur : ⁽⁹⁰⁾.

Tout d'abord, il y a blocage de la recapture pré synaptique de la sérotonine. Par conséquent la concentration de sérotonine dans l'espace pré synaptique augmente. Les ISRS permettent de ce fait d'augmenter la neurotransmission. (Figure 12).

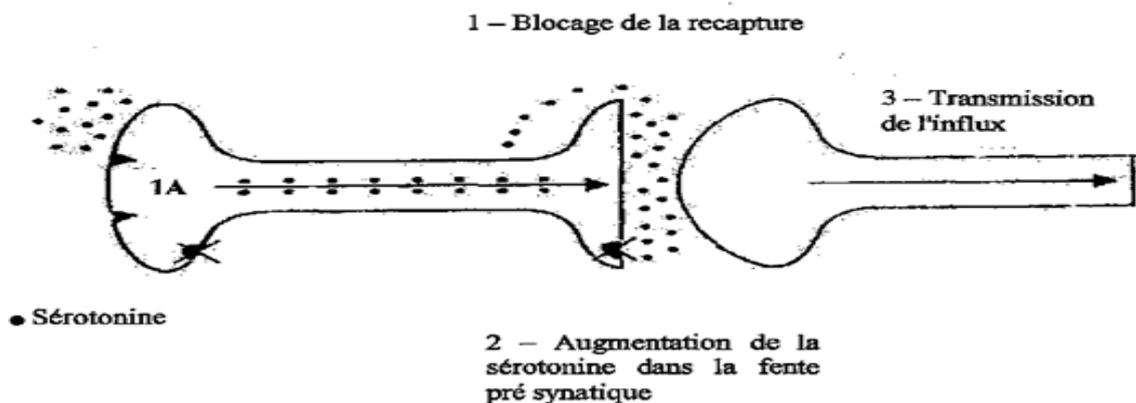
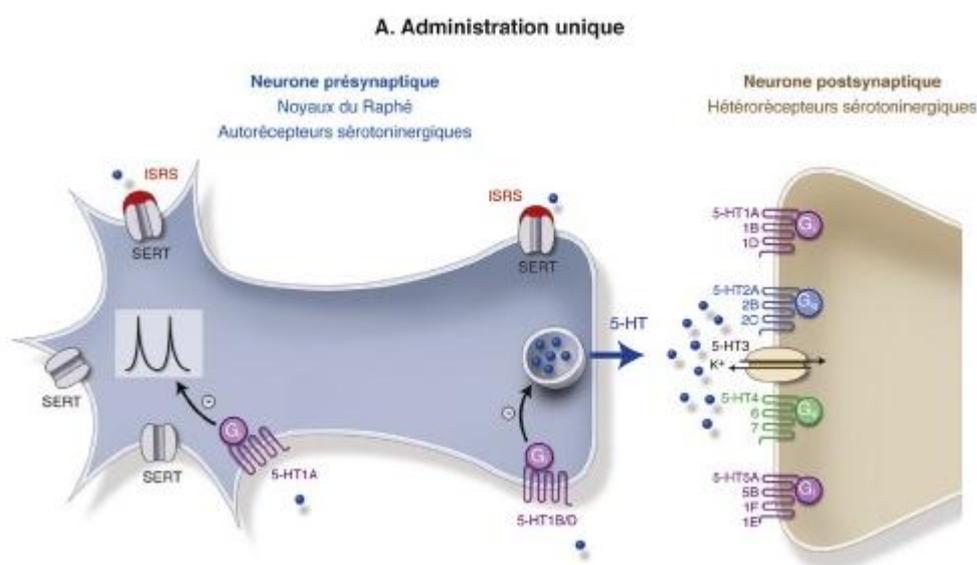


Figure 12 : Mécanisme d'action des ISRS au niveau synaptique.

2.2.2 Stimulation des récepteurs post synaptique :

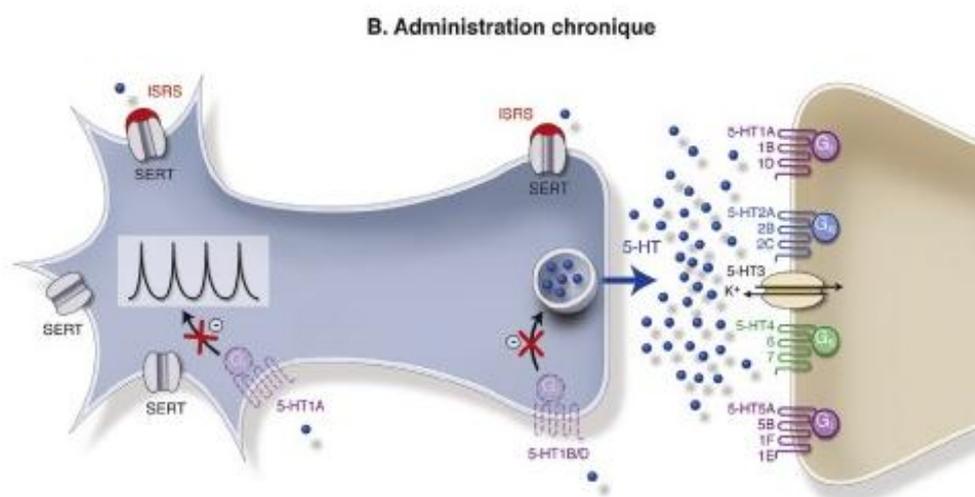
- **En administration aiguë (unique) :**

L'excès de sérotonine active à la fois les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} (inhibiteurs de l'activité neuronale), et les autorécepteurs de type 5-HT_{1B} (ou 5-HT_{1D}) situés au niveau de terminaisons nerveuses (inhibiteurs de la libération de sérotonine) : par ce mécanisme, on comprend que l'administration aiguë des ISRS réduit l'activité sérotoninergique neuronale. (Figure 11-A.)



• **En administration chronique :**

Au moins quatorze jours de ce même ISRS, les taux extracellulaires élevés de sérotonine sont maintenus et de ce fait il y a désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} (ou 5-HT_{1D}) déterminant une désinhibition de l'activité neuronale et une réduction de l'inhibition de la libération de sérotonine : l'administration chronique d'un ISRS majore donc la libération neuronale de sérotonine. (Figure 11-B)



Les ISRS ont donc un effet sur la réponse cellulaire à la sérotonine mais requièrent un délai de plusieurs jours voire plusieurs semaines pour que leurs effets thérapeutiques se fassent sentir, ce délai s'expliquant par la diminution initiale de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques.

2.2.3 Action des ISRS sur les autres neurotransmetteurs : ⁽⁹¹⁾

Plusieurs découvertes ressortent de l'étude des affinités pharmacologiques des ISRS :

- ❖ Cliniquement, les ISRS ont une activité négligeable sur les récepteurs muscariniques, cholinergiques et histaminiques.
- ❖ Bien qu'il existe des différences relatives pour la faible affinité aux récepteurs adrénergiques, il n'apparaît pas de signification clinique.
- ❖ L'activité dopaminergique et noradrénergique n'a pas été clairement démontrée ou reste en tout cas très faible.
- ❖ Le résultat sur l'activité gabaergique n'est pas net.

Médicaments	Blocage de la recapture			Affinité pour les récepteurs			
	sérotinine	noradrénaline	dopamine	histamine H1	muscarine	Sérotinine 5HT2	α adrénergique
Paroxétine (DEROXAT®)	++	+/-	+/-	-	+	-	+/-
Sertraline (ZOLOFT®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+
Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+/-
Fluoxétine (PROZAC®)	++	+/-	+/-	-	+/-	+	-
Seropram (CITALOPRAM®)	++	+/-	+/-	-	+/-	-	+/-

(-) absence d'effet – (+/-) faible effet – (+) effet modéré – (++) effet puissant

Tableau 04 : Caractéristiques pharmacologiques des ISRS

2.3 Pharmacocinétique : ^{(92), (93)}

Il existe peu de différences objectives en termes d'efficacité, entre les cinq principes actifs actuellement commercialisés. Les différences principales concernent principalement leurs propriétés pharmacocinétiques, et plus particulièrement leur demi-vie qui peut varier de quelques heures à quelques jours.

2.3.1 Absorption et distribution :

Globalement, tous les ISRS sont bien absorbés après administration orale et la prise alimentaire concomitante n'affecte pas cette absorption (tableau 05). Le seul ISRS qui a son absorption augmentée en cas de prise pendant le repas est la Sertraline (ZOLOFT®) : on conseille en général d'administrer ce médicament en mangeant.

La biodisponibilité des ISRS varie de 50 à 100% (tableau 05).

Le pic plasmatique survient dans les quatre à huit heures suivant la prise médicamenteuse.

CHAPITRE III : LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ISRS

Tous les ISRS ont un volume de distribution relativement élevé (supérieur à 10 L/Kg). Ils sont lipophiles et fortement fixés aux protéines plasmatiques surtout pour la Sertraline, la Fluoxétine et la Paroxétine (tableau 05).

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
Absorption (Tmax *)	94% (2-8)	80% (4-8)	64% (3-8)	100% (2-4)	44% (6-10)
Biodisponibilité absolue	60%	72%	50%	Environ 100%	88%
Fixation aux protéines plasmatiques	77%	95%	95%	50%	99%
Volume de distribution en litre/Kg	5-20	20-42	17	14	20

* Tmax : Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique atteigne son maximum, en heure.

Tableau 05 : Absorption et distribution des ISRS dans l'organisme^{(92), (93)}

2.3.2 Métabolisme :

Tous les ISRS ont un métabolisme hépatique élevé avec l'obtention de composés actifs ou inactifs.

La présence ou non de métabolites actifs est importante car cela permet de prévoir la cinétique d'accumulation et d'élimination des substances dotées d'une activité pharmacologique dans le plasma. Ceci est d'ailleurs très important pour le phénomène de sevrage des ISRS que nous traiterons par la suite.

Le métabolisme des ISRS est réalisé essentiellement par les systèmes des iso-enzymes du cytochrome P450. Par exemple, l'isoenzyme 2D6 (CYP 2D6) est impliquée dans le métabolisme du Citalopram, de la Fluoxétine, et de la Paroxétine.

Il a été mis en évidence que les ISRS peuvent inhiber cette isoenzyme 2D6 et par conséquent entraîner de nombreuses perturbations au niveau des métabolisations d'autres molécules associées aux ISRS⁽⁹⁴⁾.

Une classification du potentiel inhibiteur de cette isoenzyme par les ISRS a d'ailleurs été proposée :

Paroxétine > Sertraline >= Fluoxétine > Citalopram > Fluvoxamine

Notons aussi que parmi les métabolites actifs des ISRS, seule la norfluoxétine, métabolite actif de la Fluoxétine, aurait un puissant effet inhibiteur sur l'isoenzyme 2D6⁽⁹⁵⁾. Les ISRS peuvent donc auto-inhiber leur métabolisme et celui d'autres molécules.

De plus, il existe un polymorphisme génétique pour l'isoenzyme 2D6 métabolisant les médicaments. Dans la population générale, il existe donc des métaboliseurs lents des ISRS en opposition aux métaboliseurs normaux ou rapides. Ceci est très important dans la mesure où chaque individu aura une accumulation et une élimination différente en fonction de la vitesse de métabolisation. Cette notion sera importante dans l'explication du phénomène de sevrage.

2.3.3 Élimination :⁽⁹⁶⁾

Les demi-vies sont variables d'un ISRS à l'autre (tableau 06). Globalement la Fluoxétine (PROZAC®) a la demi-vie la plus longue ; elle est d'environ 3 jours et son métabolite fortement actif (la norfluoxétine), a une demi-vie d'environ 1 semaine. Au contraire, les autres ISRS ont généralement une demi-vie de 1 jour voire moins.

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
t_{1/2} de la molécule mère	19 –22 h	1-9 jours	10-26 h	33-36 h	26h
t_{1/2} des métabolites actifs		7-15 jours		Inférieur à la molécule mère	66-78 h
Voie d'élimination	Rénale (80%)	Rénale	Urinaire (64%) et Fécale (36%)	Hépatique (85%) et Rénale (15%)	Urinaire (50%) et Fécale (50%)

Tableau 06 : Voies et demi-vies d'élimination des ISRS ⁽⁹⁶⁾

La demi-vie est un paramètre capital : pour les médicaments à demi-vie brève, il faut préconiser plusieurs prises quotidiennes pour maintenir l'effet thérapeutique. En revanche, si le médicament a une demi-vie très longue, il faudra plus de temps pour atteindre l'état d'équilibre et le Wash-out, après l'arrêt du traitement, peut prendre plusieurs semaines.

2.4 Efficacité :

Les ISRS sont la première classe de drogues thérapeutiques rationnellement conçues en psychiatrie. Ils sont considérés moins complexe par rapport aux tricycliques (TCA) qui représentent les anciens ISRS non spécifiques, car le métabolisme de ces derniers mène aux métabolites multiples avec des propriétés pharmacologiques différentes de celle de la drogue mère ⁽⁹⁷⁾. L'évaluation des ISRS pendant quatre semaines montre une régression des symptômes dans 70% des cas.

Les ISRS agissent tous sur le système sérotoninergique et leur point commun est une meilleure tolérance Cette tolérance est facilitée par l'absence d'activité anti cholinergique ce qui fait que la prescription d'ISRS est favorisée en raison de la faible cardiotoxicité. ⁽⁹⁸⁾. En effet tous les ISRS sont efficaces contre la dépression ainsi le traitement avec ces derniers pourra être prolongée s'il est bien supporté.

L'ISRS le plus puissant et le plus sélectif est le Citalopram suivi dans l'ordre par la Paroxétine, Fluoxétine, Sertraline, et en dernier la Fluvoxamine ⁽⁹⁹⁾.

2.5 Les ISRS commercialisés actuellement :

2.5.1 Fluoxétine ⁽¹⁰⁰⁾

2.5.1.1 Historique et structure chimique :

La Fluoxétine fut découverte par Eli Lilly en 1974 qui la commercialisa sous le nom **Prozac** en 1986. Depuis l'automne 2001, le chlorhydrate de Fluoxétine n'est plus protégé par son brevet et est produit par de nombreux autres laboratoires. C'est un dérivé de la diphénhydramine, un antihistaminique avéré pour empêcher la recapture de la sérotonine.

La Fluoxétine était parmi les premier ISRS qui sont devenu disponible pour l'usage clinique, Après administration par voie orale, il est presque totalement absorbé. En raison du métabolisme du premier passage hépatique, son excrétion se fait par les reins et son accumulation est plus haute au niveau des poumons et inférieure au niveau du cerveau.

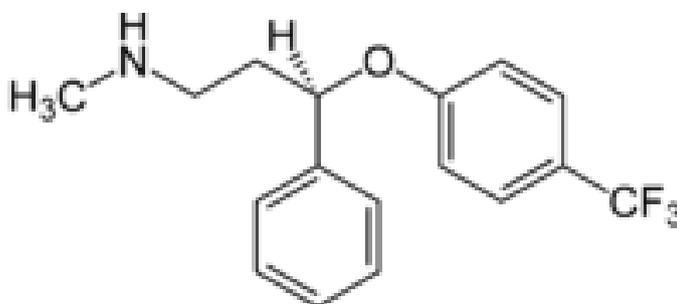


Figure 13 : Structure chimique de Fluoxétine

La Fluoxétine a la plus longue demi-vie des ISRS, grâce à la longue demi-vie de son métabolite actif (7-15 jours) ; il subit une conversion métabolique étendue menant au norfluoxétine qui représente le métabolite actif.

L'élimination quasi totale de la Fluoxétine et de son métabolite actif, peut atteindre sept semaines, ce qui explique un délai de guérison parfois long (deux mois).

2.5.1.2 Effets secondaires :

- *Troubles généraux :*

Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, et très rarement érythème polymorphe pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell).

- *Troubles digestifs :*

Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.

- *Troubles nerveux :*

Céphalées, troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie, somnolence...), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies), convulsions et rarement agitation psychomotrice. Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.

- *Troubles psychiatriques :*

Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés (telle que la nervosité), troubles de la concentration et du cours de la pensée (telle que la dépersonnalisation), attaques de panique, peut accroître les pensées et comportement suicidaires et les gestes autodestructeurs ou de mal à autrui.

- *Troubles génitaux :*

Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anéjaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.

- *Troubles divers :*

Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses.

- Troubles respiratoires :

Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (avec des lésions inflammatoires histologiques non spécifiques et/ou une fibrose dont des processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou une fibrose) ont été rapportées. La dyspnée peut être le seul symptôme avant-coureur.

- Troubles osseux :

Une perte osseuse a été observée au-delà d'une année de traitement chez la souris rendant les sujets sensibles aux fractures ⁽¹⁰¹⁾.

2.5.2 Fluvoxamine :

2.5.2.1 Définition et structures chimiques :

La Fluvoxamine est un ISRS efficace qui a peu ou pas d'effet sur d'autres mécanismes de recapture de monoamine, il facilite la transmission sérotoninergique par inhibition efficace et sélective de recapture de sérotonine dans les neurones présynaptiques. La durée de vie de la molécule mère est de 9 à 28 heures. Après prise orale de Fluvoxamine, plus de 90% de la drogue est absorbé, et en raison de la métabolisation lors d'un premier passage hépatique rapide et étendue ; l'accumulation au niveau du cerveau est plus importante que pour le Fluoxétine. Par conséquent, des conditions parfois équilibrées ne peuvent être atteintes avant 10 jours de traitement continu avec le Fluvoxamine. Le Fluvoxamine s'est avéré également être un inhibiteur de CYP450 3A4, CYP450 1A2, CYP450 2C9 et 2C19 ⁽¹⁰²⁾.

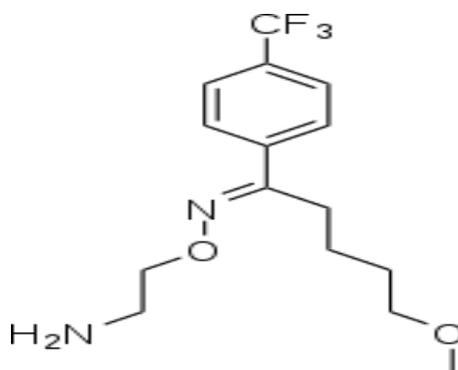


Figure 14 : Structure chimique de la Fluvoxamine

2.5.2.2 Effets secondaires :

- Constipation , bouche sèche.
- Céphalées, angoisse, des problèmes de sommeil et un risque suicidaire en début de traitement par levée de l'inhibition psychomotrice. Mais ils semblent nettement plus faibles qu'avec les autres ISRS
- des crises maniaques à l'origine de comportement agressif, violent. Le dosage doit être prescrit par un médecin.
- Dysfonctions sexuelles (désir sexuel hypoactif, anorgasmie, trouble de l'excitation...) antérieures à l'apparition d'un état dépressif, une utilisation de la Fluvoxamine devra impérativement être évitée ⁽¹⁰³⁾.

2.5.2.3 Précaution d'emploi :

La consommation de drogues, y compris l'alcool, le café et le tabac, durant la prise de la Fluvoxamine est déconseillée et sa prescription aux femmes enceintes et aux jeunes de moins de dix-huit ans l'est aussi.

La Fluvoxamine a un effet multiplicateur de l'impact de la caféine sur le corps humain serait d'environ 5 et pourrait provoquer des troubles graves allant jusqu'à l'arrêt cardiaque car c'est un puissant inhibiteur du cytochrome P450-1A2 qui oxyde la caféine pour la rendre inactive. La Fluvoxamine inhibe également les sous-unités suivantes du CYP450 : 2C9, 2D6, 2B6, 2C19 et 3A4.

2.5.2.4 Interactions médicamenteuses et contre-indications :

Les interactions avec les médicaments sont nombreuses. Utiliser prudemment les médicaments tels que le diazépam, clonazépam, les AINS et certains antidiabétiques avec celui-ci. Les associations avec l'olanzapine, l'imipramine, l'halopéridol, la clomipramine et le tamoxifène sont fortement contre-indiquées (augmentation d'un facteur 2 à 4 des concentrations plasmatiques de ceux-ci).

2.5.3 Paroxétine :

2.5.3.1 Définition et structure chimique :

Autorisé pour le traitement des désordres de l'anxiété et comme antidépresseur. La Paroxétine est administrée oralement et sa dose efficace habituelle est de 20 mg/jour. Elle est

efficacement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (mais aisément métabolisée pendant son premier passage. Son excrétion urinaire est très rapide et un dysfonctionnement hépatique peut réduire son dégagement. La Paroxétine possède une demi-vie d'environ 1 jour. La Paroxétine est un substrat de cytochrome CYP 2D6 ⁽¹⁰⁴⁾.

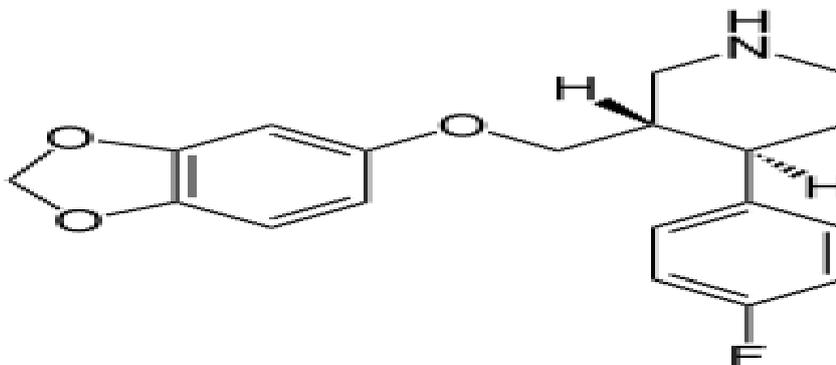


Figure 15 : Structure chimique de la Paroxétine

2.5.3.2 Effets secondaires ⁽¹⁰⁵⁾ :

- Confusion : possible
- Insomnies : fréquentes
- Somnolence : très fréquente (23 % pour la Paroxétine contre 9 % pour le placebo)
- Mydriase - Sècheresse de la bouche : fréquente
- Nausées : fréquentes en début de traitement mais ayant tendance à disparaître rapidement (26 % pour la Paroxétine contre 9 % pour le placebo).
- Tératogénicité : médicament déconseillé aux femmes enceintes en raison de possibles anomalies cardiaques
- Modifications du poids (prise de poids) et de l'appétit : très fréquentes, gênantes
- Troubles sexuels (anorgasmie, troubles de l'érection, troubles du désir, perte de sensations, etc.) : très fréquents (quasi systématiques). Ils peuvent persister indéfiniment même après le retrait du médicament
- Érythème : possible
- Troubles de la fertilité chez l'homme (fragmentation de l'ADN du sperme)
- Sueurs : fréquentes
- Syndrome sérotoninergique : très rare mais grave

- Apparition d'un virage maniaque (trouble bipolaire) ou hypomaniaque : jusqu'à 8 % des patients traités
- Asthénie : très fréquente (15 % pour la Paroxétine contre 6 % pour le placebo)
- Abus d'alcool.
- Altération de la mémoire à long terme ou à court terme : indéterminée
- Phénomène de rebond de la dépression lors du sevrage trop rapide : très fréquent avec parfois apparition de troubles paniques persistants. à surveiller, mais ces troubles disparaissent en général après quelques semaines.
- D'autres effets secondaires (paresthésie, diminution des capacités cognitives, augmentation de la pression sanguine, etc.) peuvent aussi se manifester

2.5.3.3 Contre-indications :

- Grossesse, mais aucun effet tératogène n'a été signalé.
- Allaitement : l'utilisation de la Paroxétine est possible en cas d'allaitement.
- Hypersensibilité à la paroxétine
- Traitement par IMAO .

2.5.4 Sertraline :

2.5.4.1 Définition et structure chimique :

Sertraline, un dérivé de naphthylamine, c'est un ISRS employé couramment qui a montré une efficacité comme antidépresseur et comme anxiolytique .C'est le seul ISRS qui lie au transporteur de la dopamine. Bien que le métabolisme hépatique soit la voie d'élimination la plus importante, 0.2% d'une dose orale étant excrétée sans changement dans l'urine. Chez des patients présentant la cirrhose du foie, le dégagement du Sertraline est nettement réduit. La demi-vie de la molécule mère est de 22-36 heures alors que la demi-vie du métabolite est de 62-104 heures. Sertraline est un substrat de cytochrome CYP450 3A4. ⁽¹⁰⁶⁾

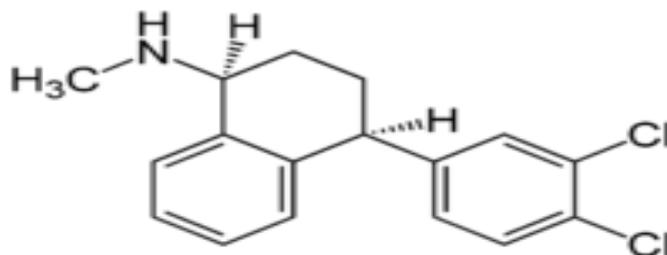


Figure 16 : Structure chimique de la Sertraline

2.5.4.2 Effets secondaires :

- Somnolence, insomnie, étourdissement, nervosité, fatigue, maux de tête, convulsion, cauchemars, confusion, hallucination, euphorie, bâillements, contractions musculaires involontaires.
- Modification de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques (tremblement, dyskinésie, hyperkinésie, hypertonie, hypotonie) ;
- Augmentation de l'appétit, nausées, vomissement, diarrhées, constipation, sécheresse de la bouche ;
- Démangeaisons, éruptions cutanées, urticaires, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, réaction anaphylactoïdes ;
- Perte ou prise de poids, parfois importante ;
- Accélération du rythme cardiaque, rares cas d'élévation ou diminution de la tension artérielle ;
- Trouble de la vue ;
- Troubles auditifs, vestibulaires, acouphènes ;
- Troubles sexuels, diminution de la libido et troubles de l'orgasme, trouble de l'érection et de l'éjaculation ;
- Trouble de la miction, incontinence urinaire ;
- Transpiration excessive ;
- Plus rarement : syndrome sérotoninergique en association ou non avec d'autres médicaments, apparition simultanée ou non d'un ensemble de signes tels que diarrhée, accélération du rythme cardiaque, fièvre sueurs, tremblements, confusion, voire coma ;
- Syndrome de sevrage à l'arrêt du médicament ;
- De rares cas d'ecchymoses, d'hémorragies gynécologiques, de saignements gastro-intestinaux ou autres saignements cutanéomuqueux ;
- Troubles sexuels. Dans le cas où il existe des dysfonctions sexuelles (désir sexuel hypoactif, anorgasmie, trouble de l'excitation...) antérieures à l'apparition d'un état dépressif, une utilisation de la Sertraline devra impérativement être évitée

2.5.4.3 Considérations thérapeutiques :

Grossesse : Pas de teratogenicite mais on a constaté un retard de l'ossification du fœtus.

2.5.5 Citalopram :

2.5.5.1 Définition et structure chimique :

C'est le seul ISRS pris par injection intraveineuse Le délai d'action du Citalopram est en moyenne de 3 à 7 jours. La demi-vie de la molécule mère est de 23 à 45 heures ; c'est un inhibiteur faible de l'enzyme CYP450 2D6. Le métabolite principal du Citalopram, mesurable dans le plasma, est le N-desmethylcitalopram. La deméthylation du N-desmethylcitalopram est principalement catalysé par CYP450 2D6 l'absorption du Citalopram au niveau du tractus gastro-intestinal est presque complète.

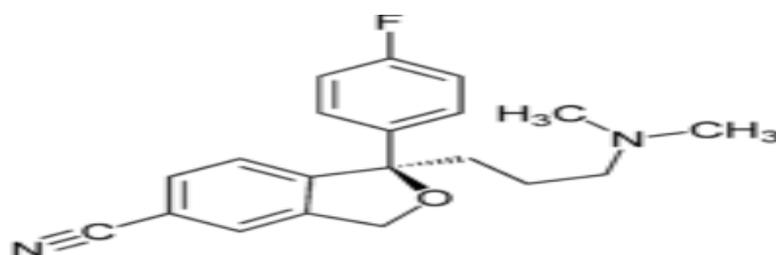


Figure 17 : Structure chimique de Citalopram

2.5.5.2 Effets secondaires :

- fatigue ;
- somnolence ;
- sécheresse de la bouche (xérostomie) ;
- augmentation de la transpiration (hyperhidrose) ;
- tremblement ;
- maux de tête ;
- vertige ;
- trouble du sommeil, insomnie ;
- arythmie cardiaque ;
- augmentation/diminution de la tension artérielle ;
- nausée/vomissement ;
- diarrhée, anorgasmie chez les femmes ;
- problèmes d'éjaculation chez les hommes.

2.5.5.3 Contre-indications ⁽¹⁰⁷⁾ :

- Syndrome du QT long. En 2011, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a informé que les doses de Citalopram et devaient être diminuées, voire supprimées, aux patients présentant un allongement de l'intervalle QT .
- En tout état de cause, la dose maximale de Citalopram est limitée à 40 mg par jour, et abaissée à 20 mg pour les sujets de plus de 65 ans, ou présentant une insuffisance hépatique.
- Le Citalopram ne doit pas être utilisé avec des substances à actions sérotoninergiques (augmentant la sérotonine dans le cerveau) comme les antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSNA, IMAO), le millepertuis, les suppléments en 5-HTP, la Rhodiola rosea, la Griffonia, le tramadol, la MDMA (toutes ces associations pouvant conduire à un syndrome sérotoninergique).

2.5.6 Escitalopram :

2.5.6.1 Définition et structure chimique :

Succédant depuis 2004 au Citalopram, qui était le mélange racémique (forme R + forme S) et avait la même action thérapeutique mais dont le brevet avait expiré, l'escitalopram (S-Citalopram) est chimiquement son énantiomère de la forme S pure, la seule forme véritablement active du médicament. Cela permettrait aussi de se passer d'ingérer inutilement la forme R et par conséquent d'éventuellement diminuer les effets secondaires d'un traitement.

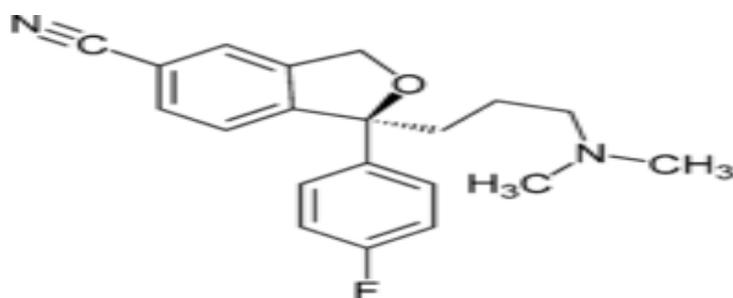


Figure 18 : Structure chimique de l'escitalopram

2.5.6.2 Effets secondaires très fréquents ⁽¹⁰⁸⁾ :

- Céphalées , nausées .

❖ Effets secondaires courants :

- Insomnie .diarrhée
- somnolence (particulièrement en début de traitement) ;
- la prise de poids est quasi inexistante, 0,6 kg après six mois de traitement contre 0,2 kg avec un placebo ;
- légère baisse de la libido et un retard de l'éjaculation . dysfonctionnement sexuel. Dans
- allongement du QT^r ce qui contre-indique son association avec la plupart des neuroleptiques ;
- vertiges ;
- paresthésies ;
- tremblements ;
- augmentation ou diminution de l'appétit ;
- anxiété ;
- agitation ;
- congestion nasale ;
- constipation ;
- vomissements ;
- sécheresse de la bouche (xérostomie) ;
- transpiration excessive (hyperhidrose) ;
- arthralgies (douleurs articulaires) ;
- myalgies (douleurs musculaires) ;
- fatigue inhabituelle ;
- pyrexie (fièvre) ;

2.5.6.3 Contre-indications :

- Allongement du QT. En 2011, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a informé que les doses d'escitalopram devaient être diminuées, voire supprimées, aux patients présentant un allongement de l'intervalle QT.
- En tout état de cause, la dose maximale d'escitalopram est limitée à 40 mg par jour et abaissée à 20 mg pour les sujets de plus de 65 ans, ou présentant une insuffisance hépatique.

- La dose maximale d'escitalopram est limitée à 20 mg par jour et abaissée à 10 mg pour les sujets de plus de 65 ans, ou présentant une insuffisance hépatique.

2.6 Interactions médicamenteuses à rechercher avec les (ISRS) ⁽¹⁰⁹⁾:

Les ISRS inhibent le cytochrome P450 2-D6, responsable de l'oxydation de nombreuses molécules comme les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques (la clozapine), la carbamazépine, ainsi que d'autres molécules à visée anti arythmiques. Une attention toute particulière aux effets indésirables sera donc donnée en cas d'utilisation conjointe.

2.6.1 ISRS et IMAO :

Des cas mortels ont été rapportés, lors de l'association d'un ISRS, essentiellement la Fluoxétine et la Sertraline, avec un IMAO non sélectif.

L'effet secondaire qui revient le plus souvent est le syndrome sérotoninergique. Le risque d'interaction persiste pendant un certain temps après l'arrêt des ISRS en cas de demi-vie longue. La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 16 heures pour la Fluvoxamine, 24 heures pour la Paroxétine, 26 heures pour la Sertraline et 33 heures pour le Citalopram. La Fluoxétine se distingue par une demi-vie moyenne d'élimination encore plus longue, environ 4 jours, celle de son métabolite actif, la norfluoxétine, étant de 7 à 15 jours. Ces longues demi vies d'élimination entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines en moyenne après l'arrêt du traitement. La gravité des effets indésirables observés lors d'une association d'un IMAO et un ISRS doit conduire à éviter cette association.

L'association entre un IMAO non sélectif (iproniazide) et un ISRS est contre-indiquée ; elle est déconseillée pour les IMAO de type A (moclobémide et toloxatone) ; elle est à prendre en compte pour l'IMAO B (sélégiline).

Il est recommandé de respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un IMAO non sélectif et le début d'un traitement par un ISRS. Entre l'arrêt de la Fluvoxamine, de la Sertraline, de la Paroxétine ou du Citalopram et le début d'un traitement par un IMAO non sélectif, il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine. Après arrêt de la Fluoxétine, le délai recommandé est de 5 semaines.

2.6.2 ISRS et antidépresseurs imipraminiques :

Différentes observations cliniques rapportent des effets indésirables lorsqu'on associe un antidépresseur imipraminique (amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine) avec des ISRS. Ces observations décrivent divers symptômes : idées délirantes, convulsions, sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, sédation et troubles de la conduction cardiaque. Le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique est d'autant plus important que la demi-vie des antidépresseurs associés est longue.

2.6.3 ISRS et sels de lithium :

Des effets indésirables neurologiques ont été décrits lors de l'association de sels de lithium avec la Fluoxétine, la Fluvoxamine et la Paroxétine. D'une façon générale, les symptômes apparaissent quelques jours après le début de l'association sels de lithium avec un ISRS. On peut alors observer soit des symptômes en rapport avec une lithiémie élevée, responsable de la neurotoxicité du lithium (confusion, vertiges, dysarthrie, tremblements, troubles de la coordination, frissons, convulsions, myoclonies), soit un syndrome sérotoninergique. Cette association demande beaucoup de vigilance et nécessite un dosage de lithémie dès l'apparition de tout signe clinique.

2.6.4 ISRS et antipsychotiques :

L'association des neuroleptiques avec des ISRS peut être à l'origine de troubles extrapyramidaux ou de troubles cardiaques, notamment avec le pimozide. Il est difficile de dire si les effets indésirables sont en rapport avec les neuroleptiques, ou s'ils sont secondaires à une exagération de l'effet des ISRS. Certains auteurs considèrent que les manifestations cliniques sont liées à une addition d'effets indésirables, dans la mesure où les ISRS seuls exposent également à des effets extrapyramidaux. L'association de clozapine et d'un ISRS peut entraîner des effets indésirables importants, à savoir somnolence, démarche ataxique, myoclonies, vertiges, nausées, hypotension, troubles urinaires. Le risque de survenue des effets indésirables est plus important lors de l'association de la clozapine avec la Fluvoxamine, car la concentration plasmatique de la clozapine peut être multipliée par dix.

2.6.5 ISRS et antimigraineux :

La dépression est un facteur aggravant connu des douleurs migraineuses. La fréquence des crises est plus élevée et la douleur est moins bien tolérée.

Devant cette situation, on est amené à prescrire un antidépresseur. Une étude récente, réalisée auprès de patients migraineux ou atteints de maux de tête sévères interrogés sur une période de 2 ans comparés à des sujets contrôles sans ces symptômes, a montré que les patients migraineux avaient 5 fois plus de risque de développer un épisode dépressif majeur que les patients ne souffrant pas de maux de tête chroniques. L'action du sumatriptan sur les voies

Sérotoninergiques peut être responsable de syndrome sérotoninergique, en cas d'association de cette molécule avec un ISRS. L'association du sumatriptan et d'un ISRS est donc contre-indiquée ; celle du naratriptan ou du zolmitriptan et d'un ISRS est déconseillée.

2.6.6 ISRS et antiépileptiques :

Certains antiépileptiques sont sensibles à l'inhibition enzymatique exercée par les ISRS. Cette sensibilité se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique de la molécule antiépileptique et donc l'apparition d'effets indésirables. Plusieurs observations rapportent, en cas d'association de la carbamazépine ou de phénytoïne avec un ISRS, des effets indésirables de type nausées, vomissements, acouphènes, troubles de la vision, tremblements, vertiges, incoordination, nystagmus, troubles cognitifs, céphalées. En cas d'association d'un antiépileptique avec un antidépresseur de type ISRS, il est justifié d'exercer une surveillance clinique et de contrôler la concentration plasmatique de cet antiépileptique.

2.6.7 ISRS et anticoagulants oraux :

L'AFSSAPS en 2000 a souligné l'importance de ce phénomène. Des cas d'hémorragies, parfois graves, ont été rapportés lors de l'utilisation d'ISRS chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez les patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire, tels que les AINS et l'aspirine, ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Tous les ISRS sont concernés. Chez un sujet traité par ces médicaments, l'inhibition de la recapture de la 5-HT au niveau périphérique rend l'hémostase plus difficile, par déficit en sérotonine des plaquettes sanguines. L'utilisation d'un ISRS chez un patient présentant des anomalies de la coagulation sanguine, acquise ou congénitale, doit ainsi se faire avec beaucoup d'attention. ⁽¹¹⁰⁾

2.6.8 ISRS et diurétiques :

La fréquence de survenue d'une hyponatrémie est estimée entre 0,5 et 30 %, chez les patients traités par ISRS. Cette perturbation semble réversible à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, elle peut être liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et chez des patients prenant des diurétiques ou hypo-volémiques. Chez un sujet âgé traité par un ISRS et un diurétique, une hyponatrémie doit être recherchée systématiquement devant l'apparition d'une fatigue, d'une somnolence, d'une confusion.

2.7 Précautions :

2.7.1 ISRS et grossesse :

Tous les ISRS peuvent présenter des risques pendant la grossesse (élévation de la TA, pré-éclampsies). Le degré de sécurité est inconnu pour la plupart des ISRS (risque de catégorie C selon la FDA – risques d'avortement au premier trimestre mais aucun risque de malformations) tandis que la Paroxétine peut causer des malformations cardiaques ou pulmonaires chez le fœtus (risque de catégorie D– donc risques plus préoccupants). Toutes les classes d'antidépresseurs sont à risques d'induire de l'hypertension pulmonaire chez le nourrisson, alors que les ISRS et les IRSN peuvent aussi causer un syndrome d'adaptation néonatale. Allaitement : une faible quantité de tous les ISRS se retrouve dans le lait maternel –à cet effet, se référer au pédiatre de l'enfant. Il est préférable de s'abstenir au cours des trois premiers mois et demander un avis médical basé sur l'histoire psychiatrique antérieure de la patiente pour la reprise de la médication après le troisième mois. Si l'on désire poursuivre le traitement par ISRS durant la grossesse il est important de minimiser les risques en utilisant une monothérapie et en utilisant la dose la plus faible qui maintient l'effet thérapeutique.

2.7.2 ISRS et alcool :

Utilisation concomitante des ISRS et de l'alcool : le risque de décès est très rare. Toutefois, on ne recommande pas de prendre de l'alcool en même temps qu'un ISRS et dans le cas contraire, la modération doit être de rigueur.

2.7.3 ISRS et syndrome sérotoninergique ⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾ :

❖ La forme bénigne :

Nausées, agitation, comportement agressif, Paresthésies, l'évolution est favorable en quelques heures après l'arrêt de l'ISRS (Le risque d'interaction persiste plusieurs semaines (≈5 semaines) après l'arrêt de la Fluoxétine du fait de sa longue demi-vie (et de la longue demi-vie

de son métabolite actif, la norfluoxétine). Pour les autres ISRS, le risque persiste environ 1 semaine⁽¹¹³⁾.

❖ **La forme grave :**

Apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes diversement associés d'un patient à l'autre.

-*Troubles de la conscience et du comportement* : (Agitation-Coma - Confusion –Hallucinations - Manie - Mutisme).

-*Troubles dysautonomiques* :(Diarrhées -Fluctuations de la pression artérielle -Frissons - Hyperthermie -Mydriase -Sueurs profuses -Tachycardie).

-*Troubles neuromusculaires* : (Akathisie -Convulsions -Crises oculogyres -Hyperréflexie ostéo-tendineuse -Hypertonie généralisée -Incoordination motrice -Myoclonies diffuses -Nystagmus horizontal ou vertical - Opisthotonos – Rhabdomyolyse).

Les décès sont généralement attribués à des troubles du rythme cardiaque, une IR secondaire à une Rhabdomyolyse ou à une CIVD.

2.8 Mécanisme d'action toxicologique :

Toute augmentation de la transmission sérotoninergique peut conduire à ce syndrome.

- ❖ Synthèse augmentée de sérotonine (apport exagérée de tryptophane).
- ❖ Libération synaptique de sérotonine augmentée
- ❖ Inhibition de la recapture de la sérotonine.
- ❖ Inhibition du métabolisme de la sérotonine.
- ❖ Stimulation des récepteurs de la sérotonine.
- ❖ Hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques (lithium).
- ❖ Activité dopaminergique diminuée, balance sérotonine/ Dopamine modifiée (les Antidépresseurs).

Synthèse de 5-HT	L-tryptophan. 5-hydroxytryptophan
Libération de 5-HT	Amphétamines et dérivés (dextramphétamine, métamphétamine, fenfluramine, dexfenfluramine, phentéramine, MDMA [ecstasy]). Cocaïne. Réserpine. Lévodopa. IMAOs (linézolide*,
Inhibition de la recapture de la 5-HT	ISRSs (citalopram, escitalopram*, Fluoxétine, fluvoxamine, Paroxétine, sertraline). Trazodone. Venlafaxine. Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, Doxépine, imipramine, nortriptyline*, trimipramine*). Bupropion. Opiacés (dextrométhorphan, méthadone*,
Inhibition du métabolisme de la 5-HT	IMAO A et B (linézolide*, isoniazide, sélégiline, moclobémide). Millepertuis
Stimulation du récepteur postsynaptique	Buspirone. Agonistes 5HT1 (élétriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan). Lithium. Carbamazépine.

Tableau 07 : Mécanismes d'action de médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique.

2.9 Syndrome sérotoninergique :

2.9.1 Syndrome sérotoninergique survenant de monothérapie :

Des syndromes sérotoninergiques ont été décrits lors de surdosage d'une monothérapie. Des prédispositions génétiques peuvent conduire à une élimination ralentie de certains antidépresseurs. Ainsi, administrée à un dosage habituel, la Paroxétine, substrat et puissante inhibitrice du cytochrome 2D6, peut voir sa concentration plasmatique dépasser la marge thérapeutique lors de modification du fonctionnement du CYP2D6. La fréquence de survenue des syndromes sérotoninergiques et leur association avec les différents médicaments est difficile à estimer en l'absence d'étude épidémiologique prospective appropriée et l'identification de molécules qui seraient plus à risque n'est actuellement pas envisageable. La venlafaxine est l'antidépresseur le plus souvent impliqué dans la survenue de syndromes sérotoninergiques, suivie à fréquence égale par les IMAO et les ISRS, puis viennent les tricycliques (incidence dix fois moindre avec la clomipramine comparée aux ISRS) et finalement la mirtazapine et les amphétamines. ⁽¹¹⁴⁾.

2.9.2 Syndrome sérotoninergique lors d'associations médicamenteuses :

Peu de médicaments sont capables d'en provoquer à eux seuls. Les syndromes sérotoninergiques sont le plus souvent mentionnés dans la littérature lors d'associations médicamenteuses, avec une interaction d'origine pharmacodynamique.

IMAO	Linézolide, moclobémide, sélégiline
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
Autres Antidépresseurs	Lithium, maprotiline, miansérine, Millepertuis, mirtazapine, Trazodone, venlafaxine
ISRS	Citalopram, duloxétine, escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline
Triptans	Élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antiépileptiques	Carbamazépine (avec ISRS chez l'humain et avec lamotrigine chez le rat), valproate (avec venlafaxine, et lithium)

CHAPITRE III : LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ISRS

Derives de lergot	Dihydroergotamine, ergotamine
Antiémétiques	Métoclopramide, ondansétron (pas d'interaction avec ce dernier selon ¹⁰ , cas décrits avec mirtazapine et fentanyl).
Antiparkinsoniens	Bromocriptine, cabergoline, pergolide
Tranquillisants	Buspirone
Neuroleptiques	Clozapine, halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine (interaction avec tricycliques et ISRS, Sertraline dans une moindre mesure)
Opiaces	Les opioïdes de la série des phénylpipéridines (péthidine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil), le dextrométhorphan, le tramadol, la méthadone et l'oxycodone ont été associés à des syndromes sérotoninergiques, soit à haute dose, soit en association avec des IMAO ou des ISRS. Aucune association entre le syndrome sérotoninergique et morphine, codéine, buprénorphine, hydromorphone n'est actuellement Démontrée
Divers	Bupropion, isoniazide (connu avec la tyramine alimentaire, risque théorique avec les sérotoninergiques), sibutramine, clarithromycine avec Fluoxétine ou Paroxétine, ritaline (risque théorique avec les IMAO)
Abus de substances	Ecstasy-MDMA, lysergic acid diethylamide (LSD), cocaïne, amphetamines

* Recherche par terme MeSH «sérotonine syndrome», en répertoriant tous les syndromes sérotoninergiques imputables à une substance médicamenteuse sur PubMed de 1967 à juillet 2007.

**Tableau 08 : Substances associées à des cas publiés de toxicité ou de syndrome
sérotoninergiques***

Lorsque deux substances concourent pour accroître les quantités de sérotonine, ou pharmacocinétique lorsque l'une inhibe l'élimination de l'autre et conduit à son accumulation. Dans cette dernière situation, les cytochromes P450 sont une cible prépondérante, en particulier le CYP2D6 dans la mesure où il dégrade nombre de substances ayant une action sérotoninergique. Ainsi, l'élimination ralentie de substrats du CYP2D6 tels les ISRS ou les tricycliques à l'ajout de la rispéridone, par exemple, peut conduire à des excès d'antidépresseurs. L'agitation croissante manifestée par le patient suite au développement d'une réaction sérotoninergique pourrait motiver l'augmentation des doses de rispéridone, avec pour conséquence potentielle l'aggravation du syndrome sérotoninergique.

Les ISRS, eux-mêmes inhibiteurs du CYP2D6, peuvent augmenter la concentration plasmatique des substrats du CYP2D6 tels que les antidépresseurs tricycliques, certains analgésiques comme le tramadol ou certains antitussifs comme le dextrométhorphan et peuvent aboutir à un syndrome sérotoninergique.

Rappelons que l'association d'un IMAO et d'un antidépresseur tricyclique ou d'un ISRS est contre-indiquée pour la dépression réfractaire, contexte dans lequel des décès ont été rapportés (en cas d'absolue nécessité, une telle combinaison nécessite impérativement une introduction progressive à petites doses et un monitoring rapproché par des experts).

D'autre part, il convient d'observer des périodes libres de tout médicament lors de changement de traitement. Par exemple, la monoamine oxydase (MAO) a besoin de 2 semaines pour se régénérer à 50% après usage d'un IMAO irréversible. Il y a donc risque de syndrome sérotoninergique si un traitement sérotoninergique est introduit durant ce laps de temps. ⁽¹¹⁴⁾

Chapitre IV

1. Introduction :

Il existe deux grandes options pharmacologiques dans le traitement des troubles anxieux, à savoir les benzodiazépines qui visent un soulagement rapide mais sans effet prolongé sur la pathologie anxieuse, et les antidépresseurs. Ces derniers ont, comme dans la dépression, des effets retardés mais susceptibles de supprimer de manière durable les symptômes de la plupart des patients souffrant de trouble anxieux. Cette efficacité est variable selon les classes pharmacologiques, ce qui justifie un examen spécifique des données existantes. Dans le TP, les antidépresseurs sont étudiés surtout depuis les années 1960, suite aux découvertes de D. Klein.

A l'époque, les molécules de référence pour prévenir les AP étaient les antidépresseurs imipraminiques. Depuis de nombreuses autres molécules ont été testés, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. L'efficacité de la chimiothérapie a été largement comparée à celle des TCC dans le TP dans de multiples essais contrôlés et randomisés. ⁽¹¹⁵⁾.

2. Présentation du traitement pharmacologique du trouble panique par les ISRS :

Parmi les antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) sont recommandés en première intention dans le traitement du TP ⁽¹¹⁶⁾. Trois molécules de cette famille ont l'AMM dans le TP, à 50 savoir la Paroxétine, le Citalopram et l'escitalopram. Des études ont examiné leur efficacité dans cette indication.

La Paroxétine a fait la preuve de son efficacité à court (12 semaines) et long terme (1 an) dans le TP ⁽¹¹⁷⁾. Une étude contrôlée a comparé au placebo trois doses fixes de Paroxétine (10, 20 et 40 mg par jour). Les résultats de cette étude ont montré que la dose de 40 mg par jour s'est montrée la plus efficace ⁽¹¹⁸⁾.

De même que **la Paroxétine, le Citalopram** a montré une efficacité significative à court (8 à 10 semaines) et à long terme (1 an) et sa posologie efficace se situerait entre 20 à 30 mg par jour ⁽¹¹⁹⁾.

Enfin, une étude randomisée portant sur 366 sujets souffrant de TP a comparé **l'escitalopram** (20 à 40 mg par jour), **le Citalopram** et le placebo sur une durée de 10 semaines. Le groupe ayant reçu **l'escitalopram** a connu une réduction significative du nombre d'AP, mais

aussi une amélioration de l'anxiété anticipatoire et des évitements agoraphobiques. De plus, la tolérance de l'**escitalopram** était comparable à celle du placebo ⁽¹²⁰⁾.

Malgré l'absence d'AMM dans le TP, d'autres molécules de cette famille d'antidépresseur ont démontré leur efficacité dans les études contrôlées et randomisées.

Parmi elles, la Sertraline s'est avérée aussi efficace que la **Paroxétine** à court terme dans le TP ⁽¹²¹⁾.

Dans une autre étude randomisée contre placebo portant sur 243 sujets, la **Fluoxétine** à la posologie de 20 mg par jour semble montrer une efficacité dans le TP. Cependant, certaines études ont mis en évidence une mauvaise tolérance de ce traitement exacerbant la fréquence des AP en début de traitement, probablement en lien avec son effet moins sédatif que les autres ISRS ⁽¹²²⁾.

Enfin, la **Fluvoxamine** serait efficace à court terme dans le TP selon plusieurs études mais elle ne dispose pas d'AMM en France dans cette indication ⁽¹²³⁾.

Au cours d'essais cliniques, les antidépresseurs tricycliques se sont avérés efficaces pour le traitement du TP. Bien qu'ils aient une efficacité comparable aux ISRS, leurs effets indésirables et leur toxicité en cas de surdosage, justifient qu'ils soient plutôt prescrits en deuxième intention. Par ailleurs, l'observance de ces traitements est nettement inférieure au traitement par ISRS ⁽¹²⁴⁾.

3. Règles de prescriptions :

La thérapie médicamenteuse du TP doit respecter quelques règles de prescription. Du fait de leur profil de tolérance favorable, les ISRS (escitalopram, Citalopram, Paroxétine) et la venlafaxine constituent des choix possibles en première intention. La clomipramine peut également être prescrite mais, en général après plusieurs échecs d'antidépresseurs ISRS ou IRSNa. L'efficacité de ces différents antidépresseurs semble comparable dans le TP, et aucune étude ne permet de recommander une molécule plutôt qu'une autre. Le choix de la molécule pour un patient donné doit tenir compte des antécédents de réponse préalable, des effets secondaires potentiels, du risque d'interaction médicamenteuse et des comorbidités générales et psychiatriques.

Les doses suggérées sont les mêmes que pour le traitement de la dépression, mais il faut souvent cibler la portion élevée de la zone thérapeutique pour obtenir les résultats recherchés. Les patients souffrant de TP étant particulièrement sensibles aux effets indésirables, il est recommandé de commencer le traitement à faible dose et de l'ajuster selon la tolérance toutes les

CHAPITRE IV : L'UTILISATION DES ISRS DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE PANIQUE

une à deux semaines ⁽¹²⁵⁾. Bien que certaines améliorations puissent être constatées dès la première semaine, des progrès significatifs sont classiquement observés après une période de 6 à 8 semaines. Si la réponse obtenue n'est que partielle après 8 à 12 semaines, il faut alors envisager d'augmenter la dose de l'agent pharmacologique en cours et la posologie peut être augmentée jusqu'à environ le double de la dose moyenne (40 mg par jour de Paroxétine, 150 à 225 mg par jour de venlafaxine, 30 à 40 mg par jour d'escitalopram). Au-delà de ces posologies, le risque d'intolérance est plus important que le bénéfice thérapeutique à en attendre. En cas de non-réponse ou d'amélioration insuffisante, il est justifié de changer d'antidépresseur et éventuellement de mécanisme d'action (ISRS, puis IRSNa, puis clomipramine). Enfin, pour limiter la récurrence, le traitement doit être maintenu un an au minimum après les premiers signes d'amélioration clinique. Il n'existe cependant pas de recommandations claires sur la durée optimale de traitement, en l'absence d'études systématiques à long terme. ⁽¹²⁶⁾

Tableau 09 : CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT POUR LA CLASSE DES ISRS			
Médicament	Posologie initiale	Intervalle thérapeutique	Modalités d'ajustement
CITALOPRAM Comprimés de 10, 20, 30, 40 mg	10 ou 20 mg PO DIE Gériatrie : 10 mg PO DIE	Dose minimale : 20 mg/jour Dose maximale : 40 mg/jour Gériatrie, IR, IH ou en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 † : 20 mg/jour	Ajuster la dose par palier de 10 ou 20 mg/jour aux 2 semaines

CHAPITRE IV : L'UTILISATION DES ISRS DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE PANIQUE

<p>ESCITALOPRAM Comprimés de 10, 20 mg</p>	<p>10 mg PO DIE Gériatrie ou IH : 5 ou 10 mg PO DIE</p>	<p>Dose minimale : 10 mg/jour Gériatrie ou IH : 5 mg/jour Dose maximale : 20 mg/jour Gériatrie, IH ou en association avec l'oméprazole ou la cimétidine : 10 mg/jour</p>	<p>Ajuster la dose par palier de 10 mg/jour aux 2 semaines</p>
<p>FLUOXÉTINE Capsules de 10, 20 mg Solution de 20 mg/5 ml</p>	<p>20 mg PO DIE Gériatrie, IR ou IH : 10 mg PO DIE</p>	<p>Dose minimale : 20 mg/jour Gériatrie ou IR : 10 mg/jour Dose maximale : 80 mg/jour Gériatrie : 60 mg/jour IR : 20 mg/jour</p>	<p>Ajuster la dose par palier de 10 ou 20 mg/jour aux 2 semaines</p>
<p>FLUVOXAMINE Comprimés de 50, 100 mg</p>	<p>50 mg PO HS</p>	<p>Dose minimale ‡ : 50 mg/jour Dose maximale : 300 mg/jour</p>	<p>Ajuster la dose par palier de 50 mg/jour aux 2 semaines Fréquence d'administration : Dose ≤ 150 mg/jour : HS Dose > 150 mg/jour : BID</p>
<p>PAROXÉTINE Comprimés de 10, 20, 30, 40 mg</p>	<p>20 mg PO DIE Gériatrie, IR ou IH : 10 mg PO DIE</p>	<p>Dose minimale : 20 mg/jour Gériatrie : 10 mg/jour Dose maximale : 60 mg/jour Gériatrie : 40 mg/jour</p>	<p>Ajuster la dose par palier de 10 mg/jour aux 2 semaines</p>

PAROXÉTINE Comprimés à LP de 12,5, 25 mg	25 mg PO DIE	Dose minimale : 25	Ajuster la dose par
	Gériatrie, IR ou IH : 12,5 mg PO DIE	mg/jour Gériatrie : 12,5 mg/jour Dose maximale : 62,5 mg/jour Gériatrie : 50 mg/jour	palier de 12,5 mg/jour chaque semaine

4. L'interruption et la substitution d'un ISRS :

4.1 Introduction :

Andersen et Kristiansen ont décrit pour la première fois en 1959 les effets liés à l'interruption d'un antidépresseur, soit l'imipramine⁽¹²⁷⁾ Depuis, on a rapporté ces effets à la suite de l'arrêt de la majorité des antidépresseurs avec une incidence variable selon le médicament . Une proportion significative des patients cessant un traitement par les ISRS subit des symptômes d'interruption, lesquels peuvent être dérangeants, ce qui devient une problématique importante pour le pharmacien. Les symptômes peuvent faire leur apparition après l'arrêt du traitement, la réduction de la dose, le remplacement du médicament par un autre antidépresseur, ou lorsque le patient oublie des doses. Chez certains patients, ces symptômes peuvent causer une morbidité considérable, être mal diagnostiqués, entraînant par le fait même un traitement inapproprié, et ils peuvent affecter l'observance future à un antidépresseur

Ces symptômes, habituellement légers et de courte durée, peuvent parfois être inconfortables et graves, et avoir un impact majeur sur la vie du patient (baisse de la productivité, absence du travail, etc.)⁽¹²⁸⁾

4.2 Syndrome d'interruption :⁽¹²⁹⁾

4.2.1 Définition du syndrome d'interruption :

On définit le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs selon les critères suivants :

- le patient présente des symptômes caractéristiques.
- il émerge de l'interruption abrupte, de la non-observance et, moins souvent, d'une réduction de la dose de l'antidépresseur
- il est généralement bénin et de courte durée, mais peut être source de détresse pour le patient

- il peut être renversé par la réintroduction de la médication originale ou une autre de nature pharmacologique similaire
- il est minimisé par une diminution progressive ou en utilisant un médicament ayant une demi-vie prolongée
- il est distinct d'une réapparition du trouble pour lequel le médicament avait été prescrit
- il n'est pas attribuable à d'autres causes.

4.2.2 Pathophysiologie :

Le mécanisme exact expliquant l'apparition de symptômes à l'arrêt d'un antidépresseur est toujours incertain . Les récepteurs postsynaptiques sont régulés à la baisse durant le traitement par l'antidépresseur en raison de la quantité augmentée de sérotonine présente dans la fente synaptique . À l'arrêt de l'antidépresseur, les symptômes d'interruption seraient attribuables au déséquilibre associé à la baisse abrupte de sérotonine dans la fente synaptique, conjugué au faible nombre de récepteurs au niveau postsynaptique . Le fait que la réintroduction du médicament puisse supprimer les symptômes en quelques heures et que les médicaments à plus longue demi-vie soient moins susceptibles de causer des symptômes par opposition à ceux de courte demi-vie appuie cette hypothèse . On pourrait ainsi éviter une diminution trop abrupte de sérotonine en réduisant graduellement les doses . ⁽¹³⁰⁾

4.2.3 Facteurs de risque d'apparition de symptômes de retrait :

Plusieurs facteurs peuvent exposer une personne à souffrir de symptômes à l'arrêt de sa médication antidépressive. Tout d'abord, certains facteurs sont liés au nature même médicament. En effet, le risque augmente lorsqu'on utilise un agent à courte demi-vie, un agent sans métabolite actif, un agent avec un effet anticholinergique marqué, ou un agent présentant une puissance élevée à bloquer le recaptage de la sérotonine. Ensuite, d'autres facteurs sont liés à la façon dont le médicament est utilisé. Ainsi, le risque d'apparition d'un syndrome d'interruption augmente lors d'une interruption abrupte de l'agent plutôt que lors d'une diminution graduelle de la dose, après une administration prolongée du médicament, soit plus de cinq à huit semaines, ainsi qu'après l'utilisation d'une dose élevée (quoique controversé) . Enfin, d'autres facteurs sont liés au patient et à son histoire. Par exemple, un

patient ayant déjà eu une réaction à l'arrêt d'un antidépresseur par le passé ou une histoire d'inobservance médicamenteuse est également plus à risque de présenter un syndrome d'interruption. Toutefois, l'âge, le sexe et le diagnostic n'influencent pas l'incidence ⁽¹³¹⁾ .

4.2.4 Symptômes :

Les symptômes d'interruption varient selon la classe pharmacologique du médicament utilisé. Ils peuvent être de nature physique ou psychologique. Le mnémonique **FINISH** (Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal [anxiété/agitation]), a été introduit afin d'aider la reconnaissance des symptômes que peuvent ressentir les patients lorsqu'ils terminent (finish) leur traitement. Alors que beaucoup de symptômes peuvent être rapportés avec la majorité des antidépresseurs, certains sont plus spécifiques. Les troubles sensoriels et les problèmes d'équilibre sont plutôt spécifiques aux ISRS. Avec les ATC, des arythmies et des troubles du mouvement sont possibles. Le syndrome associé à l'interruption de la venlafaxine semble être similaire à celui observé avec les ISRS . Toutefois, lorsqu'utilisé à haute dose, on peut observer une irrégularité de la pression artérielle ⁽¹³²⁾ .

4.2.5 Gestion des symptômes :

Si des symptômes d'interruption apparaissent, la réassurance est souvent la seule intervention nécessaire. Il faut informer le patient que les symptômes sont réversibles, généralement de faible intensité et de courte durée . Si la réduction graduelle ou la fin du traitement provoquent des réactions chez le patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et d'entreprendre de la réduire plus lentement . Lors de la réintroduction du médicament, les symptômes disparaissent généralement en 24 heures ⁽¹³³⁾ . Si un patient est incapable d'interrompre un traitement par un ISRS en dépit de la réduction graduelle ou si les symptômes cholinergiques (nausées, vomissements, diarrhée, sudation, parkinsonisme), une médication anticholinergique telle que la benztrapine a été proposée . ⁽¹³⁴⁾

4.2.6 Stratégies préventives à adopter :

Puisque la majorité des antidépresseurs ont été associés à des effets indésirables lorsque cessés de façon abrupte, la stratégie à préconiser est une réduction graduelle de la dose. On peut aussi prévenir ces effets si les patients sont informés des risques associés à l'interruption brusque de leur médication. Dans la documentation médicale, il n'existe pas de consensus sur la

façon de cesser la médication, mais plusieurs stratégies ont été proposées. Il faut d'abord tenir compte des facteurs de risque discutés précédemment. La demi-vie du médicament est un élément important. Plus celle-ci est courte, plus il y a de risque et plus on doit diminuer lentement la dose. On doit aussi considérer le contexte prendre une décision. On parle en général d'une période d'essai de quatre à huit semaines ⁽¹³⁵⁾ .

4.3 la substitution d'antidépresseurs :

Il est possible qu'un patient ait à passer d'un antidépresseur à un autre. Deux situations peuvent justifier ce passage. D'une part, il se peut que le patient présente des effets indésirables non tolérables. D'autre part, il est possible qu'un patient n'obtienne pas de réponse ou seulement une. Réponse partielle à un antidépresseur malgré un essai à une dose et pour une période de temps adéquate, le but du traitement étant l'obtention d'une rémission. Un traitement adéquat par un antidépresseur pour une période suffisante est nécessaire avant de conclure qu'un patient ne répond pas ou seulement partiellement à une médication. Il doit y avoir une preuve d'amélioration après quatre semaines de traitement à dose thérapeutique. ^{(136), (137)}

En effet, il y a peu de chances qu'un patient réponde au-delà de cette période si aucune amélioration n'a été notée initialement. Il est raisonnable d'effectuer des modifications au traitement si aucune réponse n'a été observée après ce délai, alors que chez les patients ayant eu une réponse partielle, il est indiqué d'attendre encore un peu avant de prendre une décision. On parle en général d'une période d'essai de quatre à huit semaines. Une proportion substantielle de patients n'obtient pas d'efficacité et de rémission lors d'un traitement par un antidépresseur ⁽¹³⁸⁾ .

Le changement d'antidépresseur devient alors une option. Lors du changement, il faut tenir compte des effets indésirables, de la toxicité (sécurité), de la préférence du patient, des coûts, des interactions médicamenteuses potentielles et de la pharmacocinétique .Il est possible d'effectuer le changement à l'intérieur d'une même classe. Changer pour un agent d'une autre classe serait raisonnable dans l'éventualité où il y aurait eu échec avec deux agents de la même classe.

On peut faire le changement d'antidépresseur de trois façons. En premier lieu, le premier médicament peut être sevré avant de débiter le second. Ensuite, on doit effectuer un sevrage croisé.

Lors d'un sevrage croisé, la dose de l'agent actuel est graduellement diminuée sur une période de une à deux semaines, ou même possiblement sur une période plus longue, alors que le nouvel agent est introduit graduellement durant cette même période. Enfin, on peut passer directement d'un médicament à un autre. Il s'agit de choisir la technique la plus appropriée selon le changement à effectuer ⁽¹³⁹⁾ .

4.3.1 Passage d'un ISRS à un ISRS :

Un patient ne répondant pas bien à un ISRS pourrait répondre à un second. Le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre. Bien que la cessation abrupte d'un ISRS puisse être associée à des symptômes d'interruption, le fait de passer à un autre inhibiteur du recaptage de la sérotonine peut prévenir l'apparition de ces symptômes. Malgré la possibilité qu'il y ait interaction médicamenteuse et augmentation des concentrations sériques de l'un ou l'autre des agents menant ainsi à des effets indésirables passagers, ce n'est généralement pas un problème dans le contexte clinique .

Cette méthode est en fait mieux tolérée que le sevrage du premier agent. Des doses équivalentes sont alors utilisées lors du passage d'un agent à l'autre. Le début du nouvel agent à une dose inférieure peut aussi être considéré, tout comme un sevrage croisé, en fonction du contexte clinique. À cause de sa longue demi-vie, une diminution de la dose de Fluoxétine peut s'avérer nécessaire avant de passer à un autre ISRS ⁽¹⁴⁰⁾ .

4.3.2 Passage d'un ISRS à un ATC et vice versa : ⁽¹⁴⁰⁾

En passant d'un ISRS à un ATC ou vice versa , les interactions possibles sont une préoccupation, puisque les ATC ont un certain potentiel de toxicité. Les ATC sont pour la plupart métabolisés par le CYP2D6 qui, lui, est inhibé par la Paroxétine et la Fluoxétine. Il faut également se rappeler que la demi-vie de la Fluoxétine est prolongée, et que l'interaction peut persister plus longtemps (jusqu'à cinq semaines). La Fluvoxamine inhibe le CYP3A4 et le CYP1A2, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations d'amitriptyline et d'imipramine. La cessation abrupte d'un ATC peut également entraîner un rebond cholinergique. Ainsi, un sevrage croisé est recommandé.

5. Conseils aux patients :

Il est important d'éduquer le patient sur le mode de fonctionnement des antidépresseurs, sur l'importance de compléter le traitement et de lui expliquer les raisons de prendre chaque

dose de médicament (évite les symptômes d'interruption et augmente l'efficacité du traitement).

Il faut que le patient s'attende à un délai d'action d'environ quatre semaines, mais il doit savoir que les effets indésirables peuvent apparaître dès le début du traitement. Il faut également lui conseiller de parler à son médecin ou à son pharmacien avant de cesser sa médication³⁰. Ainsi, il est important d'informer les patients des risques de symptômes de retrait dès le début du traitement afin d'éviter qu'ils ne l'interrompent sans consulter.

Cette mesure peut également aider à réduire l'anxiété lorsque les symptômes de retrait surviennent. Le pharmacien peut en outre superviser la cessation et la substitution d'un antidépresseur et assister le patient au cours du processus en le rassurant et en lui procurant des conseils importants. ⁽¹⁴⁰⁾

Il existe peu de données probantes dans la documentation médicale pour guider les cliniciens quand vient le temps de cesser un antidépresseur ou de le changer . Des experts ont tenté de proposer des méthodes afin d'aider les cliniciens et leurs patients. Les données présentées dans cette présentation se veulent un guide pour encadrer la gestion délicate de ces médicaments tant utilisés. Il faut garder en tête que, lorsque vient le temps d'apporter des changements dans la médication, il s'agit plus d'art que de science. Il faut se rappeler que chaque patient est unique et qu'il nous faudra individualiser notre méthode pour chacun d'eux. ⁽¹⁴¹⁾

Résultat :

1. Les caractéristiques pharmacologiques de molécules inhibitrices sélectives de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

1.1 Caractéristiques pharmacocinétiques :

❑ Pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique de la molécule :

Nous avons trouvé que le métabolisme des ISRS est réalisé essentiellement par les systèmes des iso -enzymes du cytochrome P450. Par exemple, l'isoenzyme 2D6 (CYP 2D6) est impliquée dans le métabolisme du Citalopram, de la Fluoxétine, et de la Paroxétine.

Une classification du potentiel inhibiteur de cette isoenzyme par les ISRS a d'ailleurs été proposée :

Paroxétine > Sertraline >= Fluoxétine > Citalopram > Fluvoxamine

Notons aussi que parmi les métabolites actifs des ISRS, seule la norfluoxétine, métabolite actif de la Fluoxétine, aurait un puissant effet inhibiteur sur l'isoenzyme 2D6

Les ISRS peuvent donc auto-inhiber leur métabolisme et celui d'autres molécules.

❑ Présence ou absence de métabolites actifs de la molécule

Selon la littérature, la Fluoxétine, la Sertraline et le Citalopram sont les seules molécules ont des métabolites actifs.

❑ Temps de demi-vie d'élimination de la molécule ou de ses métabolites actifs

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
t_{1/2} de la molécule mère	19 –22 h	1-9 jours	10-26 h	33-36 h	26h
t_{1/2} des métabolites actifs		7-15 jours		Inférieur à la molécule mère	66-78 h

Nous pouvons alors classer la demi-vie d'élimination des molécules par ordre décroissant comme suit :

Fluoxétine-Sertraline-Citalopram – Paroxétine-Fluvoxamine

❑ Fixation aux protéines plasmatiques

MEDICAMENTS	Fluvoxamine (Floxyfral®)	Fluoxétine (Prozac®)	Paroxétine (Deroxat®)	Citalopram (Seropram®)	Sertraline (Zoloft®)
Fixation aux protéines plasmatiques	77%	95%	95%	50%	99%

- Presque tous l'ISRS ont une forte fixation aux protéines plasmatiques.

1.2 Caractéristiques pharmacodynamiques :

❑ Selectivité par ordre décroissant :

Citalopram – Sertraline- Paroxétine – Fluvoxamine- Fluoxétine

❑ Présence ou absences d'effets sur d'autres récepteurs :

- La Paroxétine : a des effets anticholinergiques marqués.
- La Sertraline : le seul ISRS qui se lie au transporteur de la dopamine.

❑ Affinité et puissance de la molécule à inhiber la recapture de la sérotonine :

Le Citalopram : la molécule la plus sélective et la plus puissante

❑ Activité psychotonique de la molécule :

La Fluoxétine : La seule molécule avec activité psychotonique

Discussion des résultats :

1- Synthèse des résultats :

□ Propriétés pharmacocinétiques des ISRS et leur influence sur le rapport bénéfice/ risque :

- La puissance du pouvoir inhibiteur enzymatique de la molécule, ainsi sa forte fixation aux protéines plasmatiques lui confèrent une forte possibilité d'engendrer des interactions médicamenteuses.
- Les molécules ayant des métabolites actifs, ont l'avantage de permettre d'éviter la survenue d'un syndrome d'interruption.
- Les molécules qui ont un temps de demi-vie d'élimination long permettent elles aussi d'éviter la survenue de ce syndrome.

□ Propriétés pharmacodynamiques des ISRS et leur influence sur le rapport bénéfice/risque :

- La sélectivité et la puissance de la molécule à bloquer la recapture de la sérotonine aboutit à un traitement avec les moindres effets indésirables possibles, le Citalopram et la Sertraline sont les molécules les plus sélectifs parmi tous les ISRS.
- La Paroxétine à des effets cholinergiques prononcés, ce qui interdit son utilisation chez les cardiopathes à cause de sa forte cardiotoxicité.
- La Fluoxétine est à éviter au début du traitement du TP, à cause de son activité psychotonique qui peut exacerber les symptômes (pouvoir sédatif nul).

Le choix de la molécule ISRS pour un patient donné doit tenir compte de ces paramètres pharmacologiques pour l'optimisation et la sécurisation du traitement du TP.

2- Recommandations :

Les objectifs de l'étude réalisée étaient de Faire une comparaison entre les différentes molécules d'ISRS en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), l'impact de ces paramètres sur le rapport bénéfice /risque pour L'optimisation et la sécurisation du traitement du TP par ces molécules.

Tous ces objectifs sont atteints et en récapitulant, nous proposons les recommandations suivantes lorsqu'on traite des patients atteints du trouble panique par des ISRS :

- Lors d'associations des médicaments, et pour réduire les interactions médicamenteuses, il est préférable de ne pas utiliser les molécules qui sont des puissants inhibiteurs enzymatiques et qui se fixent fortement aux protéines plasmatiques telles que principalement la Paroxétine et la Sertraline.
- Pour éviter la survenue d'un syndrome d'interruption. La Fluoxétine, la Sertraline et le Citalopram sont les molécules de choix.
- La Paroxétine à des effets cholinergiques prononcés, ce qui interdit son utilisation chez les cardiopathes à cause de sa forte cardiotoxicité.
- La Fluoxétine est à éviter au début du traitement du TP.

Ces données se veulent un guide pour encadrer la gestion délicate de ces médicaments tant utilisés. Il est très particulièrement nécessaire de multiplier les études de pharmacie clinique pour une médecine basée sur l'évidence.

3- Points forts de notre étude :

- Pas de travaux de recherches ont été réalisées dans le contexte algérien.
- Ce travail est la première recherche faite par des étudiants de pharmacie en Algérie, concernant l'utilisation des ISRS dans le traitement du trouble panique.
- Il n'est pas apparu dans la littérature, d'étude rapportant les critères de choix thérapeutique entre les molécules des ISRS dans le traitement du trouble panique, et même pas dans les guides de pharmacie clinique.
- Ce travail se veut un guide en vue de mettre en évidence le choix le plus adéquat, le plus efficace avec le minimum d'effets indésirables possibles de la molécule d'ISRS, dans le traitement du TP.

4- Les biais afférents à notre étude :

- Ce travail serait plus diversifié, si nous avons pu faire une étude clinique sur des patients atteints du TP traités par des ISRS.
- La réalisation d'une étude clinique était malheureusement impossible à cause du nombre restreint des patients atteints du TP au niveau de l'hôpital psychiatrique Frantz Fanon.

Conclusion :

Le trouble panique est caractérisé par la répétition d'attaques de panique inattendues engendrant la crainte de la survenue d'une nouvelle crise et des comportements d'évitement.

Actuellement, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont la chimiothérapie de référence dans le traitement du trouble panique. Pourtant, ils se révèlent aussi efficaces que les autres antidépresseurs dans le traitement de ce trouble anxieux, laissant aux thérapeutes le choix de la Thérapeutique en collaboration avec les spécialistes des médicaments (les pharmaciens), qui font leur choix entre les différentes molécules au sein de la classe des ISRS en se basant sur leurs connaissances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule, et là on peut citer quelques paramètres qui sont utiles pour mieux choisir entre tel ou tel médicament :

- La demi-vie d'élimination du médicament, fixation aux protéines plasmatiques, présence ou absence de métabolites actifs, sélectivité et puissance à bloquer la recapture de la sérotonine, activité psychotonique ..
- L'utilisation simultanée d'autres médicaments.

Après le bon choix du traitement médicamenteux adéquat, les patients doivent être informés de la part des praticiens et des pharmaciens sur la façon dont le médicament doit être utilisé, et sur la façon dont il doit être arrêté, pour optimiser l'efficacité et pour prévenir la survenue du syndrome d'interruption et d'autres effets indésirables qui peuvent être même mortelles (syndrome sérotoninergique).

Ce travail propose une revue de la littérature dont l'objectif est d'abord, mieux comprendre le trouble panique comme une pathologie psychiatrique handicapante, ensuite, de maîtriser la pharmacologie des ISRS, et enfin de déterminer quelle est la différence entre les différentes molécules des ISRS en terme d'efficacité, d'effets indésirables et d'autres paramètres utiles pour optimiser le traitement du trouble panique par les ISRS. Les résultats démontrent, d'une manière générale, l'absence de différences significatives sur le plan de la réduction des symptômes. Cependant, les avantages des ISRS sont maintenus plus longtemps après la fin du traitement que ceux des antidépresseurs et offrent donc une meilleure protection contre la récurrence.

*Références
bibliographiques*

References Bibliographiques :

- 1-Beitman Bd, Mukerji V, Lamberi Jw, Et Al. Panic Disorder In Patients With Chest Pain And Angiographically Normal Coronary Arteries. Am J Cardiol 1989 ;63 :1199-403.
- 2- Klermann Gl, Weissman Mm, Ouelette R, Et Al. Panick Attacks In The Community: Social Morbidity And Health Care Utilisation. Jama 1991; 265:742-6
- 3- Starcevic V, Uhlenhuth Eh, Kellner R, Et Al. Comparison Of Primary And Secondary Panic Disorder: A Preliminary Report. J Affect Disord 1993; 27:81-6
- 4- Fyer Aj, Lieowitz Mr, Klein Df. Treatment Trials, Comorbidity And Syndromal Complexity. In: Maser Jd, Colinger Cr, Editors. Comorbidity In Anxiety And Mood Disorder Among Patients With Panic Disorder. Washington Dc: American Psychiatric Press; 1990.
- 5-Rubens M. Chronic Anxiety: Aspects Of Diagnosis And Treatment. Can J Cme 1997:147-67.
- 6-(American Psychiatric Association, 1994)
- 7- (Philippe Albou. Mythologie Et Étymologies Médicales).
- 8-Berner, P., 1995. Anxiété Et Nosologie. Un Aperçu Historique. Confront. Psychiatr. 35–51.
- 9- Da Costa, 1871. Art. I.-On Irritable Heart; A Clinical Study Of A Form Of Functional Cardiac Disorder : The American Journal Of The Medical Sciences.
- 10- Krishaber, M., 1873. De La Névropathie Cérébro-Cardiaque. Masson
- 11- Dupain, P., 2014. Histoire Du Concept D’anxiété : De La Théorie Des Humeurs À La Biologie Moléculaire. Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr. 172, 831–839
- 12- Klein, D.F., 1964. Delineation Of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes. Psychopharmacologia 5, 397–408. Doi: 10.1007/Bf02193476
- 13- Klein, D.F., 1980. Anxiety Reconceptualized. Compr. Psychiatry 21, 411–427. Doi: 10.1016/0010-440x (80)90043-7
- 14- Crocq M.A., 2014. Les Principes Du Dsm
- 15-Lehrbuch Klinische Psychologie – Psychotherapie Hg. M. Perrez & U. Baumann - Traduction L. Defago & M. Reicherts

- 16- Lépine, J.-P., Gasquet, I., Kovess, V., Arbabzadeh-Bouchez, S., Nègre-Pagès, L., Nachbaur, G., Gaudin, A.-F., 2005. [Prevalence And Comorbidity Of Psychiatric Disorders In The French General Population]. *L'encéphale* 31, 182–19
- 17- Clayton, A.H., Stewart, R.S., Fayyad, R., Clary, C.M., 2006. Sex Differences In Clinical Presentation And Response In Panic Disorder: Pooled Data From Sertraline Treatment Studies. *Arch. Womens Ment. Health* 9, 151–157. Doi: 10.1007/S00737-005-0111-Y
- 18- Reed, V., Wittchen, H.U., 1998. Dsm-Iv Panic Attacks And Panic Disorder In A Community Sample Of Adolescents And Young Adults: How Specific Are Panic Attacks? *J. Psychiatr. Res.* 32, 335–345.
- 19- Yonkers, K.A., Zlotnick, C., Allsworth, J., Warshaw, M., Shea, T., Keller, M.B., 1998. Is The Course Of Panic Disorder The Same In Women And Men? *Am. J. Psychiatry* 155, 596–602. Doi:10.1176/Ajp.155.5.596
- 20- Nilni, Y.I., Rohan, K.J., Bernstein, A., Zvolensky, M.J., 2010. Premenstrual Distress Predicts Panic-Relevant Responding To A Co2 Challenge Among Young Adult Females. *J. Anxiety Disord.* 24, 416–422. Doi:10.1016/J.Janxdis.2010.02.006
- 21- Perna, G., Brambilla, F., Arancio, C., Bellodi, L., 1995. Menstrual Cycle-Related Sensitivity To 35% Co2 In Panic Patients. *Biol. Psychiatry* 37, 528–532. Doi: 10.1016/0006-3223(94)00154-U
- 22- Sheikh, J.I., Leskin, G.A., Klein, D.F., 2002. Gender Differences In Panic Disorder: Findings From The National Comorbidity Survey. *Am. J. Psychiatry* 159, 55–58. Doi:10.1176/Appi.Ajp.159.1.55
- 23-Craske, M.G., Kircanski, K., Epstein, A., Wittchen, H.-U., Pine, D.S., Lewis-Fernández, R., Hinton, D., Dsm V Anxiety, Oc Spectrum, Posttraumatic And Dissociative Disorder Work Group, 2010. Panic Disorder: A Review Of Dsm-Iv Panic Disorder And Proposals For Dsm-V. *Depress. Anxiety* 27, 93–112. Doi:10.1002/Da.20654
- 24 - Chen, J., Tsuchiya, M., Kawakami, N., Furukawa, T.A., 2009. Non-Fearful Vs. Fearful Panic Attacks: A General Population Study From The National Comorbidity Survey. *J. Affect. Disord*
- 25- Todder, D., 2006. [Non-Fearful Panic Disorder]. *Harefuah* 145, 727–730, 783

- 26- Pelissolo, A., 2012. Troubles Anxieux Et Névrotiques. Emc - Traité Médecine Akos 7, 1–11. Doi : 10.1016/S1634-6939(12)48040-1
- 27- Association, A.P., Crocq, 2015. Dsm-5
- 28- Saladini, O., Luauté, J.P., 2003. Dépersonnalisation
- 29- Seguí, J., Márquez, M., García, L., Canet, J., Salvador-Carulla, L., Ortiz, M., 2000. Depersonalization In Panic Disorder: A Clinical Study. *Compr. Psychiatry* 41, 172–178
- 30- Capdevielle, D., Boulenger, J.-P., 2007. Sémiologie Des Troubles Anxieux Et Phobiques. *Emc Psychiatr.* 4, 1–6. Doi : 10.1016/S0246-1072(07)36783-7
- 31- Boulenger, J.-P., Capdevielle, D., 2014. 15. Attaques De Panique, Trouble Panique Et Agoraphobie, In : *Les Troubles Anxieux*. Lavoisier, P. 144.
- 32- Singareddy, R., Uhde, T.W., 2009. Nocturnal Sleep Panic And Depression: Relationship To Subjective Sleep In Panic Disorder. *J. Affect. Disord.* 112, 262–266. Doi:10.1016/J.Jad.2008.04.026
- 33- Craske, M.G., Glover, D., Decola, J., 1995a. Predicted Versus Unpredicted Panic Attacks: Acute Versus General Distress. *J. Abnorm. Psychol.* 104, 214–223
- 34- Guelfi, J.-D., Rouillon, F., 2012. *Manuel De Psychiatrie*, 2e Édition. Ed. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux
- 35- Boulenger, J.-P., Lépine, J.-P., 2014. *Les Troubles Anxieux*. Médecine Sciences Publications, Paris
- 36- Salkovskis, P.M., Clark, D.M., Hackmann, A., Wells, A., Gelder, M.G., 1999. An Experimental Investigation Of The Role Of Safety-Seeking Behaviours In The Maintenance Of Panic Disorder With Agoraphobia. *Behav. Res. Ther.* 37, 559–574
- 37-Brown, T.A., Antony, M.M., Barlow, D.H., 1995. Diagnostic Comorbidity In Panic Disorder: Effect On Treatment Outcome And Course Of Comorbid Diagnoses Following Treatment. *J. Consult. Clin. Psychol.* 63, 408
- 38- De Jonge, P., Roest, A.M., Lim, C.C.W., Florescu, S.E., Bromet, E.J., Stein, D.J., Harris, M., Nakov, V., Caldas-De-Almeida, J.M., Levinson, D., Al-Hamzawi, A.O., Haro, J.M., Viana, M.C., Borges, G., O’neill, S., De Girolamo, G., Demyttenaere, K., Gureje, O., Iwata, N., Lee, S., Hu, C., Karam, A., Moskalewicz, J., Kovess-Masfety, V., Navarromateu, F., Browne, M.O., Piazza, M.,

- Posada-Villa, J., Torres, Y., Ten Have, M.L., Kessler, R.C., Scott, K.M., 2016. Cross-National Epidemiology Of Panic Disorder And Panic Attacks In The World Mental Health Surveys. *Depress. Anxiety* 33, 1155–1177. Doi:10.1002/Da.22572
- 39- Kanwar, A., Malik, S., Prokop, L.J., Sim, L.A., Feldstein, D., Wang, Z., Murad, M.H., 2013. The Association Between Anxiety Disorders And Suicidal Behaviors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Depress. Anxiety* 30, 917–929. Doi:10.1002/Da.22074
- 40- Florequin, C., Hardy, P., Messiah, A., Ellrodt, A., Feline, A., 1995. Tentatives De Suicide Et Trouble Panique : Étude De 62 Suicidants Hospitalisés. *Encéphale* 21, 87–92
- 41- Savino, M., Perugi, G., Simonini, E., Soriani, A., Cassano, G.B., Akiskal, H.S., 1993. Affective Comorbidity In Panic Disorder: Is There A Bipolar Connection? *J. Affect. Disord.* 28, 155–163.
- 42- Chen, Y.-W., Dilsaver, S.C., 1995. Comorbidity Of Panic Disorder In Bipolar Illness. *Am. J. Psychiatry* 152, 280–282
- 43- Abbar M. Trouble Panique Et Attaque De Panique. In : *Le Trouble Panique Sous La Direction De Thérèse Lempérière*. Paris : Acanthe Masson Smith Kline Beecham (Ed) ; 1998.
- 44- Pelissolo A. Épidémiologie Du Tag : Évolution Des Critères Diagnostiques. *Canal Psy«A Review Of Psychiatrist Expert»*2001 ; No7 : Le Trouble Anxieux Généralisé : 18—21
- 45- Pelissolo A. Approche Actuelle De L’anxiété Généralisée. *Nervure* 1996; 9(Ns):20—4
- 46- Hasin, D.S., Stinson, F.S., Ogburn, E., Grant, B.F., 2007. Prevalence, Correlates, Disability, And Comorbidity Of Dsm-Iv Alcohol Abuse And Dependence In The United States: Results From The National Epidemiologic Survey On Alcohol And Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 830–842. Doi:10.1001/Archpsyc.64.7.830
- 47- Schuckit, M.A., Hesselbrock, V., 1994. Alcohol Dependence And Anxiety Disorders: What Is The Relationship? *Am. J. Psychiatry* 151, 1723
- 48 - Kushner, M.G., Abrams, K., Borchardt, C., 2000. The Relationship Between Anxiety Disorders And Alcohol Use Disorders: A Review Of Major Perspectives And Findings. *Clin. Psychol. Rev.* 20, 149–171
- 49-Klein Df. Anxiety Reconceptualized. In: Klein Df, Rabkin Jg, Editors. *Anxiety New Research And Changing Concepts*. New York: Raven Press; 1981

- 50- Sheehan Dv, Sheehan Kh. The Classification Of Anxiety And Hysterical States. Part Ii : Toward A More Heuristic Classification. *J Clin Psychopharmacol* 1982 ; 2:386—93
- 51- Erspamer V, Vialli M. Ricerche Sul Secreto Delle Cellule Enterocromaffini. *Boll Soc Med Chir Pavia* 1937; 51:357–63
- 52- Rapport Mm, Green Aa, Page Ih. Serum Vasoconstrictor, Serotonin, Isolation And Characterization. *J Biol Chem* 1948; 176:1243–51.
- 53- Page Ih, Rapport Mm, Green Aa. The Crystallization Of Serotonin. *J Lab Clin Med* 1948; 33:1606.
- 54- Erspamer Vba. Identification Of Enteramine, Specific Hormone Of Enterochromaffin Cells, As 5-Hydroxytryptamine. *Nature* 1952; 169:800–1.
- 55- Twarog Bm, Page Ih. Serotonin Content Of Some Mammalian Tissues And Urine And A Method For Its Determination. *Am J Physiology* 1953; 175:157–61.
- 56- Woolley D. The Biochemical Bases Of Psychoses Or The Serotonin Hypothesis About Mental Illness. New York, Ny: John Wiley And Sons, Inc.; 1963.
- 57- Coppen A. The Biochemistry Of Affective Disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113:1237–64.
- 58- Fernstrom Jd, Wurtman Rj. Brain Serotonin Content: Physiological Regulation By Plasma Neutral Amino Acids. *Science* 1972; 178:414–6.
- 59- Kuhn Dm, Wolf Wa, Youdim Mb. Serotonin Neurochemistry Revisited A New Look At Some Old Axioms. *Neurochemical Int* 1986; 8:141–54.
- 60- Walther Dj, Peter Ju, Bashammakh S, Et Al. Synthesis Of Serotonin By A Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science* 2003; 299:76.
- 61- Gundlach C, Alves Se, Clark Ja, Et Al. Estrogen Receptor-Beta Regulates Tryptophan Hydroxylase-1 Expression In The Murine Midbrain Raphe. *Biol Psychiatry* 2005; 57:938–42.
- 62- Sharp T, Bramwell Sr, Grahame-Smith Dg. Release Of Endogenous 5-Hydroxytryptamine In Rat Ventral Hippocampus Evoked By Electrical Stimulation Of The Dorsal Raphe Nucleus As Detected By Micro Dialysis: Sensitivity To Tetrodotoxin, Calcium And Calcium Antagonists. *Neuroscience* 1990; 39:629–37.

- 63- Rudnick G, Wall Sc. P-Chloroamphetamine Induces Serotonin Release Through Serotonin Transporters. *Biochemistry* 1992; 31:6710–8.
- 64- Chang As, Lam Dm. Mechanistic Analyses Of Ion Dependences In A High-Affinity Human Serotonin Transport System In Transfected Murine Fibroblast Cells. *J Physiol* 1998; 510(Pt 3):903–13.
- 65- Sapura J, Kettler R, Da Prada M, Et Al. Quantitative Enzyme Radioautography With 3h-Ro 41-1049 And 3h-Ro 19-6327 In Vitro: Localization And Abundance Of mao-A And Mao-B In Rat Cns, Peripheral Organs, And Human Brain. *J Neurosci* 1992 ; 12:1977–99
- 66-Cohen Y. Jacquot C. (2010) : Pharmacologie. 3 Ème Édition; Pp: 618-626
- 67-Patricia M. W. A. (2001):-Serotonin And Brain Development. Role In Human Developmental Diseases. *Brain Research Bulletin* ; (56) : Pp : 479-485.
- 68-Bourin M. Lièvre M. Herve A. (1993) :-Médicaments Psychotropes. Cours De Pharmacologie ; 5 Ème Édition ; Pp : 82-89.
- 69-Kent J. Sanyay J. Matheu And Gorman J. (2002):- Molecular Targets In The Treatment Of Anxiety. *Biological Psychiatry*; (52): Pp: 1008-1030
- 70-Verge D And Calcas A. (2000):- Serotonergic Neurons And Serotonin Receptors gains From Cytochemical Approaches. *Journal Of Chemical Neuroanatomy* ; (18) : Pp : 41-56.
- 71-Bourin M. Jolliet P. (1999) ;- Connaissance. Médicaments Des Systèmes Nerveux Centraux Et Périphériques. *Pharmacologie Générale Et Pratique* ; 3 Ème Édition ; Pp : 84-90.
- 72-Arbab S. Satya V. Kaushal K.P. (2009):-Role Of Serotonin In Gastrointestinal Motility And Irritable Bowel Syndrome. *Clinica Chimica Acta*; (403): Pp: 47-55.
- 73-Hoyer, D., Hannon, J. P. & Martin, G. R. Molecular, Pharmacological And Functional Diversity Of 5-Ht Receptors. *Pharmacology. Biochem. Behav.* 71, 533–554 (2002)
- 74-Hughes Fb, Brodie Bb (1959). The Mechanism Of Serotonin And Catecholamine Uptake By Platelets. *J Pharmacology Exp Ther.* 127:96-102
- 75- Lesch Kp, Wolozin Bl, Estler Hc, Murphy Dl, Riederer P (1993). Isolation Of A Cdna Encoding The Human Brain Serotonin Transporter. *J Neural Transm Gen Sect.* 91(1):67-72

76-Chang As, Chang Sm, Starnes Dm, Schroeter S, Bauman Al, Et Al. (1996). Cloning And Expression Of The Mouse Serotonin Transporter. *Brain Res Mol Brain Res*. 43(1-2):185-92

77-Torres Ge, Caron Mg (2003). Center Stage For The Serotonin Transporter: A Gain-Of-Function Polymorphism In Persons With Obsessive-Compulsive Disorder. *Mol Pharmacology*. 64(2):196-8.

78- Chang As, Starnes Dm, Chang Sm (1998). Possible Existence Of Quaternary Structure In The High Affinity Serotonin Transport Complex. *Biochem Biophys Res Commun*. 249(2):416-21.

79- Qian Y, Melikian He, Rye Db, Levey Ai, Blakely Rd (1995). Identification And Characterization Of Antidepressant-Sensitive Serotonin Transporter Proteins Using Site-Specific Antibodies. *J Neurosci*. 15 (2):1261-74

80-Hrdina Pd, Foy B, Hepner A, Summers Rj (1990). Antidepressant Binding Sites In Brain: Auto Radiographic Comparison Of [3h] Paroxetine And [3h] Imipramine Localization And Relationship

To Serotonin Transporter. *J Pharmacology Exp Ther*. 252(1):410-8.

81-Cortés R, Soriano E, Pazos A, Probst A, Palacios Jm (1988). Autoradiography Of Antidepressant Binding Sites In The Human Brain: Localization Using [3h]Imipramine And [3h]Paroxetine. *Neuroscience*. 27(2):473-96.

82-Duncan Ge, Little Ky, Kirkman Ja, Kaldas Rs, Stumpf We, Et Al. (1992). Autoradiographic

Characterization Of [3h]Imipramine And [3h]Citalopram Binding In Rat And Human Brain: Species

Differences And Relationships To Serotonin Innervation Patterns. *Brain Res*. 591(2):181-97.

83-Bengel D, Jöhren O, Andrews Am, Heils A, Mössner R, Et Al. (1997). Cellular Localization And Expression Of The Serotonin Transporter In Mouse Brain. *Brain Res*, 778(2): 338-345

84- Barker El, Blakely Rd (1996). Identification Of A Single Amino Acid, Phenylalanine 586, That Is Responsible For High Affinity Interactions Of Tricyclic Antidepressants With The Human Serotonin Transporter. *Mol Pharmacology*. 50(4):957-65.

- 85-Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E (2005). The Influence Of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (Sertpr) And Other Polymorphisms Of The Serotonin Pathway On The Efficacy Of Antidepressant Treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29(6):1074-84.
- 86-Olivier B, Soudijn W, Van Wijngaarden I (2000). Serotonin, Dopamine And Norepinephrine Transporters In The Central Nervous System And Their Inhibitors. *Prog Drug Res*. 54:59-119
- 87- Nutt D. Forchall S. Bell C. Rich A. Sandford J. Nash G. Rargyropoulos S. (1999):- Mechanisms Of Action Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In The Treatment Of Psychiatric Disorders. *European Euro Psychopharmacology*; (9): Pp: 81-86.
- 88-Sthal M. S. (2010), *Psychopharmacologie Essentielle*; Pp: 91-122
- 89- Sthal M.S. (1998):- Mechanism Of Action Of Serotonin Selective Reuptake Inhibitors Serotonin Receptors And Pathways Mediate Therapeutic Effects And Side Effects. *Journal of Affective Disorders*; (51): Pp: 215-235.
- 90-Medawar G. The Antidepressant Web. *Int J Risk Safmed*. 1997; 10: 75-126.
- 91-Schorderet M. Antidépresseurs, In : *Pharmacologie, 3ème Édition, Frison Roche. Paris : Slatkine, 1998 : 373-387*
- 91-Montastruc Jl., Senard Jm., Lapeyre-Mestre M. A Propos Des Antidépresseurs : Quelques Réflexions Pharmacologiques. *Thérapie*, 1997; 52: 143-149.
- 92-Katzung, Bertram G. *Pharmacologie Fondamentale Et Clinique : Médicaments Antidépresseurs* Piccin Edit, 7ème Édition, 2000: 499-510.
- 93-Montastruc Jl., Senard Jm., Lapeyre-Mestre M. A Propos Des Antidépresseurs : Quelques Réflexions Pharmacologiques. *Thérapies*, 1997; 52: 143-149.
- 94-Tanaka E., Hisa Wa S. Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions With Psychoactive Drugs: Antidepressant, Antipsychotics, And Cytochrome P450 System. *J Clinpharm*, 1999; 24 (1): 7-16.
- 95-Crewe Hk., Lennard Ms., Tucker Gt., Woods Fr., Haddock Re., The Effect Of Serotonin Re-uptake Inhibitors On Cytochrome P450_{2d6} Activity In Human Liver Microsomes. *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 34 (3) : 262-5.

- 96-Gury C. Les Antidépresseurs Noradrénergiques Et Spécifiques Sérotoninergiques (Nassa). Synapse, Oct. 1999: 159: 41-47.
- 97-Hiemke C. Harter S. (2000):- Pharmacokinetics Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Pharmacology And Therapeutics ; (85) : Pp : 11-28
- 98-Gazengel J. M. (2000) :-Le Préparateur En Pharmacie. Pharmacologie. 5ème Édition. Pp : 85
- 99-Calop J. Limat S. Fernandez C. (2008) :- Pharmacie Chimique Et Thérapeutique.Pathologie Neurologique Et Psychiatrique. 3 Ème Édition; Pp: 712-718.
- 100- Vaswani M, Farzana K. L, Ramesh S. (2003):- Role Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Psychiatric Disorders. Progress In Neuropsychopharmacology And Biological Psychiatry; (27): Pp: 85-102.
- 101-« Antidepressant Makes Bones Weaker By Slowing Down New Growth », *New Scientist*, 10 September 2016, P. 14
- 102-Sthal M.S. (2007) :- Psychopharmacologie Essentielle. Le Guide Du Prescripteur ; Pp : 360-368
- 103- Sutherland Je, Sutherland Sj, Hoehns Jd, « Achieving The Best Outcome In Treatment Of Depression », *Journal Of Family Practice*, Vol. 52, N° 3, Mars 2003, P. 201–09
- 104-Nash J. Nutt D. (2007):- Psychopharmacology Of Anxiety. Epidemiology And Psychopharmacology; (6): Pp: 143-148.
- 105-Nutt D. Forchall S. Bell C. Rich A. Sandford J. Nash G. Rargyropoulos S. (1999):- Mechanisms Of Action Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In The Treatment Of Psychiatric Disorders. European Euro Psychopharmacology; (9): Pp: 81-86.
- 106-Vaswani M, Farzana K. L, Ramesh S. (2003):- Role Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Psychiatric Disorders. Progress In Neuropsychopharmacology And Biological Psychiatry; (27): Pp: 85-102
- 107-Cipriani A, Furukawa Ta, Salanti G, Geddes Jr, Higgins Jp, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori Im, Mcguire H, Tansella M, Barbui C, « Comparative Efficacy And Acceptability Of 12 New-Generation Antidepressants: A Multiple-Treatments Meta-Analysis », *The Lancet*, Vol. 373, N° 9665, 2009, P. 746–758

108- « Lexapro (Escitalopram) Dosing, Indications, Interactions, Adverse Effects, And More »
Medscape Reference. Web Md Consulté Le 27 Novembre 2013

109- [Ginestet D, Peron-Magnan P. Chimiothérapie Psychiatrique. Paris : Masson, 246 P ; 1984]

110- [Afsaps. Modalités De Prescription Des Anticoagulants Et Connaissance Des Patients De Leur
Traitement ; 2000]

111-Boyer Ew, Shannon M. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med. 2005 Mar 17; 352(11):1112-
20

112-Brendel Dh, Bodkin Ja, Yang Jm. Massive Sertraline Overdose. Ann Emerg Med. 2000 Nov;
36(5):524-6

113-Chechani V. Serotonin Syndrome Presenting As Hypotonic Coma And Apnea: Potentially Fatal
Complications Of Selective Serotonin Receptor Inhibitor Therapy. Crit Care Med. 2002 Feb ;
30(2) :473-6

114- Adapte De Psychotropic.Com .Sérotonine Syndrome. Isrs Compared 10-07-2001 Gillman Pk.
Psychopharmacology Update Notes.

115- Klein, D.F., 1964. Delineation Of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes.
Psychopharmacologia 5, 397–408. Doi: 10.1007/Bf02193476

116- American Psychiatrique Association, 2015. Changes From Dsm-Iv-Tr To Dsm-5.Pdf [Www
Document]. Url [Http://Www.Dsm5.Org/Documents/Changes%20from%20dsm-Ivtr%20to%20dsm-5.Pdf](http://Www.Dsm5.Org/Documents/Changes%20from%20dsm-Ivtr%20to%20dsm-5.Pdf) (Accessed 2.17.16).

117- Lecrubier, Y., Judge, R., 1997. Long-Term Evaluation Of Paroxetine, Clomipramine And
Placebo In Panic Disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 95, 153–160

118- Ballenger, J.C., 2004. Remission Rates In Patients With Anxiety Disorders Treated With
Paroxetine. *J. Clin. Psychiatry* 65, 1696–1707

119- Wade, A.G., Lepola, U., Koponen, H.J., Pedersen, V., Pedersen, T., 1997. The Effect Of
Citalopram In Panic Disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 170, 549–553

120- Stahl, S.M., Gergel, I., Li, D., Others, 2003. Escitalopram In The Treatment Of Panic Disorder:
A

Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1322–1327.

- 121- Bandelow, B., Behnke, K., Lenoir, S., Hendriks, G.J., Alkin, T., Goebel, C., Clary, C.M., 2004. Sertraline Versus Paroxetine In The Treatment Of Panic Disorder: An Acute, Double-Blind Noninferiority Comparison. *J. Clin. Psychiatry* 65, 405–413.
- 122- Michelson, D., Lydiard, R.B., Pollack, M.H., Tamura, R.N., Hoog, S.L., Tepner, R., Demitrack, M.A., Tollefson, G.D., Group, F.P.D.S., Others, 1998. Outcome Assessment And Clinical Improvement In Panic Disorder: Evidence From A Randomized Controlled Trial Of Fluoxetine And Placebo. *Am. J. Psychiatry* 155, 1570–1577
- 123-Asnis, G.M., Hameedi, F.A., Goddard, A.W., Potkin, S.G., Black, D., Jameel, M., Desagani, K., Woods, S.W., 2001. Fluvoxamine In The Treatment Of Panic Disorder: A Multi-Center, Double Blind, Placebo-Controlled Study In Outpatients. *Psychiatry Res.* 103, 1–14.
- 124-Ravindran, L.N., Stein, M.B., 2010. Next-Step Strategies For Panic Disorder Refractory To Initial Pharmacotherapy: A 3-Phase Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Psychiatry* 71, 839–854. Doi:10.4088/Jcp.10r06218blu
- 125-Pollack, M.H., Allgulander, C., Bandelow, B., Cassano, G.B., Greist, J.H., Hollander, E., Nutt, D.J., Okasha, A., Swinson, R.P., World Council Of Anxiety, 2003. Wca Recommendations For The Long-Term Treatment Of Panic Disorder. *Cns Spectr.* 8, 17–30.
- 126-School Of Health And Related Research (Schar), University Of Sheffield, 2004. Clinical Guidelines For The Management Of Anxiety: Management Of Anxiety (Panic Disorder, With Or Without Agoraphobia, And Generalized Anxiety Disorder) In Adults In Primary, Secondary And Community Care, National Institute For Health And Clinical Excellence: Guidance. National Collaborating Centre For Primary Care (Uk), London
- 127- Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant Discontinuation: A Review Of The Literature. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 7): 11-6.
- 128-Schatzberg Af, Haddad P, Kaplan Em. Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: A Hypothetical Definition. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (Suppl 7) : 5-10.
- 129- Haddad Pm. Antidepressant Discontinuation Syndromes. Clinical Relevance, Prevention And Management, *Drug Saf* 2001 ; 24 (3) : 183-97.
- 130-Lusignan E. Comment Reconnaître Un Syndrome D'interruption Associé Aux Antidépresseurs ? *Québec Pharmacie* 2002; 49(10) : 854-5.

131-Dallaire S, Morrison H. Réactions De Sevrage À La Paroxétine Et Aux Autres Isrs. Bull Can Eim2003 ;

13(2): 1-2.

132-Berber, Mj.Finish: Remembering The Discontinuation Syndrome. J Clin Psychiatry 1998 ; 59(5) : 255.

133-Macdonald L. Réactions Liées À L'arrêt Du Traitement Aux Isrs. Bull Can Eim1998 ; 8(4) : 2-4.

134- Joffe Rt, Gardner Dm, Kutcher Sp. Guide Des Médicaments Psychotropes : Deuxième Édition. Mdh Consulting Inc., Macham, Ontario, 2002

135-Canadian Psychiatric Association: Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments (Canmat). Clinical Guidelines For The Treatment Of Depressive Disorders. Can J Psychiatry 2001; 46(Suppl 1): 5s-90s

136-Marangell Lb. Switching Antidepressants For Treatment-Resistant Major Depression. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 18):12-7

137- Anonym. How To Switch Antidepressants. Pharmacist's Letter 2006; 22(6): 220605.

138-Fava M. Management Of Nonresponse And Intolerance: Switching Strategies. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 2): 10-2

139-American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Major Depressive Disorders (Revision). Am J Psychiatry 2000; 157(Suppl 4): 1-45

140-Hirsch M, Birnbaum Rj. Antidepressant Medication In Adults: Switching And Discontinuing Medication. Update. Dernière Modification : 27 Septembre 2007. [En Ligne. Consulté En Ligne Le 8 Avril 2008.] www.Uptodate.Com.

141- Kaplan Em. Antidepressant Noncompliance As A Factor In The Discontinuation Syndrome. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl 7): 31-6

141-Shelton Rc. The Nature Of The Discontinuation Syndrome Associated With Antidepressant Drugs. J Clin Psychiatry 2006 ; 67(Suppl 4) : 3-7.

