



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs

Switching and stopping antidepressants

C. Gauthier^{a,*}, P. Abdel-Ahad^a, R. Gaillard^{a,b,c}

^a Service hospitalo-universitaire, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France

^b Inserm UMR S894, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 2, ter rue d'Alésia, 75014 Paris, France

^c Laboratoire de physiopathologie des maladies psychiatriques, Inserm UMR S894, centre de psychiatrie et neurosciences, 2, ter rue d'Alésia, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 30 avril 2018

Accepté le 25 juin 2018

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Antidépresseurs

Dépression

Switch

Keywords:

Antidepressants

Depression

Switch

RÉSUMÉ

La dépression est une pathologie fréquente, qui touche une personne sur cinq au cours de sa vie. On estime, par ailleurs que 60 % des patients ne répondent pas ou seulement partiellement, à un traitement antidépresseur après une première ligne de traitement bien conduite. Dans ce contexte, il est souvent nécessaire de changer la première molécule choisie pour une seconde molécule (« switch »), ce afin d'obtenir la rémission des symptômes dépressifs. Il existe différentes méthodes de « switch ». Un « switch » entre deux molécules doit respecter certaines règles, prenant en compte les caractéristiques en lien avec la première et la seconde molécule utilisée, et les caractéristiques en lien avec l'individu. L'objectif d'un « switch » réussi est de garantir l'efficacité de la seconde molécule introduite afin de traiter l'épisode dépressif, tout en diminuant le risque de survenue de symptômes de discontinuation dus à l'arrêt de la première molécule, et en limitant le risque d'interactions médicamenteuses entre les deux traitements. La période de « switch » est une période particulièrement délicate qui nécessite un suivi rapproché. Les patients doivent être informés des symptômes pouvant survenir durant le « switch » (symptômes de discontinuation et recrudescence de symptômes anxieux ou dépressifs). Cet article reprend les différentes méthodes permettant de switcher de façon optimale un traitement antidépresseur.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a common, typically recurrent, sometimes chronic and very disabling disorder, with a lifetime prevalence of 20%. Moreover, antidepressant treatments may be partially effective. Studies have found that up to 60% of patients with MDD do not fully respond to the first antidepressant prescribed. Thus, switching antidepressants is a common strategy for antidepressant non-responders. When switching between antidepressants, an appropriate switching strategy should be used, depending on the characteristics of the first and the second antidepressant and patient's background. Patients should be informed that antidepressants can cause discontinuation symptoms if stopped abruptly after prolonged use. Relapse and exacerbation of depression can also occur during a switch. Thus, all antidepressant switches must be carried out cautiously and under close observation. This article summarizes the recommendations for an optimal antidepressant switch.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : clairgauthier@gmail.com (C. Gauthier).

1. Introduction

La dépression est une pathologie fréquente, qui touche environ 20 % de la population sur la vie entière [1]. Toutefois, ses mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. Les traitements antidépresseurs actuellement commercialisés agissent essentiellement sur la transmission monoaminergique, en stimulant la neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique et/ou dopaminergique par divers mécanismes [2]. Cependant, ces traitements ne s'avèrent parfois que partiellement efficaces. On estime que 60 % des patients ne répondent pas ou seulement partiellement, au traitement antidépresseur après une première ligne de traitement bien conduite ; ils sont encore 33 % à n'avoir pas répondu au traitement après quatre lignes d'antidépresseurs [2,3].

Dans un premier temps, en cas d'absence de réponse à un traitement, il convient de rechercher les causes possibles d'inefficacité du traitement, comme une éventuelle inobservance, la survenue d'un effet indésirable ayant conduit le patient à arrêter ou diminuer son traitement, des interactions médicamenteuses ou encore une éventuelle comorbidité (addictive, psychiatrique ou somatique). L'effet clinique d'un antidépresseur apparaît généralement dans les 2 premières semaines du traitement, mais dans certains cas la réponse peut être plus tardive et il est recommandé d'attendre 4 à 6 semaines avant de juger de l'efficacité d'un traitement [4,5]. En cas d'absence de réponse thérapeutique avérée, il est alors primordial de savoir comment optimiser le traitement afin d'obtenir une rémission clinique. Diverses stratégies sont préconisées par les recommandations internationales. Une première option simple consiste à augmenter la dose de l'antidépresseur afin d'atteindre une dose thérapeutique efficace. Il est également possible de remplacer le premier antidépresseur inefficace par un second, d'une même classe ou d'une classe thérapeutique différente. Des stratégies d'association et de potentialisation sont également recommandées dans certains contextes [6–8]. Le « switch » (changement d'une molécule vers une autre) est donc une technique très répandue. Il doit être réalisé dans des conditions optimales, ce afin de limiter les symptômes de discontinuation éventuels, dus à l'arrêt de la première molécule, de permettre une instauration adaptée et sûre de la seconde molécule, de limiter les effets indésirables en lien avec d'éventuelles interactions médicamenteuses et, in fine, de garantir la meilleure efficacité possible du nouveau traitement choisi. Il est classique d'attribuer à tort à l'introduction d'un nouveau traitement des effets secondaires qui sont en fait liés à l'arrêt du précédent traitement ou aux effets combinés de ces deux traitements : une telle conclusion peut conduire à interrompre à tort le nouveau traitement, privant le patient de ses bénéfices potentiels.

Il existe des règles pour switcher en toute sécurité d'une molécule à une autre, celles-ci dépendent des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la première et de la seconde molécule. En effet, la demi-vie des molécules, leur métabolisme par les cytochromes, leurs effets secondaires propres sont autant de critères à prendre en compte. Les caractéristiques en lien avec le patient sont aussi à relever : antécédents d'effets indésirables ou de syndrome de discontinuation avec une molécule donnée, âge, grossesse, insuffisance rénale ou hépatique, sévérité de la dépression.

Cet article regroupe les éléments à prendre en compte afin d'arrêter et de switcher un antidépresseur de façon optimale.

2. Arrêt d'un antidépresseur

Après un premier épisode dépressif, le traitement antidépresseur doit être poursuivi pour une durée d'au moins 6 à 9 mois après la rémission des symptômes [7–10], ce afin de diminuer le risque

de rechute. En effet, le taux de rechute à 6 et 12 mois pour des patients ayant initialement répondu à l'antidépresseur est de 10 % si l'antidépresseur est poursuivi, de 50 % s'il est arrêté [8]. Après plusieurs épisodes dépressifs (trois épisodes ou plus), un traitement de maintenance est recommandé et doit être maintenu au moins 2 ans. Après cette période, la situation est réévaluée afin de déterminer la nécessité ou non de poursuivre encore le traitement de maintenance [6,8,9].

En cas de décision d'arrêt d'un traitement antidépresseur, celui-ci doit être diminué progressivement, tout en informant le patient de la possibilité de survenue de symptômes de discontinuation, appelés aussi symptômes de sevrage ou d'une recrudescence de symptômes anxieux ou dépressifs.

2.1. Symptômes de discontinuation

Bien que les antidépresseurs ne provoquent pas de dépendance au sens biologique du terme, leur diminution et leur arrêt peuvent entraîner divers symptômes. Ces symptômes apparaissent dans un délai variable, fonction de la demi-vie du traitement arrêté. Tous les traitements antidépresseurs peuvent être associés à des symptômes de discontinuation [11]. Cependant, les antidépresseurs aux demi-vies courtes (paroxétine et venlafaxine notamment) sont associés à une fréquence plus élevée de symptômes de discontinuation [12,13]. À l'inverse, ces symptômes sont minimes et rares après un arrêt brutal de la fluoxétine compte tenu de sa demi-vie longue [14]. Ces symptômes sont également rares après arrêt de l'agomélatine [15] et de la vortioxétine [16].

Il est également nécessaire de prendre en compte les propriétés non monoaminergiques des molécules, notamment les effets anticholinergiques, dont l'arrêt s'accompagne d'un rebond cholinergique. C'est le cas des tricycliques, mais aussi de la paroxétine [17].

Les symptômes de discontinuation pouvant se manifester après arrêt d'un antidépresseur sont les suivants : nausées, vertiges, fatigue, frissons, paresthésie, sueurs, anxiété, irritabilité et insomnie [18,19]. Dans le cas des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), ces effets peuvent être sévères et se manifester par une agitation, une confusion ou des myoclonies [20]. Il convient donc d'être particulièrement vigilant aux modalités d'arrêt de ces molécules.

Un antécédent de symptômes de discontinuation à l'arrêt d'un antidépresseur est un facteur de risque de survenue d'un syndrome de discontinuation ultérieur [21].

2.2. Risque de rechute

L'arrêt d'un antidépresseur peut également s'accompagner d'une recrudescence de symptômes anxieux ou dépressifs. Le patient doit en être prévenu. En cas de rechute avérée, le traitement antidépresseur peut être repris et la possibilité de diminuer ou d'arrêter le traitement sera réévaluée ultérieurement.

2.3. Règles d'arrêt d'un antidépresseur

Lorsqu'il est décidé de l'arrêt du traitement antidépresseur, le patient doit être informé des modalités d'arrêt de la molécule et du risque de survenue de symptômes de discontinuation ou de rechute symptomatique anxieuse ou dépressive. L'arrêt d'un traitement doit s'accompagner d'une surveillance clinique régulière.

De façon générale, lorsqu'un traitement antidépresseur est pris pendant 6 semaines ou plus, il doit être diminué progressivement sur une période minimale de 4 semaines (sauf urgence nécessitant l'arrêt immédiat de la molécule) [22]. Dans le cas de la fluoxétine, dont la demi-vie de la molécule et de son métabolite est longue (respectivement de 4 et 16 jours), cet antidépresseur peut être arrêté brutalement pour des doses inférieures à 40 mg/jour. Pour

des doses supérieures à 40 mg/jour, il est recommandé de diminuer progressivement. Dans le cas de la vortioxétine, le traitement peut également être arrêté brutalement, sans réduction progressive de la dose [23].

Chez les patients chez qui il est difficile de diminuer le traitement antidépresseur en raison de la survenue de symptômes de discontinuation invalidants, il est possible dans un premier temps de relayer le premier traitement par de la fluoxétine, puis d'arrêter la fluoxétine dans un second temps puisque cette molécule entraîne peu de symptômes de ce type [24].

3. Switcher deux antidépresseurs

En cas d'absence d'efficacité de la première molécule, d'efficacité insuffisante malgré la majoration de la dose ou en cas d'effets secondaires gênants, il peut être utile de switcher un antidépresseur pour un autre. Pour rappel, il est recommandé d'attendre 4 à 6 semaines avant de juger de l'efficacité d'un traitement antidépresseur [4]. De plus, compte tenu de l'absence de preuve suffisante justifiant l'efficacité supérieure d'un antidépresseur par rapport à un autre, le choix de la molécule dépend des facteurs suivants [25] : effets secondaires possibles, traitements associés et interactions médicamenteuses éventuelles, nature des symptômes dépressifs, âge du patient, comorbidités, antécédent personnel ou familial de bonne réponse à un antidépresseur donné et coût du traitement. Il est toujours souhaitable de discuter avec le patient du choix de la molécule.

3.1. Les différentes méthodes de « switch »

Lorsqu'un changement de molécule est décidé, il est possible de choisir une seconde molécule de même classe ou de classe différente de la première molécule utilisée. Comme précisé précédemment, ces deux options semblent l'une et l'autre efficaces et sont recommandées par la Nice, l'APA et la Haute Autorité de Santé [6,9,10].

La méthode choisie pour le « switch » va à la fois dépendre des caractéristiques en lien avec la première et la seconde molécule (demi-vie, mode d'action, effets indésirables, métabolisme enzymatique et risques d'interactions) et des caractéristiques en lien avec l'individu (âge, grossesse, pathologies somatiques associées, insuffisance rénale ou hépatique, traitements annexes et risques d'interaction avec l'antidépresseur, antécédent de syndrome de discontinuation, gravité des symptômes dépressifs).

L'objectif d'un « switch » bien conduit est de limiter les risques de symptômes de discontinuation, tout en limitant les risques d'interaction médicamenteuse et en garantissant une bonne efficacité clinique pour éviter les risques d'aggravation de la symptomatologie dépressive lors de la période du « switch ».

Il existe 4 méthodes de « switch » distinctes pour les antidépresseurs : le « switch » progressif avec période de *washout*, avec diminution du premier antidépresseur, période de *washout* (d'une durée de 2 à 5 demi-vies de la molécule arrêtée), puis instauration progressive du second antidépresseur ; le « switch » progressif sans période de *washout*, avec diminution du premier antidépresseur, arrêt, puis instauration progressive du second antidépresseur ; le « switch » direct, avec arrêt brutal du premier antidépresseur et instauration directe du second antidépresseur à dose thérapeutique ; enfin le « switch » croisé, avec diminution progressive du premier antidépresseur, en parallèle instauration progressive du second antidépresseur, tout en continuant la diminution progressive jusqu'à arrêt de la première molécule pour ne garder que la seconde (Fig. 1). Les avantages et inconvénients de chaque méthode sont précisés dans le Tableau 1.

Dans le cas d'une molécule à demi-vie longue, comme la fluoxétine, le risque de syndrome de discontinuation est faible, mais le risque d'interaction médicamenteuse est, par contre élevé. La méthode de « switch » progressif avec période de *washout* est donc préférentiellement utilisée, ce afin d'éviter la co-prescription des deux molécules pour limiter les effets indésirables.

À l'inverse, dans le cas d'une molécule à demi-vie courte, comme la paroxétine, les méthodes de « switch » croisé sont possibles ; en

Tableau 1
Méthodes de « switch » pour les antidépresseurs.

Méthode	Description	Avantages	Inconvénients
Switch progressif avec période de <i>washout</i>	Arrêt progressive du 1 ^{er} ATD	Diminue le risque d'interaction	Risque de syndrome de discontinuation Risque de rechute pendant la période de <i>washout</i>
	Période de <i>washout</i> de 2 à 5 demi-vies Instauration progressive du 2 ^e ATD		
Switch progressif sans période de <i>washout</i>	Arrêt progressif du 1 ^{er} ATD	Diminue le risque d'interaction	Risque de syndrome de discontinuation et de rechute présent, mais moindre qu'avec <i>washout</i>
Switch direct	Instauration du 2 ^e ATD directement après arrêt du 1 ^{er}	Simple	Risque d'interaction médicamenteuses, à préférer lorsque le 1 ^{er} ATD a une demi-vie courte À surveiller
	Arrêt du 1 ^{er} ATD, sans diminution au préalable		
Switch croisé	Instauration directe du 2 ^e ATD à dose thérapeutique	Risque de syndrome de discontinuation faible, mais dépendant du 2 ^e ATD À privilégier chez les patients à haut risque de rechute, car pas de période sans ATD	Risque d'interaction et d'effets secondaires cumulés À surveiller
	Arrêt progressif du 1 ^{er} ATD		
	Pendant la diminution du 1 ^{er} ATD, instauration progressive du 2 ^e ATD Arrêt complet du 1 ^{er} ATD et ajustement du 2 ^e ATD à dose efficace		

ATD : antidépresseur.

Tableau 2
Posologies d'antidépresseurs recommandées dans la dépression.

Antidépresseur + métabolite actif	Posologies initiales recommandées (dépression)	Posologies recommandées (dépression)	Demi-vie
<i>Tricycliques</i>			
Amitriptyline	25 mg/jour	50–200 mg/jour	10–28 heures
+Nortriptyline			30 heures
Clomipramine	25 mg/jour	30–250 mg/jour	16–60 heures
+Norclomipramine			36 heures
Dosulépine	75 mg/jour	75–225 mg/jour	18–21 heures
Doxépine	25 mg/jour	30–300 mg/jour	15–20 heures
Imipramine	25 mg/jour	50–200 mg/jour	11–25 heures
+Désipramine			15–18 heures
Trimipramine	25 mg/jour	50–300 mg/jour	23 heures
<i>IMAO</i>			
TPhénelzine	15 mg/jour	15–30 mg/jour	
TSélégiline, (patch)	6 mg/24 heures	6–12 mg/24 heures	
<i>ISRS</i>			
Citalopram	20 mg/jour	20–40 mg/jour	33 heures
Escitalopram	10 mg/jour	10–20 mg/jour	30 heures
Fluoxétine	20 mg/jour	20–60 mg/jour	4–6 jours
+Norfluoxétine			4–16 jours
Fluvoxamine	50 mg/jour	100–300 mg/jour	20 heures
Paroxétine	20 mg/jour	20–50 mg/jour	12–44 heures
Sertraline	50 mg/jour	50–200 mg/jour	26 heures
<i>IRSNA</i>			
Duloxétine	30–60 mg/jour	60–120 mg/jour	9–19 heures
Milnacipran	12,5 mg/jour	25–100 mg/jour	5–8 heures
Venlafaxine	37,5–75 mg/jour	75–375 mg/jour	5 heures
+O-desméthyl-venlafaxine			11 heures
<i>Autres</i>			
Agomelatine	25 mg/jour	25–50 mg/jour	1–2 heures
Maprotiline	25 mg/jour	75–150 mg/jour	20–58 heures
Miansérine	30 mg/jour	30–90 mg/jour	14–33 heures
Mirtazapine	15 mg/jour	15–45 mg/jour	20–40 heures
Vortioxétine	10 mg/jour	5–20 mg/jour	66 heures

Posologies d'antidépresseurs recommandées dans la dépression.

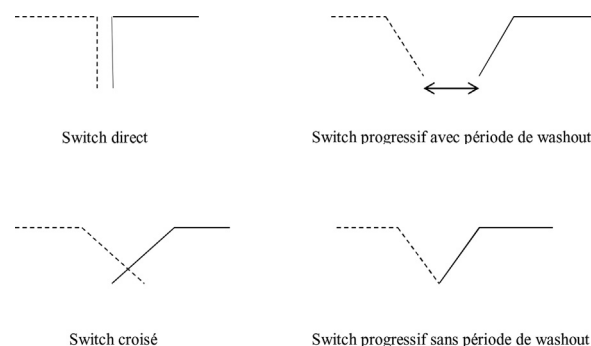
cas de « switch » direct, il conviendra d'être attentif à d'éventuels symptômes de discontinuation.

Les demi-vies ainsi que les doses recommandées pour chaque molécule sont indiquées dans le [Tableau 2](#).

Dans le cas de la vortioxétine, cette molécule agit par l'inhibition du transporteur de la sérotonine (comme les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine [ISRS]) et la modulation de l'activité de récepteurs sérotoninergiques (antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1B} et agoniste du récepteur 5-HT_{1A}). Les méthodes de « switch » la concernant se rapprochent donc de celles des ISRS, avec lesquels elle partage une partie de son mécanisme d'action. Comme vu précédemment, les symptômes de discontinuation sont rares avec cette molécule qui peut donc être arrêtée brutalement [16]. Lors d'un « switch » d'un ISRS ou d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) vers la vortioxétine, il est recommandé de diminuer progressivement les doses du premier antidépresseur durant l'introduction de la vortioxétine. En effet, l'ISRS ou IRSNA est éliminé en quelques jours, avec une diminution rapide de l'occupation du transporteur de la sérotonine, tandis qu'après deux semaines, la vortioxétine permet un taux d'occupation du transporteur de 60 % à 10 mg et de 80 % à 20 mg [26]. Un « switch » croisé progressif est donc recommandé pour éviter les symptômes de discontinuation dus à l'arrêt de la première molécule.

Pour les molécules comportant des modes d'action semblables (comme deux ISRS de type citalopram et sertraline par exemple), un « switch » direct peut être envisagé. Il est également possible d'effectuer un « switch » direct pour un ISRS ou la venlafaxine vers la duloxétine à 60 mg.

Par ailleurs, il convient aussi de prendre en compte le métabolisme enzymatique des molécules ([Tableaux 3–4](#)). La fluvoxamine par exemple est un puissant inhibiteur enzymatique du CYP1A2,

**Fig. 1.** Les différentes méthodes de « switch ».

et à un moindre degré du CYP2C9, 2C19 et 3A4. Les risques d'interactions médicamenteuses et de surdosage sont donc élevés, les méthodes de « switch » progressifs sont alors préférées.

Il faudra être particulièrement vigilant en cas de pathologie sous-jacente du patient, insuffisance rénale ou hépatique notamment. Chez ces patients, l'instauration de tout traitement nécessite une certaine vigilance, ceci est également le cas lors des « switch ». La molécule sera choisie en fonction de ses propriétés pharmacologiques (métabolisme rénal ou hépatique). Les doses employées seront ajustées afin de limiter le risque de surdosage, si besoin en monitorant la concentration plasmatique de l'antidépresseur à l'aide de dosages médicamenteux. De même, il convient d'être attentif lors de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, en raison des éventuelles comorbidités et co-prescriptions.

Enfin, dans un contexte de dépression sévère, lorsque le « switch » nécessite une période de *washout* entre les deux molécules, il faut se montrer particulièrement attentif à l'éventuelle

Tableau 3

Métabolisme des antidépresseurs par les cytochromes P450.

Antidépresseurs	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<i>Tricycliques</i>						
Amitriptyline	+	+	++	++	++	+
Clomipramine	+			++	++	+
Doxepine			++	++	++	
Imipramine	++	+		++	++	++
Trimipramine			+	++	++	
<i>IMAO</i>						
Sélagiline	+	++		+	+	
<i>ISRS</i>						
Citalopram				++	+	++
Escitalopram				++	+	+
Fluoxétine	+	+	++	+	++	+
Fluvoxamine	++			++		
Paroxétine				++		
Sertraline		++	+	++	+	+
<i>IRSNA</i>						
Duloxétine	++				++	
Milnacipran						
Venlafaxine			+	+	++	+
<i>Autres</i>						
Agomélatine	++		+			
Maprotiline	+				++	
Miansérine	+				++	+
Mirtazapine	++		+		++	+
Vortioxétine		+	+	+	++	+

+ : substrat mineur de l'enzyme ; ++ : substrat majeur ; +++ : substrat exclusif.

Tableau 4

Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

Inhibiteurs enzymatiques	Enzymes inhibées	Inducteurs enzymatiques	Enzymes induites
Amiodarone	CYP2C9, 2D6, 3A4	Carbamazepine ^a	CYP1A2, 2B6, 2C9, 3A4
Bupropion ^a	CYP2D6	Dexaméthasone	CYP2C9, 3A4
Cimetidine	CYP1A2, 2D6, 3A4	Efavirenz	CYP2B6, 3A4
Ciprofloxacine	CYP1A2	Éthanol	CYP2E1
Clarithromycine ^a	CYP3A4	Ginkgo Biloba	CYP2C19
Clopidogrel	CYP2B6	Isoniazide	CYP2E1
Duloxétine	CYP2D6	Millepertuis ^a	CYP3A4
Enoxacine	CYP1A2	Oxybutynine	CYP3A4
Érythromycine ^a	CYP3A4	Phénitoïne ^a	CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A4
Esoméprazole	CYP2C19	Primidone ^a	CYP2C9, 2C19, 3A4
Felbamate	CYP2C19	Rifabutine	CYP3A4
Fluconazole ^a	CYP2C19, 2C9, 3A4	Rifampicine ^a	CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19
Fluoxétine ^a	CYP2D6, 2C19	Ritonavir	CYP3A4, 2C9
Fluvoxamine ^a	CYP1A2, 2C19, 2C9, 3A4	Tabac	CYP1A2
	CYP3A4	Topiramate	CYP 3A4
Indinavir ^a	CYP2B6, 3A4		
Itraconazole ^a	CYP3A4		
Jus de pamplemousse	CYP3A4		
Ketoconazole ^a	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Metoprolol	CYP2C9, 2C19		
Miconazole ^a	CYP3A4		
Mifepriston	CYP3A4		
Nelfinavir	CYP1A2		
Norfloxacine	CYP2C19		
Omeprazole	CYP3A4		
Pamplemousse	CYP2D6		
Paroxétine ^a	CYP2D6		
Propanolol	CYP2D6, 3A4		
Ritonavir ^a	CYP3A4, 2C9		
Saquinavir	CYP2C9		
Valproate	CYP3A4		
Verapamil	CYP2C9, 3A4		
Voriconazole ^a			

^a Indique les molécules pour lesquelles il existe une induction/inhibition enzymatique forte, à risque élevé donc d'interactions médicamenteuses.

recrudescence de symptômes dépressifs durant cette période (en particulier en cas de risque suicidaire). La période de « switch » est quoi qu'il en soit une période particulièrement délicate qui nécessite un suivi rapproché. Les patients doivent être informés

des symptômes pouvant survenir durant le « switch ».

Les différentes méthodes de « switch » recommandées en fonction des caractéristiques de chaque molécule sont résumées dans le [Tableau 5](#) d'après [27,21].

Tableau 5

Recommandations pour switcher d'un antidépresseur à l'autre.

Vers → Antidépresseur de ↓	ISRS : citalopram escitalopram paroxétine sertraline	Fluoxétine	Fluvoxamine	Vortioxétine	IRSNA	Miansérine mirtazapine	Agomélatine	Tricycliques (sauf clomipramine)	Clomipramine	Moclobémide	IMAO : phénelzine tranylcypromine
ISRS : citalopram Escitalopram Paroxétine sertraline Fluoxétine ^b	SC SD	SP ^a SD	SP ^a SD	SC SD	SC SD ^c	SC	SC	SC	SP ^a	SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 7j)
	SP ^a (w : 7j)		SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 7j)	SP ^{a,c} (w : 7j)	SP ^a	SD	SP ^a (w : 14j) Poursuivre à faible dose le tricyclique 3 semaines SC	SP ^a (w : 14j) Poursuivre à faible dose le tricyclique 3 semaines SP ^a	SP ^a (w : 5–6 semaines)	SP ^a (w : 5–6 semaines)
Fluvoxamine	SP ^a	SP ^a		SP ^a	SP ^{a,c}	SP ^a	SP ^a (w : 7j)	SC		SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 7j)
Vortioxétine	SC	SP ^a	SP ^a		SC ^c	SC	SC	SC	SP ^a	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 21j)
IRSNA	SC	SP ^a	SP ^a	SC	SC ^c	SC	SC	SC	SP	SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 7j)
Miansérine mirtazapine	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 14j)
Agomélatine	SD	SD	SD	SD	SD	SD		SD	SD	SD	SD
Tricycliques (sauf clomipramine)	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 14j, 21j si imipramine)
Clomipramine	SP ^a	SP ^a	SP ^a	SP ^a	SP ^a	SC	SC	SC		SP ^a (w : 7j)	SP ^a (w : 21j)
Moclobémide	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)	SC	SP ^a (w : 24h)	SP ^a (w : 24h)		SP ^a (w : 24h)
IMAO : phénelzine tranylcypromine	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)	SC	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 21j)	SP ^a (w : 14j)	SP ^a (w : 14j)

SC : switch croisé, avec diminution progressive du premier antidépresseur et en parallèle introduction progressive du second antidépresseur ; SD : switch direct, avec arrêt brutal du premier antidépresseur, puis début du second antidépresseur le lendemain à dose thérapeutique ; SP : switch progressif, avec diminution progressive du premier antidépresseur, arrêt complet (classiquement, période de *washout* de 2 à 5 demi-vies, mais celle-ci peut-être plus courte dans certains cas), puis instauration progressive du nouvel antidépresseur : w : période de *washout* recommandée, c'est-à-dire, période sans antidépresseur après arrêt du premier antidépresseur et avant début du second ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

^a Co-prescription des deux antidépresseurs non recommandée.

^b Dans le cas de la fluoxétine, la demi-vie étant longue, cette molécule peut être arrêtée sans diminution progressive. Une diminution progressive est recommandée au-delà de 40mg/j. À noter, la fluoxétine peut entraîner des interactions médicamenteuses jusqu'à 5–6 semaines après son arrêt. En particulier, en cas de prescription de tricycliques après le switch, elle peut entraîner une augmentation des doses de tricycliques pendant plusieurs semaines, il est donc recommandé de poursuivre le tricycliques à faible dose 3 semaines avant augmentation.

^c Il est possible de faire un switch direct entre un ISRS ou la venlafaxine et la duloxétine, en commençant la duloxétine à 60mg/j.

3.2. Le syndrome sérotoninergique

Compte tenu du fait que de nombreux antidépresseurs ont comme mode d'action de renforcer la transmission sérotoninergique, la période de « switch » entre deux molécules peut aboutir à l'accumulation de leurs effets pro-sérotoninergiques et entraîner ainsi un syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être bénin, mais il peut aussi dans certains cas être sévère [28]. Les syndromes sérotoninergiques peu sévères se produisent en général en cas de surdosage lors de la prescription d'une seule molécule à action sérotoninergique (ISRS par exemple), tandis que les syndromes sérotoninergiques sévères sont en général liés à la co-prescription de deux molécules d'action sérotoninergique, et notamment lorsque l'une de ces deux molécules est un IMAO [29]. Il faut également prendre en compte la majoration du risque par la prescription d'autres molécules, notamment les thymorégulateurs [28].

Le diagnostic de syndrome sérotoninergique est clinique, dans un contexte de prescription ou de co-prescription de molécules d'action pro-sérotoninergique. Il existe une triade de symptômes [28] :

- symptômes neuromusculaires : hyperréflexie, myoclonies, tremblements, rigidité, voire détresse respiratoire ;
- symptômes liés à une activation du système nerveux autonome : nausées, diarrhées, hyperthermie, tachycardie ;
- symptômes psychiques : insomnie, anxiété, agitation, confusion, coma.

Un syndrome sérotoninergique sévère se manifeste par une élévation rapide de la température, l'apparition d'une rigidité musculaire. Il existe dans ce cas un risque d'apparition de coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse et défaillance multiviscérale. Il s'agit alors d'une urgence vitale qui doit s'accompagner de l'arrêt des molécules en cause et d'une prise en charge immédiate en réanimation.

Dans les cas de syndrome sérotoninergique bénin ou modéré, les symptômes s'amendent de un à trois jours après arrêt des molécules en cause. En cas de bonne réponse à la molécule, si les symptômes sont bénins, la poursuite de la molécule à plus faible dose pourra être discutée, associée à une surveillance rapprochée [28].

Afin de prévenir la survenue de ce syndrome, il est nécessaire d'être attentif aux éventuels effets cumulés de deux molécules d'action sérotoninergique. Il convient de retenir qu'il ne faut jamais associer de molécule à action sérotoninergique à un IMAO, car cette association peut être létale en entraînant un syndrome sérotoninergique sévère.

4. Conclusion

La dépression est une pathologie fréquente pour laquelle les thérapeutiques actuelles peuvent ne s'avérer que partiellement efficaces. En effet, on estime que 60 % des patients ne répondent pas ou seulement partiellement, au traitement antidépresseur après une première ligne de traitement. Dans ce contexte, il est parfois nécessaire de changer la première molécule choisie pour une seconde molécule, ce afin d'obtenir une rémission symptomatique satisfaisante. Le « switch » entre deux molécules doit respecter certaines règles, prenant en compte les caractéristiques en lien avec la première et la seconde molécule utilisée (demi-vie, mode d'action, effets indésirables, métabolisme enzymatique et risques d'interactions), et les caractéristiques en lien avec l'individu (âge, grossesse, pathologies somatiques associées, insuffisance rénale ou hépatique, traitements annexes et risques d'interaction avec l'antidépresseur, antécédent de syndrome de discontinuation,

gravité des symptômes dépressifs). L'objectif d'un « switch » réussi est de garantir l'efficacité de la seconde molécule introduite sur la symptomatologie dépressive, tout en diminuant le risque de syndrome de discontinuation dû à l'arrêt de la première molécule, et en limitant le risque d'interactions médicamenteuses entre les traitements. Il convient de prévenir le patient des symptômes pouvant survenir lors du « switch » et de maintenir une surveillance régulière pendant toute cette période.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Gaillard a reçu une compensation financière comme membre du conseil scientifique consultatif des laboratoires Janssen, Lundbeck, Roche, Takeda. Il a été consultant et/ou orateur pour Astra Zeneca, Pierre Fabre, Lilly, Lundbeck, Otsuka, SANOFI, Servier, SOBI, LVMH et a reçu des compensations financières de leur part.

C. Gauthier a été orateur pour Pileje et a reçu une compensation financière.

P. Abdel-Ahad déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Taleb M, Rouillon F, Hegerl U, et al. Programmes against depression. *Encéphale* 2006;32(1):9–15.
- [2] Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 4th edition Cambridge New York: Cambridge University Press; 2013 [626 p].
- [3] Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25(1):119–42.
- [4] McIntyre RS. When should you move beyond first-line therapy for depression? *J Clin Psychiatry* 2010;71(1):16–20.
- [5] Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, et al. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(1):56–60.
- [6] Depression in adults: recognition and management – 1-Guidance – Guidance and guidelines – Nice; 2016 [Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance>].
- [7] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117(1):S26–43.
- [8] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2008;22(4):343–96.
- [9] American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder; 2010 [Disponible sur : https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf].
- [10] Sladana P. Recommandation de bonne pratique. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Haute Autorité de santé; 2017.
- [11] Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms—telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord* 2006;95(3):129–33.
- [12] Fava M, Mulroy R, Alpert J, et al. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1760–2.
- [13] Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176:363–8.
- [14] Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(3):193–7.
- [15] Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(8):1128–37.
- [16] Jain R, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(2):313–21.
- [17] Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997;7(58):23–7.
- [18] Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(5):356–62.

- [19] van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(4):303–7.
- [20] Dilsaver SC. Monoamine oxidase inhibitor withdrawal phenomena: symptoms and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(1):1–7.
- [21] Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016;39(3):76–83.
- [22] Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in psychiatry. 12th Edition Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2015 [760 p].
- [23] Lundbeck SAS. Vortioxetine, Brintellix. Résumé des caractéristiques du produit:108. [Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu>].
- [24] Benazzi F. Fluoxetine for the treatment of SSRI discontinuation syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(5):725–6.
- [25] Gartlehner G, Thaler K, Hill S, et al. How should primary care doctors select which antidepressants to administer? *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(4):360–9.
- [26] Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology: Dsm-5 Edition. 5th revised edition Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing; 2017 [1823 p].
- [27] Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in psychiatry. 12th Edition Chichester, West Sussex Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2015 [760 p].
- [28] Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014;348[g1626].
- [29] Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(5):205–14.