



Université Abou Bakr Belkaid
Faculté de Médecine B . BENZERDJE
Département de Pharmacie



Cours de 3^{ème} année pharmacie

Pharmacologie

Les antidépresseurs

Présenté par : Dr GUENDOUZ Souaad

Année universitaire:

2024 - 2025

Sommaire

- ▣ Introduction
- ▣ Psychoanaleptiques :
- ▣ Thymoanaleptiques : Les antidépresseurs
 - Rappel physiopathologique
 - Définition
 - Classification
 - Les différentes classes :
 - Les antidépresseurs tricycliques et apparentés aux tricycliques
 - Les antidépresseurs de nouvelle génération :
 - Les ISRS
 - Les IRSNA
 - Antidépresseurs atypiques
 - Les IMAO = thymérétiques

Introduction

Psychoanaleptiques

Thymorégulateurs

Psychodysléptiques

**Thymo-
analeptiques**

**Noo-
analeptiques**

**Sels de
Lithium**

Antidépresseurs

amphétamines

Caféine

TC et apparentés

Nouvelle G

Autres

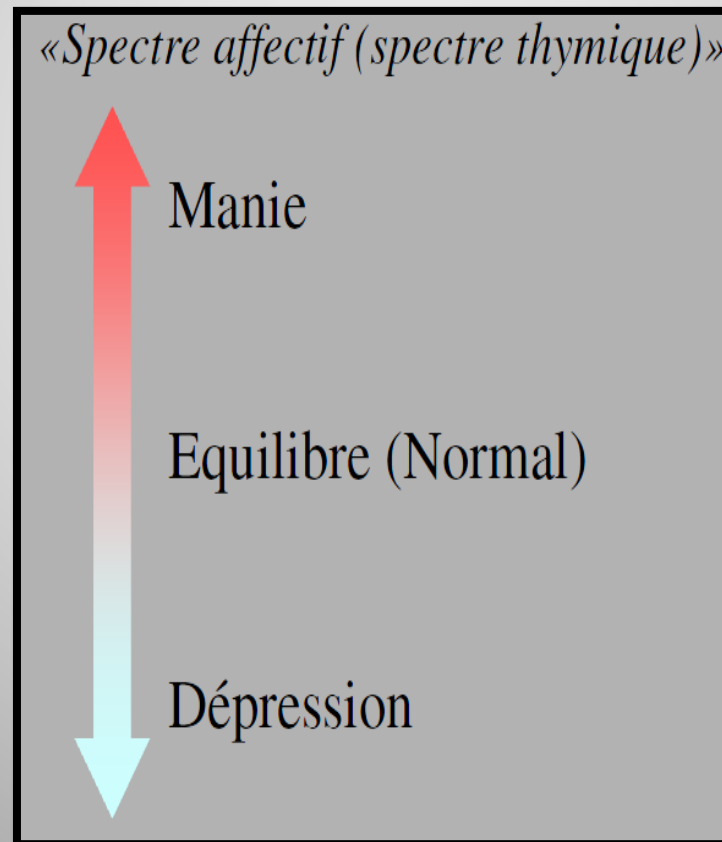
IMAO

THYMOANALEPTIQUES

Antidépresseurs

LA DÉPRESSION

Dépression = perturbation profonde de l'humeur: troubles affectifs + [syndrome dépressif + syndrome maniaque]



Données épidémiologiques:

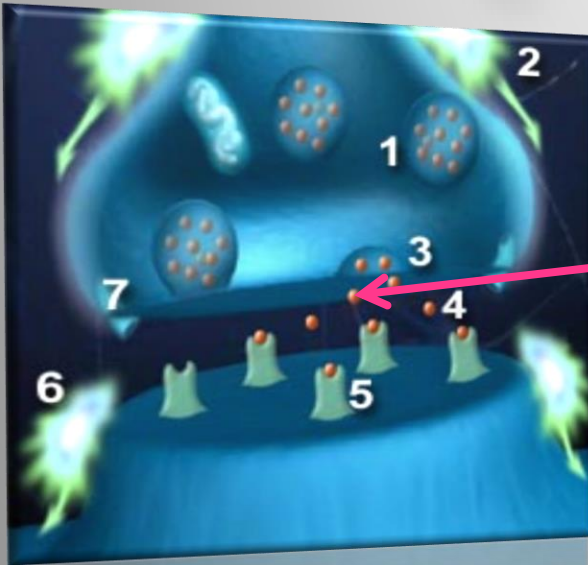
- ❶ Incidence 5% (bip 1%)
- ❷ ♀ > ♂
- ❸ Taux de récurrences important
- ❹ Taux de mortalité ↑ / suicide
- ❺ Pic 20-40 ans mais aussi enfants et adolescents
- ❻ Evolution naturelle: rémission en 6 à 24 mois

Quelles sont les hypothèses neurobiologiques expliquant la dépression?



Hypothèse monoaminergique = déficit des transmissions

{ NA....troubles biologiques
5-HT....troubles émotionnels
DA.....



Insuffisance de NT

Hypothèse NA

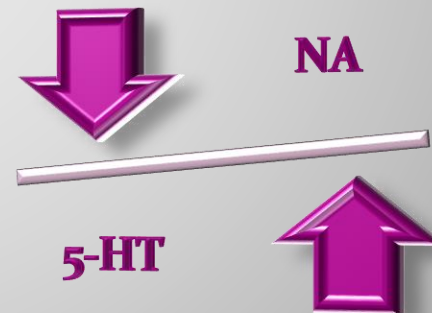
- ↘ métabolisme NA

Hypothèse DA

- Certains sujets déprimés: ↘ DA
cérébrale

Hypothèse 5-HT

- ↘ 5-HT



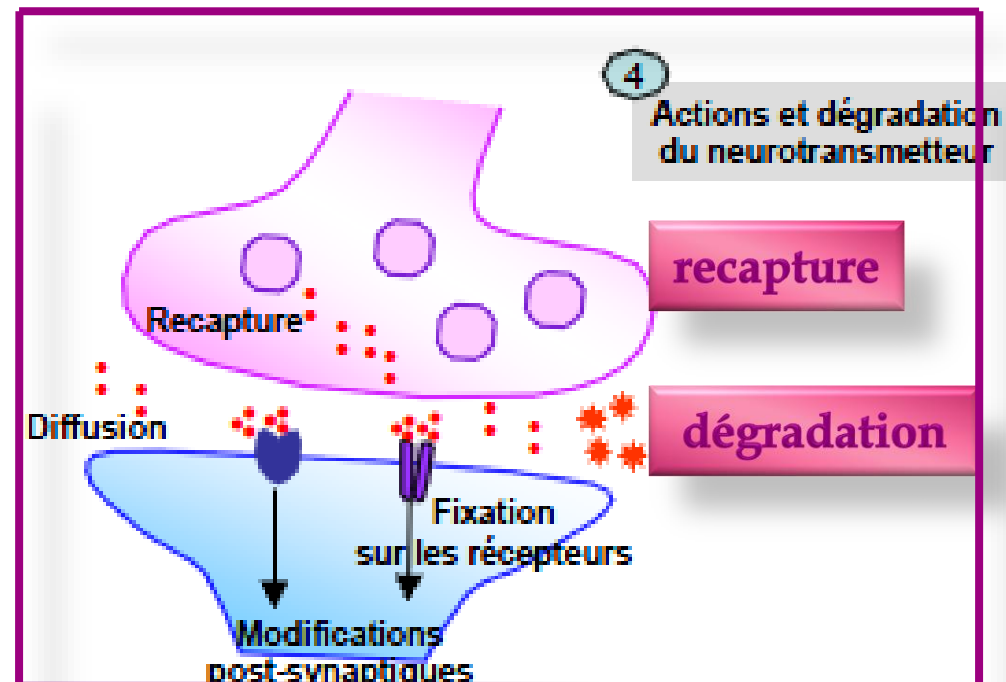
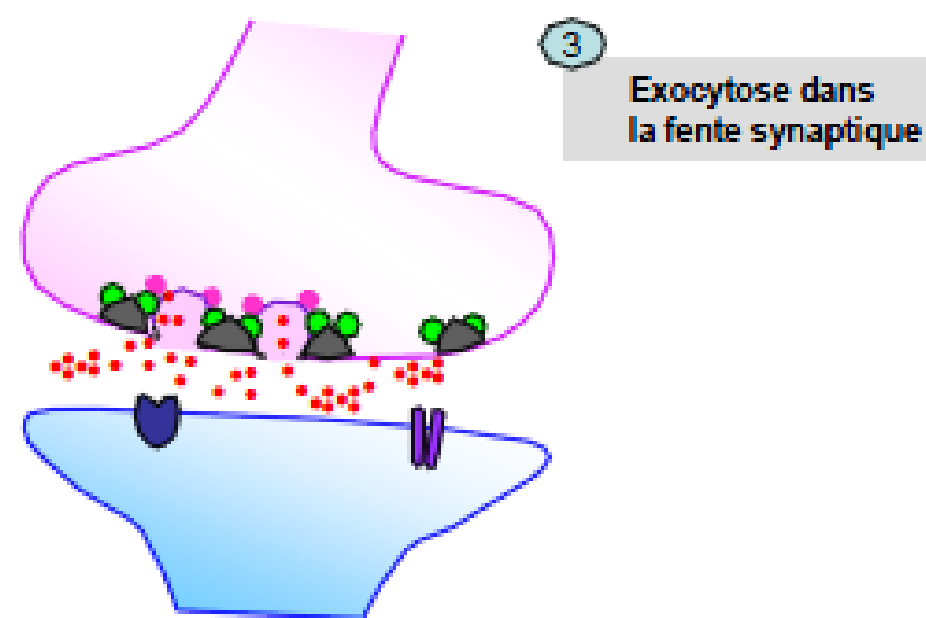
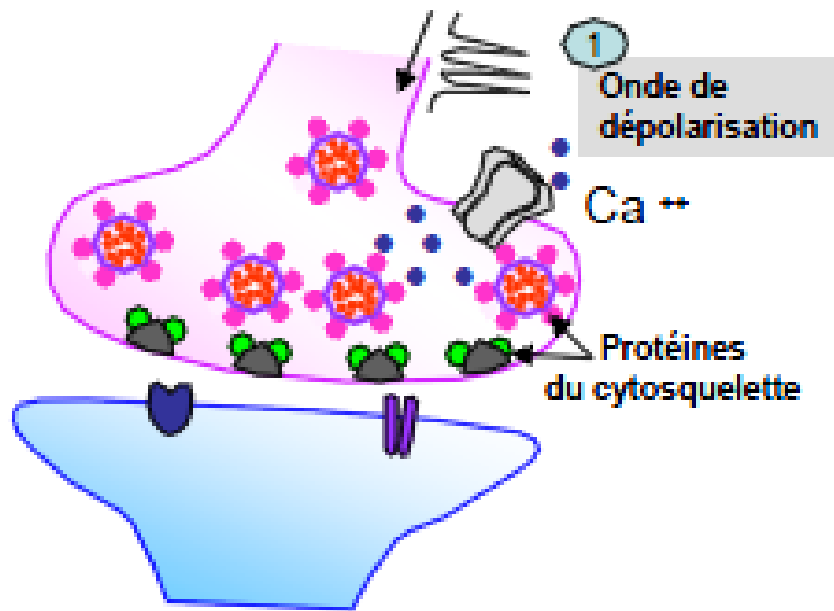
Traitement antidépresseur



Définition des ATD

**Substances susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée
dans ces manifestations cliniques les plus graves, en
agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif**

Libération et action des neurotransmetteurs : étapes

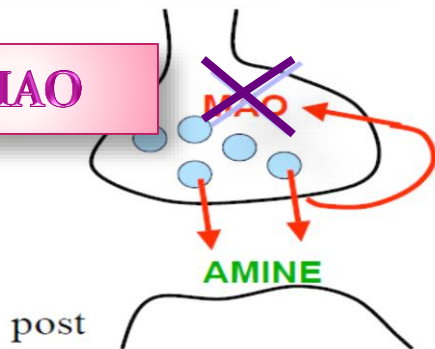


But du traitement

↗ **Transmission monoaminergique**
➡ ↗ **Disponibilité de la NA et 5-HT**

**Inhiber la
dégradation**

IMAO

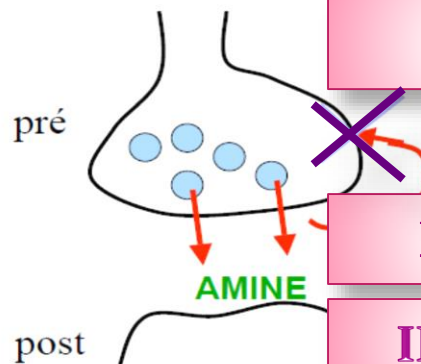


**Inhiber la
recapture**

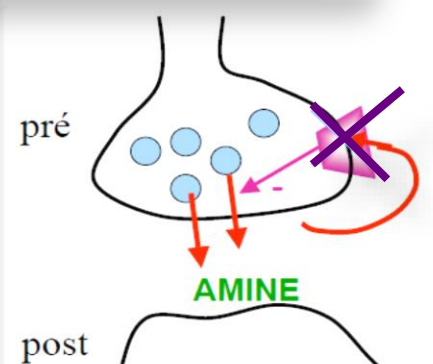
TC

ISRS

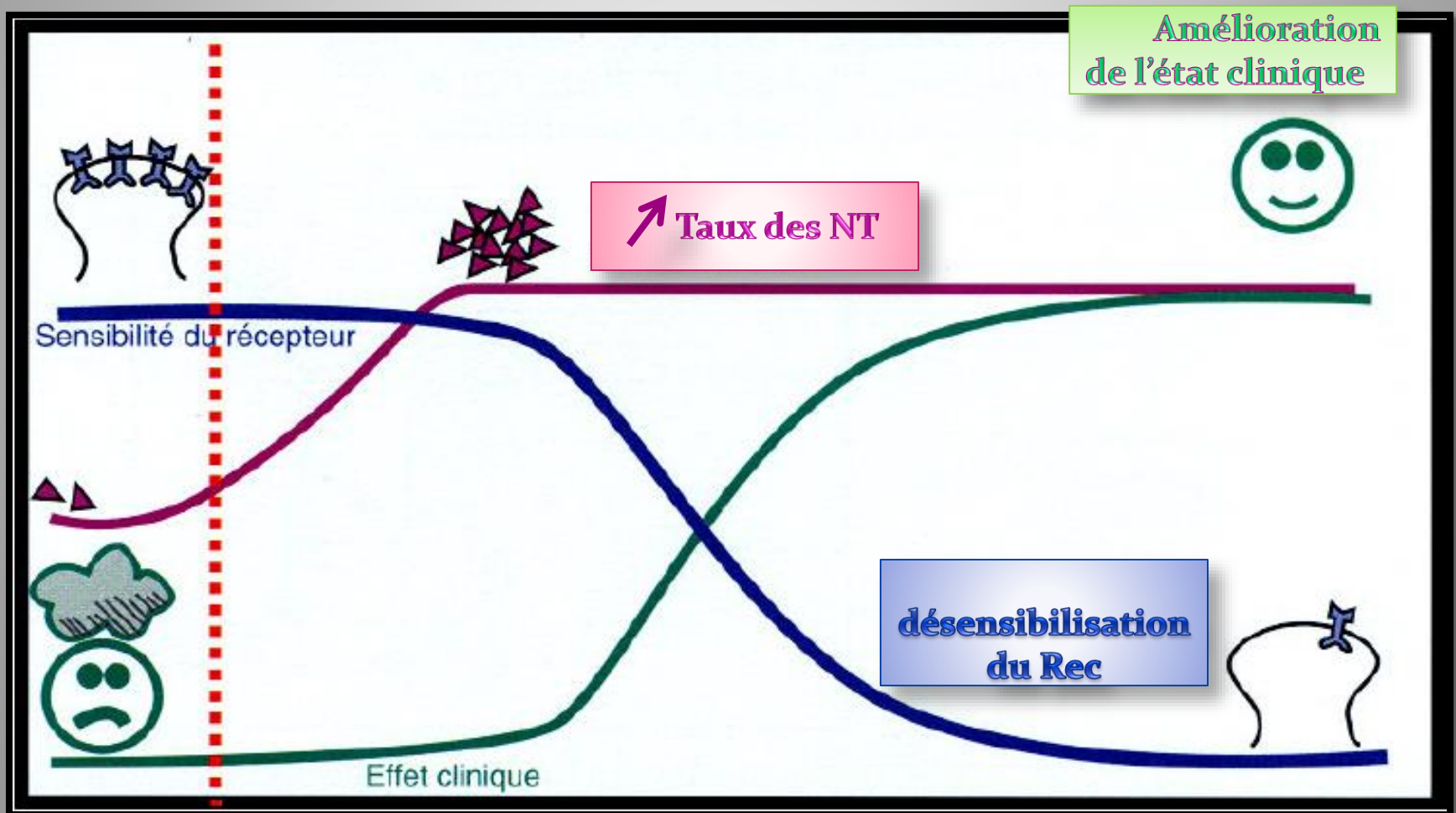
IRSNA



**Inhiber les
mécanismes
endogènes de
rétrocontrôle**



Evolution temporelle des 3 effets des ATD



Classification des ATD

```
graph TD; A[Classification des ATD] --> B[Historique]; A --> C[Chimique]; A --> D[Biochimique]; A --> E[Thérapeutique];
```

Historique

Chimique

Biochimique

Thérapeutique

Classification chimique

Antidépresseurs tricycliques (ATDTC): 1G

ATD apparentés aux tricycliques et ATD tétracycliques: 2G

Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la sérotonine (ISRS): 2G

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA): 2G

Autres ATD (atypiques): 2G

**Inhibiteurs de la monoaminoxydase (IMAO):
Classiques (non sélectifs), réversibles
(sélectifs, de type A)**

Thymoanaleptiques

Thymérétiques

Classification biochimique

**Selon le mécanisme
d'action fondé sur le
sys. monoaminergique**

**Action
monoaminergique
non spécifique**

**ATD TC ET
IMAO**

**Action
monoaminergique
spécifique**

ISRS ET IRSNA

**Action sur les
auto-Rec**

**Miansérine
Mirtazapine /
action sur les
auto-Rec α_2**

Classification thérapeutique

Selon l'activité annexe psychotonique ou sédatrice

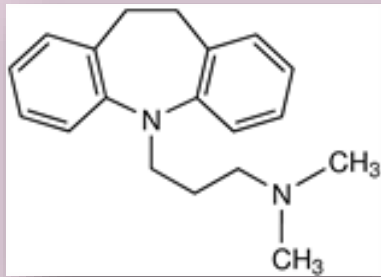
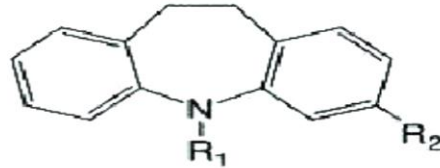
ATD psychotoniques = stimulants = désinhibiteurs	ATD intermédiaires ou mixte	ATD sédatifs ou anxiolytiques
- Indiqués dans les S.anxio-dépressifs + ralentissement psychomoteur + fatigue - Amélioration du dynamisme - Association possible aux anxiolytiques / hypnotiques	- Ni psychotoniques ni sédatifs entre les deux	-Effet ATD (+) modéré et utilisation (+) souple - Effets latéraux anticholinergiques → correcteurs des effets atropiniques

ATD psychotoniques	ATD intermédiaires ou mixtes	ATD sédatifs
<u>*Désipramine:</u> ATD TC <u>*Fluoxétine :</u> ISRS plutôt psychotonique <u>*Moclamine[®]</u> (IMAO) <u>*Milnacipran :</u> IRSNA	<u>*Antidépresseurs imipraminiques :</u> Imipramine Clomipramine Dosulépine <u>*ISRS :</u> Paroxétine Fluvoxamine Citalopram Sertraline <u>*IRSNA :</u> Venlafaxine	<u>*ATD imipraminiques :</u> Amitriptyline Doxépine Amoxapine Trimipramine *Maprotiline *Miansérine *Mirtazapine *Trazodone *Opipramol

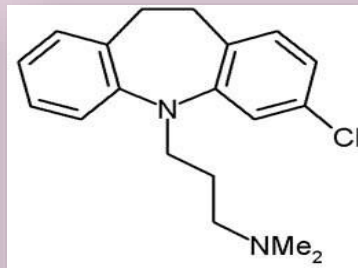
***ATD TC et apparentés
(ATD imipraminiques)***

Structure chimique

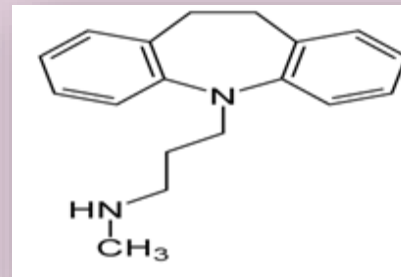
Dibenzazépine



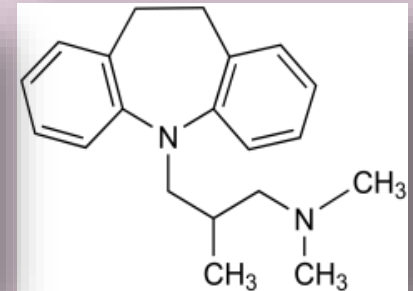
**Imipramine
(TOFRANIL)**



**Clomipramine
(ANAFRANIL)**

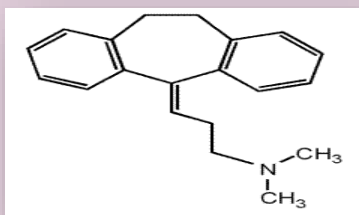
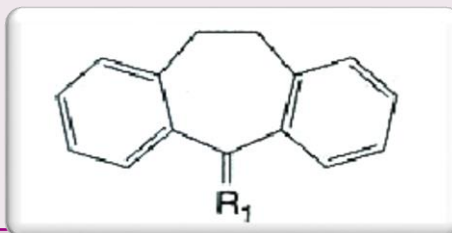


**Désipramine
(PERTOFRAN)**

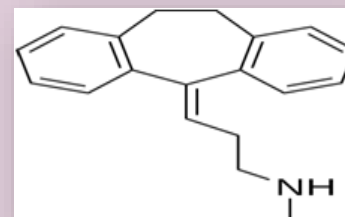


**Trimipramine
(SURMONTIL)**

Dibenzocycloheptadiènes et dibenzocycloheptatriènes



**Amitriptyline
(LAROXYL)**

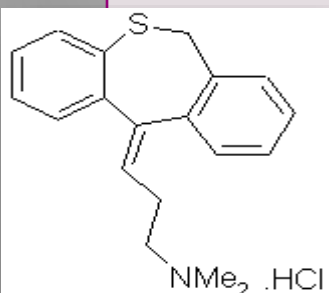


Nortriptyline

Analogues tricycliques

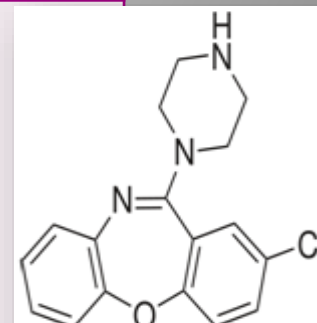
Dibenzoxépine

Dibenzodiazépine

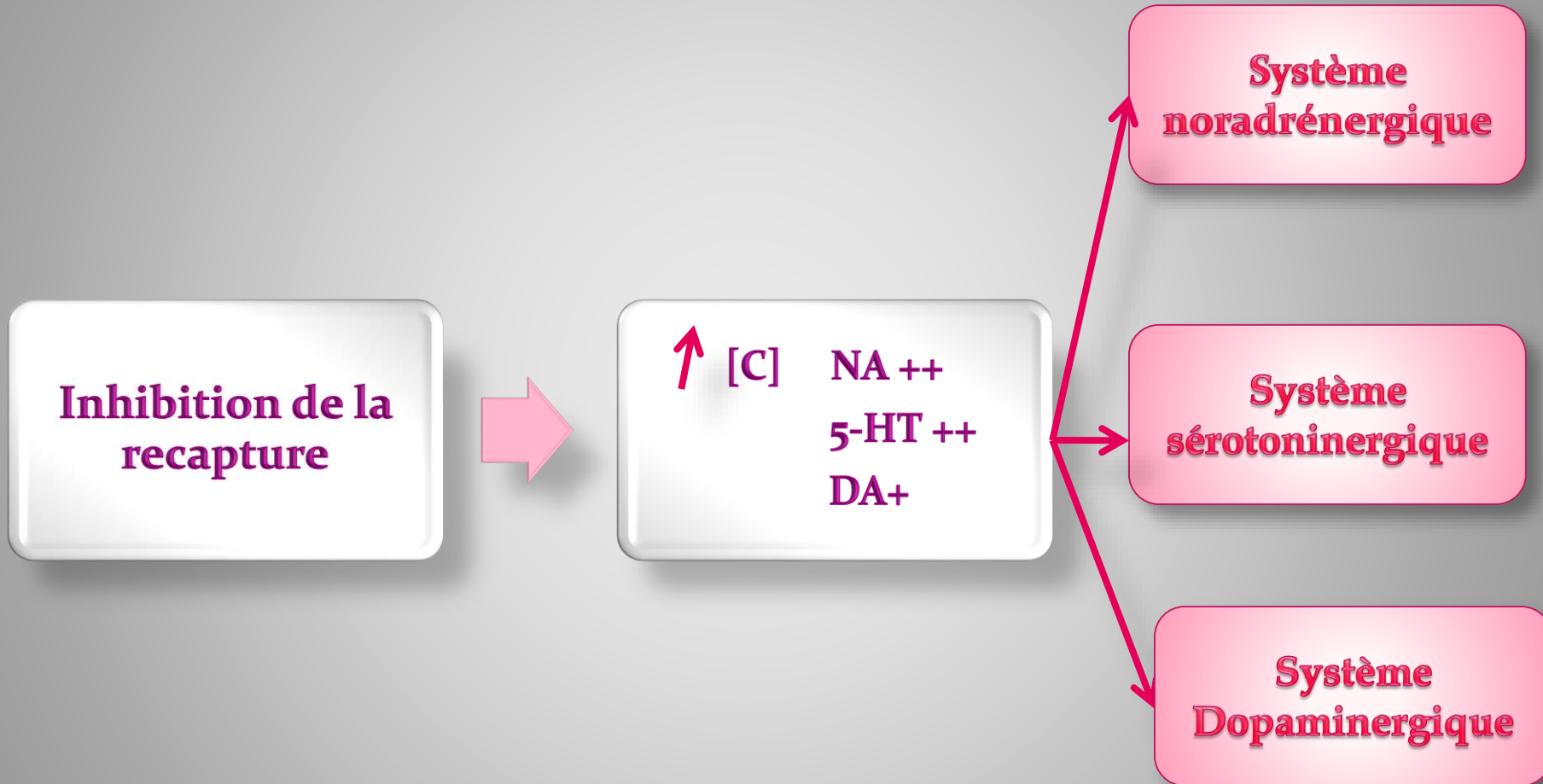


Dozulépine

Amoxapine



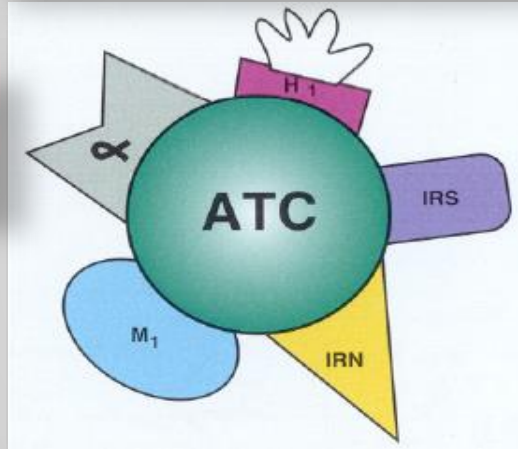
Mécanisme d'action



EFFETS MEDICAMENTEUX

**Effet antihistaminique
(Effet sédatif)**

**Effet adrénolytique à FD
(E I)**

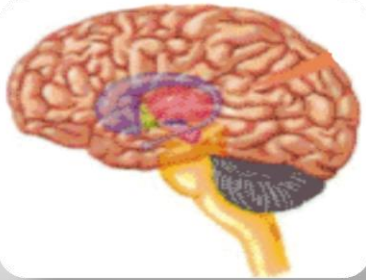


**Effet sérotoninergique
(Effet ATD)**

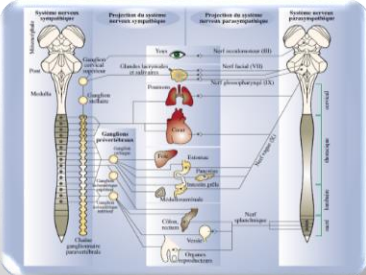
**Effet anticholinergique
(E I)**

**Effet noradrénergique
(Effet ATD)**

Action pharmacologique



- **Sédation + baisse de l'activité motrice spontanée: hypnotiques occasionnels**
- **↑ effets amphétamines**
- **± analgésique et antihistaminique**

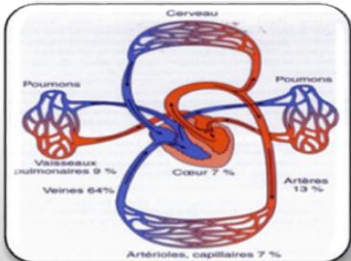


• **Sympathique:**

• ***f d: sympathomimétiques indirects (blocage α_2)**

• ***F D: Adrénolytiques (blocage α_1)**

• **Parasympathique: Anticholinergique (effet type atropinique)**



- **PA: *f d: ↑ et *FD: ↓ + tachycardie cmp + ↑ DC**
- **Conduction myocardique: antifibrillant, *FD: bloc A V**

Indications thérapeutiques

Psychiatriques	Non psychiatriques
Etats dépressifs de toute nature: réduction progressive en 2 à 3 semaines	Douleurs rebelles: névralgies faciales, migraine, céphalées Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine
Prévention des attaques de panique ± agoraphobie, troubles phobiques, boulimie sucrée (clomipramine)	Cataplexie de la narcolepsie Imipramine ou clomipramine le soir
Anxiété névrotique (ATD sédatifs à faible dose) Insomnies isolées (amitriptyline à faible dose le soir)	Maladie de Parkinson : baisse de l'akinésie clomipramine ou imipramine associé aux antiparkinsoniens
	Ejaculation précoce: Clomipramine
Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)	<u>En pédiatrie</u> : énurésie infantile, terreur nocturne: imipramine, clomipramine, amitriptyline

Effets indésirables

Liés à la nature de la maladie

- Inversion de l'humeur voire virage maniaque
- Levée de l'inhibition psychomotrice + risque suicidaire
- Réactivation d'un délire

Liés aux effets centraux des ATD

- Troubles métaboliques: prise de poids
- Troubles de la libido
- Insomnie, anxiété (psychotoniques), somnolence (sédatifs)
- Tremblements (âgé), délire, hallucination

Liés aux effets périphériques des ATD

- Anticholinergiques:
- Effets atropiniques / inh des R muscariniques
- Adrénolytique α :
- hypotension orthostatique, troubles du rythme, troubles de la conduction
- Manifestations allergiques rares
- Autres effets

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations utiliser avec précautions
*IMAO non sélectifs : risque de S. sérotoninergique * Sultopride (neuroleptique sédatif): [troubles de rythme ventriculaire: torsade de pointe]	Alcool (effet sédatif), amphétamines, ISRS, clonidine., guanéthidine., IMAO-A, sympathomiméti- ques mixtes 5HTA paroxistique, troubles du rythme]	Anesthésiques locaux + AD, anticholinergiques, anticonvulsivants, anti- HT, baclophène (myorelaxant), médicaments dépresseurs du SNC

Contre-indications et précautions

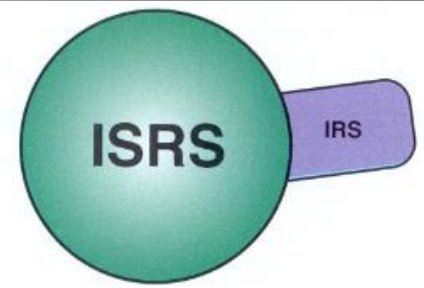
Contre-indication	Précautions d'emploi
Glaucome à angle fermé Adénome prostatique Troubles cardiaques graves: IC, IDM récent, troubles du rythme	IH / IR Epilepsie Grossesse (1^e trimestre) Personne âgée (confusion)

ATD de nouvelle (2^e) G

A- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: ISRS



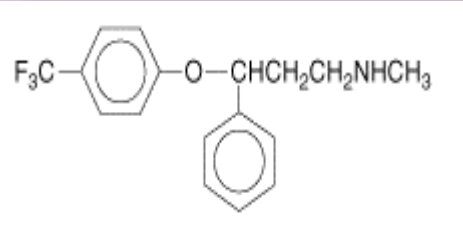
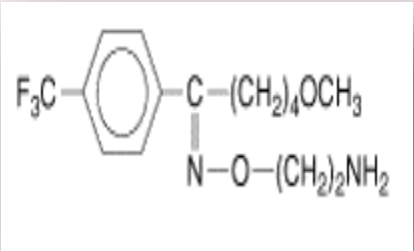
Mécanisme d'action



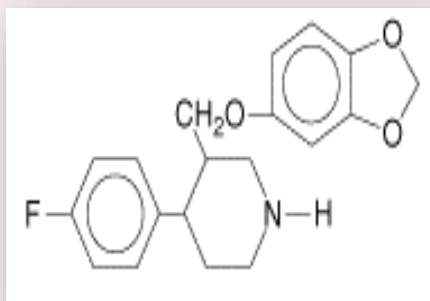
**Inhibent sélectivement la recapture de la 5-HT
sans altérer le recaptage de la NA**



**Sélectivité = très peu d'E I liés aux récepteurs muscariniques,
histaminiques et adrénergiques = facilité d'usage**

Dénomination commune et structure chimique	Propriétés	Indication
Fluoxétine (PROZAC) 	ISRS psychotonique	ED TOC
Fluvoxamine (FLOXYFRAL) 	ISRS de profil intermédiaire	ED TOC Troubles de panique ± agoraphobie

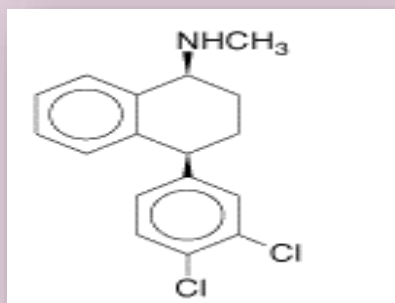
Paroxétine (DEROXAT)



**ISRS de profil
intermédiaire**

**ED
TOC
Troubles de panique ±
agoraphobie
Anxiété généralisée
chez l'adulte**

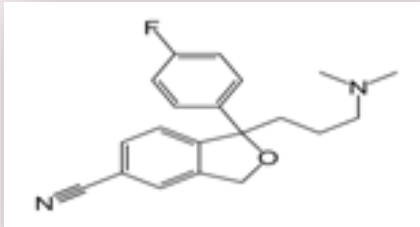
**Sertraline
(ZOLOFT)**



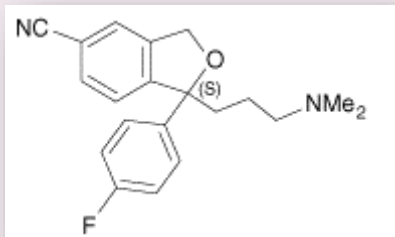
**ISRS de profil
intermédiaire**

**EDM
TOC
Prévention des
récidives dépressives**

**Citalopram
(SEROPRAM) R**



**Escitalopram
(SEROPLEX) S**

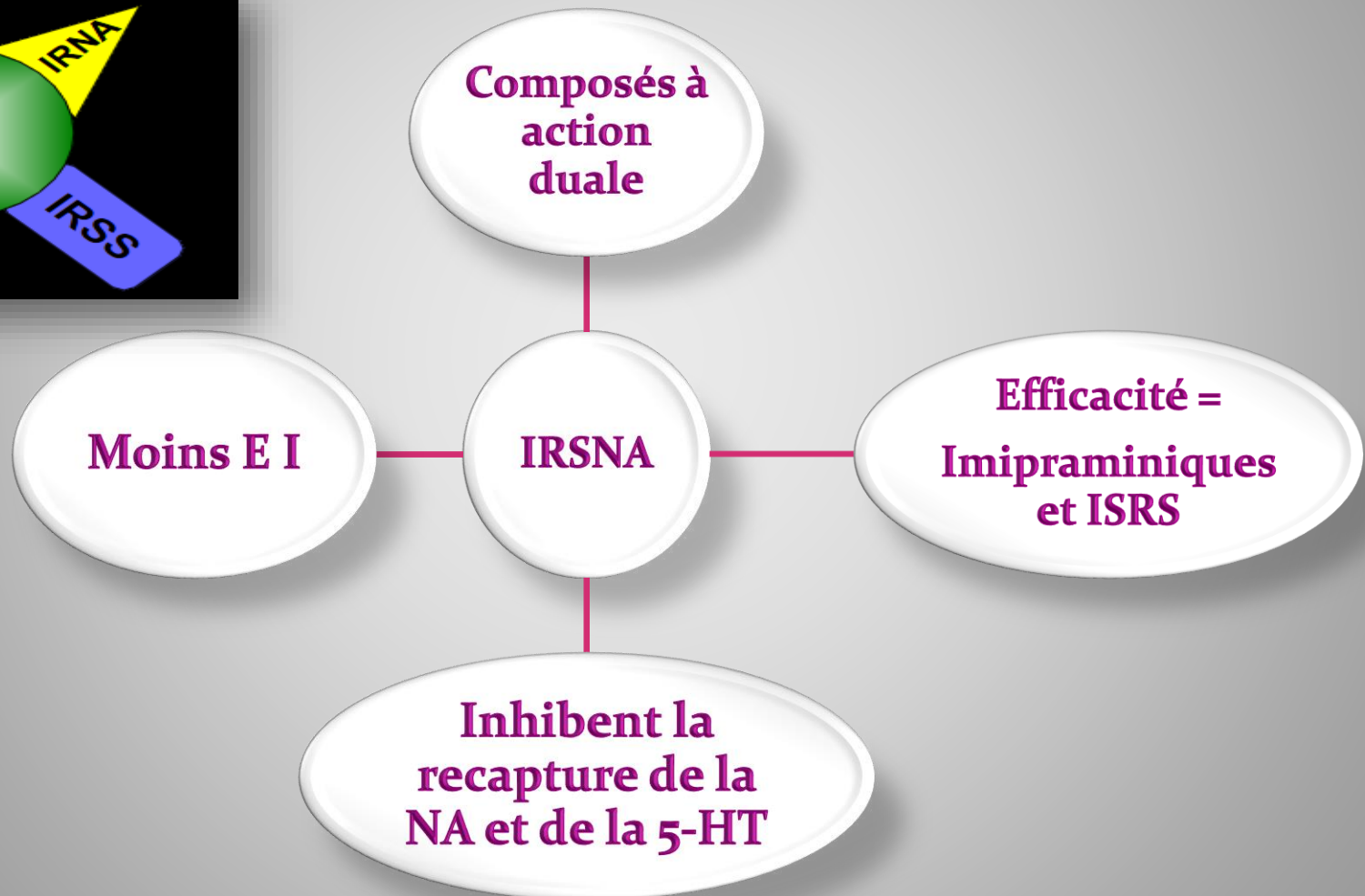
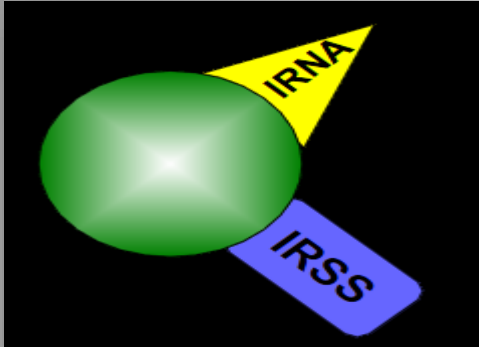


**ISRS de profil
intermédiaire**

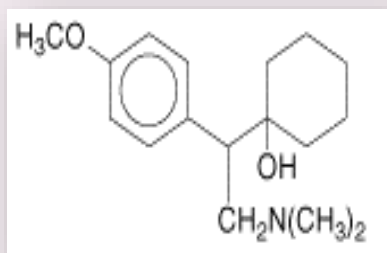
EDM

**Prévention des
attaques de panique ±
agoraphobie**

B- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline: IRSNA



**Venlafaxine
(EFFEXOR)**

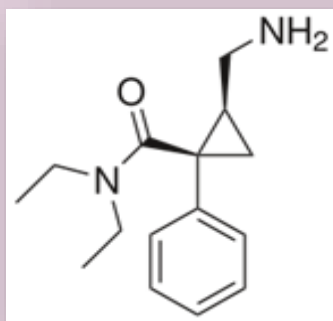


**IRSNA de profil
intermédiaire**

**Possibilité de
syndrome de
sevrage comme
ISRS**

EDM
Anxiété généralisée
depuis au moins 6
mois.
Prévention de
récidives dépressives

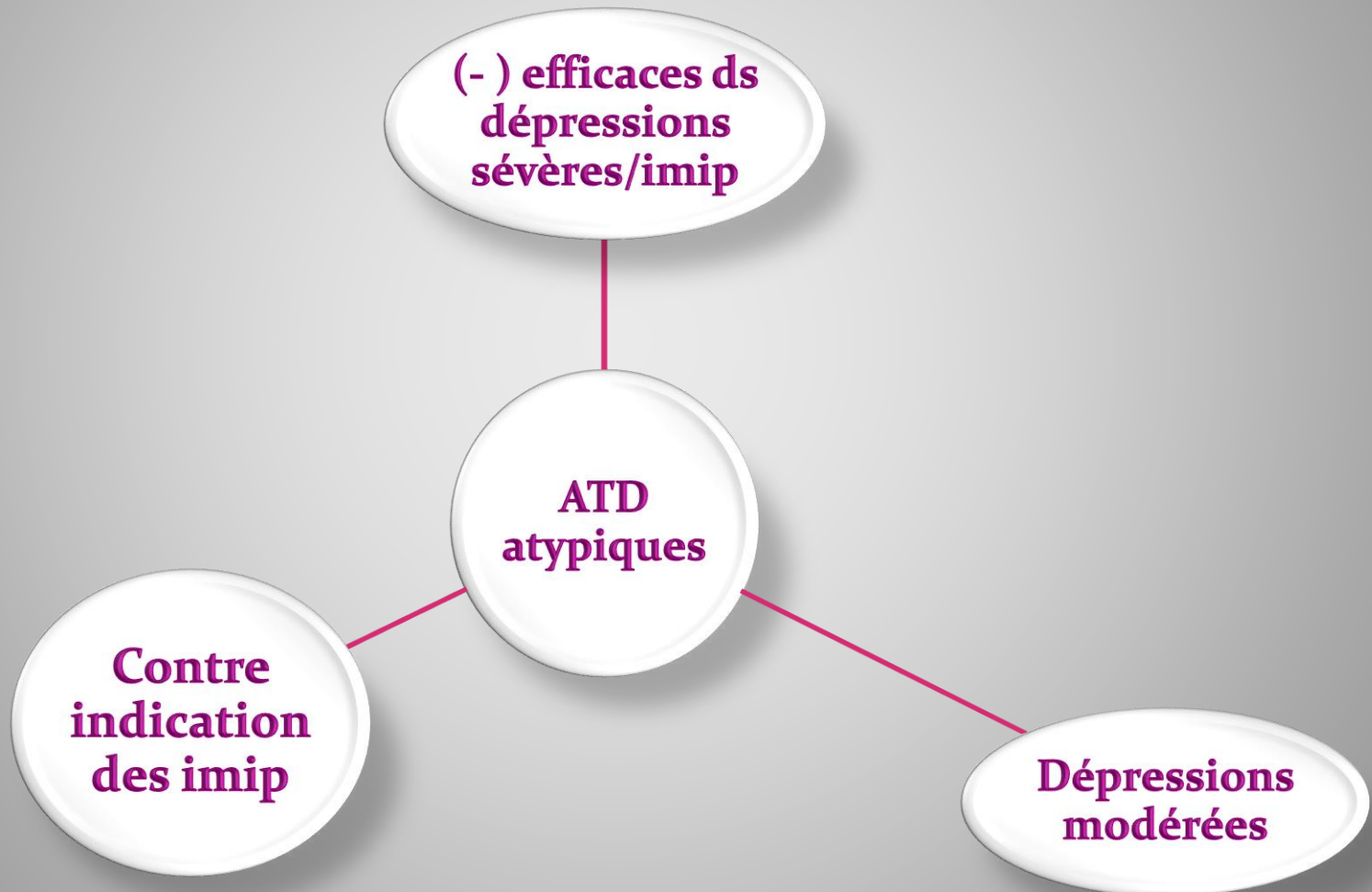
**Milnacipran
(IXEL)**



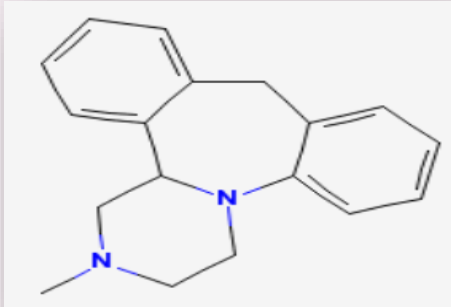
**IRSNA de profil
intermédiaire**

EDM

C- Autres ATD: ni TC, ni IRS, ni IMAO: ATD atypiques



**Miansérine
(ATHYMIL)
tétracyclique**

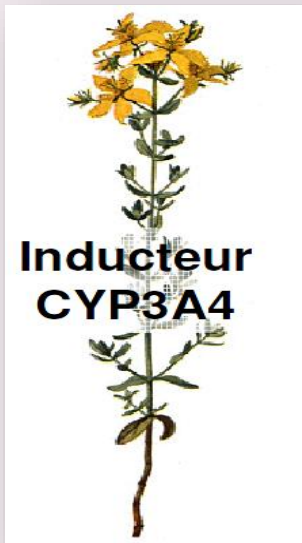


**Tétracyclique
sédatif et anxiolytique
pouvant induire des
agranulocytoses rares
imposant l'arrêt
immédiat
Il ne faut pas l'associer
aux IMAO, clonidine**

**Etats dépressifs de
toute nature**

Bloque les Rec α_2 pré-synaptiques

Millepertuis ou
Hypericum perforatum
(PROCALMIL-
ARKOGELULES
Millepertuis)



Extrait d'une plante
médicinale

Efficacité > placebo et proche
ATD imipraminiques : les
états dépressifs légers

Peu d'effets indésirables

Risque important
d'interactions
médicamenteuses car: puissant
effet inducteur enzymatique.

Traditionnellement
utilisé dans les
manifestations
dépressives légères et
transitoires.

Effets indésirables

ISRS et IRSNA

*Nausées-vomissements-constipation/diarrhée-somnolence-asthénie-céphalées-insomnie-nervosité-tremblements-bouche sèche-hypersudation-Anorexie.

*Risque de S. sérotoninergique

*Rarement: troubles de l'éjaculation, troubles axtrapiramidaux, hypoNa + sécrétion inappropriée d'ADH, troubles allergiques
Surdosage: convulsions

Troubles cardiovasculaires: IRSNA (↑ NA)

Interactions médicamenteuses

ISRS

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations à utiliser avec précautions
IMAO	Alcool IRSNA, imipraminiques Méthadone	AVK β -bloquants, thermorégulateurs carbamazépine autres médicaments dépresseurs du SNC, lithium, millepertuis

IRSNA

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations à utiliser avec précautions
IMAO	IMAO-A A, NA, ISRS, Clonidine., digoxine	Li

Précautions d'emploi

**Idem imipraminiques + Syndrome de sevrage pour
ISRS et Venlafaxine**

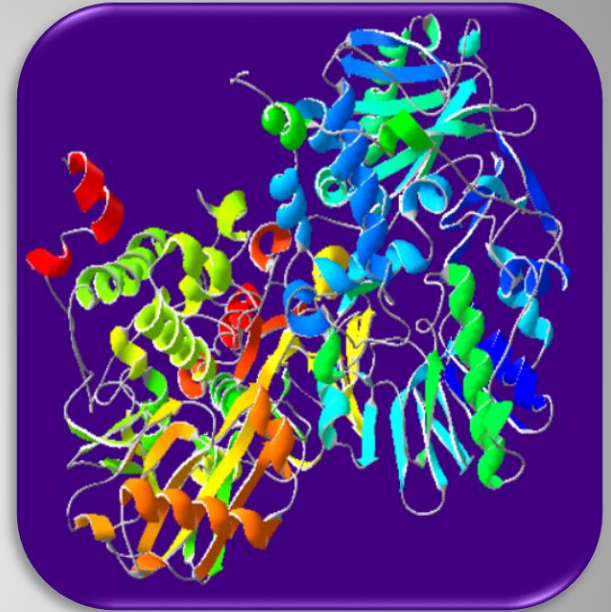
***IMAO = inhibiteurs de
la MAO = thymérotiques***

La monoaminoxydase: MAO

Enzyme intra C contenant une flavine

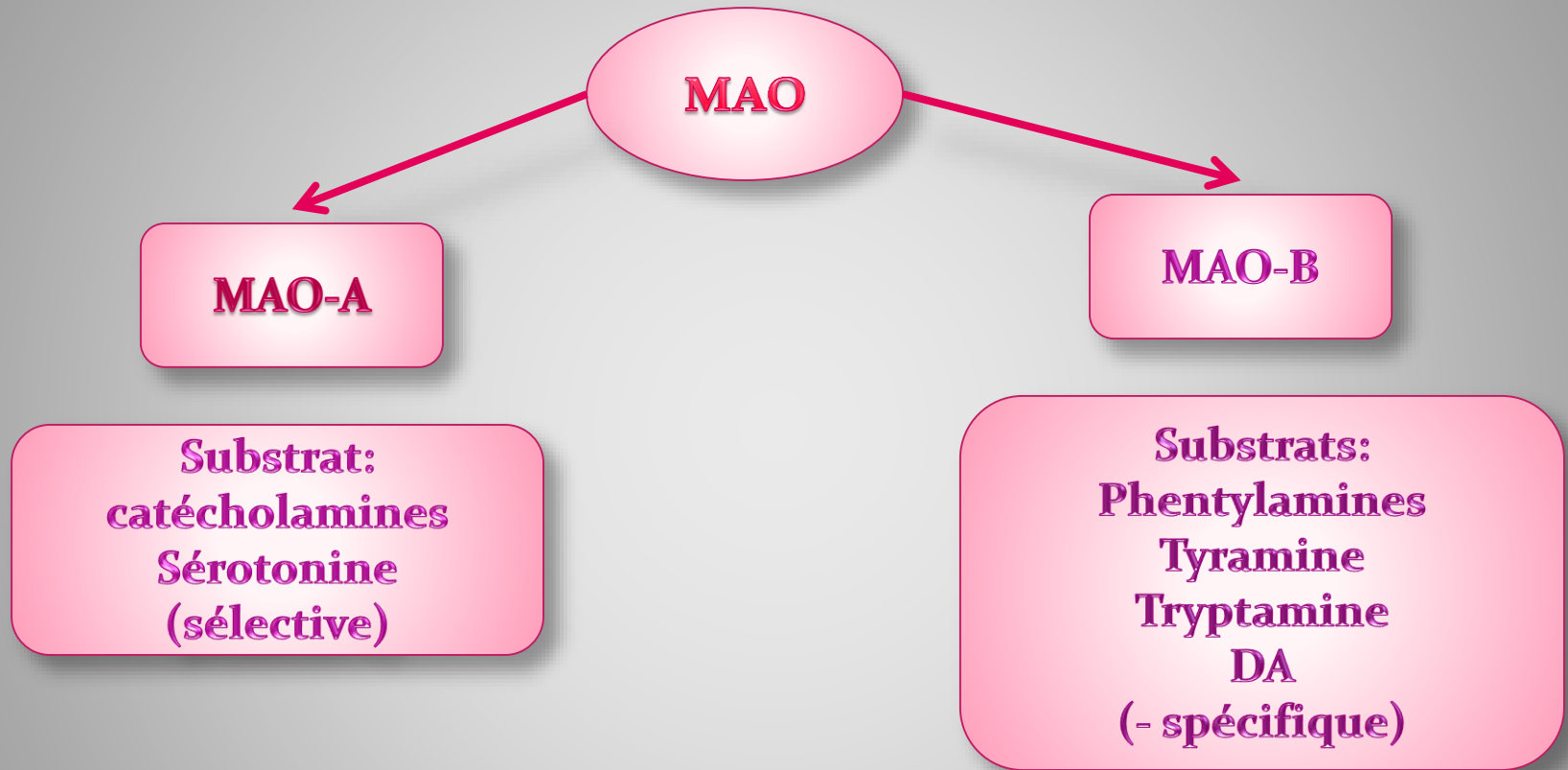
Répartition ubiquitaire

Rôle: désamination oxydative des monoamines

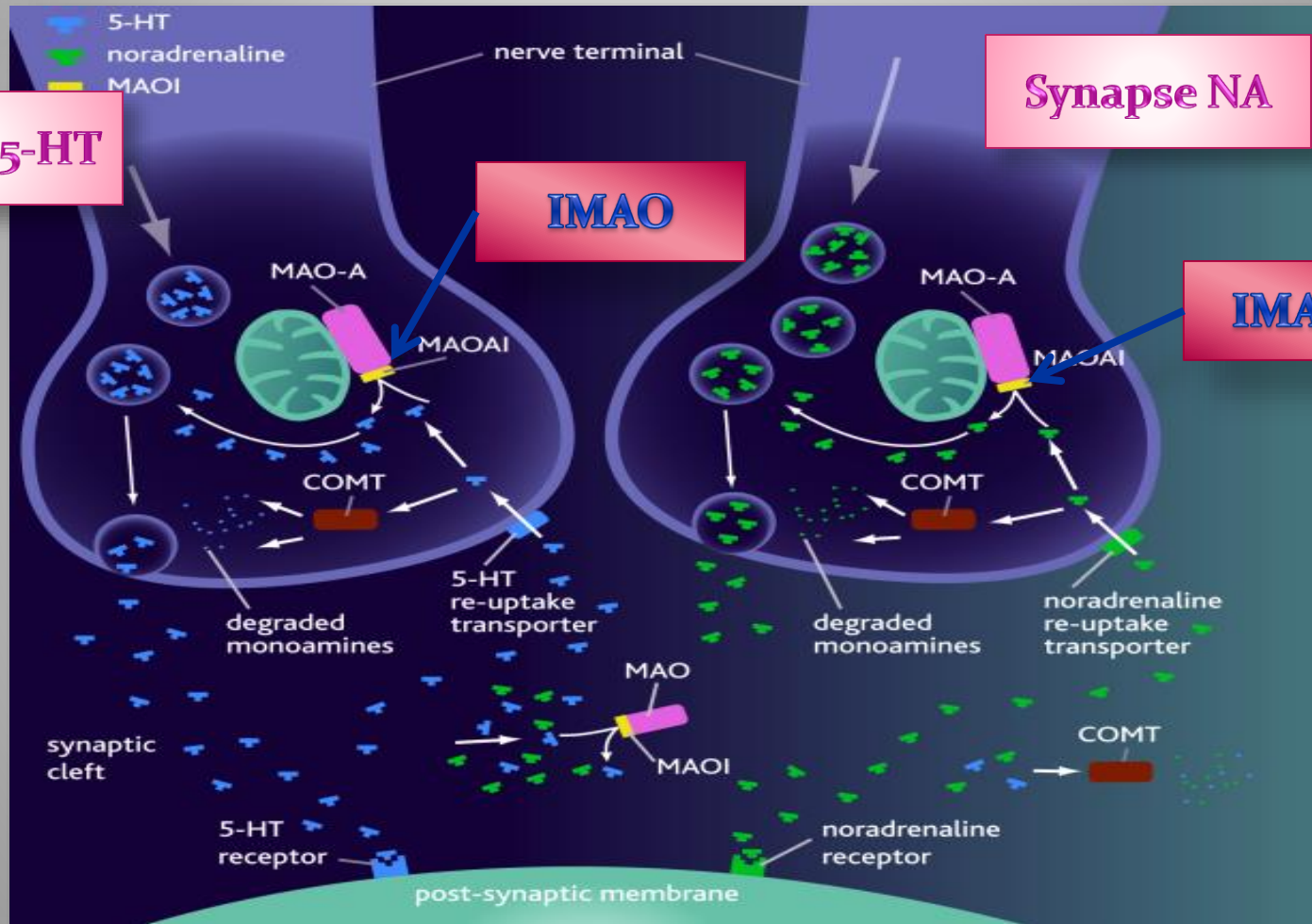


**Série indolique: 5-HT,
tryptamine**

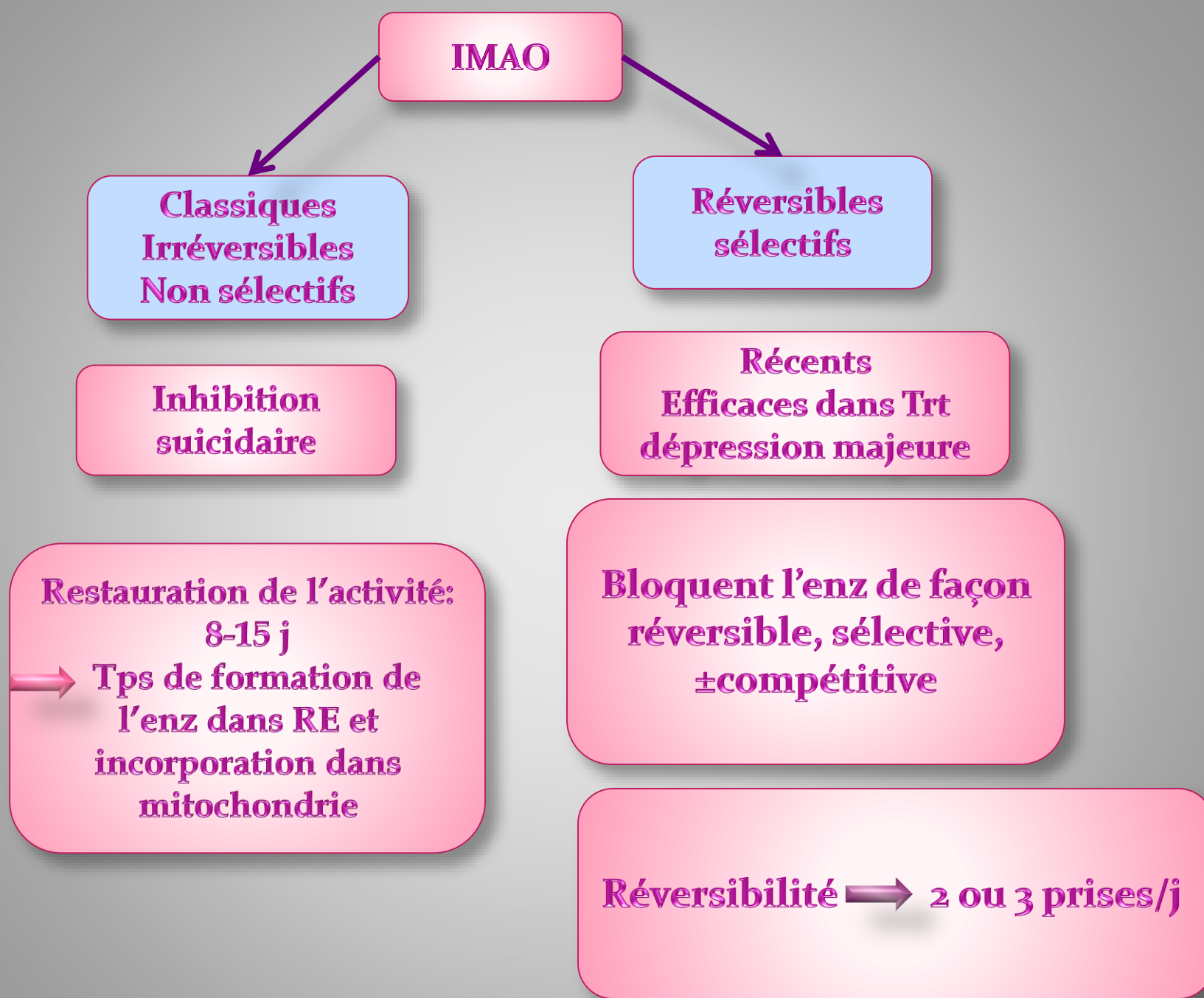
**Série aromatique:
tyramine,
catécholamines**



Mécanisme d'action



IMAO



```
graph TD; IMAO[IMAO] --> A[Classiques<br/>Irréversibles<br/>Non sélectifs]; IMAO --> B[Réversibles<br/>sélectifs]; A --> C[Inhibition<br/>suicidaire]; B --> D[Récents<br/>Efficaces dans Trt<br/>dépression majeure]; C --> E[Restauration de l'activité:<br/>8-15 j<br/>→ Tps de formation de<br/>l'enz dans RE et<br/>incorporation dans<br/>mitochondrie]; D --> F[Bloquent l'enz de façon<br/>réversible, sélective,<br/>±compétitive]; E --> G[Reversibilité → 2 ou 3 prises/j]; F --> G;
```

Classiques
Irréversibles
Non sélectifs

Inhibition
suicidaire

Restauration de l'activité:
8-15 j

→ **Tps de formation de**
l'enz dans RE et
incorporation dans
mitochondrie

Réversibles
sélectifs

Récents
Efficaces dans Trt
dépression majeure

Bloquent l'enz de façon
réversible, sélective,
±compétitive

Réversibilité → **2 ou 3 prises/j**

Inhibiteurs réversibles sélectifs

**IMAO
sélectifs**

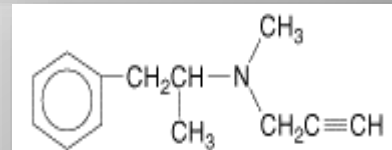
IMAO-A

**Pas de risque de
toxicité car
réversibilité
d'action**

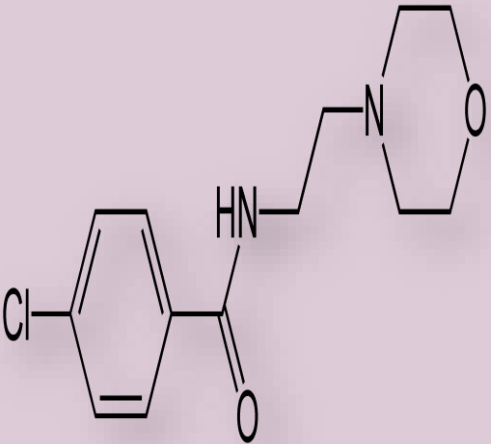
**Moclobémide (MOCLAMINE)
Toloxatone (HUMORYL)**

IMAO-B

Antiparkinsoniens



Sélégiline
**Inhibe le catabolisme de
la DA**

Dénomination commune et structure chimique	Propriétés	Indications
Moclobémide (MOCLAMINE) IMAO sélectif de type A  <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCN2CCOCC2</chem>	*Inhibe MAO A *Effet psychotonique sans effets sédatifs ni anxiolytique *Bien toléré et plus maniable /IMAO classiques *Efficacité majeure même dans les dépressions endogènes, *Amélioration du ralentissement psychomoteur, effets bénéfiques sur les fonctions cognitives et sur la qualité du sommeil.	Etats dépressifs de toute nature, y compris les dépressions endogènes

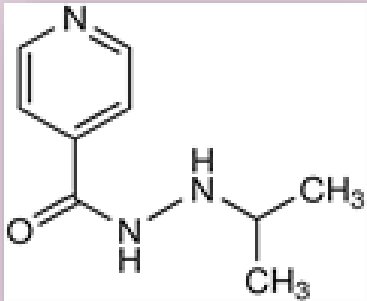
Inhibiteurs irréversibles classiques non sélectifs

Irréversibilité
d'action



Risque de toxicité

Interagissent avec les amines alimentaires
(tyramine)
Qui deviennent hautement toxiques si leur
dégradation est inhibée

Dénomination commune et structure chimique	Propriétés et Indications
Iproniazide (MARCILID) IMAO non sélectif  <chem>CC(C)NNC(=O)c1ccncc1</chem>	Inhibe la MAO A (métabolisant surtout la NA et la sérotonine) et de type B (métabolisant surtout la dopamine) Effet psychotonique Action antiangoreuse Non utilisé en 1^o intention car de maniement délicat Parfois plus actif que les autres ATD dans certaines dépressions : structure hystérique, dépression avec inhibition notamment

Moclobémide (MOCLAMINE)

Effets indésirables

- Insomnie, vertiges
- Possibilité d'HTA (0,5‰) ou hypotension orthostatique avec tachycardie

Moclobémide (MOCLAMINE)

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations à utiliser avec précautions
IMAO non sélectifs (15/5js) dextrométhorpane (antitussif central) mirtazapine, tramadol, sympathomimétiques, triptans (HTA, vasoconstriction coronaire), bupropion, sélégiline	ISRS, IRSNA, AD imipraminiques, alcool, anesthésiques généraux, Li, Millepertuis	cimétidine, morphiniques, neuroleptiques, antihypertenseurs.

Iproniazide (MARCILID)

Effets indésirables

- Idem + euphorie, excitation, constipation, bouche sèche, rétention urinaire
- Périnévralgies ou convulsions, accès HT soudains (surtout prise de tryptamine)

Iproniazide (MARCILID)

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations à utiliser avec précautions
Alcool, certains aliments, autres ATD (15js), analgésiques mophiniques, anesthésiques: locaux avec AD, volatils halogénés, anorexigènes, carbamazépine, IMAO-A, réserpiniques, amphétaminiques, bupropion, mirtazapine, sélégiline....	Sulfamides Hypoglycémiants, Sympathomimétiques α , et mixtes, Médicaments hépatotoxiques (Kétoconazole)	DA, L-dapa, dépresseurs SNC, IRSNA, millepertuis, procarbazine <u>Aliments à supprimer:</u> aliments riches en tyramine (abats, gibier, fromages, avocat, banane, figue, viandes et poissons, caviar, saucisson, soja, levure de bière...), alcool, chocolat, fèves, ginseng

Modalités de choix d'un ATD dans les états dépressifs

- Il faut attendre au moins 3 semaines de traitement à doses correctes avant de changer de produit
- ATD psychotoniques: dans les dépressions où inhibition psychomotrice et asthénie
- ATD sédatifs: dans les dépressions anxieuses, agitées, à fort potentiel suicidaire
- ATD intermédiaires peuvent être utilisés dans les 2 types extrêmes

Merci pour votre attention