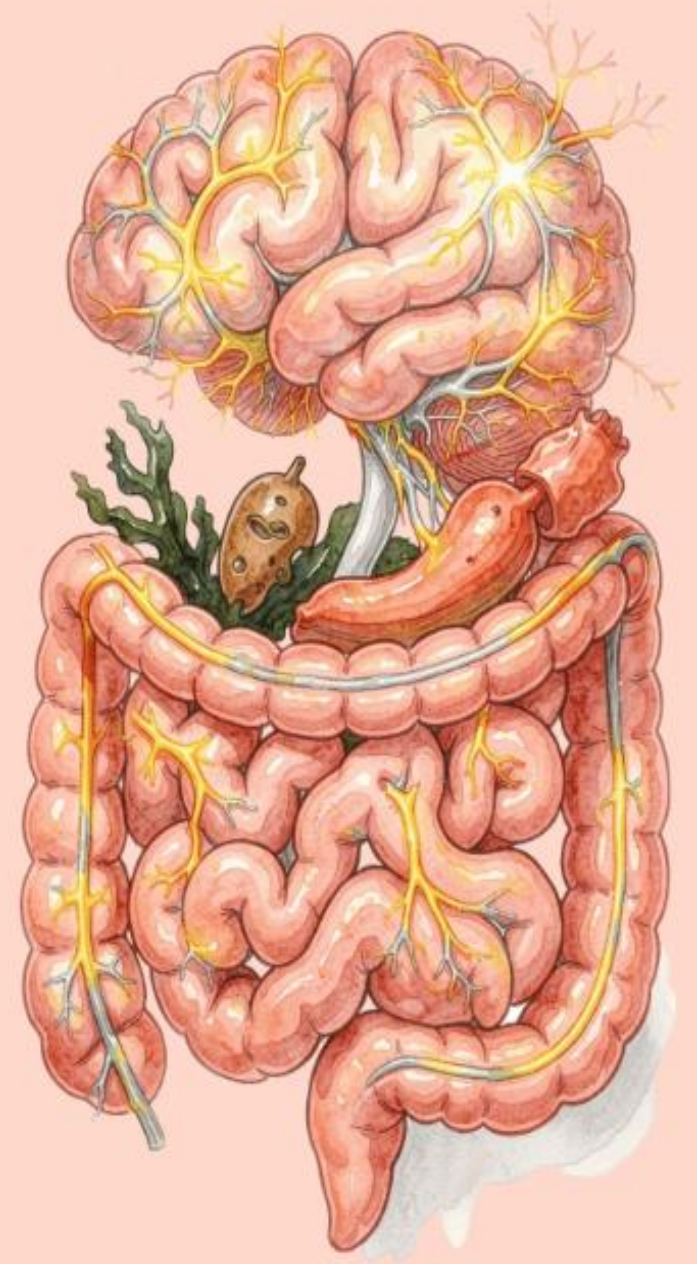


Prescription des antidépresseurs en gastro- entérologie

Dr Bouhlel Hajer



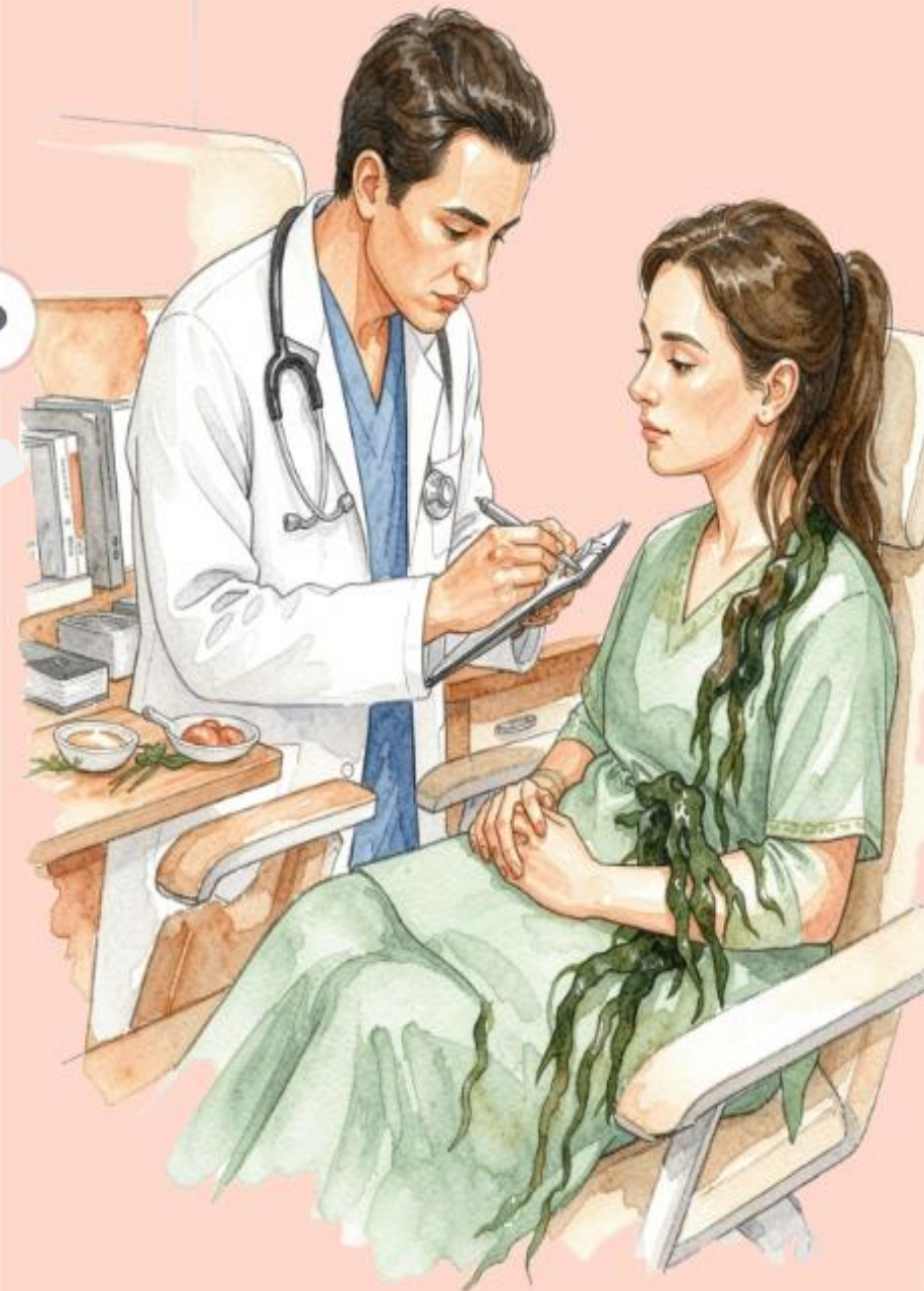
Qui parmi vous a déjà prescrit un antidépresseur ?

Indications gastro-entérologiques

- SII à prédominance diarrhéique (SII-D) ?
- SII à prédominance constipation (SII-C) ?
- Prurit cholestatique réfractaire ?
- Autre indication ?

Pratique de prescription

- Quelles molécules utilisez-vous ?
- À quelles doses ?
- Pour quelle durée ?



Plan de la présentation :

Trouble de l'interaction de l'axe cerveau
intestin sensibilité viscérale et troubles
fonctionnels intestinaux

Anti-dépresseurs: mécanismes
d'actions , effets indésirables , règles
de prescriptions

Key points

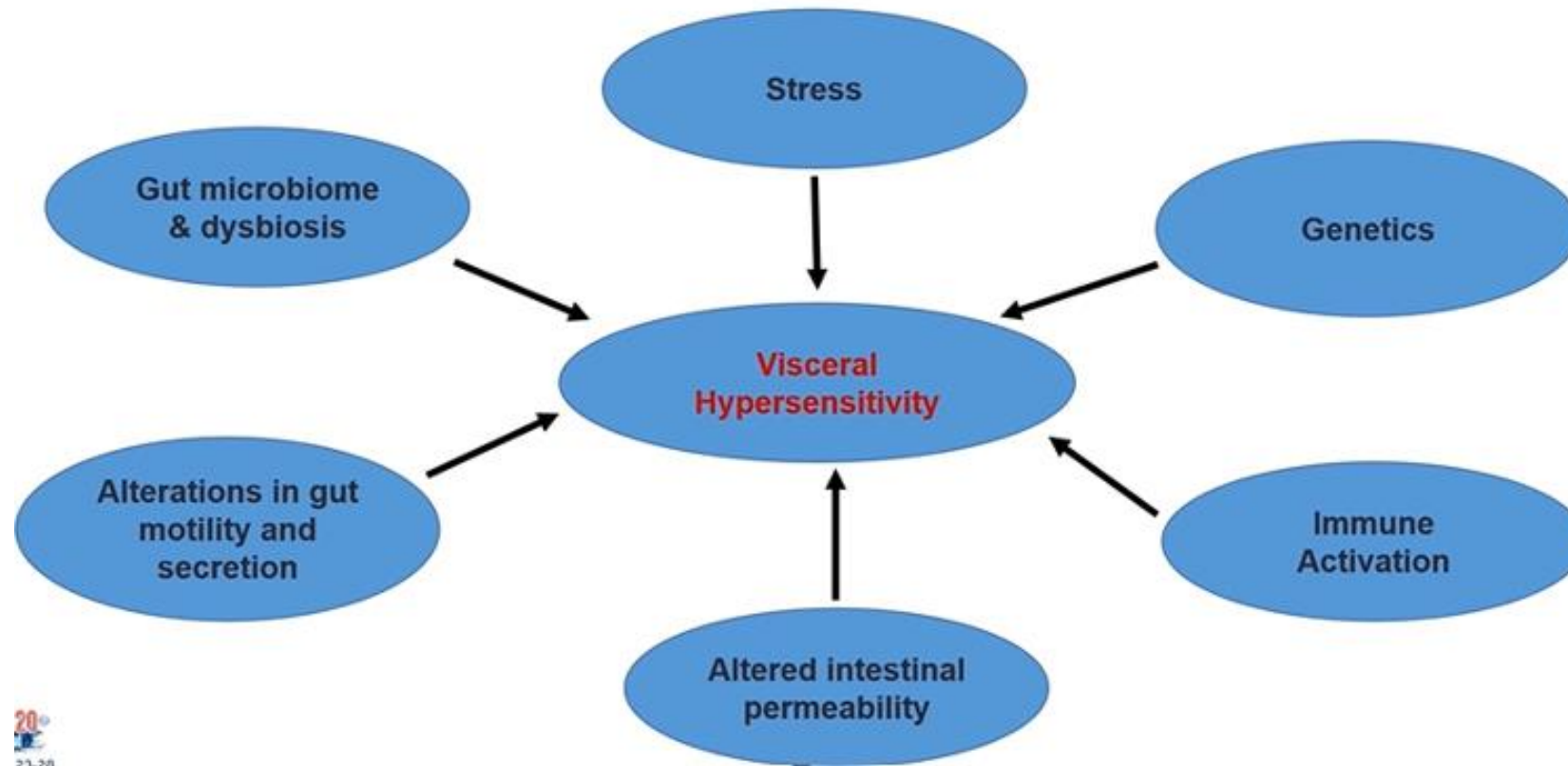
conclusion



PARTIE A

Trouble de l'interaction axe cerveau-intestin

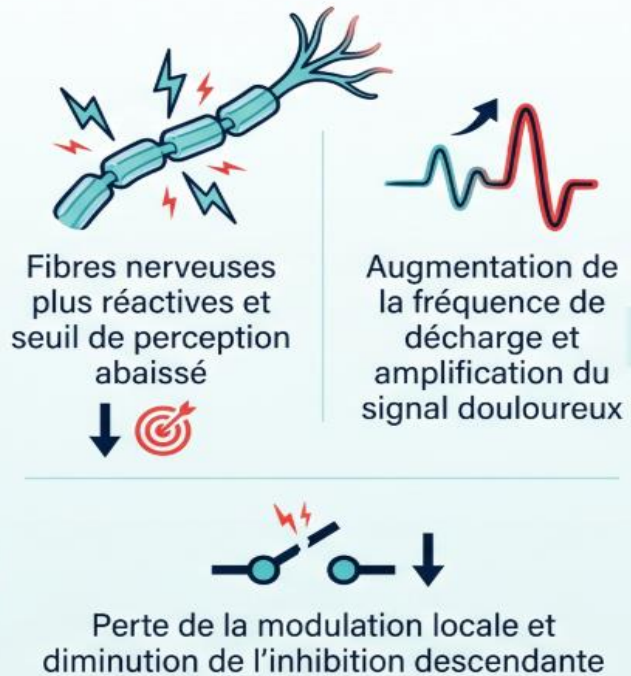
1-Physiopathologie de la douleur abdominale dans le SII



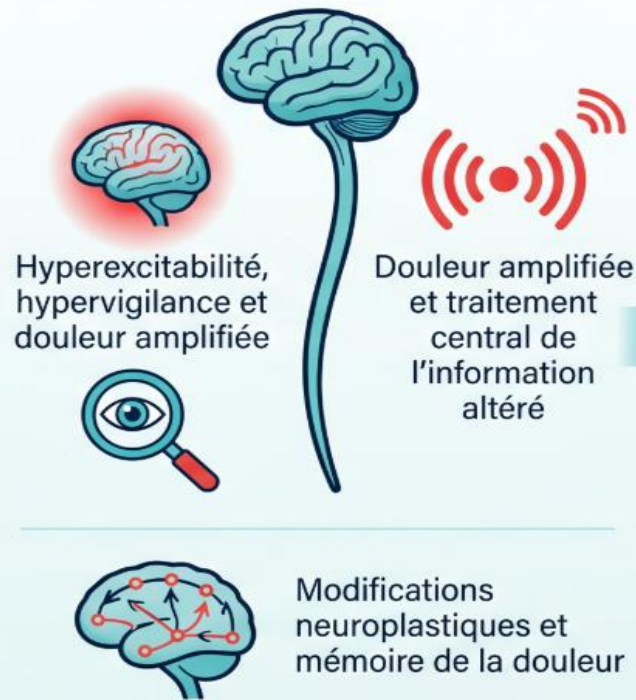
1-Physiopathologie de la douleur abdominale dans le SII

Comprendre les mécanismes de la douleur chronique

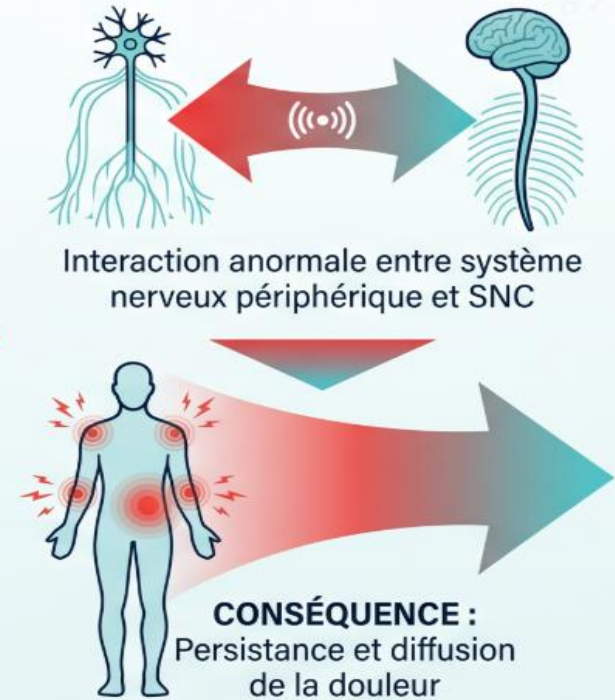
DYSFONCTION PÉRIPHÉRIQUE



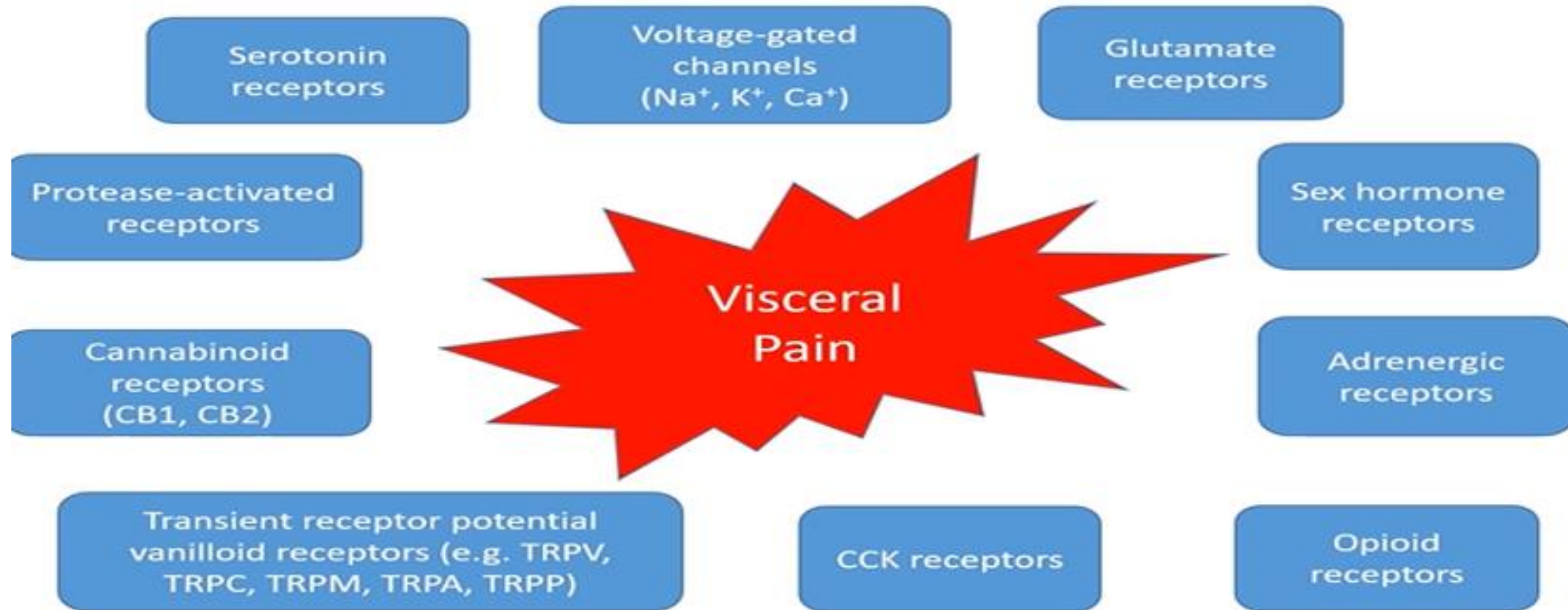
DYSFONCTION DU SNC



INTERACTION & CONSÉQUENCE

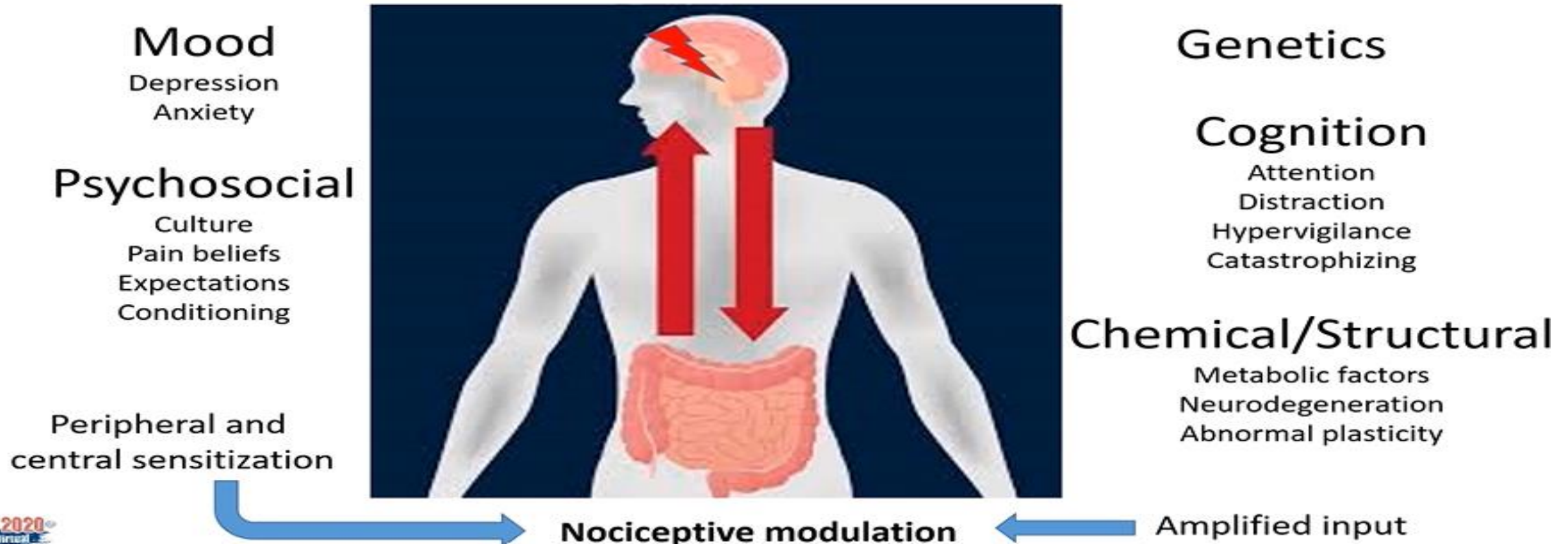


1-Physiopathologie de la douleur abdominale dans le SII

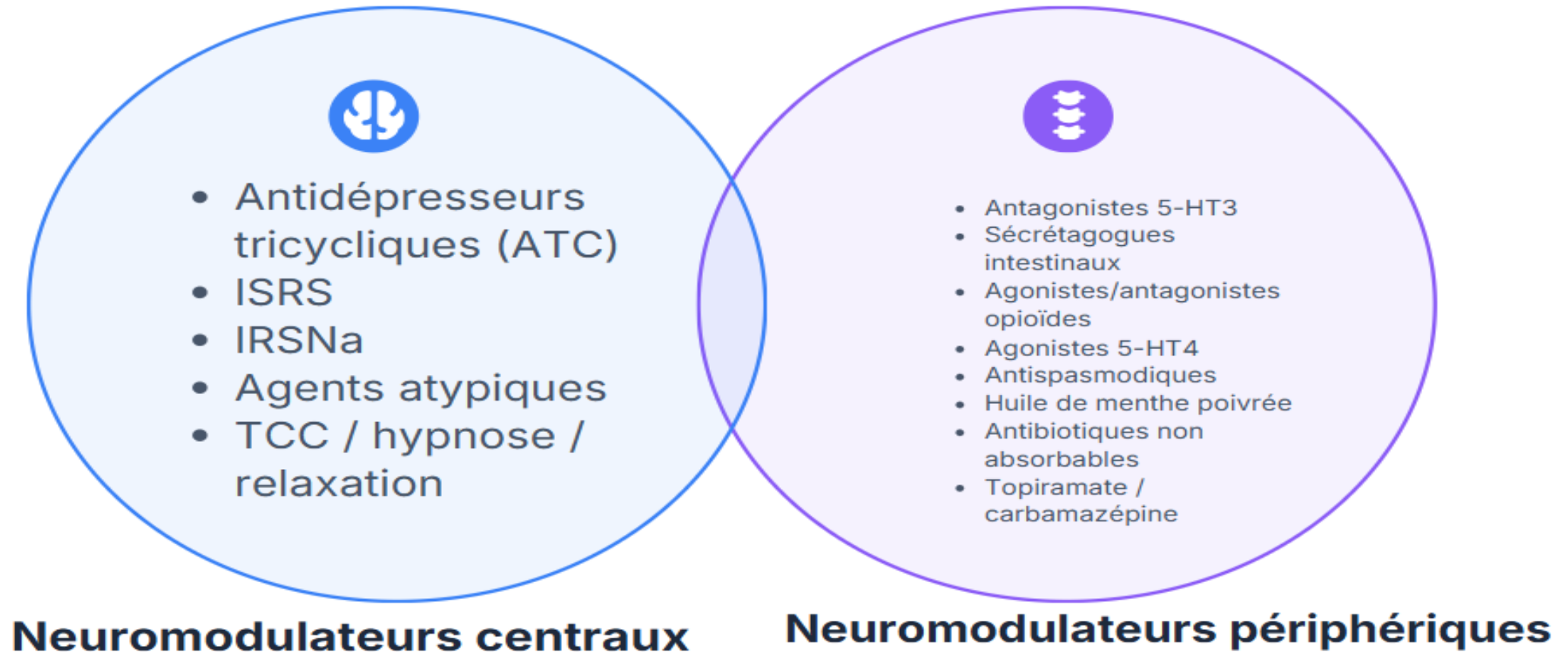


1-Physiopathologie de la douleur abdominale dans le SII

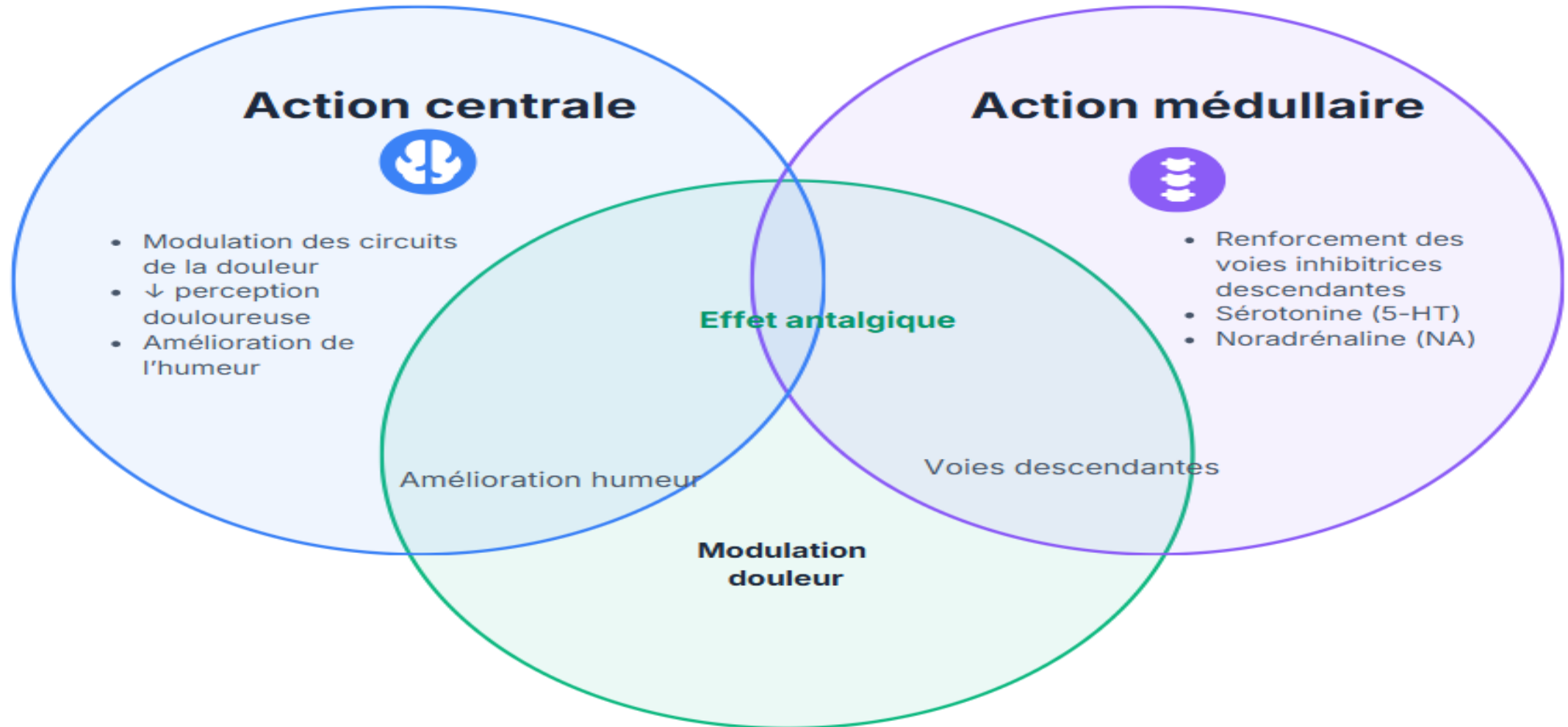
Pain is a modifiable experience



2-Options thérapeutiques pour traiter la douleur abdominale et les troubles de l'interaction cerveau-intestin



3-Antidépresseurs et sensibilité viscérale



4-Pourquoi les antidépresseurs ?

☐ Efficacité prouvée dans d'autres types de douleurs
(myalgies , céphalées chroniques, neuropathies diabétiques ...)

☐ Une longue histoire de prescription

-amitryptiline FDA approved 1961

-desipramine FDA approved 1964

-fluoxetine FDA approved in 1987

☐ Pas cher



PARTIE B

Anti-dépresseurs: mécanismes d'actions , effets indésirables , règles de prescriptions

B-Anti-dépresseurs: mécanismes d'actions , effets indésirables règles de prescriptions

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Amitriptyline , imipramine , desipramine , nortriptyline (doxépin, triméramine)

2-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram

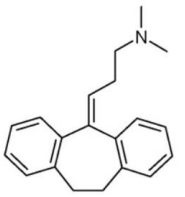
3-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Duloxétine , venlafaxine

4-Agents atypiques

Mirtazapine , buspirone , quétapine , bupropion, nefzodone

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)



(C) Amitriptyline

➤ Deux grandes catégories

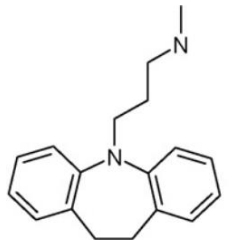
- Tertiaires : amitriptyline, imipramine (clomipramine, doxépine, trimipramine)
- Secondaires : désipramine, nortriptyline

➤ Mécanisme d'action principal : inhibition présynaptique de la NA et de la sérotonine

- ATC tertiaires → effets antihistaminiques et anticholinergiques plus marqués
- ATC secondaires → effets antihistaminiques et anticholinergiques moindres

➤ Effets secondaires les plus fréquents

- Bouche sèche, somnolence, vision floue, rétention urinaire, étourdissements
- Dysfonction sexuelle, prise de poids, sueurs, arythmies cardiaques (vérifier un ECG au départ)



(B) Desipramine

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)

DCI	Nom commercial
Imipramine	Tofranil®
Amitriptyline	Laroxyl®
Clomipramine	Anafranil®
Amoxapine	Défanyl®
Desipramine	Pertofran®
Maprotiline	Ludiomil®
Trimipramine	Surmontil®
Doxepine	Sinéquan®

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)



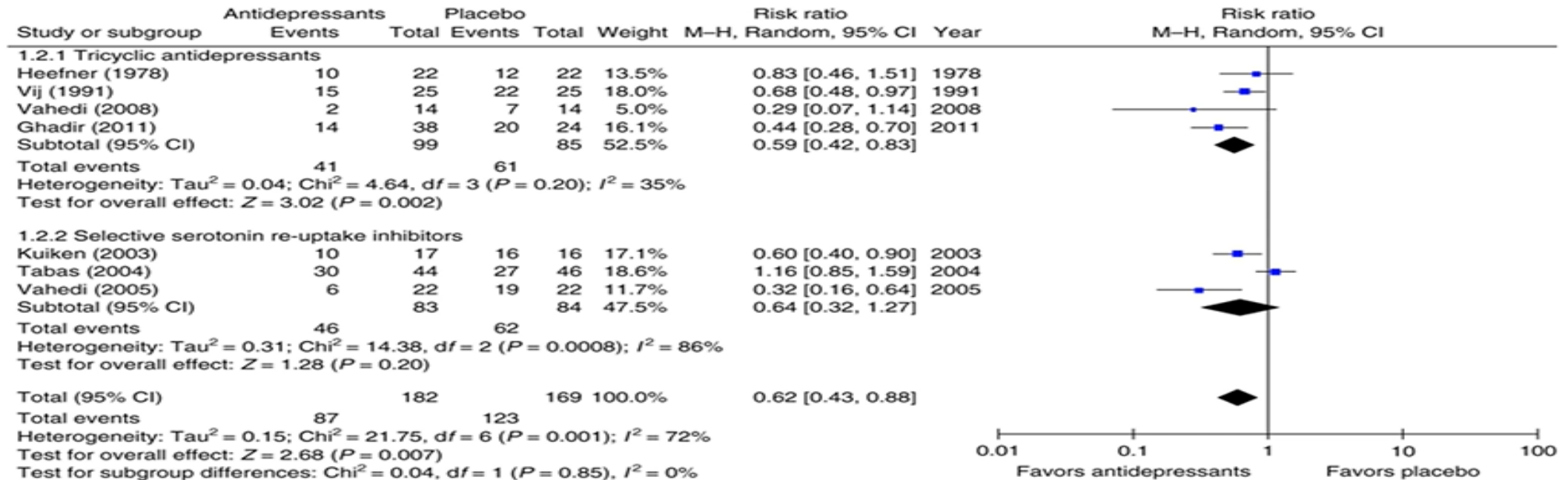
TCAs: NT Reuptake Inhibition and Receptor Blockade

	Norepinephrine	5-HT	Dopamine	ACh	H1	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Amitriptyline*	+++	+++++	-	+++	++++	+++	+
Imipramine*	+++++	++++	-	++	++++	++	+
Desipramine	+++++	+++	-	++	++	++	+
Nortriptyline	+++	++++	-	++	+++	++	+

Standard doses: 25 – 100 mg q. d.

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Forest plot of randomized controlled trials of antidepressants versus placebo in terms of effect on abdominal pain in IBS



1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)

23

We recommend that tricyclic antidepressants be used to treat global symptoms of IBS. Strong recommendation; moderate quality of evidence.

6. We suggest dyspepsia patients under the age of 60 not responding to PPI or *H. pylori* eradication therapy should be offered TCA therapy. Conditional recommendation low quality evidence.

1-Antidépresseurs tricycliques (ATC)

- Traitement de la douleur abdominale dans (SII)
- 10-25 mg, puis augmenter jusqu'à 75 ou 100 mg
- désipramine /nortriptyline: effets secondaires anticholinergiques et antihistaminiques--)
que l'amitriptyline et l'imipramine→ a privilégier pour posologies plus élevées dans la prise en charge de la douleur
- Tous les ATC peuvent également aider à réduire la diarrhée (SII-D) les amines tertiaires (amitriptyline et imipramine) +++ effets antimuscariniques plus importants+++

2-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- Mécanisme d'action principal : inhibition présynaptique de la sérotonine
- Traitement de l'anxiété, des symptômes phobiques, du TOC, de la détresse psychologique
- Pas d'effet noradrénergique significatif → donc généralement peu utiles pour la douleur abdominale
indication dans le Traitement du prurit réfractaire: La sertraline(75 à 100 mg)
- Effets indésirables fréquents : agitation*, diarrhée**, céphalées, sueurs nocturnes, insomnie, perte de poids, dysfonction sexuelle
- *L'agitation et l'anxiété peuvent survenir au début du traitement ; commencer à la moitié de la dose pour minimiser le risque.
**La diarrhée est fréquente dans les 7 premiers jours ; généralement transitoire.

2-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

D.C.I	Spécialités
Fluvoxamine	Floxyfral ®
Fluoxétine	Prozac ®
Paroxétine	Déroxat ®
Sertaline	Zoloft ®
Citalopram	Séropam ®
Escitalopram	Seroplex®

3-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

SSRIs: NT Reuptake inhibition and Receptor Blockade

	Norepinephrine	5-HT	Dopamine	ACh	H1	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Fluoxetine	++	+++++	-	-	-	-	-
Paroxetine	+++	+++++	+	++	-	-	-
Sertraline	+	+++++	+++	+	-	++	+
Citalopram	-	+++++	-	-	+	+	+

Standard doses: fluoxetine 10-40 mg q.d.; paroxetine 10-40 mg q.d.
Sertraline 50-150 mg q.d.; citalopram 10-40 mg q.d.

4-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

- **Mécanisme d'action principal** : inhibition présynaptique de la sérotonine et de la NA
- **Indication** : syndromes douloureux chroniques (fibromyalgie, céphalées, lombalgies)
 - Des études formelles sont nécessaires dans les TFI
 - Utiles pour la douleur abdominale
- **Effets indésirables fréquents** :
(pas d'effet antihistaminique ni antimuscarinique)
nausées, agitation, étourdissements, troubles du sommeil, diarrhée, fatigue, sueurs

4-Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

SNRIs: NT Reuptake inhibition and Receptor Blockade

	Norepinephrine	5-HT	Dopamine	ACh	H1	$\alpha 1$	$\alpha 2$
Duloxetine	++++	+++++	+	-	-	-	-
Venlafaxine	+	++++	-	-	-	-	-

Standard doses: duloxetine 30-90 mg q.d. venlafaxine 150-225 mg q.d.

4-Agents atypiques

- **Antidépresseurs tétracycliques** (mirtazapine, trazodone)
 - Augmentent l'activité noradrénergique et sérotoninergique en bloquant les récepteurs α_2 présynaptiques
 - Essais cliniques dans la dyspepsie fonctionnelle (DF) – améliore la douleur, la sensation de plénitude, les nausées/vomissements ; peut aider à prendre du poids¹
 - Effets indésirables : constipation
- **Azapirones** (buspirone)
 - Agoniste 5-HT_{1A} pré- et postsynaptique ; anxiolytique non benzodiazépinique
 - Essais cliniques dans le SII et la DF – améliorations de la douleur, satiété précoce, plénitude, nausées
 - Effets indésirables : céphalées, vertiges, sédation, nervosité, nausées

4-Agents atypiques

Atypical Agents: NT Reuptake Inhibition and Receptor Blockade

	Norepinephrine	5-HT	Dopamine	ACh	H1	$\alpha 1$	$\alpha 2$	5-HT1A
Mirtazapine	-	-	-	+	++++	+	++++	-
Buspirone	-	-	-	-	-	-	-	++
Quetiapine	-	-	++	+	+	+	+	+

Standard doses: mirtazapine 15-45 mg q.d.; buspirone 5-20 mg tid; quetiapine 25-200 mg q.d.



PARTIE C

Key points

Quel médicament pour quel patient ?

- Douleur abdominale → **ATC**
- Douleur abdominale (EI/intolérance aux ATC) → **IRSN**
- Douleur abdominale partiellement soulagée par un ATC → **ajouter un IRSN ou un agent périphérique**
- SII-D → **ATC (amine tertiaire : amitriptyline ou imipramine)**
- SII-C → **ATC (amine secondaire : désipramine, nortriptyline) ou IRSN**

Quel médicament pour quel patient ?

- Quand l'anxiété, la dépression ou les symptômes phobiques prédominent → **ISRS**
- satiété précoce, plénitude, nausées, vomissements → **antidépresseur tétracyclique**
- **DF – ATC** pour les épigastralgies ; **buspirone** ou **mirtazapine** pour la douleur postprandiale

Take home messages !

- **ATC** – Les amines tertiaires ont plus d'effets secondaires anticholinergiques et antihistaminiques (à privilégier chez les patients atteints de SII-D)
- Des doses d'ATC < 25 mg/jour ne sont **pas** efficaces pour traiter la douleur viscérale
- Les **ISRS** provoquent une diarrhée initiale, celle-ci est transitoire (mais informez vos patients)
- Les **IRSN** peuvent provoquer des nausées au début du traitement – soyez prêt

CONCLUSION

- ❑ La principale indication des antidépresseurs en gastroentérologie c'est la douleur abdominale dans le SII
- ❑ Familiarisez-vous avec le concept de neuromodulateurs
- ❑ Apprenez à bien connaître un agent de chaque classe – posologie, efficacité, effets secondaires
- ❑ Prenez le temps d'expliquer pourquoi vous initiez ce type de traitement
- ❑ Commencez doucement ; augmentez progressivement (« start low, go slow »)

Merci pour votre attention