

Les approches du sevrage indirect des antidépresseurs ISRS

1. L'approche de la puissance de la molécule

Selon cette approche, le sevrage serait facilité par le passage d'un antidépresseur ISRS à forte puissance à un antidépresseur moins puissant. La puissance est « la force » avec laquelle la molécule active de l'antidépresseur agit sur la recapture de la sérotonine. La fluoxétine est considérée comme l'ISRS le moins puissant, avec le citralopram et l'imipramine, alors que la paroxétine et la venlafaxine sont considérées comme les ISRS les plus puissants (Healy, 2011).

Les partisans de cette approche préconisent donc de remplacer une molécule puissante, comme la paroxétine ou la venlafaxine, par une molécule moins puissante, comme la fluoxétine ou l'imipramine.

La puissance d'un antidépresseur

La puissance d'un antidépresseur traduit sa capacité à « agir » sur un (ou plusieurs) système(s) de neurotransmission : il s'agit de l'intensité de son action, de l'intensité de son effet. Ainsi, plus la capacité d'un antidépresseur ISRS à inhiber la recapture de la sérotonine sera élevée, plus il sera considéré comme puissant. En d'autres termes, plus un antidépresseur est capable de détruire les messagers du système sérotoninergique ou de les empêcher d'être récupérés par le neurone pré-synaptique, plus son effet est puissant.

La connaissance de la puissance d'un antidépresseur est intéressante, car elle nous permet de comprendre en partie pourquoi il peut parfois s'avérer plus difficile de sevrer un antidépresseur puissant. En effet, plus l'intensité de l'action d'une molécule est grande, plus la réponse de l'organisme est forte et par conséquent plus la dépendance physique induite aura tendance à être forte.

Finalement, nous pouvons imaginer que lors du sevrage, plus un médicament sera puissant, plus une diminution importante laissera paraître la force de la réaction de l'organisme aux travers des symptômes de sevrage (ou/et de leur intensité). C'est pourquoi, selon cette approche, un sevrage réalisé avec une molécule moins puissante permettrait de diminuer l'intensité des symptômes de manque.

Puissance d'un médicament et effet rebond

L'apparition d'un effet rebond, c'est-à-dire le retour, l'intensification et/ou l'apparition de nouveaux symptômes, qui étaient contrôlés sous médicaments, dévoile la réaction de l'organisme à l'action du médicament psychotrope. L'effet rebond est en quelque sorte la manifestation qui met en lumière les mécanismes compensatoires qui ont été mis en place par l'organisme pour contrer l'action du médicament.

Nous comprenons que plus un médicament est puissant, plus l'organisme y réagira fortement : il mettra alors en place des mécanismes de défense extrêmement forts pour contrebalancer les

effets de la substance active. Et par voie de conséquence, il est raisonnable de penser que plus un médicament sera puissant, plus l'effet rebond risquera d'être intense.

La puissance de l'antidépresseur est donc un élément à bien prendre en considération lors d'une diminution de dose ou lors d'un sevrage.

Quels sont les antidépresseurs les moins puissants ?

Selon le psychiatre David Healy (2011), les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ou ISRS) les moins puissants sont la **fluoxétine** et le **citalopram** ou un des anciens antidépresseurs comme l'**imipramine**.

2. L'approche de la durée de la demi-vie d'élimination

Selon cette approche, pour pallier à l'effet de manque, à la dépendance, ainsi qu'au phénomène d'entrée en tolérance, il devient intéressant de remplacer une molécule à demi-vie courte par une molécule à demi-vie longue (> 24 heures). Dans la pratique, nous allons substituer un antidépresseur à demi-vie courte par un antidépresseur agissant sur le(s) même(s) système(s) de neurotransmission, mais ayant une demi-vie longue. Ainsi, il sera, par exemple, recommandé de passer de la venlafaxine (demi-vie courte de 5 heures) à la fluoxétine dont la demi-vie est de **4 à 6 jours** (Compendium suisse des médicaments, 2014). L'idée de cette approche est de passer par une substitution en remplaçant une molécule à demi-vie courte comme la paroxétine ou la venlafaxine par **une molécule à demi-vie longue comme la fluoxétine**. Puis de réaliser le sevrage à partir de la molécule à demi-vie longue.

Quels sont les antidépresseurs à demi-vie longue ?

Comme nous l'avons vu lorsque nous avons abordé le concept de demi-vie, les molécules considérées comme ayant une demi-vie longue sont celles qui nécessitent plus de 24 heures pour être éliminées de l'organisme. Selon cette définition, la paroxétine, la sertraline, le citalopram et l'escitalopram sont des ISRS à demi-vie longue. Mais attention, leur demi-vie se situant aux alentours des 24 heures, il est fort probable, qu'en fonction des différences individuelles, elles soient inférieures à un jour. Cela est le cas pour la paroxétine dont la demi-vie variable peut se limiter à 12 heures. En effet, la durée de la demi-vie de la paroxétine peut aller de 12 à 44 heures.

Bien que la durée de la demi-vie d'un antidépresseur ne soit pas égale à la durée de son effet, nous pouvons raisonnablement penser qu'un antidépresseur à demi-vie fluctuante et avoisinant les 24 heures risque de ne pas « couvrir de son effet » les 24 heures que compte une journée et que les probabilités d'expérimenter un état de manque, entre les prises et plus particulièrement durant les quelques heures qui précèdent la prise journalière, sont élevées. Pour cette raison, lors d'un sevrage indirect, le choix de l'antidépresseur de substitution se portera plus volontiers sur l'antidépresseur à la demi-vie la plus longue, la **fluoxétine**.