

# La substitution selon Phelps (2005)

---

## Le Prozac Switch ou substitution avec du Prozac (fluoxétine)

Un exemple de Prozac Switch : le passage de l'Effexor ER au Prozac

- Antidépresseur d'origine : la venlafaxine à libération prolongée (LP ou ER) : Effexor ER, Effexor, Venlax
- Antidépresseur de substitution : la fluoxétine (Prozac, Fluctine)

Concernant le passage de la venlafaxine à la fluoxétine, Phelps (2005) propose de diminuer progressivement la venlafaxine dans sa forme à libération prolongée (LP ou ER) jusqu'à la prise d'une capsule 37.5 mg par jour et ensuite de procéder à une substitution avec de la fluoxétine. Selon Phelps, cette manière de procéder se justifie par le fait, qu'avec la venlafaxine (LP ou ER) le passage difficile se situe habituellement dans les diminutions des doses faibles (< 37.5 mg) et que, de manière générale, les réductions jusqu'à une capsule journalière se passent relativement bien (si le rythme des diminutions est lent).

## Pourquoi un sevrage semble bien se passer sur les doses élevées et semble se compliquer lorsque les quantités d'antidépresseurs à sevrer deviennent plus petites ?

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela. Mais si nous mettons de côté les facteurs environnementaux et situationnels (comme l'apparition d'une situation stressante) et les facteurs internes (comme une maladie, un changement alimentaire, la prise d'un autre médicament,...) ce phénomène pourrait principalement s'expliquer par les facteurs suivants :

- un sevrage trop rapide
- l'apparition en décalé des symptômes de sevrage
- l'entrée en tolérance

Ces trois facteurs pris indépendamment peuvent expliquer qu'un sevrage se complique lors des réductions faites sur les plus petites doses journalières, alors que tout se passait bien lors des diminutions réalisées sur des doses plus grandes. Mais lorsque, ces trois facteurs sont présents, ce qui est souvent le cas, étant donné qu'ils sont liés les uns aux autres, le sevrage des petites doses peut effectivement se révéler très difficile voire complètement impossible. En effet, si le début de sevrage a été trop rapide (p. ex. diminutions > 10% et paliers < 15 jours), que les symptômes mettent plusieurs semaines à se manifester et que l'organisme entre en tolérance, alors le milieu et la fin de sevrage risquent de devenir un vrai calvaire.

## Particularité des antidépresseurs : les symptômes de sevrages qui se manifestent en décalé, souvent plusieurs mois après le début d'un sevrage

Nous vous rappelons qu'avec les antidépresseurs, il est très fréquent que les symptômes de sevrage apparaissent un à deux mois après les réductions de dose. C'est ce qui pourrait, en partie, expliquer pourquoi Phelps a observé que le sevrage de ses clients pouvait sembler « facile » jusqu'à la réduction de la dose à une capsule journalière et qu'après il semblait se compliquer. En effet, si une personne réduit rapidement une forte dose d'Effexor ER en

passant de 2-3-4 gélules à 1 gélule journalière, elle suit un rythme de diminution de plus 50% de la dose en 30 jours, ce qui est très rapide et très brutal pour l'organisme. Et nous savons qu'un sevrage rapide et brutal sera, dans la grande majorité des cas, à l'origine de symptômes de sevrage sévères qui pourront potentiellement se manifester jusqu'à plusieurs mois après le début du sevrage.

## **L'entrée en tolérance**

Par ailleurs, il est important de tenir compte de l'entrée en tolérance. L'entrée en tolérance est, rappelons-le, la réaction complexe qui se produit lorsque la dose journalière prise se situe en-dessous de la quantité d'antidépresseur nécessaire pour produire les effets voulus.

Le seuil de tolérance est quant à lui défini par la quantité au-dessous de laquelle l'action de l'antidépresseur n'est plus en mesure de contrebalancer la réaction de l'organisme. Lorsque la quantité d'antidépresseur prise se situe en-dessus du seuil de tolérance, les symptômes de sevrage ne se manifestent pas, étant donné que la quantité d'antidépresseur prise est supérieure à celle nécessaire pour masquer la réaction de l'organisme. Mais lorsque la quantité d'antidépresseur prise se situe au-dessous du seuil de tolérance, l'action de l'antidépresseur n'arrive plus à masquer les réactions de l'organisme et les symptômes de sevrage se font sentir. Les symptômes de sevrage deviennent alors la manifestation visible de la réaction de l'organisme au produit : ils constituent la partie visible des mécanismes compensatoires mis en place par l'organisme pour contrebalancer l'effet de l'antidépresseur.

En outre, plus nous descendons bas dans le dosage, plus il est probable que nous rencontrions le seuil de tolérance, c'est-à-dire que nous atteignons la dose à laquelle l'organisme s'est habitué et où l'action de l'antidépresseur ne masque plus la réaction du corps.

Finalement, les constatations de Phelps (2005) concernant le sevrage de la venlafaxine (LP ou ER), qui se passe plutôt bien jusqu'à la dose d'une capsule de 37.5 mg par jour et qui se complique à des doses inférieures, pourraient s'expliquer par le fait qu'un sevrage, même rapide jusqu'à 37.5 mg pourrait ne pas avoir d'incidence majeure chez les personnes dont le seuil de tolérance se situe aux alentours de 37.5 mg. Ce ne serait qu'une fois le seuil atteint aux alentours de 37.5 mg, que l'entrée en tolérance ferait son apparition et que les symptômes de sevrage se manifesteraient si le rythme de sevrage rapide est maintenu. Dans ce cas, l'ajustement du rythme de sevrage pourrait permettre de réaliser un sevrage direct de la venlafaxine (LP ou ER), même à des doses inférieures à 37.5 mg. Ce seront peut-être les problèmes techniques du sevrage qui compliqueront alors les réductions de doses, mais plus les réductions de dose en elles-mêmes. En effet, la venlafaxine dans sa formulation à libération prolongée se présente souvent sous forme de capsules contenant des pellets (ou micro-billes), il est donc plus difficile de réaliser des réductions de 5% de la dose en cours avec cette forme galénique plutôt qu'avec une formulation liquide. Mais c'est possible de le faire, nous le verrons plus loin.

Toutefois, lorsque le sevrage direct à partir d'une dose de 37.5 mg de venlafaxine se révèle impossible, il est alors certainement plus judicieux d'envisager de passer par une autre molécule dont la demi-vie est plus longue et la puissance plus faible.

Mais avant de procéder à une substitution, il est crucial de vous stabiliser à votre dose de confort, c'est-à-dire à la dernière dose à laquelle vous vous « sentiez bien ». Cette dose correspond généralement à la dose qui se situe juste en-dessus du seuil de tolérance.

## **Les techniques de substitution**

Une fois stabilisé (pendant 4 semaines) à une dose journalière de 37.5 mg de venlafaxine à libération prolongée, le passage vers la fluoxétine (Prozac) peut se faire soit en convertissant directement la dose de venlafaxine en sa dose équivalente de fluoxétine, soit en passant progressivement de la venlafaxine à la fluoxétine en utilisant une technique de substitution:

La dose équivalente de **37.5 mg de venlafaxine** est de **10 mg de fluoxétine** (Healy, 2011).

Nous vous rappelons que de manière générale, il est recommandé de sevrer l'antidépresseur d'origine et de n'envisager de passer par un autre antidépresseur que si le sevrage produit des symptômes intolérables, rendant le sevrage direct effectivement impossible.

Par ailleurs, il est plus judicieux de diminuer la quantité de l'antidépresseur d'origine, jusqu'à la quantité où le sevrage devient difficile et d'à ce moment-là, seulement, procéder à la substitution.

Finalement, il est toujours possible de soutenir le sevrage direct de l'antidépresseur d'origine en introduisant progressivement une faible dose de fluoxétine en vue de « masquer » ou « contrôler » les symptômes de sevrage. C'est ce que nous allons voir avec la technique du Prozac Bridging proposée par Mark Foster (2012).