FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2019

Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs

Les médecins sont régulièrement confrontés à la question de savoir comment arrêter progressivement un antidépresseur (en anglais: *tapering*) ou comment passer correctement d'un antidépresseur à un autre. L'arrêt ou l'interruption soudaine d'un traitement peut en effet causer des manifestations de sevrage, principalement vertiges, nausées, léthargie, tremblements, anorexie et céphalées. Le choix du schéma dégressif se base sur un consensus et des avis d'experts. Il est recommandé de diminuer progressivement les antidépresseurs sur une période d'au moins 2 à 4 semaines, la demi-vie de l'antidépresseur étant un facteur important. La dégression se fait plus lentement en présence de facteurs de risque (une dose de départ plus élevée, des symptômes lors de l'omission d'une prise ou de tentatives d'arrêt antérieures qui ont échoué) ou lorsque des manifestations de sevrage apparaissent pendant l'arrêt progressif. Cet article propose des schémas concrets pour l'arrêt progressif et la conversion. Le partage de la prise de décision entre le médecin et le patient, le suivi régulier par le médecin et, si possible, le soutien psychologique, sont essentiels.

Un médecin est souvent confronté à la question de savoir comment arrêter progressivement un antidépresseur (en anglais: *tapering*), par exemple à la fin du traitement d'une période de dépression. L'arrêt progressif peut également être nécessaire pour remplacer un produit par un autre s'il y a des effets indésirables ou si l'effet est insuffisant lors de l'utilisation du premier médicament. Cependant, des recommandations basées sur des preuves font défaut. La *Nederlands Huisartsen Genootschap* et l'*Australian Prescriber* ont développé des outils pratiques basés sur une combinaison des dernières publications scientifiques, des connaissances en psychopharmacologie, des avis d'experts et des expériences pratiques[1,2]. Ce texte s'en inspire largement et vise à fournir des orientations concrètes pour l'arrêt ou la conversion d'antidépresseurs. La prise de décision partagée (*shared decision making*) entre le patient et le médecin est essentielle pour obtenir un bon arrêt progressif ou une conversion correcte.

Manifestations de sevrage

L'arrêt brutal, l'interruption ou la conversion soudaine d'un antidépresseur peut mener à des manifestations de sevrage qui consistent généralement en *des vertiges, des nausées, une léthargie, des tremblements, une anorexie et des céphalées*.

Ces symptômes surviennent surtout avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) mais peuvent aussi survenir avec les antidépresseurs tricycliques (ATC) et autres.

Les manifestations de sevrage se produisent habituellement dans les quelques jours après l'arrêt d'un antidépresseur ou après la réduction de la dose, rarement après 1 semaine, et disparaissent généralement complètement en 1 à 3 jours lorsque l'antidépresseur initial (ou la dose précédente) est réinstauré. Cependant, si les symptômes persistent plus d'une semaine, il y a lieu de penser plutôt à une récidive de dépression ou de troubles anxieux. La distinction entre une rechute et des manifestations de sevrage peut parfois être difficile.

La prévalence des manifestations de sevrage lors de l'arrêt brutal d'un antidépresseur varie, selon les études, entre 20 et 78% des patients[1]. Il ressort d'une synthèse méthodique récente que l'arrêt progressif diminue l'apparition de ces symptômes[9,10]. Plus la demi-vie est longue (comme pour la fluoxétine), moins les manifestations de sevrage sont fréquentes (voir *Tableau 1*). Il existe toutefois également de fortes différences entre les individus. Les **facteurs de risque** de survenue de manifestations de sevrage sont les suivants:

- si le patient a été traité avec des doses plus élevées d'ISRS/IRSN pour obtenir un effet thérapeutique;
- si de telles manifestations sont déjà survenues lors de l'interruption du traitement (en raison d'une inobservance du traitement par exemple);
- en cas d'échec de tentatives d'arrêt antérieures.

Concrètement: l'arrêt progressif

Une revue systématique a examiné l'efficacité des différentes méthodes d'arrêt des antidépresseurs (*Maund 2019*), mais aucun schéma concret n'y est présenté. On en conclut que la thérapie cognitive de soutien ou la thérapie comportementale basée sur la pleine conscience (*mindfulness*) contribue à prévenir une rechute ou à réduire les manifestations de sevrage[10]. La plupart des arguments en faveur d'un arrêt plus progressif proviennent de rapports de cas, de la recherche observationnelle par cohortes (*Groot 2018*), d'une étude prospective randomisée (*Tint 2018*) et de revues de la littérature (*Haddad 2007*)[6,7,8]. Il en ressort que la *durée de l'arrêt progressif devrait être d'au moins 2 à 4 semaines* parce qu'il y a alors moins de manifestations de sevrage ou que celles-ci sont perçues comme étant moins sévères[6].
La méthode d'arrêt progressif dépend du choix d'arrêter ou non l'antidépresseur, de réduire la dose ou de passer d'un antidépresseur à un autre.

1. Arrêt ou réduction de la dose de l'antidépresseur

Si l'objectif est d'arrêter complètement la prise de l'antidépresseur, la *présence de facteurs de risque*, *l'apparition et la gravité des manifestations de sevrage pendant le processus de dégression* sont les facteurs déterminants. Il est donc important de surveiller le patient régulièrement[3,4]. En général, dans le cadre d'un schéma d'arrêt progressif, il est déconseillé de prendre des antidépresseurs, en particulier des ISRS et des ISRSN tous les deux jours (1 jour bien, 1 jour pas), parce qu'en raison de leur courte demi-vie, cela correspond chaque fois à un arrêt brutal, ce qui peut provoquer des manifestations de sevrage. La fluoxétine, qui a une longue demi-vie, est une exception à cette règle.

- **Si aucun facteur de risque n'est présent au préalable,** seules de légères manifestations de sevrage sont habituellement à prévoir. Il est important d'en informer préalablement le patient (même dès l'instauration de l'antidépresseur) et de le rassurer lorsque ces symptômes surviennent. On peut diminuer progressivement avec les doses d'ISRS, d'IRSN et d'ATC disponibles dans le commerce. Une dose plus élevée que la dose cible journalière normalement recommandée (telle qu'indiquée dans la posologie des différents antidépresseurs dans le Répertoire) peut être diminuée progressivement jusqu'à cette dose cible sur une période de 2 à 4 semaines (*étape 1 dans le tableau 2*). Après une prise journalière de cette dose cible pendant au moins 2 semaines, celle-ci peut alors être réduite de moitié (*étape 2*). Cette demi-dose peut ensuite être interrompue après 2 à 4 semaines (*étape 3*). Un exemple d'un tel schéma d'arrêt progressif des antidépresseurs les plus couramment utilisés en première ligne (en Belgique) est présenté dans le Tableau 2. Cela implique que certains comprimés doivent être divisés au moyen d'un coupe-comprimés à l'étape 2.

Tableau 2: Schéma d'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque (selon le NHG)

Etape	Duur	Unité	CIT	EsCIT	FLV	FLX	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Etape 1	**2 à 4 semaines**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Etape 2	**2 semaines**	**mg/d**	***10*** [1]	***5***	***50*** [1]	***0***	***10*** [1]	***25*** [1]	***30***	***37,5***	***35*** [2]
Etape 3	**2 à 4 semaines**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxétine, FLV = fluvoxamine, FLX = fluoxétine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline; cases en gris et en italique = antidépresseurs disponibles dans le commerce

[1] Les comprimés doivent de préférence être divisés au moyen d'un coupe-comprimés.

[2] Par une combinaison des formes à 10 mg et 25 mg disponibles dans le commerce.

S'il y a cependant trop de manifestations de sevrage, la dose peut être ramenée à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes. Ceux-ci disparaissent alors généralement en 1 à 3 jours, après quoi la dose de l'antidépresseur pourra être réduite plus lentement. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser le schéma dégressif du Tableau 3. Une exception est la fluoxétine, qui a une longue demi-vie, permettant de passer de 20 mg à 0 mg sans diminuer progressivement. Si on dépasse la dose cible journalière recommandée, la fluoxétine n'a probablement pas non plus besoin d'être réduite à cette dose sur une période de 2 à 4 semaines.

- **Si des facteurs de risque sont présents au préalable,** on peut s'attendre à des manifestations de sevrage plus prononcées. Il en résulte alors toujours une diminution plus lente de la dose (voir Tableau 3). Ici également, la dose doit d'abord être diminuée progressivement sur une période de 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible journalière de l'antidépresseur recommandée. Par la suite, on continue à diminuer progressivement par semaine. En cas de manifestations de sevrage, la diminution progressive peut se faire encore plus lentement.

Tableau 3: Schéma d'arrêt progressif en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque (selon le NHG)

Etape	Durée	Unité	CIT	EsCIT	FLV	PAR	SER	DUL	VLX	AMT
Etape 1	**1 semaine**	**mg/d**	***20***	***10***	***100***	***20***	***50***	***60***	***75***	***75***
Etape 2	**1 semaine**	**mg/d**	***10***	***5***	***50***	***10***	***25***	***30***	***37,5***	***50***
Etape 3	**1 semaine**	**mg/d**	**6**	**3**	**30**	**7**	**15**	**15**	**20**	**40**
Etape 4	**1 semaine**	**mg/d**	**4**	**2**	**20**	**5**	**10**	**10**	**12**	**30**
Etape 5	**1 semaine**	**mg/d**	**3**	**1,5**	**15**	**3**	**7,5**	**6**	**7**	***25***
Etape 6	**1 semaine**	**mg/d**	**2**	**1**	**10**	**2**	**5**	**4**	**5**	**20**
Etape 7	**1 semaine**	**mg/d**	**1**	**0,5**	**5**	**1**	**2,5**	**2**	**3**	**15**
Etape 8	**1 semaine**	**mg/d**	**0,5**	**0,25**	**2,5**	**0,5**	**1,2**	**1**	**2**	***10***
Etape 9	**1 semaine**	**mg/d**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**		**1**	**5**
Etape 10		**mg/d**							**0**	**0**

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, FLV = fluvoxamine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, DUL = duloxétine, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline; cases en gris foncé et en italique = antidépresseurs disponibles; cases en gris clair = préparations magistrales

Les cases en gris foncé et en italique dans les Tableaux 2 et 3 représentent les dosages des antidépresseurs qui sont disponibles (ou lorsqu'une seule division avec un coupe-comprimés est nécessaire); les zones en gris clair sont les dosages qui peuvent être prescrits en magistrale. Dans ce cas, il est recommandé de faire préparer par le pharmacien le nombre de milligrammes dans des capsules plutôt que d'utiliser un coupe-comprimés ou de casser les comprimés, ceci en raison du risque d'erreurs de dosage trop importantes. Les formes d'administration liquides de l'antidépresseur, préparées en magistrale, ne sont pas recommandées en raison du risque accru d'erreurs de dosage, surtout à faibles doses.

Pendant la période d'arrêt progressif, il n'est pas nécessaire de prescrire en magistrale chaque dose de l'antidépresseur du schéma séparément. Différentes doses de capsules sont simplement combinées pour obtenir les doses de diminution progressive correctes. Pour éviter les erreurs, il est préférable d'utiliser des piluliers hebdomadaires et/ou des capsules de différentes couleurs. Des accords précis entre le médecin, le pharmacien et le patient sont donc nécessaires. Le Tableau 4 donne des exemples de doses de capsules pour les unités de dosage magistrales requises des schémas d'arrêt progressif proposés. Le patient doit prendre un maximum de 2 capsules par jour; d'autres combinaisons sont bien sûr également possibles.

Tableau 4: Doses minimales de capsules requises

Antidépresseur	Capsules requises
Citalopram	**Capsules de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg**
Escitalopram	**Capsules de 0,25 mg, 0.5 mg, 1 mg et 2 mg**
Fluvoxamine	**Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg**
Paroxétine	**Capsules de 0,5 mg, 1 mg, 2mg et 5 mg**
Sertraline	**Capsules de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg**
Duloxétine	**Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg**
Venlafaxine	**Capsules van 1 mg, 2 mg, 5 mg en 10 mg**
Amitriptyline	**Capsules van 5mg, 10mg en 20 mg**

Le fait de suivre les conseils d'un médecin et de prendre au sérieux les manifestations de sevrage est non seulement important pour la réussite de l'arrêt progressif, mais également pour réduire le risque de rechute[3]. En outre, la revue systématique récente de Maund et al. (2019) montre qu'un accompagnement supplémentaire avec une thérapie comportementale cognitive ou basée sur la pleine conscience (*mindfulness*) y contribuent. Toutefois, les possibilités à cet égard sont souvent limitées[10].

2. Conversion entre les antidépresseurs

Il existe 4 méthodes pour passer d'un antidépresseur à l'autre[2]:

1. Le *conservative switch* consiste en la réduction progressive lente (sur 2 à 4 semaines) de l'antidépresseur qui doit être arrêté; après quoi, on attend 5 fois la demi-vie de ce médicament (dite période de *wash-out*) avant d'instaurer le nouvel antidépresseur. Cela peut être moins efficace car cela prend beaucoup de temps et le nouvel antidépresseur ne peut être instauré qu'ultérieurement.

2. Avec le *moderate switch*, la diminution se fait plus rapidement, en deux jours environ, suivie par la période de *wash-out* puis l'instauration du nouvel antidépresseur.

3. Avec le *cross-taper switch* , on peut déjà instaurer le traitement progressivement avec le nouvel antidépresseur pendant la période de réduction progressive du premier médicament et sans période de *wash-out*.

4. On peut convertir brusquement d'un antidépresseur à l'autre sans diminuer progressivement ou prévoir une période de *wash-out*, à condition qu'il n'y ait aucune interaction possible. Il s'agit du*direct switch*.

Le "*cross-taper*" et le "*direct switch*" seront suivis de préférence par un psychiatre, mais le "*conservative* " et "*moderate switch*" peuvent aussi être effectués par le médecin généraliste:
Trois choses ne doivent pas être oubliées:

- Plus la conversion se fait rapidement, plus le risque de manifestations de sevrage est élevé.
- Toute conversion peut entraîner des manifestations de sevrage.
- Tous les antidépresseurs ne peuvent être commencés ou interrompus au même moment, en d'autres termes : le*cross-tapering* est parfois déconseillé.

Le Tableau 6 propose les conversions possibles entre les antidépresseurs les plus couramment utilisés. Les situations dans lesquelles **seule** une conversion conservative (*conservative switch*) est recommandée, sont indiquées, de même que les antidépresseurs qui ne peuvent pas être administrés concomitamment. Si le *cross-tapering* est possible, ceci est mentionné également. On peut parfois aussi supprimer la période de *wash-out* et commencer immédiatement avec le nouveau médicament. Lorsque cela est possible, cela est également indiqué. Pour autant que l'expertise soit suffisante, il est possible de suivre ces schémas plus courts en tant que médecin généraliste, mais il est également possible, en concertation avec le patient, de choisir, dans ces cas, d'appliquer le *moderate* ou *conservative switch*: on diminue progressivement le premier antidépresseur sur 2 jours (moderate) ou sur environ 2 à 4 semaines (conservative), puis on attend pendant la période de *wash-out*, après quoi le traitement avec le nouveau médicament est instauré.
Toute conversion doit faire l'objet d'une surveillance stricte et, si possible, être accompagnée d'une thérapie cognitive ou comportementale basée sur la conscience (*mindfulness*). Il est toujours possible que le programme de conversion doive être adapté par une méthode plus lente, en fonction du patient, de la maladie et/ou d'autres médicaments utilisés à ce moment-là[2].

Tableau 6: Schéma de switch entre les antidépresseurs (basé sur Keks et al., Australian Prescriber 2016)

de/vers	CIT/EsCIT/PAR/SER	FLX	FLV	DUL/VLX	AMT
CIT/EsCIT/PAR/SER	Diminuer progressivement premier ISRS, en même temps commencer le deuxième ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter ISRS, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10 mg [2]	Diminuer progressivement et arrêter ISRS, pas de wash-out, ensuite commencer FLV à 50 mg [2]	Diminuer progressivement, en même temps commencer DUL/VLX à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement ISRS, en même temps commencer AMT à dose peu élevée (25 mg) [1]
FLX	Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 7 jours pour wash-out, ensuite commencer le deuxième ISRS à dose peu élevée [2 3]		Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 14 jours pour wash-out, ensuite commencer FLV à 50mg[2 3]	Diminuer progressivement et arrêter FLX, attendre 7 jours pour wash-out, ensuite commencer DUL/VLX à dose peu élevée [2 3]	Arrêter FLX (ou diminuer progressivement si >40mg/d), attendre 14 jours pour wash-out, ensuite commencer AMT à dose peu élevée (25mg) pendant 3 semaines [4]

FLV	Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer ISRS à dose peu élevée [2]	Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10 mg [2]		Diminuer progressivement et arrêter FLV, pas de wash-out, ensuite commencer DUL/VLX à dose peu élevée [2]	Diminuer progressivement FLV, en même temps commencer AMT à 25mg [1]
DUL/VLX	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter DUL/VLX, pas de wash-out, ensuite commencer FLX à 10mg [2]	Diminuer progressivement et arrêter DUL/VLX, pas de wash-out, ensuite commencer FLV à 50mg [2]	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer alternative IRSN à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement DUL/VLX, en même temps commencer AMT à 25 mg [1]
AMT	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer ISRS à dose peu élevée [1]	Diminuer progressivement et arrêter AMT, pas de wash-out, ensuite commencer FLX	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer FLV à 50mg [1]	Diminuer progressivement AMT, en même temps commencer DUL/VLX à dose peu élevée [1]	

CIT = citalopram, EsCIT = escitalopram, DUL = duloxétine, FLV = fluvoxamine, PAR = paroxétine, SER = sertraline, VLX = venlafaxine, AMT = amitriptyline

[1] Il s'agit du cross-tapering, mais en tant que médecin généraliste, vous pouvez choisir de suivre le moderate ou le conservative switch comme schéma, ce qui réduit le risque de manifestations de sevrage. Cela signifie que le premier antidépresseur est diminué progressivement en 2 jours (moderate) ou en 2 à 4 semaines (conservative), après quoi on attend pendant la période de wash-out, et ensuite le nouveau médicament est instauré.

[2] Il n'est pas recommandé de prescrire conjointement ces 2 antidépresseurs.

[3] La fluoxétine peut encore interagir avec le nouvel antidépresseur jusqu'à 5-6 semaines après l'arrêt (principalement les doses plus élevées) en raison de sa longue demi-vie et de son métabolite actif.

[4] La fluoxétine peut augmenter la concentration des antidépresseurs tricycliques pendant plusieurs semaines.

Sources

1 KNMP, NHG, NVvP et MIND. Multidisciplinair document "Afbouwen SSRI's en SNRI's." September 2018.https://www.thuisarts.nl/depressie/ik-wil-antidepressiva-afbouwen)

2 Keks N. et al. Switching and stopping antidepressants. Australian Prescriber 2016; 39: 76-83http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.039

3 Wilson E. et al. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015, Vol. 5(6) 357–368. DOI: 10.1177/2045125315612334

4 Declercq T. et al. Depressie bij volwassenen. Richtlijn Domus Medica september 2017. https://domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20depressie%20bij%20volwassenen_0.pdf

5 Groot P.C. et al. Taperingstrips voor paroxetine en venlafaxine. Tijdschrift voor psychiatrie 55 (2013) 10: 789-794.

6 Groot P.C. et al. Antidepressant taperingstrips to help people safely come off medication. Psychosis 2018;10-2:142-5. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163

7 Tint A. et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. J Psychopharmacol 2008;22:330-2. DOI: 10.1177/0269881107081550

8 Haddad P.M. et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment 2007;13:447-57. DOI: 10.1192/apt.bp.105.001966

9 Pitchot W. et al. Syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. Rev Med Liege 2007; 62 : 10 : 624-627

10 Maund E. et al. Managing antidepressant discontinuation: a systematic review. Ann. Fam Med 2019; 17: 52-60. DOI10.1370/afm.2336

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.