

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen

Présenté par :

HADDI Meriem

NICHANE Soulaf

Soutenu le 14/10/2021

Le Jury

Président :

Pr A. RAHOUI

Maitre de conférences -A- en Psychiatrie CHU Tlemcen

Membres :

Dr S. BENAMARA

Maitre-assistant en Hydro Bromatologie CHU Tlemcen

Dr S. GUENDOZ

Maitre assistante en Pharmacologie CHU Tlemcen

Encadrant :

Pr S. MESLI

Professeur en Chirurgie viscérale A CHU Tlemcen

Co-encadrante :

Dr L. MERKACHE

Assistante principale en Psychiatrie A CHU Tlemcen

Année Universitaire : 2020-2021

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la patience et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

A notre encadrant Professeur S. MESLI

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail, et vous nous avez permis grâce à la confiance que vous nous avez donnée et vos compétences de le mener à terme. Nous vous adressons nos remerciements les plus sincères. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A notre Co-encadrante Docteur L. MERKACHE

Nous avons toujours été inspirés de votre sagesse, votre rigueur scientifique et l'extrême sérieux qui vous caractérise.

Veillez accepter Docteur, nos vifs remerciements pour l'aide précieuse, la disponibilité, les remarques pertinentes, les conseils judicieux que vous nous avez accordés pour réaliser ce travail.

À la présidente de jury Professeur A. RAHOUI

Vous nous faites l'honneur de présider ce mémoire. Recevez nos plus sincères remerciements et notre reconnaissance.

A tous les membres de jury

Docteur S. BENAMARA

Merci d'avoir accepté, avec un grand intérêt de juger ce travail.

Veillez recevoir nos remerciements les plus respectueux.

A Docteur S. Guendouz

Merci d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Recevez Docteur nos plus sincères remerciements.

Nous tenons à remercier l'équipe médicale et paramédicale du service de psychiatrie de CHU Tlemcen auprès de laquelle nous avons travaillé et nous avons partagé tant de choses ; sur le plan professionnel ainsi que sur le plan humain.

Nous tenons également à témoigner notre reconnaissance au ***Docteur MANAA***, pour sa disponibilité et toute l'aide qu'il nous a apportée.

Enfin, nous adressons nos remerciements, nos respects et nos gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réussite de ce travail.

Dédicaces

Ce n'est qu'à l'aide d'ALLAH tout puissant.

Que je suis arrivée au terme de ce travail que je tiens à dédier à toutes les personnes qui me sont chères, particulièrement à ceux qui sont les plus chers du monde :

*A **ma mère**, pour les sacrifices qu'elle me contente, tout le soutien qu'elle me donne, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure.*

*A **mon père**, En exprimant ma gratitude, mon amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien et ses sacrifices, qui doit ma réussite et tout mon respect.*

*Que **Dieu** vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.*

*A ma très chère sœur, **Marame** ma vie, mon bonheur, ma source de joie et de soutien.*

Je te souhaite tout le bonheur du monde mon cœur.

*A mon très cher frère, **Aymen**, mon petit que j'aime énormément.*

*A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur ; **ma grand-mère** qui m'a accompagné par ses prières, sa tendresse et sa douceur, que je l'adore et je l'estime beaucoup*

*Que **Dieu** te garde toujours devant moi en bonne santé ma perle précieuse.*

*A mon soutien moral, mon cher fiancé **Hichem**, ton amour ne m'a procuré que confiance, tu as partagé avec moi les meilleurs moments, aux moments les plus durs de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Merci de ne m'avoir jamais déçue.*

*A mon oncle **Mohammed**, l'épaule solide, en exprimant toute ma gratitude et mon amour.*

*A mes chères cousines, **Amina, Ammara** et ma petite **Wafaa**.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

*A mes chères copines, **Narimene, Zineb, Fatima, Abir** et **Meriem***

Vous êtes vraiment des copines formidables ! Ces années de pharma passées avec vous ont été un réel bonheur et j'espère que ça va continuer encore très longtemps !

*Sans oublier, **Hadjer, Hanane** et **Sarra***

Et enfin, A la mémoire de

*Mon cher **grand-père**, qui m'a toujours poussé et motivé dans mon parcours.*

*Ma tante **Zakia**, la femme combattante, partie trop tôt.*

***ALLAH** le tout Puissant leurs accorder sa sainte miséricorde et l'accueillir dans son vaste paradis.*

Une personne chère ne nous quitte jamais ! Elle vit au plus profond de notre cœur et pour la revoir...

Il suffit de fermer les yeux

Soulef

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce que ils ont fait pour que je puisse atteindre mon rêve. Que Dieu vous protège et vous procure santé et longue vie.

Très chère maman,

Tu ma compagne, ma source inépuisable de tendresse, de patience et d'encouragements inestimables, mon modèle dans la vie qui n'a pas lésiné sur moi dans ces prières, tu m'a donnée force et confiance. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra pas exprimer l'amour et la reconnaissance que je porte. Merci maman pour tout le soutien et l'amour.

Très chère papa,

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Je te remercie énormément pour tous tes sacrifices pour moi durant mon cursus.

*A mes frères, **Brahim, Mohammed, Fathi, Abdelkrim** pour vos encouragements et vos aides précieuses. Je vous souhaite un avenir plein de joie et de réussite. J'espère que vous êtes vraiment fière de moi.*

*A mes chères sœurs, **Fouzia** et **Amina** qui m'ont accompagné par leurs douceurs
Je vous adore !*

*A mes très chères petites nièces **Marawa** et **Yasmine** et ses mamans **Sara** et **Chafia**.*

*Que **ALLAH** vous prêter une vie plein de bonheur et de santé.*

*A tous ceux qui me sont chers et surtout mes meilleures copines, **Hadjer** et **Meriem**
Pour votre soutien et votre disponibilité.*

A mes tantes, et oncles je vous dédié ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

A tous les membres de ma famille grands et petits.

*A tous mes adorables amis : **Sanaa, Souhila**, qui m'a soutenu moralement.
Vous êtes vraiment très proche de mon cœur, merci pour les magnifiques moments et les beaux souvenirs qu'on a passé ensemble.*

*A mon amie d'enfance **Ikram***

*Sans oublier **Sihem, Sara, Soumia, Soulaf, Zineb** et toutes les filles que j'ai connus, Je vous souhaite la réussite dans votre vie.*

Et finalement à tous ceux ou celles qui, de loin ou de près, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Meriem

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACES	III
TABLE DES MATIERES	VII
LISTE DES ABREVIATIONS	IX
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
PARTIE THEORIQUE	1
INTRODUCTION GENERALE	2
CHAPITRE I LES ANTIDEPRESSEURS	4
I. GENERALITES	5
II. HISTORIQUE	5
III. CLASSIFICATION ET PHARMACOLOGIE DES ANTIDEPRESSEURS.....	6
III.1. Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques	6
III.2. Les inhibiteurs de monoamine oxydase	9
III.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	13
III.4. Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	16
III.5. Les autres antidépresseurs.....	18
CHAPITREII LES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS	27
I. GENERALITES	28
II. LES TROUBLES DEPRESSIFS.....	28
II.1. Définition	28
II.2. Clinique.....	29
II.3. Evolution de l'épisode	31
III. LES TROUBLES ANXIEUX	31
III.1. Phobies spécifiques et phobies sociales	31
III.2. Trouble panique et agoraphobie.....	31
III.3. Anxiété généralisée.	32
III.4. Troubles obsessionnels compulsifs.....	32
III.5. Etat de stress post-traumatique	32
III.6. Les troubles dissociatifs	33
IV. AUTRES INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS	33
IV.1. Troubles somatoformes.....	33

Table des Matières

IV.2. Troubles des conduites alimentaires	33
CHAPITRE III HEPATOTOXICITE DES ANTIDEPRESSEURS.....	34
I. RAPPEL SUR L'ANATOMIE ET LA PHYSIOLOGIE HEPATIQUE.....	35
I.1. Anatomie descriptive	35
I.2. Histologie hépatique	39
I.3. Fonction hépatique.....	39
II. EXAMENS ET TESTS DES ENZYMES HEPATIQUES	42
III. HEPATOTOXICITE DES ANTIDEPRESSEURS	46
III.1. Hépatotoxicité médicamenteuse	46
III.2. Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse	47
III.3. Hépatotoxicité des antidépresseurs	48
IV. RECOMMANDATIONS ET PREVENTIONS.....	51
PARTIE PRATIQUE.....	53
I. INTRODUCTION.....	54
II. BUT DE L'ETUDE.....	56
III. OBJECTIFS	56
IV. DESCRIPTION DE L'ETUDE	56
V. METHODOLOGIE.....	59
VI. MATERIELS UTILISES	61
RESULTATS DESCRIPTIFS.....	64
I. CARACTERISATIONS SOCIODEMOGRAPHIQUES	64
II. CARACTERISATION CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE.....	67
III. RESULTATS DES BILANS HEPATIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	73
III.1. Les perturbations observées des paramètres hépatiques dosés	73
III.2. Evaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs	74
III.3. Le médicament le plus incriminé dans les perturbations du bilan hépatique	75
IV. CARACTERISTIQUES QUANTITATIVES DE LA POPULATION D'ETUDE.....	78
V. CARACTERISTIQUES QUALITATIVES DE LA POPULATION D'ETUDE	80
V.1. Description des résultats qualitatifs	80
DISCUSSION	114
CONCLUSION.....	122
BIBLIOGRAPHIE.....	123
ANNEXE.....	135

Liste des abréviations

5-HT : 5-Hydroxytryptamine ou Sérotonine.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ATC : Antidépresseurs tricycliques.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ATCD : Antécédents.

Bil. T : Bilirubine totale.

BZD : Benzodiazépine.

Ca²⁺ : calcium.

Cl : chlore.

COMT : catéchol-O-méthyltransférase.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CYP : Cytochrome.

CYP3A4 : Cytochrome P450 de type 3A4.

CAR : Récepteur nucléaire constitutif aux androstanes.

DILI : Drug-induced liver injury.

DA : Dopamine.

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5^e édition.

ECG : Electrocardiogramme.

EDC : Episode dépressif caractérisé.

ESPT : Etat de stress post-traumatique.

FDA : Food and Drug Administration.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

Liste des abréviations

GGT : Gamma-glutyle-transférase.

HTA : Hypertension artérielle.

HMI : Hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique.

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

IMAO-A : Inhibiteurs de la monoamine oxydase type A.

ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de Sérotonine.

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline.

K+ : potassium.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LNS : Limite normale supérieure.

MAO : Monoamine oxydase.

mEq : milli équivalent.

mg/dl : milligramme par décilitre.

NA : Noradrénaline.

Na+ : sodium.

NE : Norépinephrine.

NMDA : N-méthyle-D-aspartate.

PAL : Phosphatase alcaline.

QTc : QT corrigé.

R : Rapport.

SERT : Transporteur de la Sérotonine.

SNC : Système nerveux central.

TAG : Troubles anxieux généralisés.

TDM : Trouble dépressif majeur.

TGO : Glutamate oxaloacétique transaminase.

Liste des abréviations

TGP : Glutamate pyruvate transaminase.

TOC : Troubles obsessionnels compulsifs.

TP : Prothrombine.

UDP : Uridyle transférase.

U/L : Unité par litre.

UV : Ultra violet.

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : PHARMACOCINETIQUE DE LA MOCLOBEMIDE.	12
TABLEAU 2 : PHARMACOCINETIQUES DES ISRS.	14
TABLEAU 3 : PHARMACOCINETIQUE DES ANTIDEPRESSEURS IRSNA.	17
TABLEAU 4: LE MECANISME D’ACTION DES PRINCIPAUX ANTIDEPRESSEURS INCLASSABLES... ..	19
TABLEAU 5 : LA PHARMACOCINETIQUE DES PRINCIPAUX ANTIDEPRESSEURS INCLASSABLES. ...	20
TABLEAU 6: MECANISME D’ACTION DES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS.	23
TABLEAU 7 : PHARMACOCINETIQUE DES NOUVEAUX ANTIDEPRESSEURS.	24
TABLEAU 8 : LES PARAMETRES HEPATIQUES[106, 107] [108, 109]	43
TABLEAU 9 : VALEURS NORMALES DES PARAMETRES HEPATIQUE.	63
TABLEAU 10: CLASSIFICATION DES HMI SELON LE TYPE DE PERTURBATION DES TESTS HEPATIQUES.	74
TABLEAU 11 : DESCRIPTION DE LA POPULATION D’ETUDE SELON LES RESULTATS QUANTITATIFS.	78
TABLEAU 12 : RELATION ENTRE LE SEXE ET LES PERTURBATIONS DES PARAMETRES HEPATIQUES	80
TABLEAU 13: RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DES PARAMETRES HEPATIQUES ET LA TRANCHE D’AGE.	82
TABLEAU 14 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DES PARAMETRES HEPATIQUES ET LES HABITUDES TOXIQUES.	84
TABLEAU 15 : LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LES ANTECEDENTS DE PRISE DES ANTIDEPRESSEURS.....	86
TABLEAU 16 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LES ANTECEDENTS FAMILIAUX DE PRISE DES ANTIDEPRESSEURS.	88
TABLEAU 17 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET L’ASSOCIATION D’AUTRES PATHOLOGIES.	90
TABLEAU 18 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET L’AUTOMEDICATION PAR PARACETAMOL.....	92
TABLEAU 19 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PHYTOTHERAPIE.	94
TABLEAU 20 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES.	96
TABLEAU 21 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DES ANTITUBERCULEUX.	98
TABLEAU 22 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA CLASSE THERAPEUTIQUE PRESCRITE.	100
TABLEAU 23 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE D’AMITRIPTYLINE.	102
TABLEAU 24 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DE CLOMIPRAMINE.	104
TABLEAU 25 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DE SERTRALINE.....	106

Liste des tableaux

TABLEAU 26 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DE FLUOXETINE.	108
TABLEAU 27 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE D'ESCITALOPRAM.	110
TABLEAU 28 : RELATION ENTRE LES PERTURBATIONS DE BILAN HEPATIQUE ET LA PRISE DE PAROXETINE.	112

Liste des figures

FIGURE 1: FACE SUPERIEURE DU FOIE.....	36
FIGURE 2: FACE INFERIEURE DU FOIE	37
FIGURE 3 :LA FACE POSTERIEURE ET LES LIGAMENTS ASSOCIES	38
FIGURE 4 : VOIS D'UTILISATION DE GLUCOSE DANS LA CELLULE	40
FIGURE 5 : LE CYCLE DE L'UREE	41
FIGURE 6 : MECANISME D'HEPATOTOXICITE	50
FIGURE 7 : TUBE HEPARINE.	60
FIGURE 8: VUE SUR LES DIFFERENTS COMPOSANTS DE SYSTEME ADVIA 1800.	61
FIGURE 9 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.	64
FIGURE 10: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TRANCHE D'AGE.....	64
FIGURE 11: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE ET LA TRANCHE D'AGE.....	65
FIGURE 12: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT MARITAL.....	65
FIGURE 13 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NOMBRE D'ENFANTS.....	66
FIGURE 14 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE.....	66
FIGURE 15: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES HABITUDES TOXIQUES.....	67
FIGURE 16: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX DE PRISE DES ANTIDEPRESSEURS.....	67
FIGURE 17: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AUTOMEDICATION.....	68
FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRISE DE PARACETAMOL.	68
FIGURE 19 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRISE DE PHYTOTHERAPIE.	69
FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRISE DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES..	69
FIGURE 21 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PRISE DES ANTITUBERCULEUX.....	70
FIGURE 22: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE DE DEBUT DES TROUBLES DEPRESSIFS...	70
FIGURE 23 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ASSOCIATION D'AUTRES PATHOLOGIES	71
FIGURE 24 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PATHOLOGIE ASSOCIEE.....	71
FIGURE 25 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSE THERAPEUTIQUE PRESCRITE.....	72
FIGURE 26 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT PRESCRIT.	72
FIGURE 27 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PERTURBATIONS DES PARAMETRES HEPATIQUES.	73
FIGURE 28: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES RESULTATS DE RAPPORT DE L'HEPATOTOXICITE APRES LE PREMIER MOIS DE TRAITEMENT (R1).....	74

Liste des figures

FIGURE 29 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES RESULTATS DE RAPPORT DE L'HEPATOTOXICITE APRES LE TROISIEME MOIS DE TRAITEMENT (R2).....	75
FIGURE 30 : REPARTITION DES PERTURBATIONS DES ALAT EN FONCTION DE TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR PRESCRIT.....	75
FIGURE 31: REPARTITION DES PERTURBATIONS DES ASAT EN FONCTION DE TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR PRESCRIT.....	76
FIGURE 32: REPARTITION DES PERTURBATIONS DES PAL EN FONCTION DE TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR PRESCRIT.....	76
FIGURE 33 : REPARTITION DES PERTURBATIONS DE BILIRUBINE TOTALE EN FONCTION DE TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR PRESCRIT.....	77

PARTIE

THÉORIQUE

Introduction générale

Depuis bientôt quelques décennies, la place accordée au phénomène dépressif par l'information médicale et non médicale, gagne de plus en plus d'ampleur. Il fut l'objet de multiples polémiques, engendrant une confusion hétérogène de discours et d'écrits divers.[1]

Les antidépresseurs sont des médicaments du système nerveux central, peuvent être classés en quatre grands groupes, distingués soit selon leur structure chimique (tricycliques), soit selon leur mécanisme d'action (IMAO, ISRS, IRSNA).[1, 2]

Ils sont indiqués principalement dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère, qu'il y ait ou non des caractéristiques mélancoliques ainsi que dans la prévention des épisodes dépressifs récidivants. Les antidépresseurs sont également prescrits dans le traitement des troubles anxieux, notamment le trouble panique, la phobie sociale, le stress post-traumatique et le trouble anxieux généralisé. D'autres indications des antidépresseurs telles que les troubles alimentaires et les troubles somatoformes. [2]

L'hépatotoxicité induite par les médicaments (DILI pour « Drug induced liver injury ») désigne toute atteinte hépatique provoquée par la prise d'un médicament, d'un composé phytothérapeutique ou d'un complément alimentaire. Ses manifestations varient d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à des atteintes hépatiques sévères.[3]

Les médicaments antidépresseurs peuvent induire des effets hépatiques iatrogènes, bien que les travaux publiés depuis 1965 sur ce sujet soient peu nombreux. Il fait l'objet d'un intérêt récent, notamment de la part des agences américaine et européenne d'enregistrement des médicaments.

Tous les médicaments antidépresseurs peuvent s'avérer hépatotoxiques, particulièrement chez les sujets âgés et chez les sujets polymédiqués. Dans la plupart des cas, l'atteinte hépatique induite par les antidépresseurs est idiosyncrasique, non prévisible et indépendant de la posologie prescrite. Elle survient le plus souvent dans un délai de quelques jours à 6 mois après l'initiation du traitement antidépresseur.[4]

Introduction

La surveillance des enzymes hépatiques ASAT et ALAT est la méthode la plus utile pour dépister des effets hépatiques iatrogènes des médicaments antidépresseurs. Si des anomalies sont constatées, l'interruption immédiate du traitement antidépresseur est essentielle.[4]

À partir de ce que nous venons de développer se pose la question suivante : Est ce qu'il y a une relation entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une toxicité hépatique ?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la relation entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie de CHU Tlemcen.

Le but principal de notre étude est d'évaluer l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs par une surveillance de bilan hépatique et de prendre conscience de cette hépatotoxicité par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie, à fin d'instaurer par conséquence une surveillance clinique et thérapeutique des patients.

CHAPITRE I

Les Antidépresseurs

I. Généralités

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes appartenant au groupe psychoanaleptique, dotés d'une action stimulante sur le système nerveux central (SNC).[5] Selon la classification de Delay et Deniker (1953), ce sont des substances qui peuvent améliorer l'humeur dépressive dans ses manifestations les plus graves en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif existant depuis au moins 2 semaines (agir sélectivement sur l'humeur).

Actuellement, de multiples traitements antidépresseurs sont à notre disposition. Ces thérapies sont des antidépresseurs, classés comme antidépresseurs conventionnels (IMAO et tricycliques), inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et/ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et autres antidépresseurs, mais il existe aussi des thérapeutiques avec des effets antidépresseurs non classés parmi ces molécules. [6]

Plus de son effet antidépresseur, les antidépresseurs ont d'autres indications étendues à d'autres pathologies telles que les troubles anxieux, les migraines, la fibromyalgie, les douleurs neuropathiques, les troubles du sommeil, les troubles de l'alimentation, ainsi que certaines perturbations du comportement impulsif. [6]

II. Historique

La chimiothérapie des dépressions et avant la découverte des antidépresseurs, comprenait essentiellement des substances sédatives, extrait d'opium sous forme de laudanum de Sydenham®, barbituriques et chloral ; ceux-ci apaisaient seulement la souffrance dépressive, amélioraient le sommeil, endiguaient les propensions suicidaires et permettaient d'attendre dans des conditions moins pénibles la rémission spontanée de l'accès dépressif. Mais il n'existait pas de traitement spécifique de l'état dépressif. [7]

La découverte des deux premiers antidépresseurs, l'iproniazide (Marsilid®) et l'imipramine (Tofranil®) remonte à 1957. Ces deux produits constituent les chefs de file des deux premières familles d'antidépresseurs, les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques. Plus de 35 ans après, aucune molécule, même les plus récentes, ne peut revendiquer des propriétés antidépressives supérieures à celles de ces premiers représentants. [7]

Puis, d'autres antidépresseurs sont découverts, notamment l'amitriptyline (Laroxyl® Élavil®) en 1960 et la trimipramine (Surmontil®) en 1961 qui ouvrent la classe des antidépresseurs sédatifs ou anxiolytiques. Vers les années 1970, apparaissent des antidépresseurs qui ne sont ni des IMAO, ni des composés tricycliques : ils sont dénommés « nouveaux antidépresseurs ou antidépresseurs de seconde génération ». Ils sont dans l'ensemble caractérisés par une meilleure acceptabilité clinique. [8, 9]

La notion de sélectivité est alors apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT) avec 5 molécules essentielles (la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram et la sertraline), ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline représentés par la venlafaxine et le milnacipran. [7]

Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération et une meilleure sécurité, notamment en cas de surdosage. [10]

III. Classification et pharmacologie des antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être classés selon leur structure chimique, leur action biochimique au niveau du cerveau ou leurs effets thérapeutiques (psychostimulants, sédatifs ou mixtes). La connaissance de ces mécanismes guide la prescription, tant en termes d'effet clinique attendu que de profil de tolérance.

Pour leur mécanisme d'action, les antidépresseurs agissent sur les systèmes monoaminergiques (5-HT, dopamine et norépinéphrine). Ainsi, par leurs mécanismes biochimiques, ils augmentent les concentrations intra synaptiques des monoamines.

Les antidépresseurs sont essentiellement métabolisés par des enzymes hépatiques appelées cytochromes. La connaissance précise de ces enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique d'une substance antidépressive permet d'anticiper les interactions médicamenteuses possibles et adapter les posologies en cas de nécessité.[11]

III.1. Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Ils sont les premiers représentants des médicaments antidépresseurs et c'est parmi eux que l'on trouve les molécules de référence (clomipramine et imipramine).

III.1.1. Mécanisme d'action

Son rôle se résume dans l'inhibition de la recapture de la sérotonine, la noradrénaline et parfois la dopamine dans les terminaisons présynaptiques, ce qui entraîne une concentration accrue de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique. [12]

Le degré d'inhibition varie généralement d'un tricyclique à un autre. Schématiquement, la clomipramine inhibe préférentiellement la recapture de la 5-HT alors que l'imipramine inhibe autant la recapture de la 5-HT que celle de la NA.

En dehors de cette propriété, les imipraminiques possèdent aussi des propriétés antagonistes des récepteurs alpha postsynaptiques, des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et des récepteurs histaminergiques H1 expliquant respectivement les effets indésirables de type hypotenseur, atropinique et sédatif. [13]

III.1.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des imipraminiques se caractérise par une résorption généralement longue (4 à 8 heures) due à un effet parasympholytique qui ralentit la vidange gastrique ainsi un effet de premier passage estimé de 40 à 70% selon les dérivés.

Il pourrait également y avoir une très forte fixation aux protéines plasmatiques (80-95%). La diffusion des imipraminiques est rapide car leur action périphérique est observée une demi-heure après l'ingestion.

Elles subissent plusieurs transformations, notamment la monodesméthylation ou la déméthylation. Chez les humains, la relation entre l'effet antidépresseur et sédatif serait liée à la proportion du métabolite N-déméthylé formé. Cette déméthylation peut avoir des différences individuelles significatives. L'élimination est dominante hépatique. [14]

III.1.3. Indications thérapeutiques

Les antidépresseurs tricycliques sont indiqués essentiellement dans le trouble dépressif majeur (TDM). [15]

Les antidépresseurs psychostimulants sont indiqués de préférence dans les dépressions, où prédominent l'inhibition psychomotrice et l'asthénie.

Les antidépresseurs sédatifs sont utilisés plutôt dans les formes anxieuses, agitées, à fort potentiel suicidaire. [16]

L'imipramine est un traitement d'appoint de l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de six ans. Il existe d'autres utilisations hors AMM de l'imipramine comme traitement de la douleur neuropathique chronique et du trouble de panique. [17, 18]

III.1.4. Contre-indications

- Antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QTc ou de mort subite d'origine cardiaque.
- IMAO, par exemple la phénelzine, en raison du risque d'un syndrome sérotoninergique. [19]

Il faut un arrêté l'IMAO pendant au moins 14 jours avant de commencer un traitement par ATC.

- ISRS à cause d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'ATC et le risque de syndrome sérotoninergique. [20]
- Sultopride (neuroleptique) ; risque sévère de troubles de rythme ventriculaire, précisément torsade de pointe. [21]
- Des réactions d'hypersensibilité à un médicament ATC.

III.1.5. Effets indésirables

La prise d'imipraminiques est responsable directement de :

- Une hypotension, liée au blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique.
- Des effets gastrointestinaux (nausée, malaise et une constipation opiniâtre) pouvant aboutir à un véritable iléus paralytique.
- Snnolance
- Diminution de la libido. [22]
- L'effet atropinique provoque une sécheresse buccale, des troubles gengivodentaires, une tachycardie et une arythmie sont signalées et manifestées par une prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG ; ce qui nécessite une surveillance surtout en cas des antécédents. [23]

III.1.6. Interactions médicamenteuses

Plusieurs médicaments doivent être déconseillés avec les imipraminiques ; notamment les sympathomimétiques, les amphétamines et leurs dérivés, les antihypertenseurs et les antiarythmiques (la quinidine, hydro quinidine, disopyramide) [24], IMAO-A sélectifs et Alcool.

D'autres classes thérapeutiques doivent être prescrits avec précaution en cas d'association avec ces antidépresseurs ; en particulier :

- Les molécules vasodilatatrices (dérivés nitrés) ou les hypotenseurs en raison d'une majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. [24]
- Les médicaments anticholinergiques (atropiniques).
- Les inhibiteurs enzymatiques. [24]
- Les médicaments abaissant le seuil épileptogène. [25]

III.2. Les inhibiteurs de monoamine oxydase

III.2.1. La monoamine oxydase (MAO)

Les isoenzymes A et B de la monoamine oxydase sont des protéines mitochondriales qui catalysent la désamination oxydative des amines alimentaires et des transmetteurs de monoamine. La MAO responsable d'une modulation potentielle de tous les processus impliquant des amines bioactives, y compris la régulation de l'humeur, le comportement émotionnel et d'autres fonctions cérébrales. [26]

La MAO a été reconnue comme une enzyme d'un intérêt crucial pour les pharmacologues parce qu'elle a catalysé la principale voie d'inactivation pour les catécholamines (et même la 5-HT par la suite). [27]

On distingue deux types d'isoenzymes ; la monoamine oxydase A (MAO-A) a comme substrat préférentiel la NA et 5-HT et la monoamine oxydase B (MAO-B) liée préférentiellement à la Phényléthylamine et des inhibiteurs sélectifs pour eux. [27]

Deux formes distinctes des IMAOs utilisées comme antidépresseurs ; les IMAOs non sélectifs et les IMAO-A.

III.2.2. Les IMAO non sélectif

Ce sont des molécules les plus anciennes (nommées IMAOs classiques), irréversibles représentées par l'iproniazide (Marsilid®) et la nialamide. Ces inhibiteurs de la MAO se caractérisent par l'insertion d'un groupement réactif sur la structure phényéthylamine ; hydrazine, cyclopropylamines et propargylamines. [28]

III.2.2.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (ou IMAO) vont bloquer, d'une manière non compétitive, irréversible et de longue durée la MAO, en se fixant d'une façon covalente sur l'enzyme par leurs groupements et empêchant alors sa désamination oxydative [28, 29]. Permettant ainsi à une plus grande quantité de sérotonine et de noradrénaline de demeurer disponible.

Les IMAO non sélectifs pour leur part, bloquent les deux types de monoamine oxydase, A et B. Contrairement aux inhibiteurs sélectifs, qu'ils n'agissent que sur la monoamine oxydase de type A. [30]

III.2.2.2. Pharmacocinétique

L'iproniazide est rapidement absorbé et excrété dans les urines sous forme de métabolites inactifs (acétylés).

III.2.2.3. Indications thérapeutiques

Il est indiqué essentiellement dans La prise en charge des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes. En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de prescrire un autre antidépresseur. Les IMAOs ne sont généralement pas prescrits en première intention. [31]

III.2.2.4. Contre-indications

- Insuffisance hépatique et cardiaque décompensée.
- Hypertension artérielle.
- Sujet avec des antécédents vasculaires cérébraux.
- Phéochromocytome.
- Alcoolisme chronique.

- Chez la population qui présente une intolérance au galactose, déficit total au lactose ou bien un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). [6, 21]
- Association avec tous les aliments riches en tyramine et tryptophane ; chocolat, banane, fromage « cheese effect », ni caféine (risque de survenue de crise hypertensive).[27]

III.2.2.5. Interactions médicamenteuses

- Les médicaments dépresseurs de SNC : risque d'un syndrome sérotoninergique ou d'une majoration des effets confusionnels et sédatifs.
- Les médicaments vasoconstricteurs : risque des crises hypertensives.
- Les sulfamides hypoglycémiantes sont déconseillés avec l'iproniazide à cause de risque majeur d'atteinte hépatique et/ou d'hypoglycémie.
- L-dopa : en raison d'une potentialisation des effets pharmacologiques.
- Réserpine ce qui provoque une agitation psychomotrice.
- Autres médicaments hépatotoxiques dont l'association est déconseillée avec l'iproniazide en raison d'une majoration d'effets indésirables hépatiques. [24, 32]

III.2.3. Les IMAO-A

Ils inhibent précisément la monoamine oxydase type A (la MAO-A). On cite que le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est significativement réduit, dont la pharmacovigilance confirme que ces nouveaux IMAO ont une bonne tolérance et acceptabilité aux doses thérapeutiques prescrites. [33]

III.2.3.1. Mécanisme d'action

Moclobémide inhibe de façon préférentielle et réversible la MAO- A. Ce blocage enzymatique se traduit par une élévation de la concentration des médiateurs monoaminergiques cérébraux dans la fente synaptique. En effet, par ce mécanisme le moclobémide diminue le catabolisme de la sérotonine, de la noradrénaline et, à moindre degré, de la dopamine.[21].

III.2.3.2. Pharmacocinétique

Tableau 1 : Pharmacocinétique de la moclobémide.

MAO-A	T max	T ½	Métabolisme	Élimination
Moclobémide (Moclamine ®)	1 h	1 – 2 h	>80 % Hépatique	Rénale s/f de métabolites inactivés

(D'après [6])

III.2.3.3. Indications thérapeutiques

Moclobémide indiqué essentiellement dans les épisodes dépressifs majeurs à cause de son effet antidépresseur psychotonique d'efficacité comparable à celle des imipraminiques.

III.2.3.4. Contre-indications

Il n'est recommandé d'utiliser le Moclamine en cas :

- Hypersensibilité.
- Etats confusionnels aigus.
- Phéochromocytome.
- Chez l'insuffisant hépatique et rénal (en cas d'insuffisance hépatique sévère, réduire la posologie de 30 à 50 %).
- Chez l'enfant moins de 15 ans, chez la femme enceinte et allaitante. [6, 21]

III.2.3.5. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de la moclobémide est contre indiqué avec :

- Triptans, péthidine, tramadol, dextrometorphane, millepertuis (*Hypericum*) et ISRS ; risque de syndrome sérotoninergique.

- IMAO non sélectifs ; il faut respecter un interval de 15 jours pour passer des IMAO non sélectifs au moclobémide et 5 jours pour l'inverse.
- Des antiarythmiques de classe Ia et III, cisapride, des macrolides, des antihistaminiques et des hypocalémiants. [24]

III.2.4. Effets indésirables des IMAOs

- La crise hypertensive, qui peut s'étendre à l'hémorragie cérébrale ; l'effet secondaire le plus important puisqu'il peut être fatal.
- Affections cardiaques.
- Hypotension orthostatique
- Troubles de sommeil, digestifs, de miction et oculaires.
- Des céphalées, des vertiges, de l'agitation
- Anxiété, irritabilité, nervosité
- Sécheresse buccale
- Délire, confusion et manie
- Avitaminose B. [13, 22, 34]
- Perturbation des fonctions hépatiques (surtout l'iproniazide) [35]

III.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui font partie des antidépresseurs sérotoninergiques, ont été introduits au début des années 1990. Ces nouveaux antidépresseurs (ISRS) sont prescrits en première intention dans la prise en charge des états dépressifs caractérisés (EDC) selon DSM-V. [36]

III.3.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont pour cible principale, le site transporteur (SERT) responsable de la recapture de la 5 HT par le neurone présynaptique [37]. Permettant ainsi, l'élévation des concentrations de sérotonine intrasynaptique. Cependant, chaque ISRS possède un profil pharmacologique particulier ; d'une part leur affinité pour les divers systèmes de recapture présynaptiques est variable et, d'autre part, ils développent une activité intrinsèque, très faible comparativement à celle des tricycliques, mais cependant réelle, à l'égard de divers récepteurs postsynaptiques.[21]

III.3.2. Pharmacocinétique

Tableau 2 : Pharmacocinétiques des ISRS.

ISRS	Pharmacocinétique
Fluoxétine	Bonne absorption biodisponibilité varie de 60% à 80%, non modifiée par les aliments forte fixation aux protéines plasmatiques 95% $T_{1/2}$: de 1 à 4 jours, et celle de son métabolite, la norfluoxétine, est d'environ 7 jours.
Fluvoxamie	Bonne absorption Bonne biodisponibilité 53%, non modifiée par les aliments. Fixation aux protéines plasmatiques est de 77% $T_{1/2}$: 15 à 22 h. Pas de métabolites
Sertraline	Bonne absorption. Biodisponibilité est de 88%. Forte fixation aux protéines plasmatiques 98%. $T_{1/2}$ 25-26 h. Métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P450.
Paroxétine	Bonne absorption Biodisponibilité 50-90% Forte fixation aux protéines plasmatiques 95% $T_{1/2}$ est de 24 h.
Citalopram	Bonne absorption Biodisponibilité voisine de 100% Forte fixation aux protéines plasmatique (Fb = 80%) $T_{1/2}$ est de 35 h Le principal métabolite est le norcitalopram.
Escitalopram	Bonne biodisponibilité 80% Fb est de 56 % $T_{1/2}$ de 27 à 32 h

(D'après [38, 39])

III.3.3. Indications thérapeutiques

- Traitement de première ligne dans la dépression majeure en raison de leur meilleure tolérabilité et profil de sécurité par rapport aux antidépresseurs conventionnels.[38]
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).[40], troubles de paniques [41], personnalités pathologiques. [42]
- Stress post-traumatique [43].

III.3.4. Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère.
- Allongement de l'intervalle QT (citalopram, escitalopram).
- Grossesse et allaitement (fluoxétine). [44]

III.3.5. Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux les plus fréquents : nausées et vomissements.[23]
- Prise de poids ; parmi les effets secondaires prédominants responsables de la non observance du traitement antidépresseur et même de l'arrêt du traitement. [45] Elle peut aussi être responsable de comorbidité (syndrome métabolique).[46]
- Troubles de sommeil (insomnie, hyposomnie, dyssomnie, faible qualité de sommeil)[47, 48] : ces effets reportés sur le sommeil avec les ISRS semblent dose et temps dépendants et plus notables en début du traitement. [49]
- Dysfonctions sexuelles : ils occupent l'une des premières causes parmi les différentes causes de non-observance aux antidépresseurs.[50]
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : l'origine d'une hyponatrémie, chez les patients sous fluoxétine.[51]
- Diminution du seuil épileptogène.
- Céphalées, irritabilité, hypersudation.
- Syndromes sérotoninergique [52, 53] et hémorragique [54].

III.3.6. Interaction médicamenteuses

- IMAOs : surtout non sélectifs, en raison d'un risque de syndromes sérotoninergique. Ce qui oblige de respecter un intervalle de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO non sélectif et l'instauration d'un ISRS, ou encore 5 semaines (fluoxétine) avant de débiter l'IMAO.

- Imipraminiques : l'élévation des taux plasmatiques des tricycliques avec la fluoxétine.[55, 56]
- Linézolide , les triptans.
- Métoprolol : par majoration de risque de bradycardie.
- Les médicaments torsadogènes (neuroleptiques, sétrons, certains antihistaminiques, antiarythmiques de classes I ou III...).
- Diurétiques (risque d'hyponatrémie), anticoagulants oraux, AINS, aspirine (risque de saignement). [24]

III.4. Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Ce sont des molécules de troisième génération, de commercialisation récente. Ils sont représentés par la duloxétine (Cymbalta®), la venlafaxine (Effexor®) et le milnacipran (Ixel®).

III.4.1. Mécanisme d'action

Les antidépresseurs de ce groupe sont des inhibiteurs puissants de recapture présynaptique de deux neuromédiateurs à la fois, la sérotonine (5-HT) et la noradrénaline (NA) avec une sélectivité différente.

Notons que la duloxétine a une sélectivité pour 5-HT que pour NA, alors que la venlafaxine est 30 fois plus sélective pour 5-HT que pour NA.

À son tour, Milnacipran bloque les récepteurs de la 5-HT et NA avec une puissance égale. [57] . Ils augmentent également la dopamine dans le cortex préfrontal.

Ils n'ont pas d'effets sur les récepteurs post synaptiques. [13, 38, 58].

III.4.2. Pharmacocinétique

Ils ont des propriétés pharmacocinétiques différentes par rapport aux ISRS, principalement en raison de valeurs de demi vie ($t_{1/2}$) beaucoup plus courtes et d'une faible fixation aux protéines plasmatiques (fb) à l'exception, la duloxétine.

Tableau 3 : Pharmacocinétique des antidépresseurs IRSNA.

IRSNA	Pharmacocinétique
Duloxétine	Bonne biodisponibilité (30 à 80%) Forte fixation aux protéines plasmatiques (fb = 90%) T _{1/2} environ 12.5 h (8 à 17 h) Élimination par le métabolisme hépatique impliquant deux isozymes P450, CYP2D6 et CYP1A2
Venlafaxine	Biodisponibilité modérée (45%) Faible valeur de fb = 35% T _{1/2} courte, de 5 à 7 h Métabolisme hépatique donne naissance à un métabolite actif (l'O-déméthyl-venlafaxine)
Milnacipran	Biodisponibilité élevée (85 à 90%) Fb faible = 13% T _{1/2} courte, de 6 à 8 h Élimination urinaire avec sécrétion tubulaire s/f inchangée

(D'après [38, 59, 60])

III.4.3. Indications thérapeutiques

Les antidépresseurs de troisième génération indiqués dans plusieurs types d'états dépressifs :

- Traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- Troubles dépressifs majeurs avec mélancolie : réponse au traitement est relativement rapide, en 2 semaines par rapport aux autres antidépresseurs (les ATC et les ISRS). La venlafaxine est la molécule de choix des formes graves. [61] [62] [63]
- Troubles dysthymiques [64] et troubles anxieux généralisés. [65]
- Trouble obsessionnel compulsif (TOC). [15]
- Traitement de la douleur.

III.4.4. Contre-indications

- Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.

- Sujet moins de 18 ans.
- Grossesse et allaitement.
- Maladie coronarienne instable et hypertrophie prostatique bénigne (milnacipran, duloxétine).

III.4.5. Effets secondaires

- Asthénie, insomnie ou somnolence diurne; souvent accompagnés de névrosité
- Troubles digestifs, troubles de transit et nausées
- Sécheresse buccale
- Hypersudation
- Agitation, anxiété
- Risque cardiaque : troubles de conduction, arythmies ou tachycardies ; rares mais non négligables, chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires. [22, 58]

III.4.6. Interactions médicamenteuses

- Triptans.
- Digitaliques, potentialisation des effets hémodynamiques.
- Adrénaline, noradrénaline et entacapone, déconseillés à cause d'un risque hypertenseur et troubles de rythme
- Anticoagulants oraux, utilisés avec précaution pour prévenir les saignements et les anomalies de l'hémostase. [24]

III.5. Les autres antidépresseurs

III.5.1. Les antidépresseurs inclassables

Certains antidépresseurs ne peuvent être regroupés du fait de leurs mécanismes d'action, propriétés et structures moléculaires. Ils sont dépourvus d'activités anticholinergiques et cardiaques.

III.5.2. Mécanisme d'action [21]

Tableau 4: Le mécanisme d'action des principaux antidépresseurs inclassables.

Antidépresseurs	Mécanisme d'action
Miansérine	Blocage des autorécepteurs α -2 adrénergiques, par son action antagoniste de récepteurs 5-HT ₁ , 5HT ₂ et alpha. Effet anxiolytique et sédatif.
Mirtazapine	Antagoniste α -2 adrénergique présynaptique central, provoquant une augmentation de la neurotransmission de NA et de 5-HT centrale. Agoniste des récepteurs H ₁ de l'histamine. Effet sédatif.
Tianéptine	Accélération de recapture présynaptique de la 5-HT au niveau des terminaisons neuronales corticales et hippocampiques.
Agomélatine	Double action : D'une part, une action agoniste des récepteurs mélatoninergiques (M ₁ et M ₂) et donc, amélioration de la qualité du sommeil. D'autre part, une action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT _{2c} , permettant ainsi la libération de la NA et de la DA dans le cortex préfrontal.

III.5.3. Pharmacocinétique [38]

Tableau 5 : la pharmacocinétique des principaux antidépresseurs inclassables.

Antidépresseurs	Pharmacocinétique
Miansérine	Faible biodisponibilité 20% Forte fixation aux protéines plasmatiques (fb = 90%) $T_{1/2}$: 10 à 17 h Métabolisme 70% Elimination rénale et fécale
Mirtazapine	Biodisponibilité modéré 50% Fb élevé 85% $T_{1/2}$: 20 à 40 h Métabolisme > 80% Elimination rénale
Tianéptine	Résorption rapide et complète $T_{1/2}$: 2,5 h Métabolisme 90% Elimination rénale
Agomélatine	Très faible biodisponibilité 5% Fb élevé 95% $T_{1/2}$: 1 à 2 h

➤ Miansérine et Mirtazapine

Elles peuvent occasionner de plusieurs effets indésirables :

- Somnolance et sédation
- Sécheresse buccale
- Constipation (miansérine)
- Prise de poids et convulsions
- Augmentation des taux des enzymes hépatiques (mirtazapine). [44]

Contre-indiquer en cas :

- Antécédents d'agranulocytose.
- Maladie coeliaque.
- Porphyrines. [44]

Interagir avec :

- IMAO non sélectifs.
- Clonidine et apparentés (déconseillée avec la miansérine), par inhibition de son effet anti-hypertenseur.

➤ **Tianéptine**

Peu d'effets secondaires sont marqués pour cette molécules de type :

- Digestif : nausées, anorexie, constipation.
- Neuropsychique : insomnies, cauchemars, vertiges.
- Risque d'abus et de dépendance, la raison dont la-elle, sa prescription se fait obligatoirement sur une ordonnance sécurisée limitée de 28 jours. [44]

Contre-indiquer en cas

- Hypersensibilité.
- Enfant moins de 15 ans [44].

Intéragir avec les IMAO non sélectifs [44]

➤ **Agomélatine**

Une nouvelle molécule apparue en novembre 2009. Son efficacité reste modeste mais avec une bonne tolérance.

Parmi ses effets secondaires on trouve :

- Augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT), nécessite une surveillance hépatique avant et pendant la mise sous traitement.
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées ou constipation)
- Somnolance, insomnie.
- Prise de poids. [44]

Contre-indiquer dans :

- Insuffisance hépatique.
- Chez les personnes âgées à partir de 75 ans. [44]

Intéragir avec fluvoxamine et ciprofloxacine, du fait de leur action inhibitrice enzymatique provoquant l'élévation des concentrations plasmatiques de l'agomélatine.

III.5.4. Vue sur les nouveaux antidépresseurs

Les mécanismes multimodaux des actions des nouveaux antidépresseurs expliquent que la dépression ne peut pas être causée par un simple déficit de sérotonine, mais peut plutôt être liée à l'« inondation » des autorécepteurs 5 HT1A dans les zones péri-graphes du mésencéphale par la sérotonine elle-même par l'action du glutamate, noradrénaline et histamine.

Les recherches sur l'utilisation des nouveaux antidépresseurs sont limitées chez les sujets humains, et d'autres études sont justifiées pour révéler une différence substantielle et d'autres nouveaux attributs de ces nouvelles molécules, y compris desvenlafaxine, vilazodone, vortioxétine et levomilnacipran ER.

III.5.5. Mécanisme d'action

Tableau 6: Mécanisme d'action des nouveaux antidépresseurs.

Antidépresseurs	Mécanisme d'action
Desvenlafaxine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition sélective du recaptage de la sérotonine (5-HT) et transporteurs de norépinéphrine (NE), ce qui entraîne une augmentation de la concentration extracellulaire de 5-HT et NE. ▪ Affinité significative pour de nombreux récepteurs, y compris les récepteurs cholinergiques muscariniques, histaminergiques, récepteurs α1-adrénrgiques et récepteurs de la monoamine oxydase (MAO). [66]
Vilazodone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Améliore l'activité sérotonirgique par inhibition sélective du recapture de la sérotonine par le blocage de SERT. Cet effet est encore intensifié en raison de l'activité agoniste partielle aux récepteurs 5-HT1A. [66]
Vortioxétine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activité multimodale avec une modulation des récepteurs 5-HT et inhibition des transporteurs 5-HT. [66] ▪ L'effet antidépresseur de la vortioxétine est médiée par son effet antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D, agoniste partielle des récepteur 5-HT1B, et agoniste des récepteur 5-HT1A.[67] ▪ Il améliore également la concentration extracellulaire de divers neurotransmetteurs comme la dopamine, l'histamine, la noradrénaline et l'acétylcholine.[68]
Levomilnacipran ER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enantiomère racémique relativement le plus actif du milnacipran. Il a une puissance deux fois plus élevée pour norépinéphrine par rapport à l'inhibition de la recapture de la sérotonine.[69] ▪ effet sur d'autres récepteurs, canaux ioniques ou transporteurs testés in vitro, y compris la sérotoninergie (5HT1-7) , α- et β-récepteurs adrénrgiques, muscariniques ou histaminergiques et récepteurs Ca²⁺, Na⁺, K⁺ ou canaux de Cl. [66]

III.5.6. Pharmacocinétique [38]

La plupart des nouveaux antidépresseurs ont plusieurs caractéristiques communes, comme une bonne absorption du tractus gastro-intestinal dans le sang, une biodisponibilité très variable, un métabolisme induit par les CYP et une distribution étendue dans les tissus. Toutefois, l'apparition de la non linéarité ou de la stéréosélectivité dans les processus pharmacocinétiques, la durée de la demi-vie d'élimination, de la liaison des protéines

plasmatiques et de l'activité pharmacologique des métabolites sont des médicaments spécifiques.

Tableau 7 : Pharmacocinétique des nouveaux antidépresseurs.

Antidépresseur	Pharmacocinétique
Desvenlafaxine	Biodisponibilité élevée 80% Fb est de 30% $T_{1/2}$ de 9 à 12 h
Vilazodone	Bonne biodisponibilité 72% Fb de 96 à 99% $T_{1/2}$ = 25 h
Vortioxétine	Biodisponibilité élevée 75% Fb de 98 à 99% $T_{1/2}$ longue, 50 – 70 h Éliminée majoritairement par voies urinaires.[67, 70]
Levomilnacipran ER	Biodisponibilité élevée 92% Fb 22% $T_{1/2}$ = 12 h

➤ **Desvenlafaxine**

La desvenlafaxine, un métabolite actif de la venlafaxine, est un SNRI approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'épisode dépressif majeur (EDM) chez les adultes en 2009. Il est administré comme desvenlafaxine succinate. [66]

Les effets indésirables les plus courants sont les nausées, maux de tête, étourdissements, insomnie et sécheresse buccale.

Contre-indiquer en cas :

- IMAO
- Hypersensibilité à la desvenlafaxine succinate ou ses constituants. [71]

➤ **Vilazodone**

La vilazodone, un ISRS et un agoniste partiel du récepteur 5-HT1A, a été approuvée pour le traitement de l'épisode dépressif majeur chez les adultes par la FDA en 2011. [66]

Les effets secondaires les plus courants de la vilazodone étaient les vomissements, les nausées, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence, les étourdissements et bouche sèche [66]. Il n'y a eu aucun changement notable dans les signes vitaux, ni pertinence cliniquement significative pour les idées et les comportements suicidaires dans les études à court terme. [72]

Contre-indiquer et interagir avec : [73]

- IMAO
- Médicaments sérotoninergiques
- Inhibiteurs et inducteurs de CYP3A4. [73]

➤ **Vortioxétine**

La vortioxétine a été approuvée dans la prise en charge de la dépression majeure en 2013 par la FDA. Elle contient une beta polymorphe d'hydro bromure de vortioxétine et administré sous forme de comprimé à libération immédiate. [66]

Les effets secondaires les plus fréquents signalés chez au moins 5% des patients étaient les nausées, la diarrhée, les maux de tête et la sécheresse buccale. [74]

Contre-indiquée en cas :

- Hypersensibilité à la molécule ou à l'un des composants.
- IMAO.
- Inhibiteurs de CYP2D6. [75]

➤ **Levomilnacipran ER**

Levomilnacipran ER, 1S, 2R- milnacipran, est un IRSN approuvé par la FDA pour le traitement de l'EDM chez les adultes en juillet 2013. [76]

Les EI émergents les plus courants sont les nausées, constipation, les maux de tête, bouche sèche, accélération du rythme cardiaque et hyperhidrose, rarement, pendant le traitement à double insu, douleur thoracique et thrombose veineuse profonde. Parfois, on note une augmentation des transaminases et une légère élévation de la pression artérielle. [69]

➤ **Kétamine**

Le 5 mars 2019, le vaporisateur nasal (S)-kétamine approuvé par la FDA des États-Unis (Spravato) pour la dépression résistante au traitement.

Jusqu'à récemment, la kétamine était surtout utilisée pour l'anesthésie, l'analgésie, la sédation et le traitement des syndromes de douleur chronique. Cependant, les propriétés pharmacodynamiques uniques de la kétamine ont un intérêt accru dans son utilisation pour le traitement de la dépression. [77]

Les effets secondaires aigus, comme l'augmentation de la salivation, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systémique et de la pression intracrânienne, nécessitent une surveillance minutieuse pendant l'administration intraveineuse de kétamine, même à des doses subanesthésiques. Cependant, le principal fardeau de l'administration de kétamine réside dans sa capacité à produire des effets secondaires psychotomimétiques et le délire d'émergence. Le vaporisateur nasal Eskétamine a maintenant été largement approuvé et est considéré sans danger en termes d'effets secondaires aigus, de tolérabilité et d'avantage thérapeutique constant. [77]

CHAPITRE II

Les indications des antidépresseurs

I. Généralités

La prescription des antidépresseurs reposant sur un nombre suffisant des critères : les différents types d'antidépresseurs, les posologies efficaces qui doivent être suffisantes, l'importance d'une information suffisante des patients concernant la pathologie. Le délai d'action des antidépresseurs, la définition de notions comme la rémission partielle, la guérison, la récurrence, sont ensuite précisés, de même que la durée optimale des traitements selon les caractéristiques des états morbides. Les traitements doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse suffisante, de consultations suffisamment rapprochées dans les premières semaines. [78]

Les indications des antidépresseurs peuvent donc être très larges. Actuellement, les troubles dépressifs, le trouble anxieux généralisé sont les principales indications des antidépresseurs. Ces produits ont d'autres indications en psychiatrie comme les attaques de panique, la phobie sociale, les troubles obsessionnels compulsifs, le stress post-traumatique et bien d'autres. Ils peuvent aussi être prescrits en neurologie pour les migraines ou la maladie de Parkinson.[79]

II. Les troubles dépressifs

II.1. Définition

Les troubles dépressifs sont des troubles de l'humeur caractérisée par l'apparition d'une humeur dépressive quasi-constante durant au moins deux semaines. Contrairement aux émotions qui sont suscitées par un événement et ont une durée brève.[2]

Ces troubles sont caractérisés par un ensemble de symptômes liés à l'humeur ; humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir, sentiments de culpabilité ou faible estime de soi, sommeil ou appétit perturbé, manque d'énergie, mauvaise concentration et pensées suicidaires. Pour qu'il corresponde aux critères diagnostiques de la dépression, au moins cinq des symptômes liés à l'humeur doivent être présent presque tous les jours au cours de la même période de deux semaines. L'humeur dépressive ou la perte d'intérêt ou de plaisir doit figurer parmi l'ensemble de symptômes, puisque bon nombre des autres comme insomnie ou prise de poids peuvent avoir de multiples causes. De plus, les symptômes doivent être suffisamment graves pour causer une détresse significative du point de vue clinique ou pour entraver considérablement la vie familiale, professionnelle ou sociale de la personne.[80]

II.2. Clinique

II.2.1. Humeur dépressive

Tristesse pathologique, douleur morale, vision pessimiste de soi et du monde, à l'extrême, le patient peut présenter des idées mélancoliques d'indignité, d'incurabilité et/ou de culpabilité. On retrouve une diminution ou absence de plaisir pour les activités habituelles.[81]

II.2.2. Emotions associées à l'humeur dépressive

II.2.2.1. Peur-anxiété

De manière générale, l'anxiété est considérée comme normale lorsqu'elle est bien tolérée par le sujet, qu'il peut la contrôler, qu'il ne la perçoit pas comme une souffrance excessive, qu'elle n'a pas de retentissement sur sa vie quotidienne et qu'elle est peu somatisée. L'anxiété se distingue de la peur dans la mesure où cette dernière implique un objet identifiable : « J'ai peur des araignées. » Ici l'émotion disparaît une fois que le sujet est sorti du contexte provoquant ce sentiment de peur.[82]

II.2.2.2. Hyperémotivité

Des réponses émotionnelles disproportionnées peuvent gêner le patient qui se retient de pleurer devant son téléviseur ou lors d'une rencontre amicale. Ces réponses sont souvent provoquées par un rappel douloureux de sa propre situation en se comparant à la bonne santé et à la réussite d'autrui.

II.2.2.3. Irritabilité-colère

Elles surviennent pour des tracasseries mineures ou face à des sollicitations de son entourage de participer à une activité ou l'entreprendre une action ; elles peuvent également traduire le sentiment de ne pas être compris par son entourage.[2]

II.2.3. Symptômes psychologiques

II.2.3.1. Perte de la confiance en soi dévalorisation de soi

Il représente un problème visible pour la personne comme pour son entourage. Manque de confiance en soi. Il consiste à douter de ses capacités à réussir ce qu'on entreprend, parce qu'on est plus sensible à la douleur de l'échec qu'au plaisir de la réussite.[83]

II.2.3.2. Perte de motivation

Ce n'est pas un manque de volonté : le patient tente à plusieurs reprises de démarrer une activité.

II.2.3.3. Evitement –retrait social

Le patient évite les interactions sociales, de répondre au téléphone, d'ouvrir son courrier. Cet évitement est motivé par le but à court terme d'éviter une aggravation de son humeur.[2]

II.2.3.4. Idées suicidaires

Les idées suicidaires sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs. Des tentatives précédentes constituent le principal facteur de risque de suicide avéré. Il est donc capital de rechercher et d'estimer le risque suicidaire d'un patient dépressif. Risque suicidaire doit systématiquement faire partie du suivi d'un patient dépressif. [84]

II.2.4. Symptômes cognitifs

II.2.4.1. Troubles de la mémoire

Plainte et inquiétude fréquente du patient, ce dernier oublie les rendez-vous, les demandes orales, il peut craindre d'avoir une maladie d'Alzheimer.

II.2.4.2. Troubles de la concentration

Le patient a une attitude distraite, il décroche des tâches peu prenantes, doit faire des efforts pour effectuer son travail, a du mal à rassembler ses idées, à trouver les phrases adéquates à sa pensée.

II.2.5. Fatigue

Cette fatigue est un maître symptôme des épisodes dépressifs. Elle est à la fois une lassitude psychique et physique. Le patient est nettement plus fatigable et des activités simples peuvent l'épuiser.[2]

II.2.6. Ralentissements psychomoteurs

Le ralentissement psychomoteur constitue l'un des critères diagnostiques d'un état dépressif majeur, il se manifeste par une série de symptômes qui affectent : la parole avec une augmentation des pauses, une diminution de l'intensité vocale et de la vitesse d'élocution, une articulation réduite. Ce ralentissement a été mis en évidence et précisé par des observations cliniques, des questionnaires et différentes mesures objectives des tests psychomoteurs sont aussi utilisés. [85]

II.2.7. Symptômes physiques généraux

Les principaux signes sont, les troubles du sommeil, la perturbation de l'appétit dans le sens de l'anorexie, troubles sexuels, douleurs physique.[86]

II.3. Evolution de l'épisode

Les études en population générale montrent que la durée médiane d'un épisode dépressif est aux alentours de 3 mois. L'évolution spontanée est donc favorable à court terme pour la moitié des épisodes identifiés en population générale.

Sous traitement pharmaceutique, dans des conditions proches de la pratique quotidienne, la rémission est obtenue dans un tiers des cas avec le premier antidépresseur. Le taux de rémission baisse nettement ensuite et un tiers des patients ne connaît pas de rémission après un an de traitement et une série de 4 traitements antidépresseurs.[2]

III. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux font partie des pathologies psychiatriques les plus fréquentes en population générale. Ce sont des syndromes durables associant émotions, pensées et comportements pathologiques autour d'une anxiété excessive.

Le type de trouble anxieux est défini surtout par l'objet de la peur et par les comportements qui en découlent.

Il existe sept diagnostics principaux de troubles anxieux chroniques : les phobies (spécifiques, sociales et l'agoraphobie), le trouble panique, le trouble anxieux généralisé, les troubles obsessionnels compulsifs [TOC] et les états de stress post- traumatique. En plus de l'anxiété, présente dans chacun de ces syndromes, des caractéristiques sémiologiques permettent de porter un diagnostic spécifique, comme l'objet de la peur, ses mécanismes, les stratégies mises en œuvre pour la contrôler.[87]

III.1. Phobies spécifiques et phobies sociales

Une phobie spécifique désigne une peur excessive et exagérée de certains objets ou certaines situations.

La phobie sociale est une affection qui est marquée par une crainte exagérée et durable du patient, qui craint le regard ou le jugement négatif des autres dans certaines situations en société. Elle est associée à des symptômes physiques et cognitifs.[88]

III.2. Trouble panique et agoraphobie.

Le trouble panique est caractérisé par de fréquentes crises aiguës de panique.[88] L'attaque de panique est une période bien délimitée marquée par l'occurrence soudaine d'une

appréhension intense, d'une peur ou d'une terreur souvent associée à des sensations de catastrophe imminente.

Elle est caractérisée par des palpitations, des battements de cœur ou l'accélération du rythme cardiaque, une transpiration, des tremblements ou secousses musculaires; une sensation de "souffle coupé" ou l'impression d'étouffement, une sensation d'étranglement, des douleurs ou une gêne thoracique; des nausées ou une gêne abdominale, des sensations de vertige, d'instabilité, de tête vide ou l'impression d'évanouissement, une déréalisation (sentiment d'irréalité) ou une dépersonnalisation (être détaché de soi), une peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou, ainsi que la peur de mourir.[89]

III.3. Anxiété généralisée.

L'anxiété généralisée (ou « trouble anxiété généralisé » ou TAG), correspond à un état d'alerte et d'inquiétude quasi permanent, associé à des signes psychiques et physiques de tension anxieuse, cela sur une période d'au moins 6 mois. Le terme généralisé vient du fait qu'il n'y a pas, comme dans les phobies, de peur focalisée sur un objet ou une situation précise, mais une tendance à se faire du souci « pour tout ou pour rien ».

III.4. Troubles obsessionnels compulsifs.

Les TOC comportent deux éléments sémiologiques distincts, bien que très liés l'un à l'autre : les obsessions et les compulsions.

Les obsessions sont des craintes, des images, des doutes ou des questions qui font intrusion dans la pensée du sujet de manière irrépressible et persistante et qui provoquent des angoisses intenses.

Les compulsions sont des actes (physiques ou mentaux), des gestes ou d'autres comportements effectués de manière répétitive et inutile par rapport aux circonstances, mais qui permettent d'atténuer l'anxiété liée aux idées obsédantes. La

principale complication des TOC est la dépression, qui touche près d'un sujet sur deux, surtout dans les formes sévères et chroniques.[87]

III.5. Etat de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un trouble anxieux survenant dans les suites d'un événement grave et brutal, qui a été à l'origine d'un danger vital ou d'une menace dans

l'intégrité physique : catastrophe naturelle, bombardement, attentat, viol ou autre agression, accident de voiture, etc.

Le patient peut avoir été impliqué lui-même ou avoir assisté à la mort ou à l'accident d'autres personnes.[87]

Environ deux tiers des patients qui souffrent d'un trouble panique présentent en même temps une agoraphobie caractérisée par la peur de certains lieux ou de certaines situations.[88]

III.6. Les troubles dissociatifs

La dissociation se définit comme un trouble d'identité, de mémoire, de conscience et de perception de l'environnement (fonctions normalement intégrées). Les phénomènes dissociatifs se retrouvent fréquemment lors des crises suicidaires, des difficultés de gestion de l'impulsivité, des syndromes douloureux chroniques, des fibromyalgies et dans les troubles épileptiques.[90]

IV. Autres indications des antidépresseurs

IV.1. Troubles somatoformes

Les troubles somatoformes sont caractérisés par des symptômes physiques associés à des demandes d'investigation médicale, persistant malgré des bilans négatifs répétés. La présence avérée d'un trouble physique authentique ne permet pas de rendre compte de la nature ni de la gravité des symptômes du patient.

Le patient s'oppose à toute hypothèse psychologique pouvant expliquer ses troubles, même quand le contexte l'évoque ou qu'il existe des symptômes dépressifs ou anxieux manifestes».[91]

IV.2. Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires principalement l'anorexie mentale et la boulimie qui se caractérisent par de graves perturbations du comportement alimentaire. En dehors de sa fonction nutritionnelle, si l'alimentation possède une dimension sociale (convivialité, médiatisation des échanges interpersonnels...), elle peut également constituer un domaine privilégié d'expression de troubles psychopathologiques.[92]

CHAPITRE III

Hépatotoxicité des antidépresseurs

I. Rappel sur l'anatomie et la physiologie hépatique

Le foie est la plus grosse glande de tube digestif, sa masse environ 1.4 kg chez l'adulte moyen. C'est l'un des organes les plus importants de l'organisme, assure de nombreuses fonctions métaboliques et régulatrices. Cependant, sa seule fonction digestive est la production de bile, qui acheminée au duodénum.[93]

I.1. Anatomie descriptive

I.1.1. Situation

Le foie occupe la plus grande partie des régions hypochondriaque droit et épigastrique et s'étend plus loin à droite qu'à gauche de la ligne médiane du corps. Il est placé sous le diaphragme et se trouve presque entièrement derrière les os formant la paroi de la cavité thoracique qui le protège dans une certaine mesure.[93]

I.1.2. Couleur et consistance

Le foie , organe de couleur rougeâtre et riche en sang , ses faces antérieure et supérieure sont lisses et incurvées du diaphragme , sa face inféro-postérieure est irrégulière.[93, 94]

I.1.3. Configuration externe et rapports

Le foie est entouré par une fine capsule inélastique (capsule fibreuse de foie) et incomplètement recouvert par une couche de péritoine. Des plis péritonéaux forment des ligaments rattachant le foie à la face inférieure du diaphragme.

Il a quatre lobes. Le lobe droit, le plus volumineux et le lobe gauche, plus petit et en forme de coin. Les deux autres sont le lobe caudé et le lobe carré.

Il a un rapport avec la paroi abdominale en haut, l'estomac, les conduits biliaires, le duodénum, l'angle droit du côlon et la glande surrénale droite en bas ; en arrière on trouve l'œsophage, la veine cave inférieure, l'aorte, la vésicule biliaire, le colonne vertébrale et le diaphragme. [94]

I.1.4. Les faces de foie

➤ face supérieure

Elle est convexe, lisse, unie et regarde à la fois en haut, en avant et à droite. Elle est limitée en avant par le bord antérieur du foie, en arrière par la ligne réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire. La face supérieure du foie est divisée en 2 lobes : droit et gauche par un repli du péritoine.

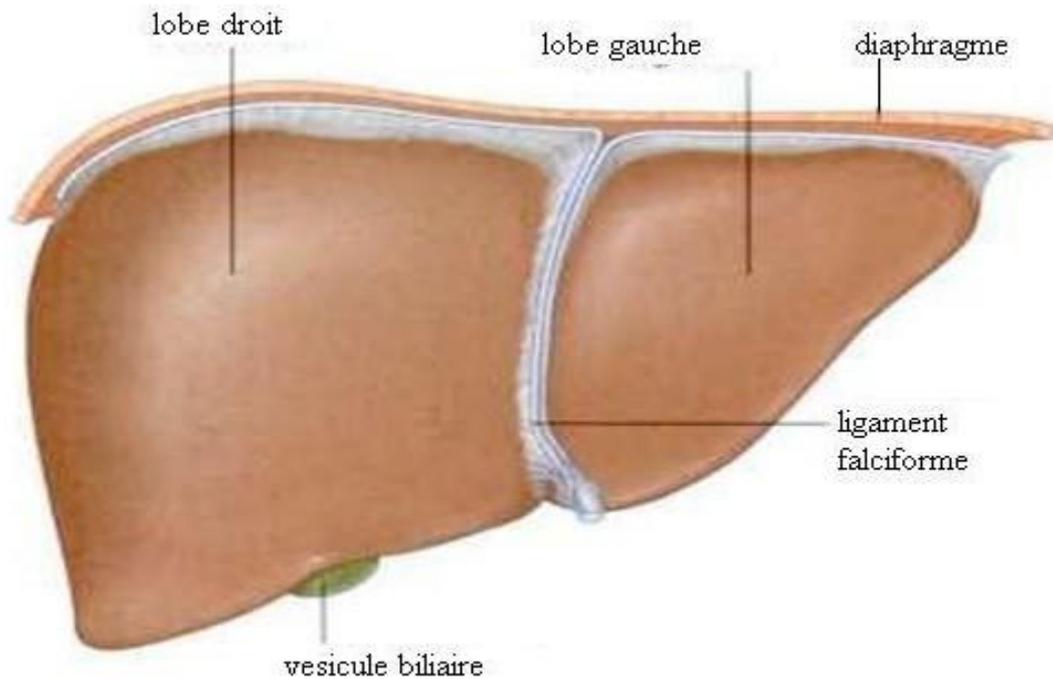


Figure 1: Face supérieure du foie [95]

➤ Face inférieure

Irrégulièrement plane, regardez-en bas, en arrière, et à gauche. Elle est parcourue par 3 sillons : 2 antéro-postérieurs et un transversal.

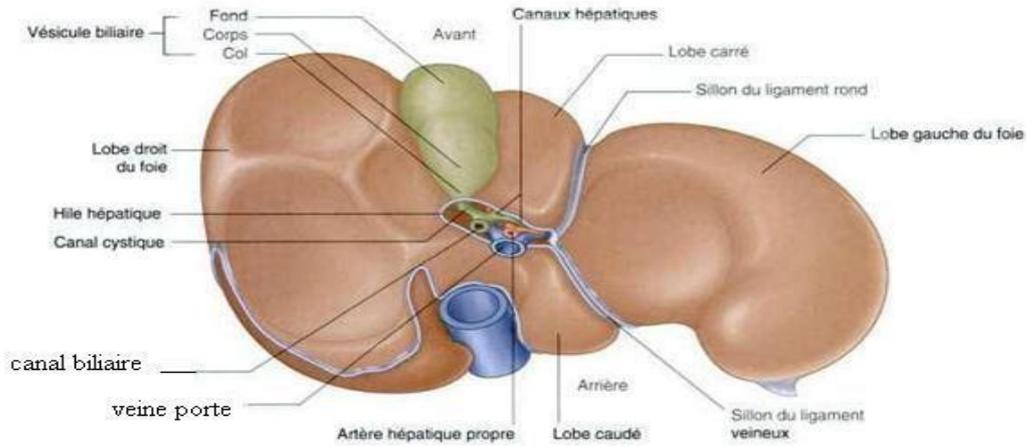


Figure 2: Face inférieure du foie[95]

➤ La face postérieure

La face présente une concavité transversale très prononcée. Elle est limitée en bas par le bord postéro inférieur, en haut par le bord postéro supérieur du foie. Elle présente deux sillons verticaux : le sillon de la veine cave inférieure et le sillon du canal d'Arantius. Ces deux sillons divisent la face postérieure en 3 segments :

- Segment droit : à droite du sillon de la veine cave inférieure
- Segment moyen : lobe de Spiegel
- Segment gauche : à gauche du sillon d'Arantius. [96]

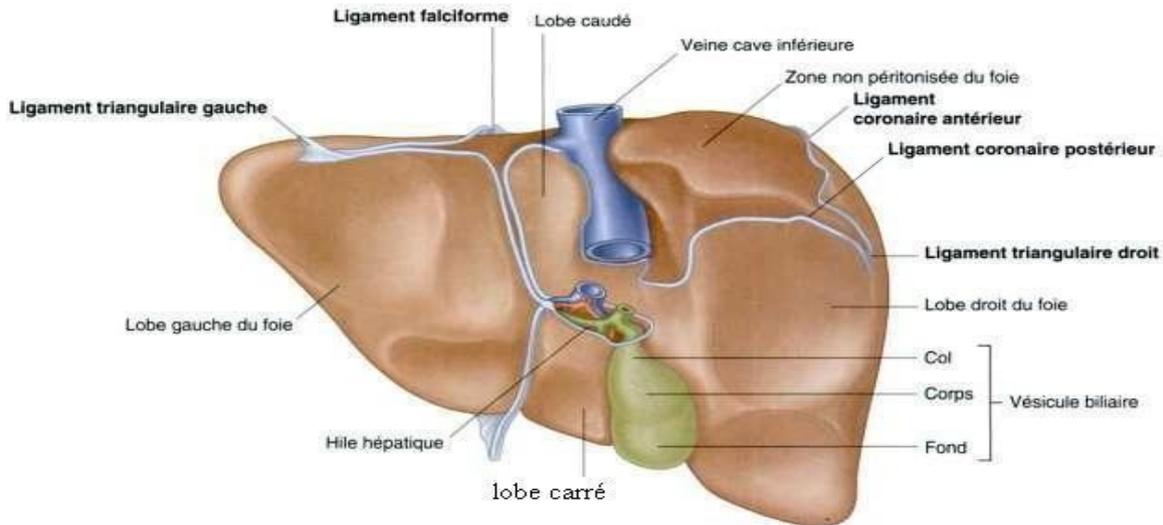


Figure 3 :la face postérieure et les ligaments associés. [95]

I.1.5. Vascularisation hépatique

A. Les veines

➤ Veine porte

La veine porte hépatique draine le sang veineux : de tractus gastro-intestinal, de la rate, du pancréas et de la vésicule biliaire vers les sinusoides de foie ; puis le sang est véhiculé dans le système veineux systémique via les veines hépatiques qui se drainent dans la veine cave inférieure.[97]

➤ Veine sus-hépatique

La veine sus-hépatique gauche : Entité anatomique et fonctionnelle, elle draine le secteur latéral gauche du foie (segments II et III).

La veine sus-hépatique médiane : elle représente le véritable axe vasculaire du foie. Elle est située dans le plan scissural principal séparant le foie droit de foie gauche.

La veine sus-hépatique droite : son rôle est primordial dans l'hémodynamique des veines sus-hépatiques. Ses variations entraînent de profondes modifications dans l'architecture veineuse du foie.[98]

B. Les artères

L'irrigation artérielle sus-mésocolique naît du tronc cœliaque, issue de la face

antérieure de l'aorte à hauteur de la 12e vertèbre thoracique. Il donne généralement trois branches majeures : artère gastrique gauche (anciennement appelée artère coronaire stomachique), artère splénique et artère hépatique commune.[99]

I.2. Histologie hépatique

I.2.1. Les hépatocytes

Les hépatocytes sont les principales cellules du foie assurent plusieurs fonctions métaboliques, sécrétoires et endocrines. Il s'agit de cellules épithéliales spécialisées polyédriques .Elles représentant 80 % du volume total du foie .[100]

I.2.2. Cellules bordant les sinusoides

Les cellules bordant les sinusoides appartiennent à au moins trois types cellulaires : les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer, cellules étoilées du foie.

a. Cellules endothéliales :

Les cellules endothéliales présentant un noyau aplati et mince cytoplasme fenêtré. Au sein de ces cellules on trouve de grand amas de cellules phagocytaires à noyau ovalaire.

b. Cellules de Kupffer :

Les cellules de kupffer appartiennent au système de défense monocyte-macrophage. Le pouvoir phagocytaire de ces cellules peut être mis en évidence certaines conditions pathologiques. Elles sont participées avec la rate, à l'élimination des globules rouges vieillis et d'autres débris particuliers de la circulation.

C. Cellules étoilées :

Les cellules étoilées contiennent des gouttelettes lipidiques, reformant de la vitamine A dans leur cytoplasme. Elles possèdent deux fonctions, le stockage de vitamine A et la production de matrice extracellulaire et de collagène.[101]

I.3. Fonction hépatique

I.3.1. Production de la bile

Les hépatocytes synthétisent les constituants de la bile à partir de matériaux fournis par le sang mêlé, sang artériel et sang veineux portal. Il s'agit donc des sels biliaires, des pigments biliaires et de cholestérol.[94]

I.3.2. Synthèse protéique

Les hépatocytes sont à l'origine de la formation de la plupart des protéines plasmatiques tel que les globulines alpha et bêta, l'albumine, la prothrombine et le fibrinogène. Ces cellules désaminent les acides aminés ou être transformés en glucides ou en graisse .L'ammoniac toxique produit par cette réaction transformé en urée et excrétée dans l'urine.[100]

I.3.3. Métabolisme des glucides

Le foie a un rôle important dans le maintien du taux de glucose sanguin. Après un repas, lorsque le taux augmente, le glucose est transformé en glycogène, qui est stocké sous l'influence de l'hormone de l'insuline. Plus tard, lorsque le taux de glucose chute ;un autre hormone glucagon intervient pour convertir le glycogène en glucose .Ces réaction permis de maintenir la glycémie dans les étroites limites de la normale.[94]

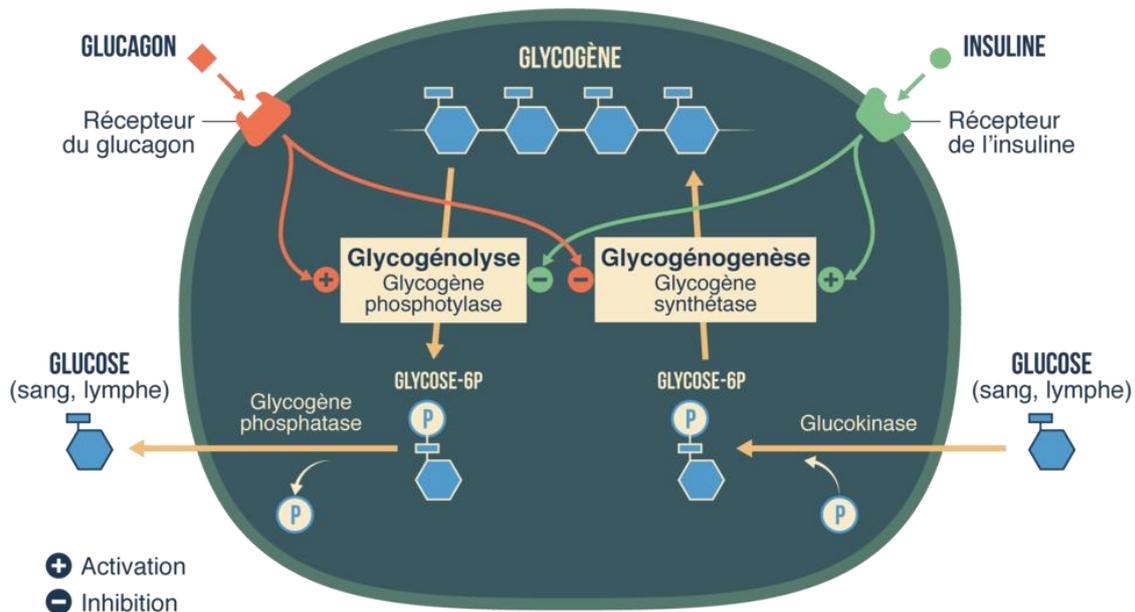


Figure 4 : vois d'utilisation de glucose dans la cellule [102]

I.3.4. Métabolisme des lipides

Les hépatocytes stockent une partie des triglycérides, dégradent les acides gras pour produire de l'énergie et synthétisent les lipoprotéines, qui assurent le transport entre le foie et les autres cellules de l'organisme.

I.3.5. Excrétion de la bilirubine

La bilirubine est dérivée de l'hème des érythrocytes anciens. Le foie la sécrète dans la bile et après sa métabolisme par les bactéries intestinales la majeure partie de la bilirubine éliminée dans les selles.[100]

I.3.6. Détoxification et épuration

La détoxification et l'excrétion de certaines substances médicamenteuses sont assurées par le foie.[100] Les récepteurs nucléaires CAR et PXR sont responsables de la reconnaissance de molécules endogènes et exogènes potentiellement toxiques pour l'organisme. Leur activation provoque la transcription des gènes majeurs de la fonction de détoxification hépatique (CYP450, transférases, transporteurs) permettant l'élimination de ces toxiques.[103]

Le cycle de l'urée est l'un des plus important processus de détoxification car il permet la transformation de l'ammoniac neurotoxique en urée, hydrosoluble.[104]

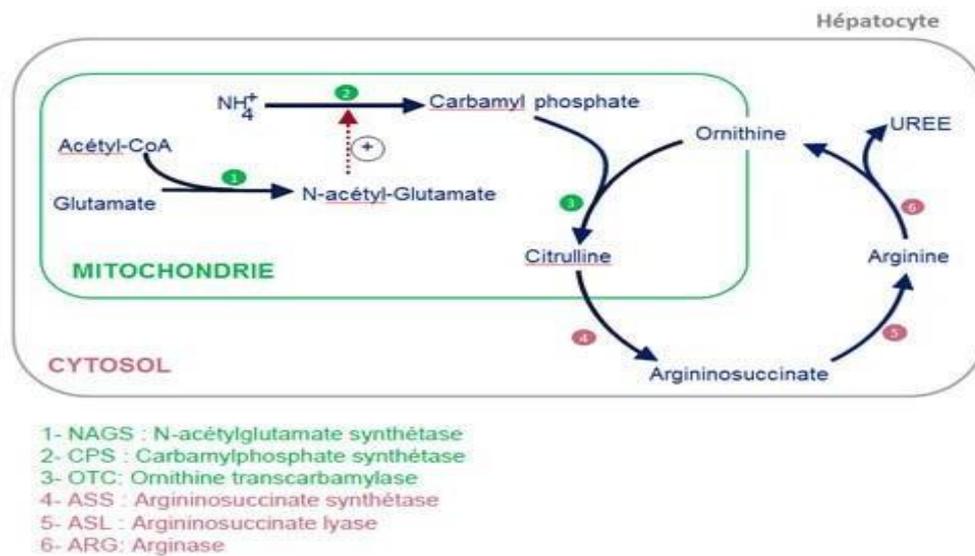


Figure 5 : le cycle de l'urée [102]

I.3.7. Régénération hépatique

La régénération mobilise un très grand nombre d'acteurs cellulaires et moléculaires, non seulement localement dans le foie, mais aussi dans tout l'organisme.

Elle se poursuit pendant plusieurs mois jusqu'à ce que le tissu hépatique manquant soit.[105]

II. Examens et tests des enzymes hépatiques

Une élévation des tests hépatiques est une découverte fréquente en médecine ambulatoire et est estimée entre 1 et 4% dans une population asymptomatique.

Il n'y a pas d'indication à effectuer un dépistage de routine des paramètres hépatiques en l'absence de facteurs de risque ou de symptômes évocateurs.

Si un dépistage est réalisé, il doit se limiter à l'alanine aminotransférase (ALAT) et la phosphatase alcaline (PA).

En cas de symptomatologie aiguë ou de suspicion d'atteinte toxique il faut ajouter (ASAT, GGT, PAL et la bilirubine).[106]

On distingue 3 types de perturbations des tests hépatiques :

- Tests de cytolyse hépatocellulaire : élévation des transaminases (ASAT, ALAT).
- Tests de cholestase : élévation de la phosphatase alcaline (PA), bilirubine et gamma-glutyl-transférase (GGT).

Tests de la fonction hépatique : diminution de l'albumine, allongement du temps de prothrombine (TP)[106]

Tableau 8 : les paramètres hépatiques[106, 107] [108, 109]

Paramètres Dosés	Définition	Méthode de Dosage	Valeurs usuelles
<p>ALAT = TGP</p>	<p>L'ALAT, également appelée glutamate pyruvate transaminase (TGP), est une enzyme synthétisée par les hépatocytes et relâchée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. L'ALAT est exprimée en très faible concentration dans les autres tissus et est considérée comme spécifique aux lésions hépatocellulaires.</p> <p>Une augmentation enzymatique peut également être provoquée par induction des enzymes après l'administration de médicaments ou de substances hépatotoxiques. Cette augmentation tend à être dose-dépendante.</p> <p>L'ALAT et la phosphatase alcaline sont considérées comme étant les enzymes les plus sensibles pour le dépistage d'une hépatopathie asymptomatique.</p>	<p>Technique Spectrophotométrique dans UV</p>	<p>0_45 U/L</p>

<p>ASAT= TGO</p>	<p>L'ASAT, également appelée glutamate oxaloacétique transaminase (TGO). Elle catalyse la réaction suivante : Aspartate + Alpha-cétoglutarate \Leftrightarrow Oxaloacétate + Glutamate. Est une enzyme non seulement exprimée par les hépatocytes, mais aussi par le cœur, le muscle squelettique, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, est moins spécifique que l'ALAT.</p>	<p>Technique Spectrophotométrique dans UV</p>	<p>0_45 U/L</p>
<p>PAL</p>	<p>Phosphatase alcaline : hydrolase qui clive une liaison phosphoester en libérant un groupe hydroxyle et un phosphate. • Présent dans les canalicules biliaires des hépatocytes et sécrété dans la bile. Sa quantité dans le sang augmente lors de cholestase et par induction médicamenteuse. La PAL est en général la dernière enzyme à augmenter lors de lésion aiguë (Puisque le flux biliaire est la dernière fonction perturbée).</p>	<p>Les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du paranitrophénylphosphate en para nitrophénol et acide phosphorique l'activité de la phosphatase est mesurée par photométrie en milieu alcalin</p>	<p>45_129U/L</p>

<p>GGT</p>	<p>La gamma-glutamyl transférase (GGT) est un enzyme microsomal qui se trouve dans les hépatocytes et cellules épithéliales biliaires, mais aussi dans les cellules des tubes rénaux et le pancréas. La GGT est inductible par des médicaments et l'alcool.</p> <p>Une augmentation isolée de la GGT ne mérite pas nécessairement d'examen complémentaires en l'absence de facteurs de risque d'hépatopathie.</p>	<p>La détermination de l'activité enzymatique de GGT est faite par une méthode cinétique colorimétrique</p>	<p>1_73U/L</p>
<p>Bilirubine</p>	<p>La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans le système réticulo-endothélial.</p> <p>La bilirubine non conjuguée, hydrosoluble, est transportée dans le foie, où elle est conjuguée par l'UDP-glucuronyltransférase avant d'être éliminée dans la bile.</p> <p>Il y a une hyperbilirubinémie non conjuguée soit en cas d'hyperproduction de bilirubine soit de baisse de la captation de bilirubine ou de la conjugaison. Une hyperbilirubinémie conjuguée est la plupart du temps le reflet d'une insuffisance hépatique ou d'une obstruction biliaire.</p>	<p>La bilirubine est mesurée par la méthode de diazotation où la bilirubine agit avec certains sels de diazonium pour former des dérivés azoïques colorés.</p>	<p>Bilirubine directe : 0_0.2mg/dl</p> <p>Bilirubine totale : 0.3_1.20mg/dl</p>

Autres paramètres hépatiques

➤ Temps de prothrombine (TP)

Le temps de prothrombine c'est un paramètre qui reflète la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, dont la demi-vie est de 2 jours, il permet de détecter une insuffisance hépatique aiguë en l'absence de déficit en vitamine K. Il faut savoir que l'ictère diminue l'absorption de vitamine K et ainsi perturbe le TP. Dans ce cas, le TP répond à l'administration parentérale de vitamine K.[106]

➤ Albumine

L'albumine permet d'apprécier la fonction synthétique du foie au même titre que la bilirubine. Sa demi-vie étant proche de 3 semaines. Elle est diminuée en cas de malnutrition, de maladie intestinale. Si l'hypoalbuminémie est d'origine hépatique, elle permet de monitorer la fonction hépatique et possède une valeur pronostique.[106]

➤ Lactate déshydrogénase (LDH)

Cette enzyme reflète un processus de nécrose cellulaire aspécifique, son utilité dans l'appréciation des paramètres hépatiques reste généralement cantonnée à l'élévation isolée de bilirubine et permet d'approcher le diagnostic d'hémolyse.[106]

III. Hépatotoxicité des antidépresseurs

III.1. Hépatotoxicité médicamenteuse

L'hépatotoxicité induite par les médicaments désigne toute atteinte hépatique provoquée par la prise d'un médicament, d'un composé phytothérapeutique ou d'un complément alimentaire. Ses manifestations varient d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à des atteintes hépatiques sévères.

Le plus souvent, les DILI sont considérées comme étant idiosyncrasiques, c'est-à-dire imprévisibles, indépendantes de la dose, de la voie et de la durée d'administration du médicament. À l'opposé certains médicaments provoquent une hépatotoxicité prévisible et dose dépendante.[3]

L'hépatotoxicité médicamenteuse est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë, par ce que le foie est responsable de la concentration et du métabolisme de la majorité des médicaments, c'est une cible de choix pour les dommages induits par les médicaments.

Selon la durée de la lésion et l'emplacement histologique, les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse sont classées comme aiguës ou chroniques, et soit comme hépatite, cholestatique ou type mixte. Le schéma de l'hépatite est caractérisé par une nécrose des hépatocytes et est associé à un mauvais pronostic.[110]

Plusieurs principes actifs perturbent la fonction hépatique sur le plan biologique ou clinique et nécessitent un suivi particulier. Parmi les nouveaux médicaments, il faut souligner les psychotropes (tacrine et tianeptine), les anti-infectieux (zidovudine, didanosine, terbinafine, fialuridine) et les cytokines.

En ce qui concerne la révélation récente de l'hépatotoxicité d'anciens médicaments, il faut souligner le paracétamol, les antituberculeux, les anti-vitamines K et des produits de phytothérapie[111]

III.2. Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse

Les atteintes hépatiques médicamenteuses reproduisent l'ensemble de la pathologie iatrogène du foie. Ils constituent la première cause de retrait des médicaments du marché

Pharmaceutique. [112]

III.2.1. Atteintes hépatiques cytolytiques

Elles sont définies par une élévation isolée de l'ALAT à plus de deux fois la limite supérieure de la normale. En général elles n'ont pas de caractère spécifique et ressemblent aux hépatites aiguës virales.

L'atteinte hépatique peut être asymptomatique, ou bien révélée par des symptômes généraux tels qu'une asthénie, une anorexie, des vomissements ou douleurs abdominales puis ictère et parfois gros foie sensible.

III.2.2. Atteintes hépatiques aiguës cholestatiques

Elles sont définies par une augmentation isolée des phosphatases alcalines à plus de deux fois la normale ou d'un rapport R inférieur ou égal à 2.

Elles regroupent deux sous-types :

III.2.2.1. Cholestase pure

La symptomatologie clinique est caractérisée par un ictère souvent associé à un prurit, des urines foncées et une décoloration des selles.

Biologiquement, une augmentation de phosphatases alcalines est associée à une hyperbilirubinémie conjuguée, une hypercholestérolémie, une augmentation de l'activité de la GGT et de la concentration en acides biliaires.[112]

III.2.2.2. Hépatite cholestatique

Elle est beaucoup plus fréquente que la cholestase pure. Cliniquement on observe la même symptomatologie que pour la cholestase pure, mais fréquemment associée à des douleurs abdominales parfois intenses, de fièvre et des frissons.

Biologiquement on trouve une augmentation de phosphatase alcaline, gamma-glutamyl-transférase. [112]

III.2.3. Atteintes hépatique aiguë mixte

Dans ce cas, l'ALAT et les PAL sont toutes deux augmentées avec un R entre 2 et 5. Les manifestations cliniques et biologiques associent celles observées au cours des hépatites cytolytiques et cholestatiques.

De nombreux médicaments peuvent entraîner une hépatite mixte ; les principaux sont les antidépresseurs tricycliques, les AINS et les sulfamides.

L'ictère est souvent présent. Il est rare d'observer une évolution vers une hépatite fulminante ou une cholestase chronique. Le pronostic est généralement très bon avec une guérison sans séquelle. [112]

III.3. Hépatotoxicité des antidépresseurs

Les médicaments antidépresseurs peuvent induire des effets hépatiques iatrogènes. L'atteinte hépatique induite par les antidépresseurs est idiosyncrasique, non prévisible et indépendant de la posologie prescrite. Elle survient le plus souvent dans un délai de quelques jours à 6 mois après l'initiation du traitement antidépresseur. Selon la littérature, la prise des antidépresseurs peut conduire à une augmentation des enzymes hépatiques, le plus souvent bénigne (jusqu'à trois fois la norme).[3]

Selon la famille de médicament utilisée les atteintes hépatiques varient.

Les antidépresseurs les plus hépatotoxiques semblent être les tricycliques : (Amitriptyline, Clomipramine, Trimipramine), l'agomélatine et la miansérine, l'objet d'une certaine surveillance.

La néfazodone a été retirée du marché en raison de son hépatotoxicité et d'un risque triplé d'insuffisance hépatique aiguë et de transplantation hépatique par rapport aux autres antidépresseurs.[3]

III.3.1. Mécanisme d'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité induite par les médicaments (DILI pour « Drug induced liver injury ») peut être le résultat d'une toxicité directe du médicament administré ou de ses métabolites, ou des lésions peuvent résulter de mécanismes immunitaires.

Il est également important de reconnaître que les médicaments administrés par voie orale ayant un métabolisme hépatique important sont plus susceptibles d'entraîner un DILI.

La majorité des médicaments sont liposolubles et métabolisés dans le foie et excrétés dans la bile ou l'urine.[110]

L'hépatotoxicité est le plus souvent due à la transformation des médicaments en des métabolites réactifs toxiques (principalement par les cytochromes P450 hépatiques ou CYP). Ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme la conjugaison au glutathion et les époxydes hydrolases. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. La toxicité peut être aussi liée à une apoptose de l'hépatocyte ou à des dysfonctionnements mitochondriaux. Différents mécanismes peuvent s'associer pour un même médicament.[113]

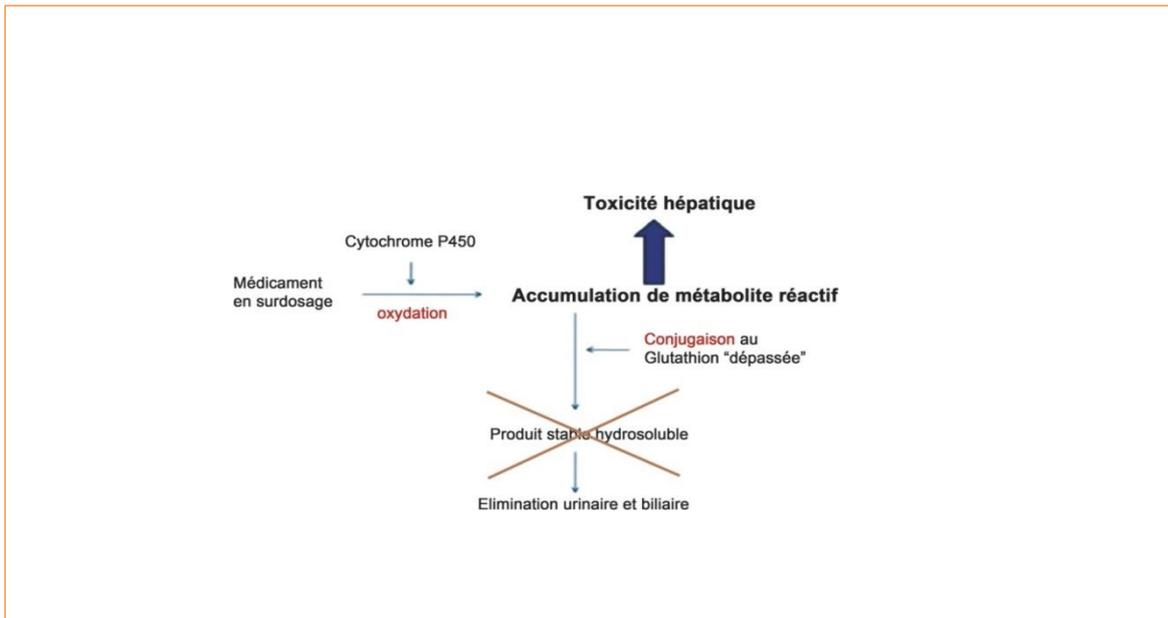


Figure 6 : mécanisme d'hépatotoxicité. [114]

III.3.2. Les antidépresseurs en cause (données de la littérature)

La toxicité hépatique des antidépresseurs est souvent de type cytolytique et plus rarement cholestatique ou mixte. Une amélioration rapide du bilan hépatique est généralement observée, mais des cas d'hépatite fulminante ont été décrits. Les molécules plus hépatotoxiques semblent être les inhibiteurs de monoamine-oxydase, les anti-dépresseurs tricycliques, la néfazodone, le bupropion, la duloxétine et l'agomelatine. Le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine et la fluvoxamine semblent avoir un risque moindre d'hépatotoxicité. [115]

III.3.2.1. Les antidépresseurs tricycliques

Bien que l'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ATC) comme antidépresseurs ait diminué depuis l'introduction des ISRS, ces médicaments continuent d'être utilisés pour de nombreuses indications hors AMM. Le risque de réaction hépatotoxique aiguë d'un ATC a été estimé à 4 pour 100 000 utilisateurs. Les ATC ont souvent été impliqués dans l'hépatotoxicité mixte, bien que des réactions hépatotoxiques ou cholestatiques pures se soient également produites. Certes, les élévations asymptomatiques des transaminases sont considérées comme assez courantes dans ce groupe, bien que ces élévations soient rarement consécutives. Des cas d'hépatite sévère et d'insuffisance hépatique fulminante conduisant à une transplantation et/ou à la mort sont également documentés dans la littérature ancienne. [116]

III.3.2.2. Les inhibiteurs de monoamine-oxydase

Les lésions hépatiques induites par les IMAO ont généralement un début insidieux avec de l'anorexie, de la faiblesse et des nausées. Une insuffisance hépatique aiguë peut rarement se développer. Les transaminases s'élèvent à des taux 8 à 100 fois supérieurs aux valeurs normales. L'ictère est habituel et le risque léthal est en fonction de sa sévérité. Les troubles hépatiques se rencontraient dans 1 % des cas avec l'iproniazide avec une mortalité de 20 %. C'est la raison pour laquelle cet IMAO a été retiré du marché au profit de produits moins hépatotoxiques. Le risque de développement d'une atteinte hépatique n'est pas négligeable et peut imposer un contrôle régulier de la biologie hépatique chez les patients traités par IMAO pendant plusieurs mois.[117]

III.3.2.3. Antidépresseurs atypiques

La néfazodone est apparue comme un nouveau médicament antidépresseur. Une analyse ultérieure de la base de données des événements indésirables de l'Organisation mondiale de la santé a déterminé qu'il y avait un nombre statistiquement significatif de rapports de lésions hépatiques induites par la néfazodone.[116]

III.3.2.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine

La duloxétine a une indication pour la dépression, le trouble d'anxiété généralisée et la douleur neuropathique périphérique diabétique. Le médicament a produit des lésions hépatiques hépatocellulaires et de type mixte, ainsi que des lésions cholestatiques pures.[116]

IV. Recommandations et préventions

Il s'agit d'arrêter en priorité les traitements pour lesquels les données de littérature sont les plus fournies en termes d'hépatotoxicité, même si formellement l'absence de ces données ne permet pas d'exclure le lien causal.

A cet égard, compte tenu de la fréquence des DILI associées aux composés phytothérapeutiques, responsables des insuffisances hépatiques aiguës

Il est indispensable de préciser l'anamnèse médicamenteuse, car leur consommation n'est pas toujours spontanément rapportée par les patients, qui ne les considèrent souvent pas comme des composés potentiellement toxiques.

L'anamnèse doit impérativement inclure la prise de traitements en vente libre.[3]

La prévention devrait passer en premier lieu par une indication plus réfléchie des médicaments et l'éviction de prescription des médicaments inutiles surtout chez le sujet âgé ou en cas d'hépatopathie sous-jacente (cirrhose). Chaque fois que possible, le praticien devrait préférer les analogues non hépatotoxiques.[114]

Un suivi psychiatrique régulier, par la psychiatrie de liaison quand le patient est hospitalisé, ou par des psychiatres en ville pour les patients en ambulatoire, est nécessaire. Ce suivi vise à offrir un soutien psychothérapeutique durant cette période à risque, mais également à surveiller l'éventuelle apparition des premiers signes de décompensation.[3]

Un bilan hépatique de contrôle doit être établi pendant la durée de traitement, pour évaluer la fonction hépatique et la tolérance de foie au traitement.[102]

Au niveau de l'industrie pharmaceutique et des organismes d'état, des efforts renouvelés sont nécessaires pour détecter plus tôt les molécules capables d'entraîner une hépatotoxicité afin de pouvoir proposer diverses recommandations d'emploi, de développer des antidotes et de trouver des analogues structuraux moins hépatotoxiques.[114]

PARTIE

PRATIQUE

I. Introduction

L'hépatotoxicité médicamenteuse est une des principales formes de pathologies iatrogènes et représente la quatrième cause des atteintes hépatiques dans les pays occidentaux.

Plus de 1200 médicaments, y compris des produits de phytothérapie sont actuellement incriminés et peuvent provoquer des atteintes hépatiques responsables de l'ensemble de la pathologie non iatrogène du foie. [112]

Jusqu'à nos jours, l'épidémiologie de l'hépatotoxicité médicamenteuse reste mal documentée, basée essentiellement sur des données rétrospectives des bases de données des centres de pharmacovigilance, des cohortes recueillies dans des services spécialisés et les collectes de l'industrie pharmaceutique.[113]

La prévalence de la toxicité hépatique est très variable et concerne chaque molécule incriminée, en effet, les médicaments ayant une forte prévalence de toxicité (> 1 %), sont généralement retirés avant même la mise sur le marché. La fréquence maximale des médicaments commercialisés est aux alentours de 1 %.[113]

Pour l'immense majorité des médicaments, le risque d'hépatotoxicité est rare, dont l'incidence de DILI comprise entre 1/10.000 et 1/100.000 patient-année. Les premiers cas sont généralement décrits après la commercialisation du médicament, lorsqu'un grand nombre de patients ont été exposés.[118]

L'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse est responsable de 11 à 13% des insuffisances hépatiques aiguës, pouvant même nécessiter une transplantation hépatique. Il existe peu d'études prospectives permettant d'évaluer le risque d'hépatotoxicité liée à la prise médicamenteuse, dont la principale était entre 1997 et 2000 dans la Nièvre ; incluant 81000 personnes a montré une incidence des atteintes de 14/100.000. Une incidence 16 fois plus élevée que les données collectées par les centres de pharmacovigilance correspondants. Par extrapolation, les hépatites médicamenteuses seraient environ 8000 pour 60 millions d'habitants, incidence supérieure à celle des hépatites B et C en France.[113]

Souvent, les DILI sont considérées comme étant idiosyncrasiques, c'est-à-dire imprévisibles, indépendantes de la dose, de la voie et de la durée d'administration du médicament. Par contre, certains médicaments engendrent une toxicité hépatique prévisible, dose dépendante, l'exemple classique étant le paracétamol.[3]

Une étude récente en Islande, estime l'incidence annuelle des HMI à 19,1 cas par 100.000 versus 13,9 par 100.000 habitants dans une étude française de même type.

Parmi les traitements les plus fréquemment incriminés on cite les antidépresseurs, dont la mirtazapine, le citalopram et l'escitalopram comme une étude épidémiologique de pharmacovigilance cas-contrôle a les mentionné comme cause probable à hautement probable de DILI.[3]

Environ 0,5 à 3% des patients sous antidépresseurs développent des anomalies légères des tests hépatiques et l'incidence de l'hépatite médicamenteuse est de 1,28-4 cas pour 100.000 patients-années. Ces données sont probablement sous estimées en raison d'une sous déclaration des cas avec l'absence de critères diagnostiques précis.[119]

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse posent une problématique clinique complexe tant sur le plan de diagnostic que sur celui de l'approche thérapeutique. Ces perturbations soulèvent fréquemment la question du rapport risque-bénéfice de l'éviction du traitement médicamenteux suspecté.

Hypothèse :

Devant la pertinence des différentes études sur l'hépatotoxicité des antidépresseurs, une question s'est posée dans notre service de psychiatrie qui est le principal prescripteur de ce type de médicaments.

Quel est le taux de la toxicité hépatique chez nos patients qui prennent des antidépresseurs ?

Pour répondre à cette question nous avons tenté de réaliser une étude 2020-2021 malgré la pandémie et entrant dans le cadre d'une thèse de docteur en pharmacie au sein du service de psychiatrie.

II. But de l'étude

Le but de notre étude est de :

- Evaluer l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs par une surveillance de bilan hépatique.
- Prendre conscience de la gravité de l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs par les médecins traitants.
- Adapter par conséquent la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

III. Objectifs

III.1. Objectif principal

- Déterminer la relation entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une toxicité hépatique.

III.2. Objectifs secondaires

- Mesurer les perturbations de bilan hépatique (élévation des transaminases, phosphate alcaline, et bilirubine totale) chez les patients sous antidépresseurs.
- Comparer le lien entre la prise des antidépresseurs et les perturbations du bilan hépatique sans l'installation d'une hépatotoxicité à long terme.

IV. Description de l'étude

IV.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude cohorte descriptive prospective visant à suivre les anomalies de bilan hépatique chez un groupe de patients qui présente des affections psychiatriques anxieux-dépressives et mis sous traitement antidépresseur.

IV.2. Population d'étude

Notre population d'étude est composée de 50 patients qui présentent des troubles dépressifs ou anxieux nécessitant la prescription des antidépresseurs pour la première fois ou déjà sous traitement antidépresseur à long terme.

➤ Les critères d'inclusion

Pour le besoin de notre travail ont étaient inclus :

Partie Pratique

- Tous les patients suivis au niveau du service de psychiatrie de CHU Tlemcen traités par les antidépresseurs.
- Agés de 18 à 65 ans
- Sexe confondu
- Traitement maintenu pendant minimum 3 mois.

➤ **Les critères d'exclusion**

- Sujet soumis à un changement de traitement durant la période d'étude
- Sujets non respectant leurs rendez-vous durant leur suivi à titre externe.

➤ **Les critères non inclus**

- Sujets âgés moins de 18 ans et plus de 65 ans.
- Sujets présentant une insuffisance hépatique ou hépatite virale connue ou détectée au préalable de l'étude.
- Sujets présentant des antécédents d'une pathologie hépatique ou biliaire.
- Sujets soumis à un autre traitement pouvant interférer avec la fonction hépatique.
- Sujets sous traitement antipsychotique (schizophrènes, bipolaires, TOC...).
- Sujets sous traitement antiépileptique.

➤ **Facteur étudié**

La prise des antidépresseurs (Tricycliques, ISRS, IRSNA, IMAO).

➤ **Critère de jugement de l'objectif principal**

Les perturbations du bilan hépatique ainsi que le calcul du rapport d'hépatotoxicité, selon la formule ci- dessous :

$$R = (ALAT /LNS) / (PAL /LNS)$$

➤ Critère de jugement des objectifs secondaires

Les perturbations de bilan hépatique en général.

➤ Critères chronologiques

Premier critère est l'intervalle entre le début de traitement suspecté et l'apparition de l'atteinte hépatique. Il est considéré comme suggestif lorsqu'il est compris entre une semaine et trois mois.

L'apparition d'une hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs peut varier de 5 jours à 3 ans.

Le second critère est la disparition des anomalies hépatiques après arrêt du traitement. Il est très suggestif lorsque les signes cliniques disparaissent en quelques jours et les transaminases diminuent de plus de 50% en une semaine, dont la guérison complète est obtenue en quelques semaines.

Le troisième critère est la rechute des anomalies hépatiques après ré-administration accidentelle du médicament causal. Cette réexposition est considérée comme dangereuse (hépatite fulminante), surtout pour les hépatites immunoallergiques.

IV.3. Lieu d'étude

Le recrutement des patients a été effectué au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen. C'est un service qui se compose de deux cotés, le coté de consultation où notre étude a été déroulée et le coté d'hospitalisation.

IV.4. Durée de l'étude

L'étude a duré 6 mois du 09 janvier 2021 jusqu'à 30 juin 2021.

Le suivi des patients s'est effectué sur une période de 3 mois à partir du premier bilan hépatique.

On a effectué 3 prélèvements successifs pour chaque patient durant les 3 mois (à J1, après 1 mois et après 3 mois).

Le traitement statistique des données a commencé le mois d'Aout.

V. Méthodologie

V.1. Déroulement de l'étude

L'équipe médicale, paramédicale et administrative du service de psychiatrie a été suffisamment informée sur notre étude, afin de faciliter l'accès au service, assurer la faisabilité de l'étude et avoir l'aide pour le recrutement des patients, et qui consiste d'effectuer trois suivis des bilans hépatiques pendant 3 mois, à condition que le traitement antidépresseur soit maintenu durant cette période et s'assurer que le patient prend ses médicaments correctement et avec la même dose.

V.2. Phase pré-analytique

V.2.1. Recueil des données

Les données de notre étude ont été représentées dans un questionnaire (Annexe) établie pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir d'un interrogatoire effectué auprès des patients eux-mêmes, d'un des membres de leurs familles responsable de leur prise en charge ou leurs médecins traitants. Les résultats du bilan hépatique sont joints à leurs questionnaires.

Fiche de suivi des patients

Les fiches de suivi contiennent les informations essentielles à l'interprétation des résultats, relatives à l'état civil des patients (nom, âge, sexe, statut marital, niveau socioéconomique, etc.) à leurs historique médical (présence ou non d'antécédents), à leurs maladie dépressive (âge de début de troubles, durée de troubles), leurs traitements antidépresseurs ainsi que leurs caractéristiques et sa durée (nom commercial, posologie), automédication, pathologies et traitement associés et les habitudes toxiques, ainsi que les résultats du bilan hépatique après sa récupération du laboratoire central du CHU. (Annexe)

- **Considérations éthiques** : les patients sont informés du geste et de but de notre étude, et seuls ceux qui acceptent de faire le bilan, sont recrutés dans l'étude.

Prélèvement

- **Préparation du patient**
 - Expliquer les conditions de prélèvements aux patients.
 - Repos strict du patient (état psychique stable, pression artérielle dans les normes).

Partie Pratique

Les prélèvements sont effectués le matin entre 8h30 et 10h à jeun, au niveau de la salle de prélèvement du service de psychiatrie de CHU Tlemcen par des infirmières qualifiées.

Les prélèvements sont de nature sang veineux prélevé au pli du coude, en position assise du patient, en utilisant un garrot et des aiguilles épicroâniennes surtout, recueillie sur tube hépariné contenant un anticoagulant (héparine de lithium).

Respect de niveau du remplissage des tubes le ratio sang / anticoagulant.

Les tubes sont ensuite soigneusement agités par retournement afin d'homogénéiser le contenu de tube.

Une fois le prélèvement achevé, les tubes préalablement étiquetés, chacun au nom et prénom du patient, sont placés dans un portoir et acheminés attentivement au laboratoire central de l'hôpital, unité de biochimie médicale, pour éviter l'hémolyse des échantillons puisqu'elle affecte et interfère les résultats des analyses. Les tubes sont accompagnés d'une ordonnance contenant les renseignements du patient ainsi que les paramètres à doser (ALAT, ASAT, PAL, Bilirubine totale).



Figure 7 : Tube héparine.

Pour chaque patient inclus dans notre étude on a effectué 3 prélèvements :

- ◆ A j1 (ou avant le début de traitement pour les nouveaux cas qu'on a recruté).
- ◆ Après le premier mois de traitement.
- ◆ Après le troisième mois de traitement.

VI. Matériels utilisés

VI.1. Matériels utilisés au cours de prélèvement

- Aiguilles
- Garrot en caoutchouc
- Gants à usage unique
- Tubes héparines
- Portoirs de tube

VI.2. Appareillage

On a utilisé l'automate ADVIA 1800, pour la réalisation des bilans hépatiques des patients inclus dans notre étude au niveau du laboratoire central de l'hôpital.

VI.2.1. Le système ADVIA 1800

ADVIA 1800 est un analyseur automatisé de chimie clinique, permet d'effectuer des tests sur sérum, plasma ou urine humaine ; à un débit de 1200 tests photométriques par heure et de 600 tests électrolytiques par heure. Le système d'ADVIA 1800 est destiné à une utilisation diagnostic in vitro. [120]

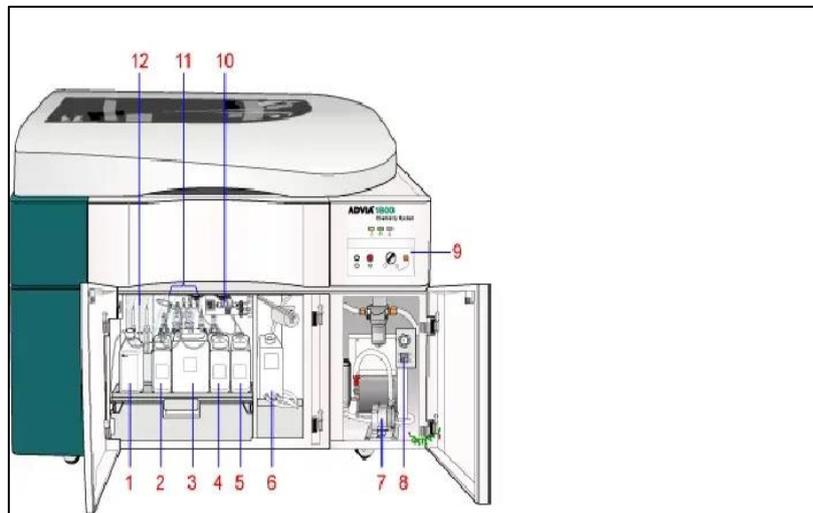


Figure 8: Vue sur les différents composants de système ADVIA 1800.

- 1- Solution tampon ISE
- 2- Huile de bain d'incubation
- 3- Diluant salin isotonique
- 4- Solution de lavage de cuvettes
- 5- Conditionneur de cuvettes
- 6- Bouteille d'eau pure
- 7- Pompe à huile de bain de réaction
- 8- Manomètre LWP
- 9- Panneau d'alimentation et d'affichage
- 10- Filtre en ligne LWP
- 11- Connecteurs de capteur de niveau
- 12- Pompes (derrière les flacons de réactifs)

Mode opératoire

- Livraison de l'échantillon au plateau de réaction ; sachant que chaque cycle d'échantillonnage comprend : le déplacement de sonde d'échantillonnage vers la position d'aspiration où l'échantillon va s'aspirer, après retourne au port de lavage, où l'eau déminéralisée lave sa surface extérieure, puis distribution l'échantillon dans une cuvette et finalement, lavage du SPP par l'eau dégazée.
- Les cuvettes de l'analyse contiennent 80 à 300 μl de liquide de réaction (échantillon et réactif) et sont maintenues à 37°C et émergées dans le réacteur contenant un bain d'huile à chauffage.
- Le plateau de réaction tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les cuvettes soient dans la position où les réactifs sont distribués.
- Toutes les six secondes, le plateau de réaction déplace les cuvettes contenant le liquide de réaction devant une lampe halogène, qui envoie la lumière à travers ces cuvettes en mesurant chaque fois, une longueur d'onde différente.
- Le spectrophotomètre obtient les données de concentration toutes les six secondes et prend les lectures de mesure pendant que le plateau de réaction tourne.
- Une fois les mesures requises terminées, le système lave les cuvettes avec un conditionneur cellulaire, et les données de mesure seront affichées dans la fenêtre de réaction du moniteur. [120]

➤ Valeurs usuelles

Tableau 9 : Valeurs normales des paramètres hépatique.

Paramètres à doser	Normes
ALAT (U/L)	0 – 45
ASAT (U/L)	0 – 45
PAL (U/L)	45 - 129
Bilirubine totale (mg/dl)	0,3 – 1,2

VI.3. Traitement statistique des données

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel IBMSPSS version 21, Microsoft Excel et Word 2016.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart type pour les variables quantitatives, l'exploitation des données a été faite selon des critères de jugement des variations des paramètres de bilan hépatique.

L'étude a été réalisée pour un échantillon apparié un test de Khi-deux de Pearson a été réalisé pour les effectifs au cours de suivi de bilan hépatique.

Les corrélations ont été effectuées par test de Khi-deux et le seuil de signification a été fixé à 0.05

Résultats descriptifs

I. Caractérisations sociodémographiques

I.1. Selon le sexe

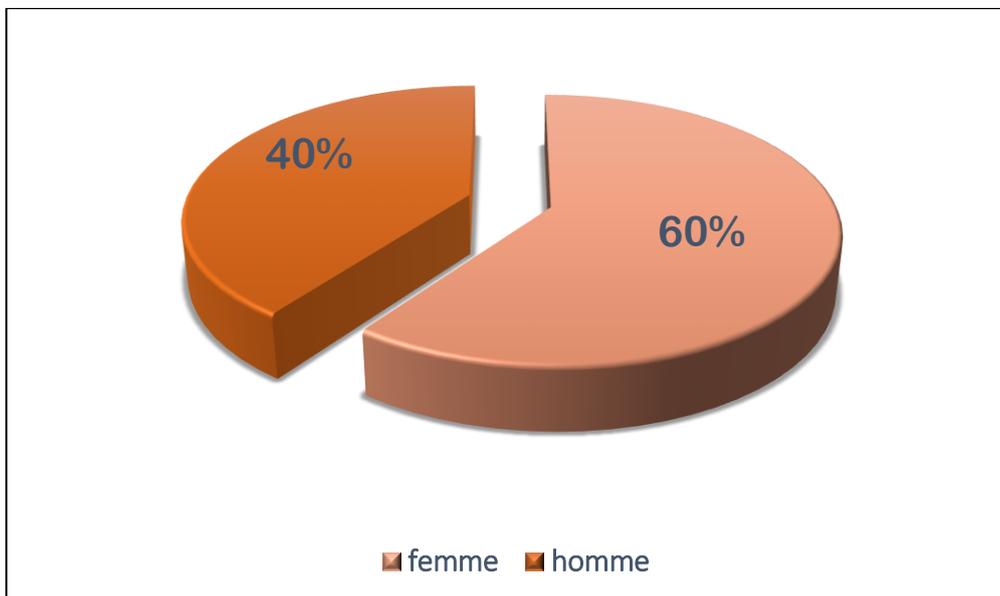


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe.

On a noté une prédominance de sexe féminin dans notre population avec un pourcentage de 60% (n = 30) et un sexe-ratio F/H = 1,5.

I.2. Selon l'âge

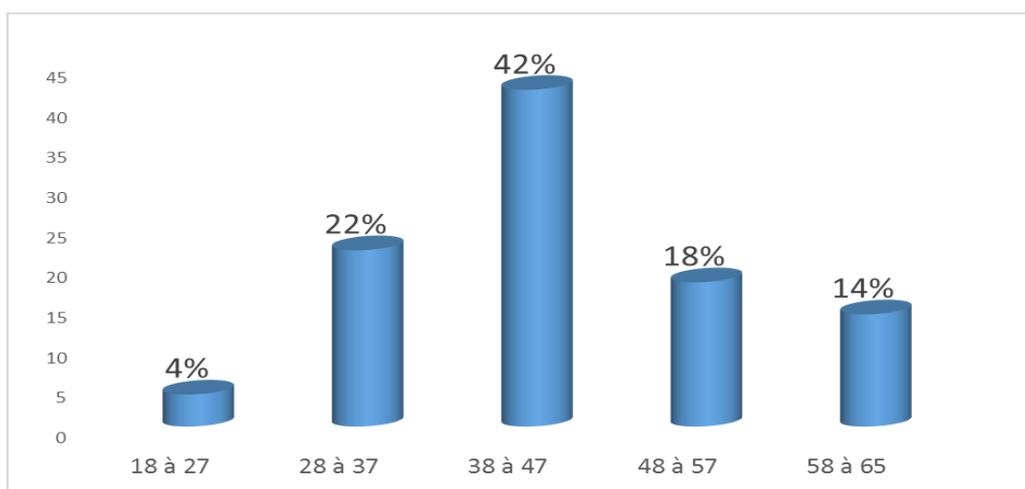


Figure 10: Répartition des patients selon la tranche d'âge

L'âge moyen de notre population était de $44,38 \pm 9,84$ ans avec la tranche d'âge prédominante 38 à 47 ans (42 %, n = 21).

I.3. Selon le sexe et la tranche d'âge

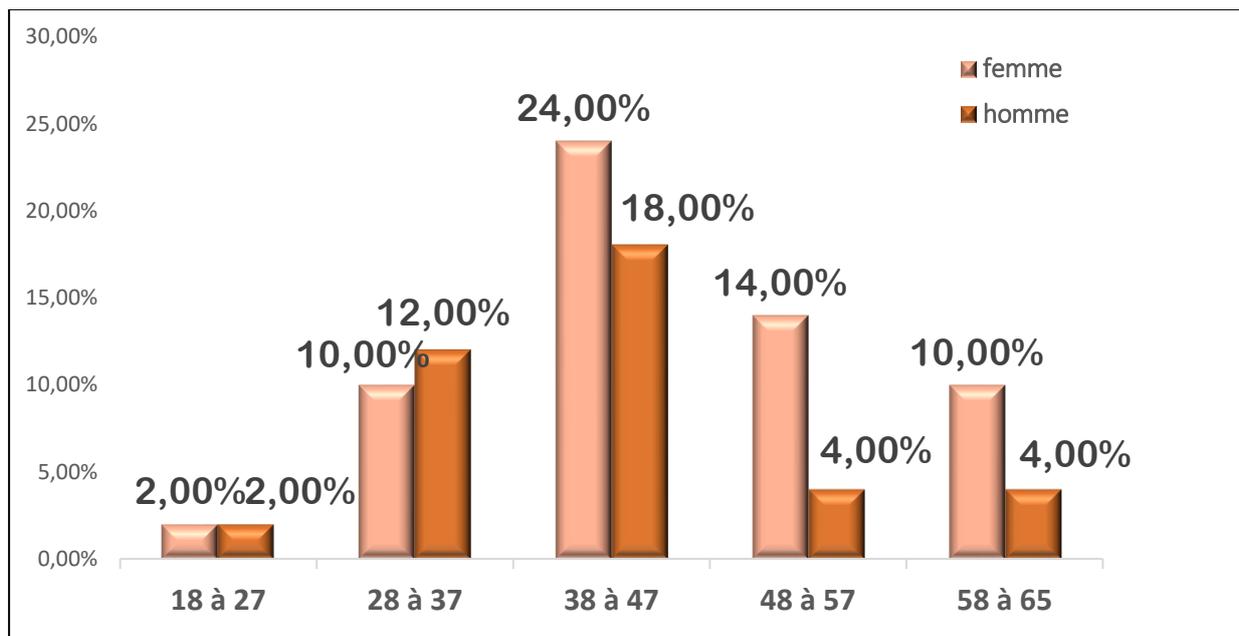


Figure 11: Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge.

La tranche d'âge 38 à 47 ans était prédominante chez les deux sexes (24 % (n = 12) chez les femmes et 18 % (n = 9) chez les hommes), alors que la tranche d'âge 18 à 27 ans était similaire entre les deux sexes (2 %, n = 1)

I.4. Selon le statut marital

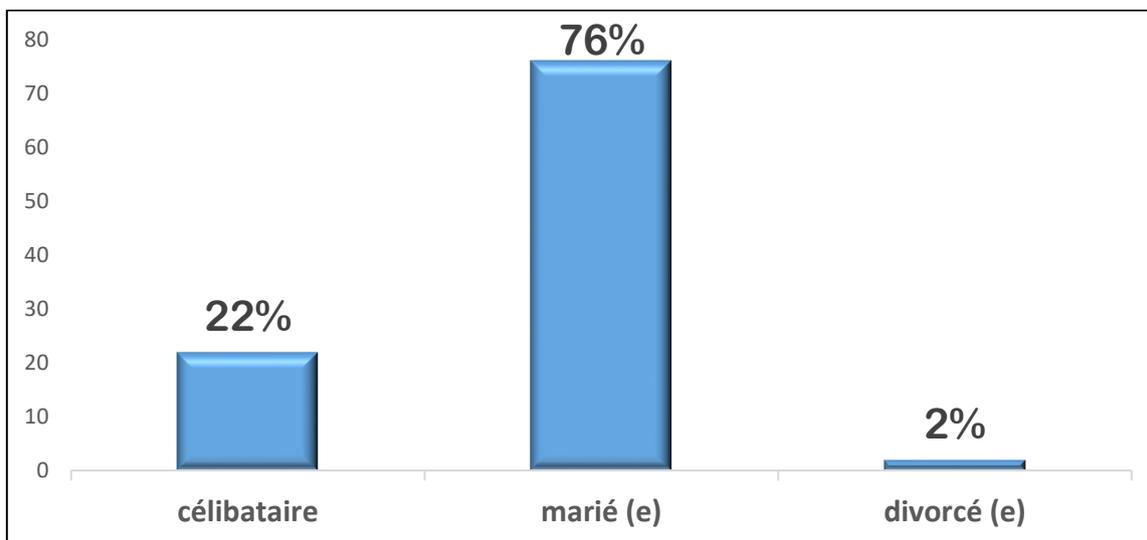


Figure 12: Répartition des patients selon le statut marital

Dans notre population d'étude les sujets mariés étaient majoritaires avec un pourcentage de 76 % (n = 38), 22% (n = 11) étaient célibataires et seulement 2 % (n = 1) étaient divorcés.

I.5. Selon le nombre d'enfants

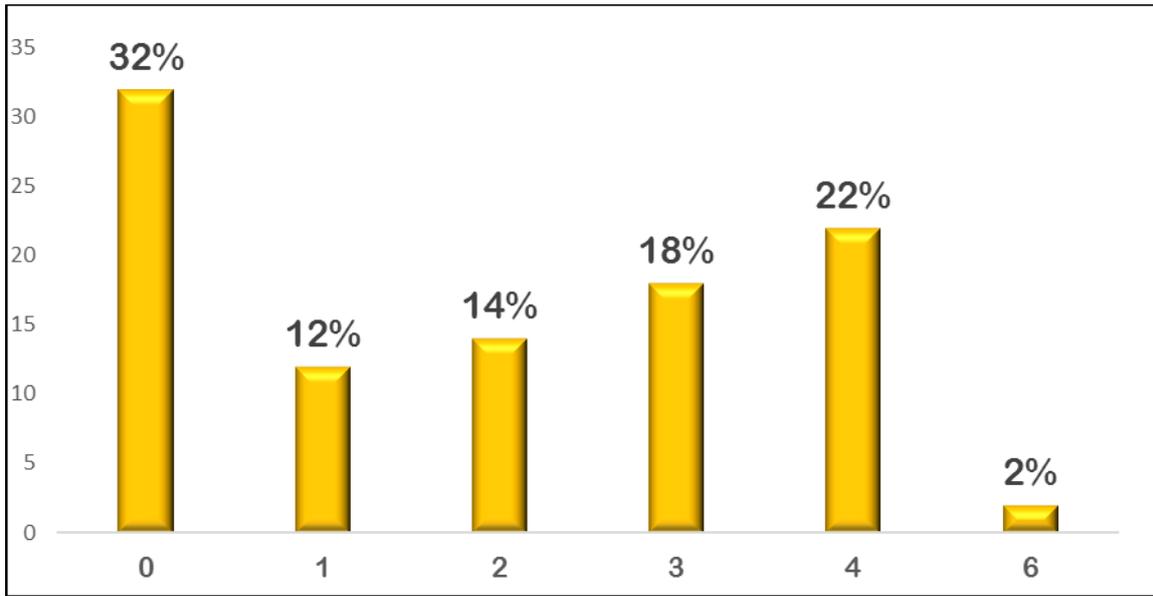


Figure 13 : Répartition des patients selon le nombre d'enfants.

68 % des patients inclus ont des enfants (n = 34).

I.6. Selon le niveau socioéconomique

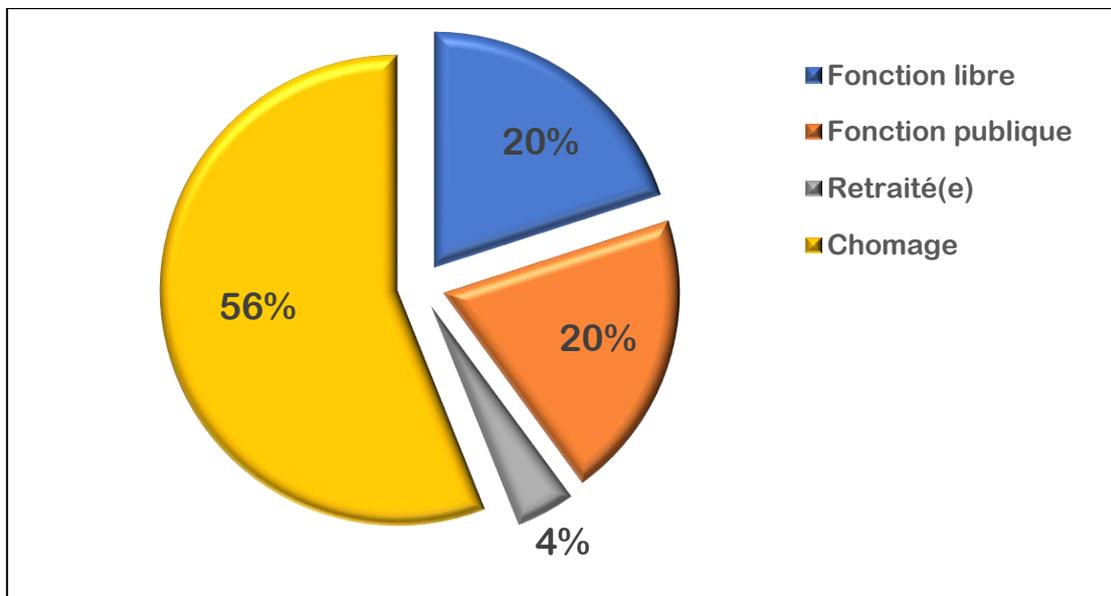


Figure 14 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique.

56% des patients sous antidépresseurs étaient en chômage (n = 28).

I.7. Selon les habitudes toxiques

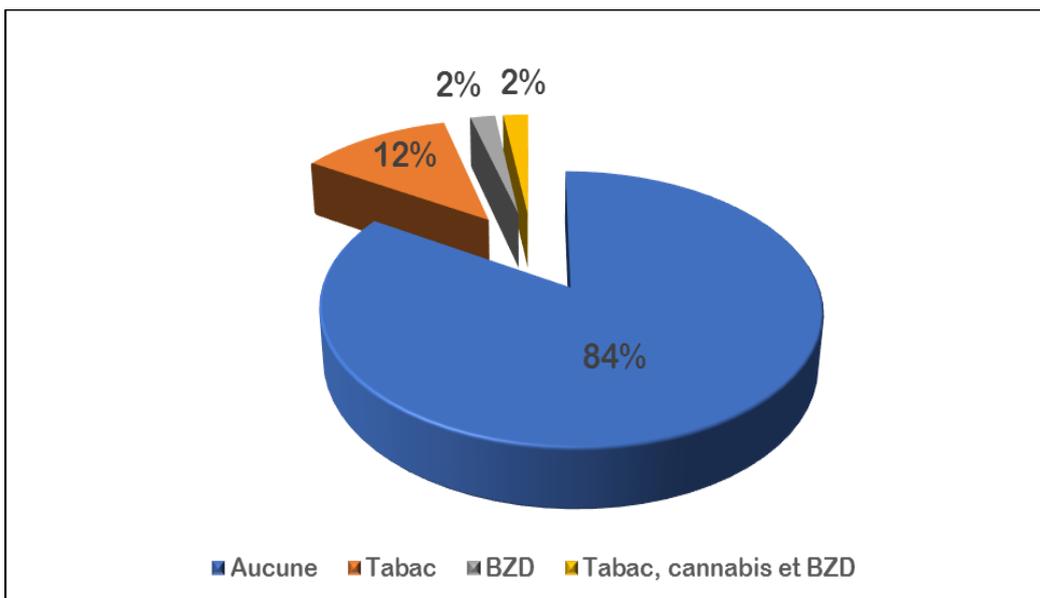


Figure 15: Répartition des patients selon les habitudes toxiques.

12 % des patients étaient tabagiques (n = 6), 2 % des patients étaient des consommateurs des cannabis, des benzodiazépines ainsi que le tabac (n = 1) et 2 % entre eux étaient des consommateurs des benzodiazépines (n = 1), alors que 84 % n'a présenté aucune habitude toxique (n = 42).

II. Caractérisation clinique et thérapeutique

II.1. Selon les antécédents familiaux

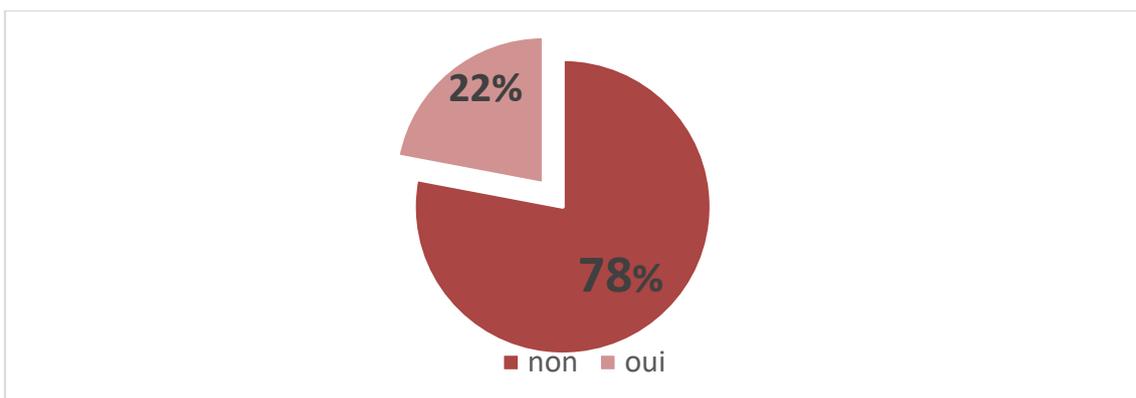


Figure 16: Répartition des patients selon les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs.

22% de la population a présenté des antécédents psychiatriques familiaux (n = 11) alors que 78% était sans antécédents (n = 39).

II.2. Selon l'automédication

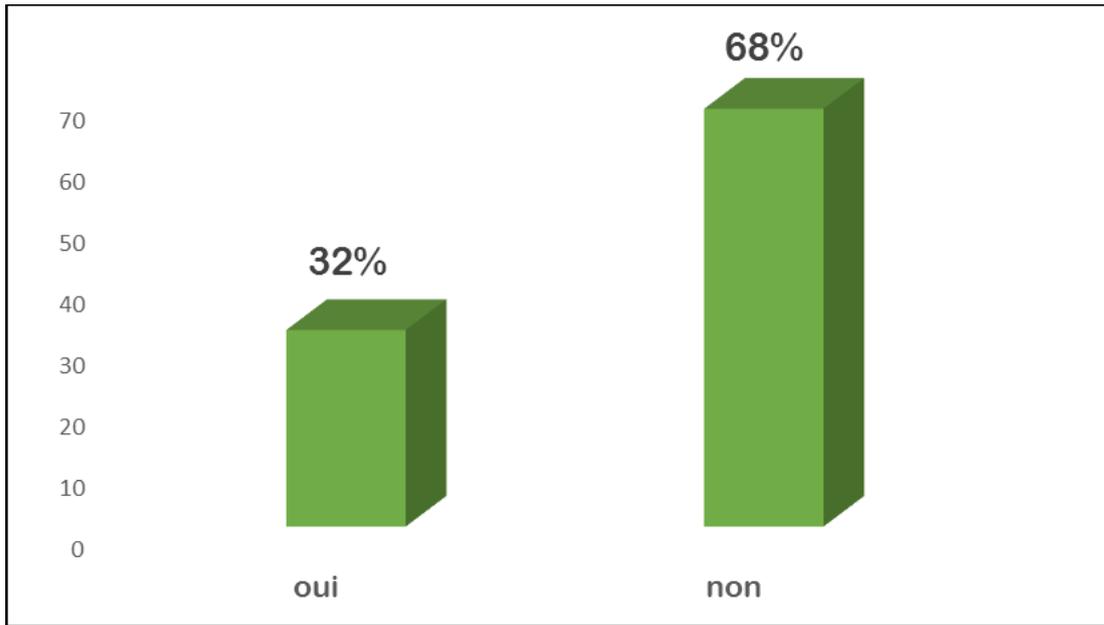


Figure 17: Répartition des patients selon l'automédication.

32% de notre population était sous automédication (n = 16).

II.3. Selon l'automédication au Paracétamol

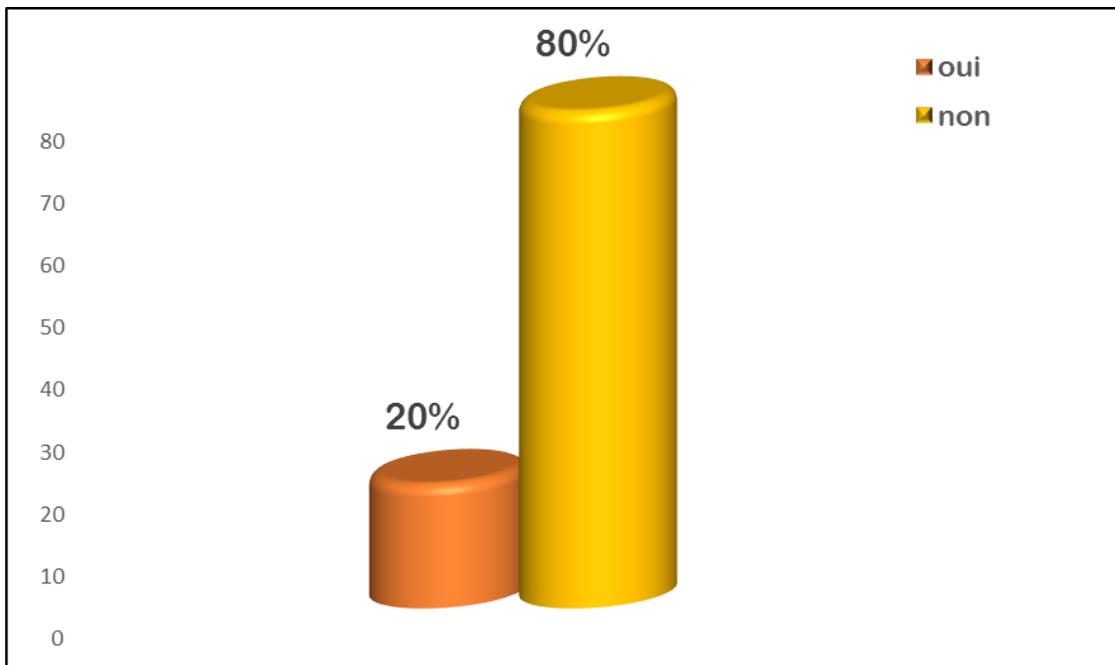


Figure 18 : Répartition des patients selon la prise de Paracétamol.

On note que 20% des patients de la population étudiée sont sous automédication par le paracétamol (n = 10).

II.4. Selon la prise de Phytothérapie

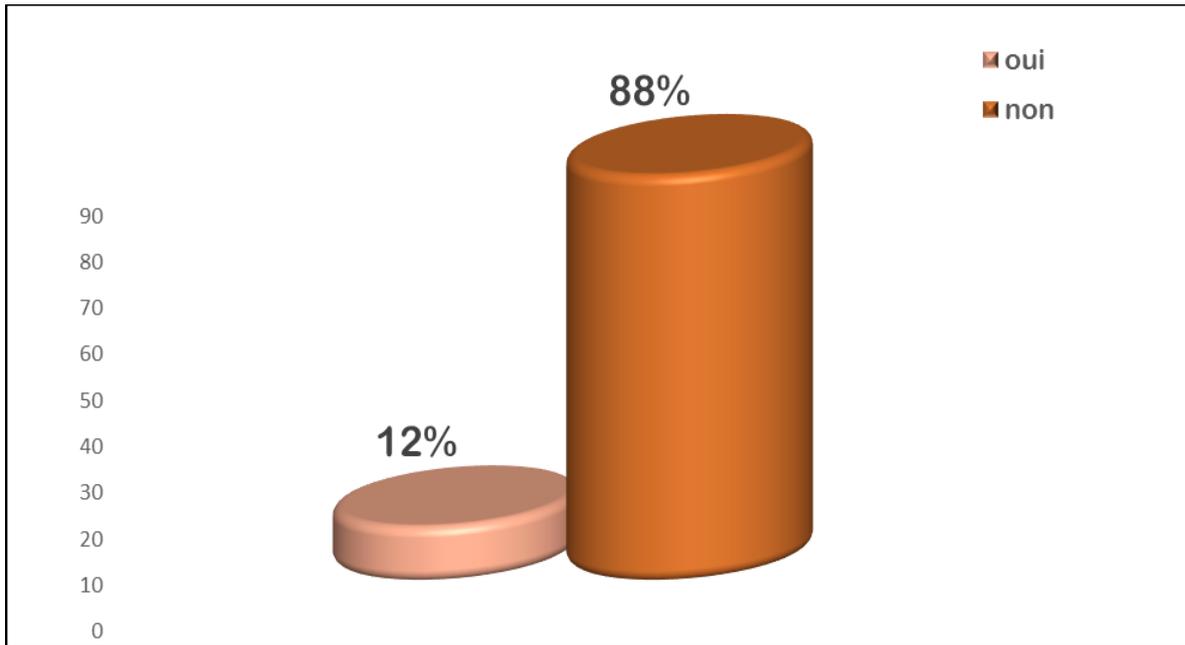


Figure 19 : Répartition des patients selon la prise de Phytothérapie.

On note que seulement 12% de la population était sous usage de la phytothérapie (n = 6)

II.5. Selon la prise des compléments alimentaires

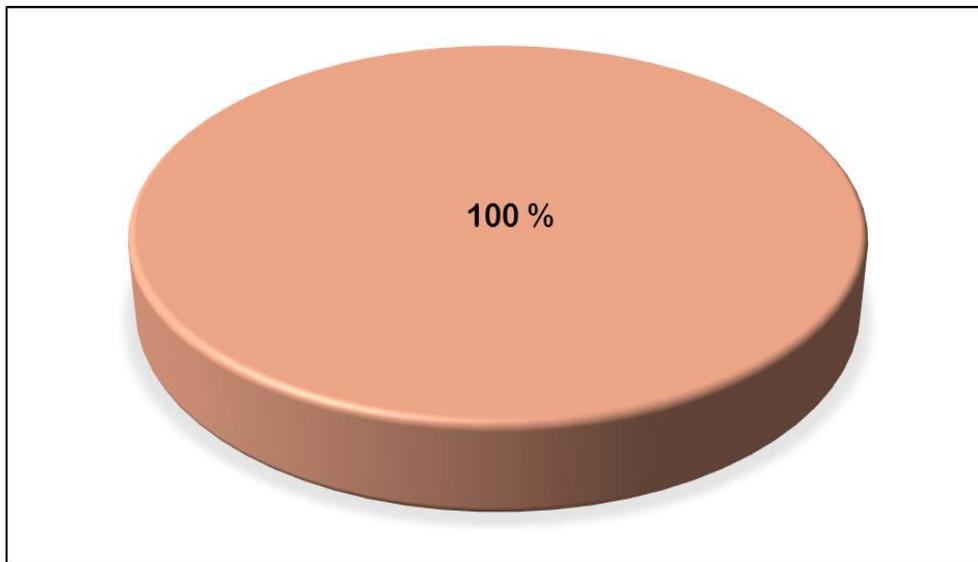


Figure 20 : Répartition des patients selon la prise des compléments alimentaires.

Aucun patient de la population étudiée n'était sous usage des compléments alimentaires.

II.6. Selon la prise des antituberculeux

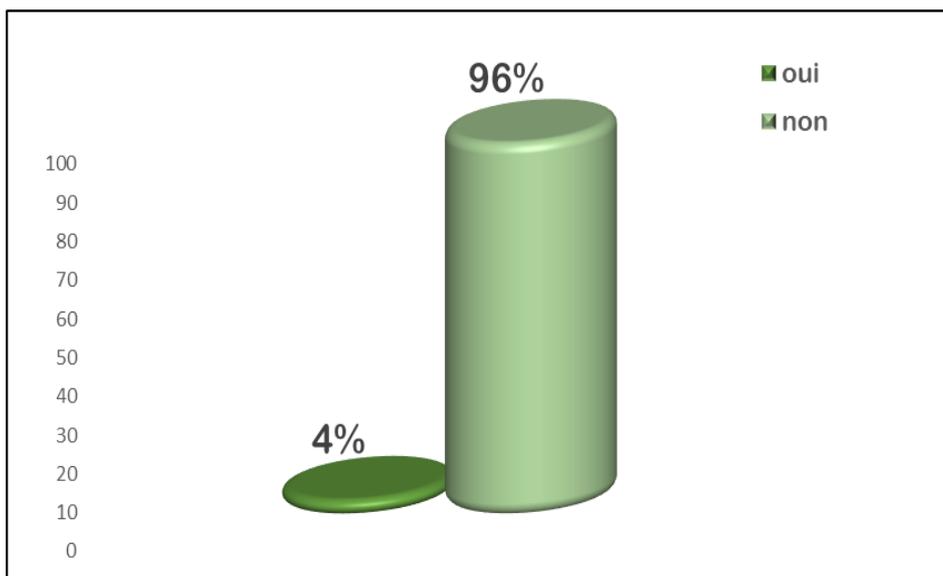


Figure 21 : Répartition des patients selon la prise des antituberculeux.

Seulement 4% des patients ont traités précédemment par des antituberculeux (n = 2).

II.7. Selon l'âge de début des troubles dépressifs

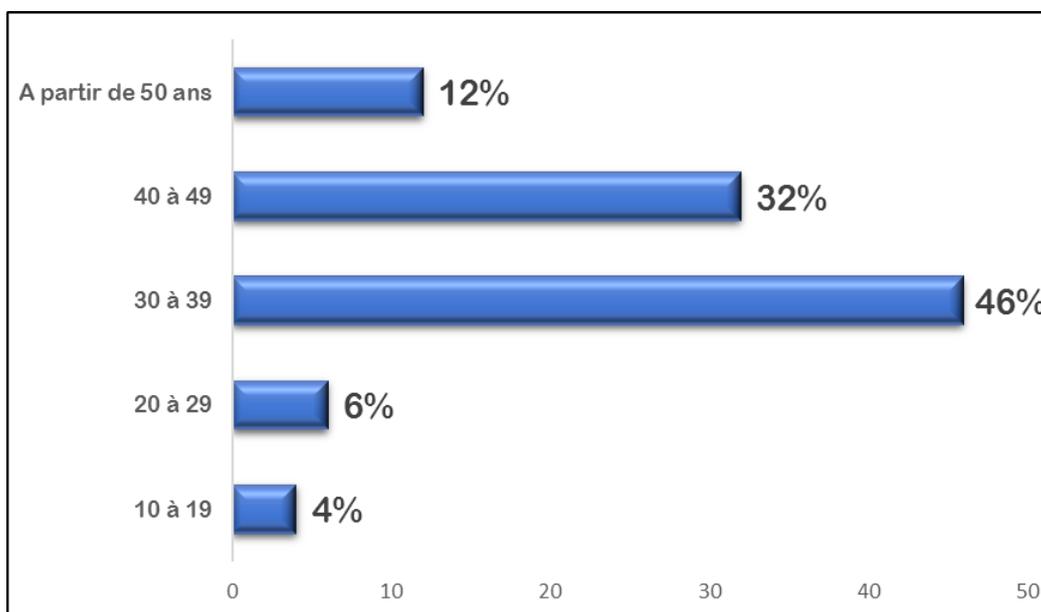


Figure 22: Répartition des patients selon l'âge de début des troubles dépressifs.

L'âge de début des troubles dépressifs de la majorité de la population était entre 30 à 39 ans (46 %, n = 23), avec un âge moyen de début des troubles de $38,68 \pm 10,058$ ans, avec un âge minimum de 13 ans, alors qu'un âge maximum de 62 ans.

II.8. Selon l'association d'autres pathologies

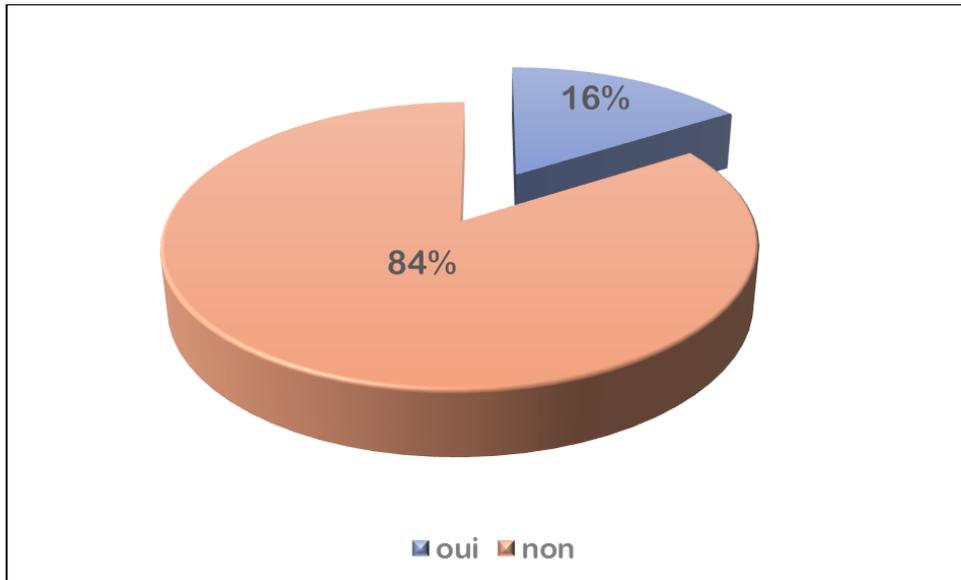


Figure 23 : Répartition des patients selon l'association d'autres pathologies
16 % des patients avaient d'autres pathologies à côté des troubles anxieux-dépressifs (n = 8).

II.9. Selon la pathologie associée

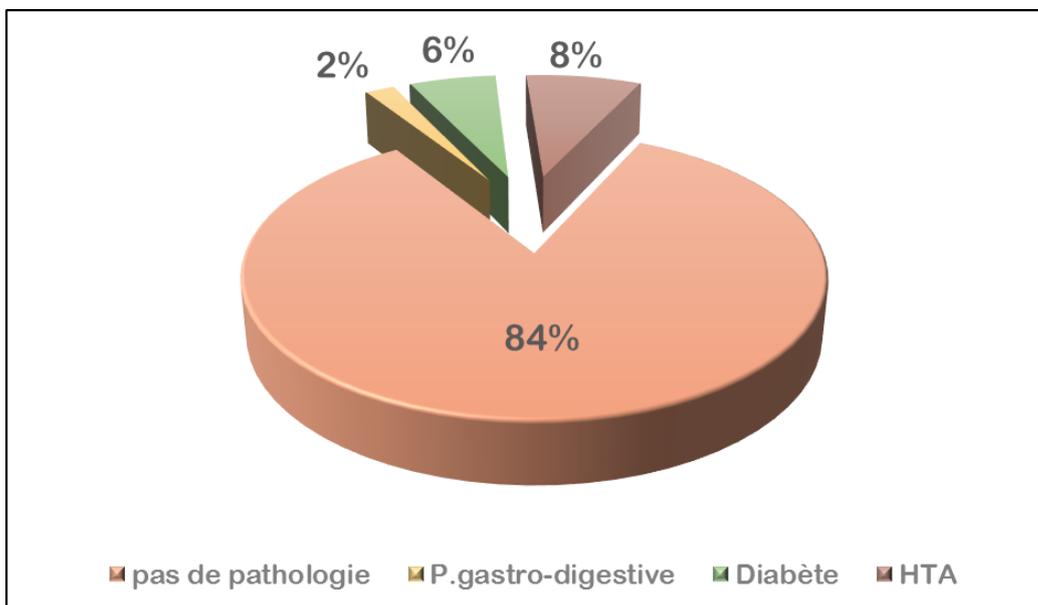


Figure 24 : Répartition des patients selon la pathologie associée
8% (n = 4) des patients étaient des hypertendus, 6% (n = 3) étaient des diabétiques et seulement 2% (n = 1) ont eu une pathologie gastro-digestive, alors que 84% (n = 42) ne présentaient aucune pathologie associée.

II.10. Selon la classe thérapeutique prescrite

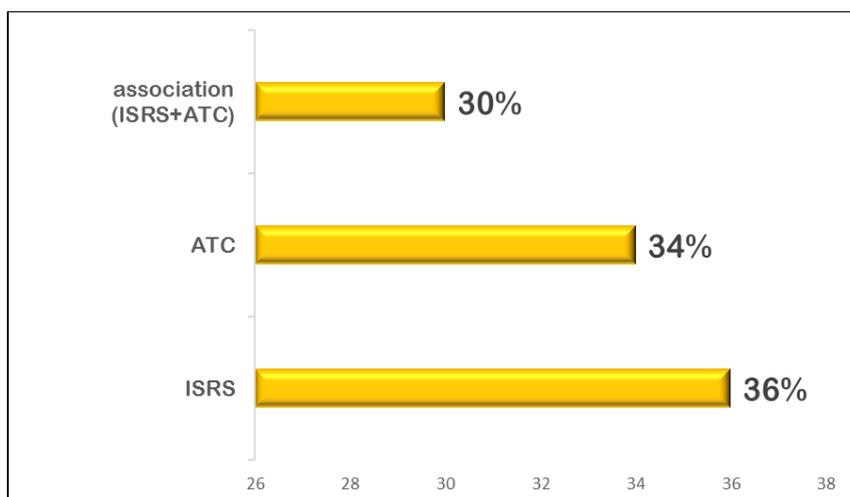


Figure 25 : Répartition des patients selon la classe thérapeutique prescrite.

36% des patients étaient sous ISRS (n = 18), 34% étaient sous ATC (n = 17) et 30% étaient sous association (ISRS + ATC) (n = 15).

- ATC : Antidépresseurs tricycliques
- ISRS : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

II.11. Selon le traitement prescrit

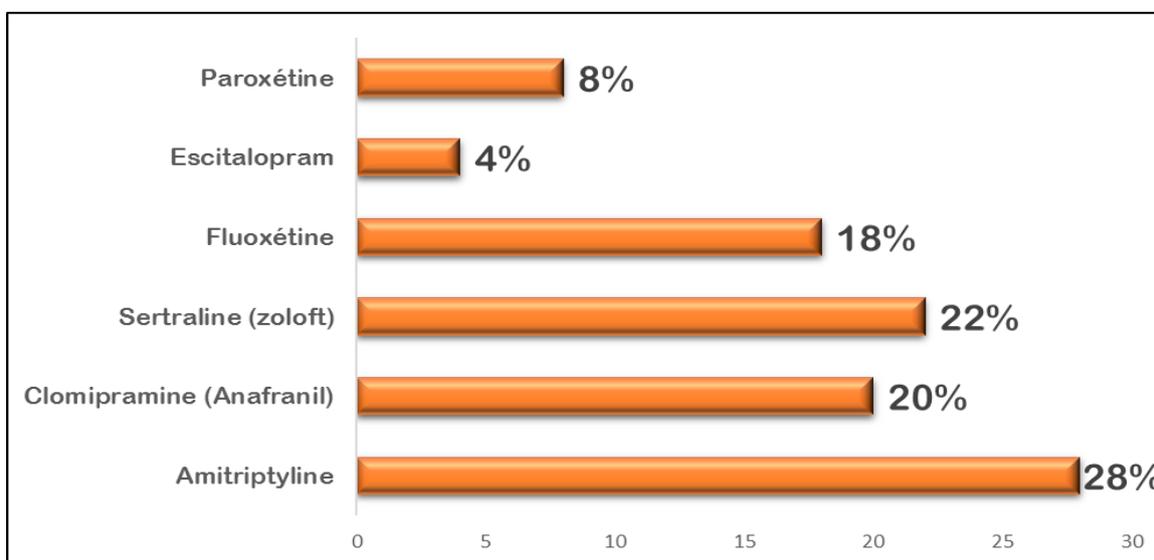


Figure 26 : Répartition des patients selon le traitement prescrit.

28% des patients reçoivent l'**amitriptyline** (n = 14) et 20% reçoivent l'**anafranil** (n = 10) qui sont des antidépresseurs tricycliques, alors que 22% (n = 11) sont sous **sertraline (Zoloft)**, 18%

étaient sous **fluoxétine** (n = 9), 8% étaient sous **paroxétine** (n = 4) et seulement 4% entre eux reçoivent l'**escitalopram** (n = 2), qui sont des inhibiteurs de la recapture de sérotonine.

III. Résultats des bilans hépatiques de la population étudiée

III.1. Les perturbations observées des paramètres hépatiques dosés

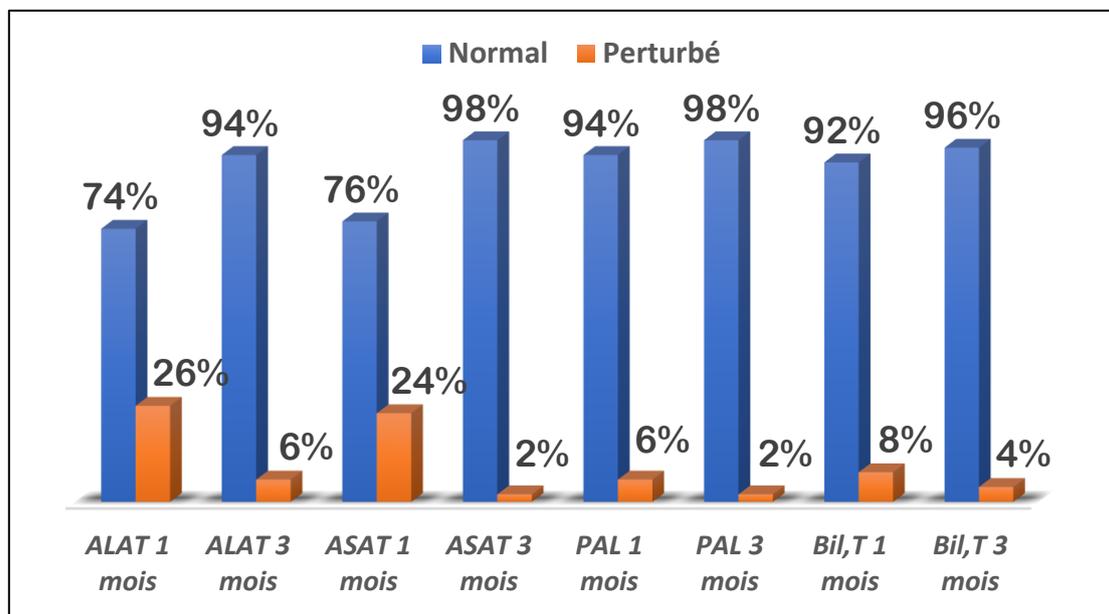


Figure 27 : Répartition des patients selon les perturbations des paramètres hépatiques.

Généralement, les perturbations sont observées dans le premier mois de suivi dont, les ALAT étaient perturbés dans 26% des cas (n = 13), 24% des cas (n = 12) ont présenté des perturbations des ASAT.

Seulement 6% de la population a présenté des perturbations de PAL dans le premier mois (n = 3). La bilirubine totale était perturbée dans 8 % des cas (n = 4)

Alors qu'on a noté une décroissance notable de tous les paramètres hépatiques dans le troisième mois.

III.2. Evaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs

On a calculé le rapport de l'hépatotoxicité (R) pour classer les hépatites médicamenteuses de point de vue biologique, selon la formule suivante :

$$R = (ALAT/LNS) / (PAL/LNS)$$

Tableau 10: Classification des HMI selon le type de perturbation des tests hépatiques.

Type d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse	R : (ALAT/LSN) : (PAL/LSN)
Cytolytique (ALAT > 2 x LNS)	> 5
Cholestatique (PAL > 2 x LNS)	< 2
Mixte (ALAT et PAL > 2 x LNS)	2 – 5

(D'après réf. [3]).

R = (ALAT/LNS) / (PAL/LNS) : le ratio d'élévation des enzymes hépatiques.

LNS des ALAT = 45 U/L

LNS des PAL = 129 U/L

- LNS : Limite normale supérieure.
- HMI : hépatite médicamenteuse idiosyncrasique

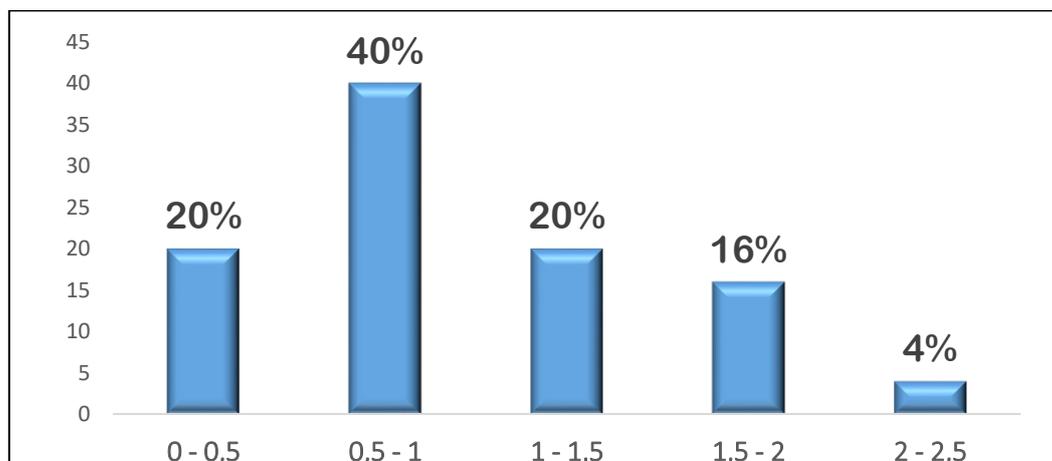


Figure 28: Répartition des patients selon les résultats de rapport de l'hépatotoxicité après le premier mois de traitement (R1).

Résultats

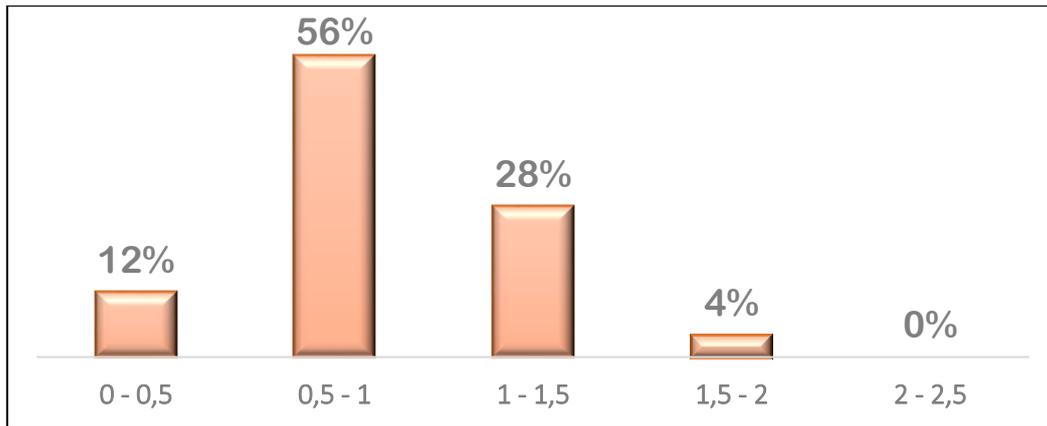


Figure 29 : Répartition des patients selon les résultats de rapport de l'hépatotoxicité après le troisième mois de traitement (R2).

Pour les résultats de calcul du rapport de l'hépatotoxicité, on note que les deux rapports R1 et R2 montrent majoritairement des résultats entre 0,5 et 1 avec un pourcentage de 40% (n = 20) et 56% (n = 28) respectivement.

Le calcul du rapport de l'hépatotoxicité montre un résultat négatif dans **100%** des cas, dont les 50 patients inclus dans notre étude ne présentent aucune atteinte hépatique cytotolytique, ni cholestatique, ni mixte durant les 3 mois de suivi.

III.3. Le médicament le plus incriminé dans les perturbations du bilan hépatique

III.3.1. Les perturbations des ALAT après le premier et le troisième mois

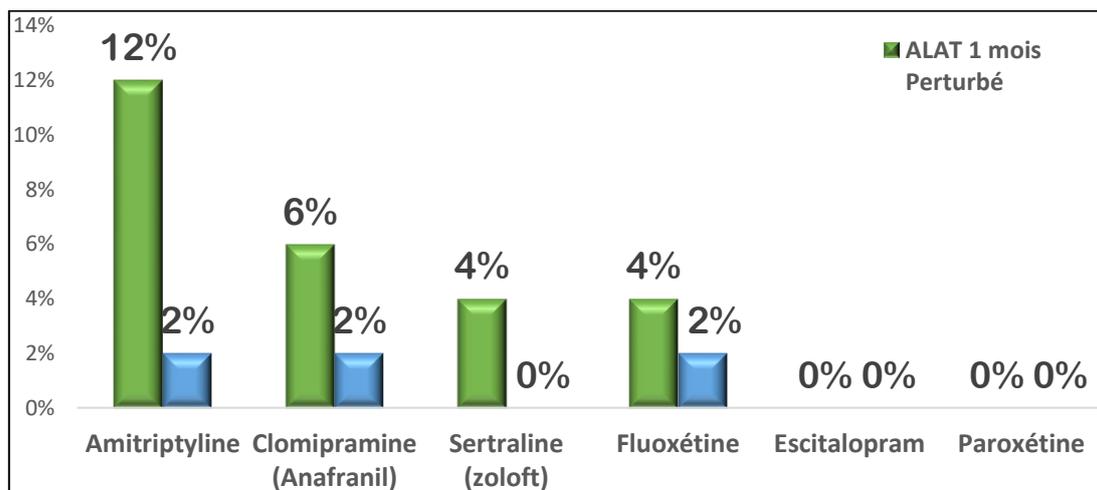


Figure 30 : Répartition des perturbations des ALAT en fonction de traitement antidépresseur prescrit.

Résultats

12 % des perturbations des ALAT sont provoquées par l'amitriptyline (n = 6), 6 % sont provoquée par clomipramine (n = 3) et seulement 4 % due à sertraline et fluoxétine (n = 2) après le premier mois de traitement. 2 % des perturbations des ASAT. Alors qu'on n'a noté aucune perturbation par escitalopram et paroxétine.

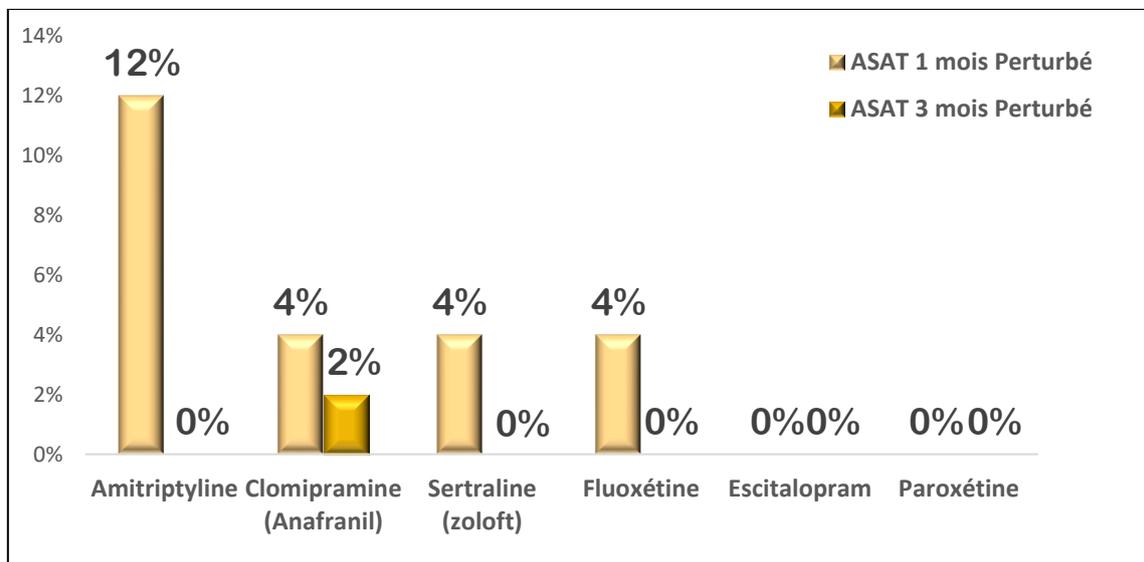


Figure 31: Répartition des perturbations des ASAT en fonction de traitement antidépresseur prescrit.

12 % des perturbations des ASAT à cause de l'amitriptyline, alors que seulement 4 % des perturbations à cause de clomipramine, sertraline et fluoxétine après le premier mois.

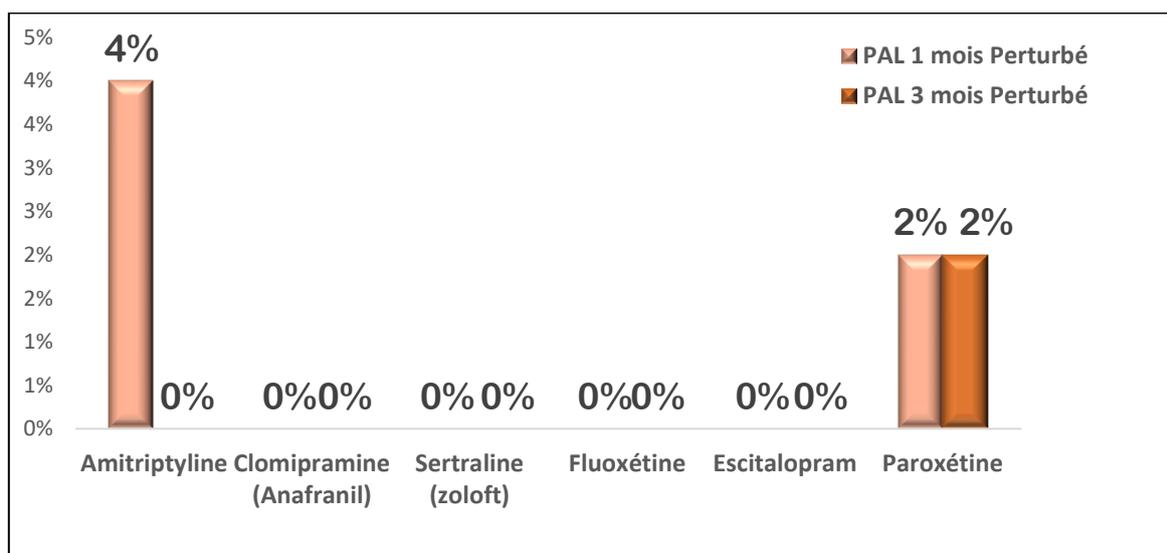


Figure 32: Répartition des perturbations des PAL en fonction de traitement antidépresseur prescrit.

Résultats

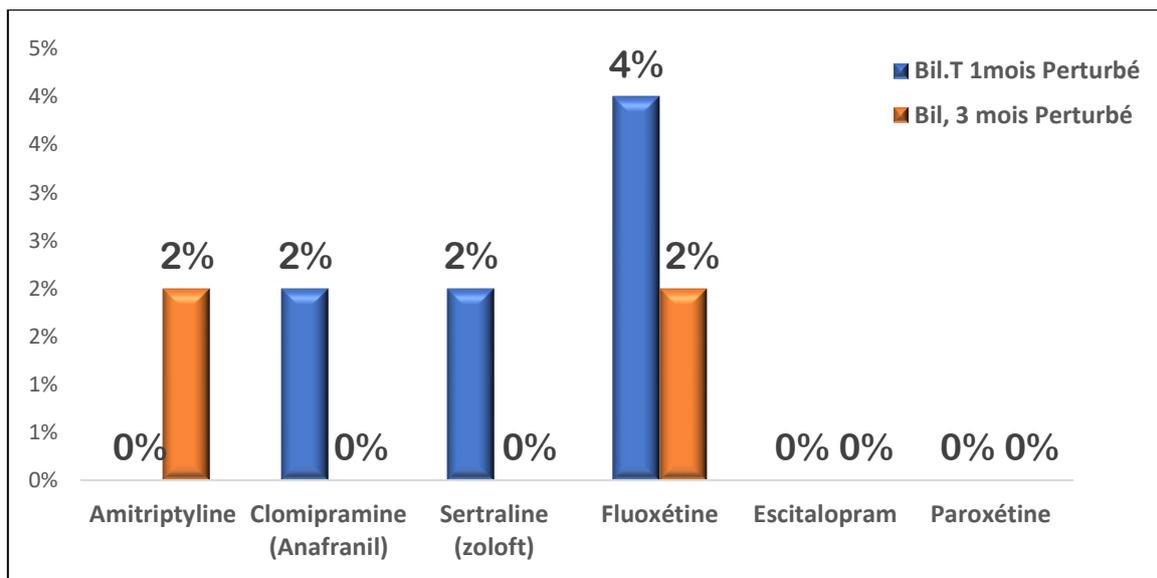


Figure 33 : Répartition des perturbations de Bilirubine totale en fonction de traitement antidépresseur prescrit.

4% de perturbations de Bil. T a été noté par fluoxétine, 2% par clomipramine et sertraline dans le premier mois, alors que 2% de perturbations a été noté dans le troisième mois par amitriptyline et fluoxétine.

Selon les résultats de notre étude, on a noté que l'amitriptyline a provoqué plusieurs perturbations des paramètres hépatiques, surtout les transaminases (12 % des cas) après le premier mois de traitement par rapport au clomipramine, sertraline et fluoxétine qui étaient responsables de perturbations minimales des transaminases et de bilirubine totale.

Néanmoins, les patients sous escitalopram et paroxétine ne montrent aucune perturbation des transaminases et de bilirubine totale dans les 3 mois de traitement.

IV. Caractéristiques quantitatives de la population d'étude

Tableau 11 : Description de la population d'étude selon les résultats quantitatifs.

	Moyenne	Médiane	Ecart type	Variance	Minimum	Maximum
Age des patients	44,38	43,5	9,846	96,934	25	65
Age de début des troubles	38,68	38	10,058	101,161	13	62
ALAT j1	21,98	22	8,95907	80,265	7	59
ALAT 1 mois	31,4	26	15,16441	229,959	8	61
ALAT 3 mois	28,28	27	8,89402	79,104	15	50
ASAT j1	24,06	22	7,84391	61,527	16	60
ASAT 1 mois	31,98	27	13,91885	193,734	12	67
ASAT 3 mois	27,66	26	6,9064	47,698	19	46
PAL j1	88,64	84	23,69944	561,664	53	155
PAL 1 mois	93,04	89	23,60557	557,223	59	157
PAL 3 mois	97,8	94,5	20,05197	402,082	62	140
Bilirubine totale j1	0,6702	0,62	0,28447	0,081	0,24	1,81
Bilirubine totale 1 mois	0,7316	0,69	0,29128	0,085	0,3	1,62
Bilirubine totale 3 mois	0,7398	0,695	0,21779	0,047	0,4	1,2

L'âge moyen de notre population est de $44,38 \pm 9,846$ ans, la médiane est de 43,5 ans, l'âge minimal rencontré est de 25 ans alors que le maximal est de 62 ans.

L'âge moyen de début des troubles de notre population d'étude est de $38,68 \pm 10,058$ ans, la médiane est de 38 ans, avec une valeur d'âge de début des troubles minimale de 13 ans tandis que celle de maximale est de 62 ans.

Résultats

La moyenne des ALAT j1 est de 21,98 U/L \pm 8,95 U/L, la médiane est de 22 U/L, la valeur minimale est de 7 U/L alors que celle de maximale est de 59 U/L.

La moyenne des ALAT 1 mois est de 31,4 U/L \pm 15,16 U/L, la médiane est de 26 U/L, la valeur minimale égale à 8 U/L alors que la valeur maximale égale à 61 U/L.

La moyenne des ALAT 3 mois est de 28,28 U/L \pm 8,89 U/L, la médiane est de 27 U/L, la valeur minimale égale à 15 U/L alors que la valeur maximale est de 50 U/L.

La moyenne des PAL j1 est de 88,64 U/L \pm 23,69 U/L avec une médiane égale à 84 U/L, la valeur minimale est de 53 U/L tandis que la valeur maximale est de 155 U/L.

La moyenne des PAL 1 mois est de 93,04 U/L \pm 23,60 U/L avec une médiane égale à 89 U/L, la valeur minimale est de 59 U/L tandis que la valeur maximale est de 157 U/L.

La moyenne des PAL 3 mois est de 97,8 U/L \pm 20,05 U/L avec une médiane égale à 94,5 U/L, la valeur minimale est de 62 U/L tandis que la valeur maximale est de 140 U/L.

V. Caractéristiques qualitatives de la population d'étude

V.1. Description des résultats qualitatifs

Tableau 12 : Relation entre le sexe et les perturbations des paramètres hépatiques

Tableau 1 : Relation entre le sexe et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

	ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Femme	46,00%	14,00%	0,277	0,6	58,00%	2,00%	0,946	0,33
Homme	28,00%	12,00%			36,00%	4,00%		

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative ($p > 0.05$) entre le sexe et les perturbations des ALAT.

ALAT : Alanine aminotransférase.

Khi2 : Test de Khi deux.

P : précision.

Tableau 2 : Relation entre le sexe et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

	ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Femme	46,00%	14,00%	0,018	0,9	58,00%	2,00%	0,68	0,41
Homme	30,00%	10,00%			40,00%	0,00%		

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative ($p > 0.05$) entre le sexe et les perturbations des ASAT.

ASAT : Aspartate transférase.

Résultats

Tableau 3 : Relation entre le sexe et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

	PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Femme	58,00%	2,00%	0,946	0,33	58,00%	2,00%	0,68	0,41
Homme	36,00%	4,00%			40,00%	0,00%		

L'analyse nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative entre le sexe et les perturbations des PAL.

PAL : Phosphatase alcaline

Tableau 4 : Relation entre le sexe et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

	Bil, T 1 mois		Khi2	P	Bil, T 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Femme	56,00%	4,00%	0,181	0,67	58,00%	2,00%	0,87	0,77
Homme	36,00%	4,00%			38,00%	2,00%		

L'analyse univariée nous montre qu'il n'existe pas une relation statistique significative ($P > 0.05$) entre le sexe et les perturbations des Bil. T.

Bil. T : Bilirubine totale.

Résultats

Tableau 13: Relation entre les perturbations des paramètres hépatiques et la tranche d'âge.

Tableau 1 : Relation entre la tranche d'âge et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

	ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
18 à 27	4,00%	0,00%	5,63	0,23	4,00%	0,00%	1,23	0,87
28 à 37	12,00%	10,00%			20,00%	2,00%		
38 à 47	32,00%	10,00%			40,00%	2,00%		
48 à 57	12,00%	6,00%			16,00%	2,00%		
58 à 65	14,00%	0,00%			14,00%	0,00%		

L'analyse univariée ne nous montre aucune relation significative ($P > 0.05$) entre la tranche d'âge et les perturbations des ALAT.

Tableau 2 : Relation entre la tranche d'âge et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

	ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
18 à 27	4,00%	0,00%	6,33	0,18	4,00%	0,00%	4,65	0,32
28 à 37	12,00%	10,00%			22,00%	0,00%		
38 à 47	34,00%	8,00%			42,00%	0,00%		
48 à 57	12,00%	6,00%			16,00%	2,00%		
58 à 65	14,00%	0,00%			14,00%	0,00%		

L'analyse univariée ne nous montre aucune relation significative ($P > 0.05$) entre la tranche d'âge et les perturbations des ASAT.

Résultats

Tableau 3 : Relation entre la tranche d'âge et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

	PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
18 à 27	4,00%	0,00%	1,8	0,77	4,00%	0,00%	6,27	0,18
28 à 37	20,00%	2,00%			22,00%	0,00%		
38 à 47	40,00%	2,00%			42,00%	0,00%		
48 à 57	18,00%	0,00%			18,00%	0,00%		
58 à 65	12,00%	2,00%			12,00%	2,00%		

L'analyse univariée ne nous montre aucune relation significative ($P > 0.05$) entre la tranche d'âge et les perturbations des PAL.

Tableau 4 : Relation entre la tranche d'âge et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

	Bil. T 1mois		Khi2	P	Bil. T 3 mois		Khi2	P
	Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
18 à 27	4,00%	0,00%	6,63	0,16	4,00%	0,00%	7,39	0,12
28 à 37	18,00%	4,00%			18,00%	4,00%		
38 à 47	42,00%	0,00%			42,00%	0,00%		
48 à 57	14,00%	4,00%			18,00%	0,00%		
58 à 65	14,00%	0,00%			14,00%	0,00%		

L'analyse univariée ne nous montre aucune relation significative ($P > 0.05$) entre la tranche d'âge et les perturbations des Bil. T.

- L'analyse univariée ne montre aucune relation significative ($P > 0,05$) entre l'âge (caractère sociodémographique) et les perturbations de bilan hépatique.

Résultats

Tableau 14 : Relation entre les perturbations des paramètres hépatiques et les habitudes toxiques.

Tableau 1 : Relation entre les habitudes toxiques et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Habitudes toxiques	Aucune	62,00%	22,00%	0,87	0,83	80,00%	4,00%	1,45	0,69
	Tabac	8,00%	4,00%			10,00%	2,00%		
	BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		
	Tabac, cannabis et BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Tableau 2 : Relation entre les habitudes toxiques et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Habitudes toxiques	Aucune	64,00%	20,00%	0,92	0,82	82,00%	2,00%	0,73	0,39
	Tabac	8,00%	4,00%			12,00%	0,00%		
	BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		
	Tabac, cannabis et BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$).

Résultats

Tableau 3 : Relation entre les habitudes toxiques et les perturbations des PAL de premier et troisième mois

		PAL 1 mois				PAL 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Habitudes toxiques	Aucune	78,00%	6,00%	0,61	0,89	82,00%	2,00%	0,19	0,98
	Tabac	12,00%	0,00%			12,00%	0,00%		
	BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		
	Tabac, cannabis et BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Tableau 4 : Relation entre les habitudes toxiques et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois

		Bil.T 1mois				Bil.T 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Habitudes toxiques	Aucune	78,00%	6,00%	12,15	0,007	82,00%	2,00%	24,56	0
	Tabac	12,00%	0,00%			12,00%	0,00%		
	BZD	2,00%	0,00%			2,00%	0,00%		
	Tabac, cannabis et BZD	0,00%	2,00%			0,00%	2,00%		

Il existe une relation significative ($P < 0.05$)

- L'analyse univariée montre qu'il existe une relation significative entre les perturbations de bilirubine totale après le premier ($P = 0,007$) et le troisième mois ($P = 0$) de traitement et les habitudes toxiques, alors qu'il n'existe aucune relation avec les autres paramètres hépatiques.

Résultats

Tableau 15 : les perturbations de bilan hépatique et les antécédents de prise des antidépresseurs.

Tableau 1 : Relation entre les antécédents de prise des antidépresseurs et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
ATCD	Médicaux	68,00%	26,00%	1,12	0,29	88,00%	0,00%	0,20	0,65
	Chirurgicaux	6,00%	0,00%			6,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Tableau 2 : Relation entre les antécédents de prise des antidépresseurs et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
ATCD	Médicaux	70,00%	24,00%	1,01	0,31	92,00%	2,00%	0,06	0,80
	Chirurgicaux	6,00%	0,00%			6,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Résultats

Tableau 3 : Relation entre les antécédents de prise des antidépresseurs et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois				PAL 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
ATCD	Médicaux	88,00%	6,00%	0,20	0,31	92,00%	2,00%	0,06	0,80
	Chirurgicaux	6,00%	0,00%			6,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Tableau 4 : Relation entre les antécédents de prise des antidépresseurs et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil. T 1mois				Bil. T 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
ATCD	Médicaux	86,00%	8,00%	0,28	0,60	90,00%	4,00%	0,13	0,71
	Chirurgicaux	6,00%	0,00%			6,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

- L'analyse univariée ne représente aucune relation significative ($P > 0,05$) entre les perturbations des paramètres hépatiques et les antécédents personnels de prise des antidépresseurs.

Résultats

Tableau 16 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs.

Tableau 1 : Relation entre les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
ATCD familiaux	non	58,00%	20,00%	0,01	0,91	72,00%	6,00%	0,9	0,34
	oui	16,00%	6,00%			22,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Tableau 2 : Relation entre les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
ATCD familiaux	non	60,00%	18,00%	0,08	0,77	76,00%	2,00%	0,29	0,59
	oui	16,00%	6,00%			22,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

Résultats

Tableau 3 : Relation entre les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois				PAL 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	non	74,00%	4,00%	0,24	0,62	76,00%	2,00%	0,29	0,59
	oui	20,00%	2,00%			22,00%	0,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil. T 1mois				Bil. T 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	non	74,00%	4,00%	1,99	0,16	74,00%	4,00%	0,59	0,44
	oui	18,00%	4,00%			22,00%	0,00%		

Aucune relation significative ($P > 0.05$)

- L'analyse univariée ne représente aucune relation significative ($P > 0,05$) entre les perturbations des paramètres hépatiques et les antécédents familiaux de prise des antidépresseurs.

Résultats

Tableau 17 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'association d'autres pathologies.

Tableau 1 : Relation entre l'association d'autres pathologies et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Pathologies associées	Oui	14,00%	2,00%	0,90	0,34	14,00%	2,00%	0,71	0,39
	Non	60,00%	24,00%			80,00%	4,00%		

Aucune relation significative.

Tableau 2 : Relation entre l'association d'autres pathologies et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Pathologies associées	Oui	14,00%	2,00%	0,69	0,4	14,00%	2,00%	5,36	0,02
	Non	62,00%	22,00%			84,00%	0,00%		

Il existe une relation significative (P = 0,02)

Résultats

Tableau 3 : Relation entre l'association d'autres pathologies et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Pathologies associées	Oui	16,00%	0,00%	0,61	0,43	16,00%	0,00%	0,15	0,66
	Non	78,00%	6,00%			82,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre l'association d'autres pathologies et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Pathologies associées	Oui	16,00%	0,00%	0,83	0,36	16,00%	0,00%	0,39	0,53
	Non	76,00%	8,00%			80,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée montre une relation significative ($P = 0,02 < 0,05$) entre les perturbations de l'ASAT dans le troisième mois de suivi et l'association d'autres pathologies. Néanmoins, la relation est non significative entre les pathologies associées et les autres paramètres hépatiques.

Résultats

Tableau 18 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'automédication par Paracétamol

Tableau 1 : Relation entre l'automédication par Paracétamol et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois				ALAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise de Paracétamol	Oui	16,00%	4,00%	0,23	0,63	18,00%	2,00%	0,35	0,55
	Non	58,00%	22,00%			76,00%	4,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre l'automédication par Paracétamol et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois				ASAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise de Paracétamol	Oui	16,00%	4,00%	0,11	0,74	20,00%	0,00%	0,25	0,61
	Non	60,00%	20,00%			78,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre l'automédication par Paracétamol et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Prise de Paracétamol	Oui	20,00%	0,00%	0,79	0,37	20,00%	0,00%	0,25	0,61
	Non	74,00%	6,00%			78,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre l'automédication par Paracétamol et les perturbations de Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Prise de Paracétamol	Oui	20,00%	0,00%	1,09	0,3	20,00%	0,00%	0,52	0,47
	Non	72,00%	8,00%			76,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne montre aucune relation entre la prise de paracétamol et les perturbations de bilan hépatique (**P > 0,05**).

Résultats

Tableau 19 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la phytothérapie.

Tableau 1 : Relation entre la phytothérapie et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Phytothérapie	Oui	10,00%	2,00%	0,31	0,58	10,00%	2,00%	1,37	0,24
	Non	64,00%	24,00%			84,00%	4,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2: Relation entre la phytothérapie et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Phytothérapie	Oui	10,00%	2,00%	0,20	0,65	12,00%	0,00%	0,14	0,71
	Non	66,00%	22,00%			86,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre la phytothérapie et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Phytothérapie	Oui	10,00%	2,00%	1,37	0,24	10,00%	2,00%	7,48	0,006
	Non	84,00%	4,00%			88,00%	0,00%		

Il existe une relation significative ($P = 0,006$)

Tableau 4 : Relation entre la phytothérapie et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil. T 1mois		Khi2	P	Bil. T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Phytothérapie	Oui	12,00%	0,00%	0,59	0,44	12,00%	0,00%	0,28	0,59
	Non	80,00%	8,00%			84,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée représente une seule relation significative ($P = 0,006$) entre les perturbations de PAL dans le troisième mois de suivi et la phytothérapie. Alors que, la relation n'est plus significative entre la phytothérapie et les autres paramètres hépatiques.

Résultats

Tableau 20 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise des compléments alimentaires.

Tableau 1 : Relation entre la prise des compléments alimentaires et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois				ALAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Compléments alimentaires	Non	74,00%	26,00%	-	-	94,00%	6,00%	-	-

On ne retrouve aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre la prise des compléments alimentaires et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois				ASAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Compléments alimentaires	Non	76,00%	24,00%	-	-	98,00%	2,00%	-	-

On ne retrouve aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre la prise des compléments alimentaires et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois				PAL 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Compléments alimentaires	Non	94,00%	6,00%	-	-	98,00%	2,00%	-	-

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre la prise des compléments alimentaires et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois				Bil.T 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Compléments alimentaires	Non	92,00%	8,00%	-	-	96,00%	4,00%	-	-

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne prouve aucune relation significative entre la prise des compléments alimentaires et les perturbations de bilan hépatiques. Notons que personne de notre population n'utilise les compléments alimentaires sa la vie quotidienne.

Résultats

Tableau 21 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise des antituberculeux.

Tableau 1 : Relation entre les antituberculeux et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois				ALAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise d'antituberculeux	Oui	4,00%	0,00%	0,73	0,39	4,00%	0,00%	0,13	0,71
	Non	70,00%	26,00%			90,00%	6,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre les antituberculeux et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois				ASAT 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise d'antituberculeux	Oui	4,00%	0,00%	0,66	0,42	4,00%	0,00%	0,04	0,84
	Non	72,00%	24,00%			94,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre les antituberculeux et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois				PAL 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise d'antituberculeux	Oui	4,00%	0,00%	0,13	0,71	4,00%	0,00%	0,04	0,84
	Non	90,00%	6,00%			94,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre les antituberculeux et les perturbations des Bil.T de premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois				Bil.T 3 mois			
		Normal	Perturbé	Khi2	P	Normal	Perturbé	Khi2	P
Prise d'antituberculeux	Oui	4,00%	0,00%	0,18	0,67	4,00%	0,00%	0,09	0,77
	Non	88,00%	8,00%			92,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- Notre analyse univariée montre qu'il n'existe aucune relation significative (**P > 0,05**) entre la prise précédente des antituberculeux et les perturbations des paramètres hépatique.

Résultats

Tableau 22 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la classe thérapeutique prescrite.

Tableau 1 : Relation entre la classe thérapeutique prescrite et les perturbations des ALAT de premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Classe thérapeutique d'antidépresseur	ISRS	16	2	4,11	0,13	18	0	2,16	0,34
		32,00%	4,00%			36,00%	0,00%		
	ATC	10	7			15	2		
		20,00%	14,00%			30,00%	4,00%		
	Association (ISRS+ATC)	11	4			14	1		
		22,00%	8,00%			28,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre la classe thérapeutique prescrite et les perturbations des ASAT de premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Classe thérapeutique d'antidépresseur	ISRS	16	2	2,89	0,24	18	0	1,98	0,37
		32,00%	4,00%			36,00%	0,00%		
	ATC	11	6			16	1		
		22,00%	12,00%			32,00%	2,00%		
	Association (ISRS+ATC)	11	4			15	0		
		22,00%	8,00%			30,00%	0,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre la classe thérapeutique prescrite et les perturbations des PAL de premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Classe thérapeutique d'antidépresseur	ISRS	17	1	2,52	0,28	17	1	1,81	0,4
		34,00%	2,00%			34,00%	2,00%		
	ATC	17	0			17	0		
		34,00%	0,00%			34,00%	0,00%		
	Association (ISRS+ATC)	13	2			15	0		
		26,00%	4,00%			30,00%	0,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre la classe thérapeutique prescrite et les perturbations des Bil. T de premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Classe thérapeutique d'antidépresseur	ISRS	15	3	3,24	0,2	17	1	0,89	0,64
		30,00%	6,00%			34,00%	2,00%		
	ATC	16	1			16	1		
		32,00%	2,00%			32,00%	2,00%		
	Association (ISRS+ATC)	15	0			15	0		
		30,00%	0,00%			30,00%	0,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne prouve aucune relation significative ($P > 0.05$) entre les perturbations des paramètres hépatiques et la classe thérapeutique prescrite.

Résultats

Tableau 23 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'Amitriptyline.

Tableau 1 : Relation entre l'Amitriptyline et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Amitriptyline	Oui	8	6	2,87	0,09	13	1	0,04	0,83
		16,00%	12,00%			26,00%	2,00%		
	Non	29	7			34	2		
		58,00%	14,00%			68,00%	4,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre l'Amitriptyline et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Amitriptyline	Oui	8	6	3,79	0,05	14	0	0,39	0,53
		16,00%	12,00%			28,00%	0,00%		
	Non	30	6			35	1		
		60,00%	12,00%			70,00%	2,00%		

Il existe une relation statistique significative (P = 0,05)

Résultats

Tableau 3 : Relation entre l'Amitriptyline et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Amitriptyline	Oui	12	2	2,36	0,12	14	0	0,39	0,53
		24,00%	4,00%			28,00%	0,00%		
	Non	35	1			35	1		
		70,00%	2,00%			70,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre l'Amitriptyline et les perturbations des Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil. T 1 mois		Khi2	P	Bil. T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Amitriptyline	Oui	14	0	1,69	0,19	13	1	0,5	0,48
		28,00%	0,00%			26,00%	2,00%		
	Non	32	4			35	1		
		64,00%	8,00%			70,00%	2,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée nous montre une relation significative entre la prise d'amitriptyline (ATC) et les perturbations des ASAT après le premier mois de traitement ($P = 0,05$). Mais cette même analyse ne nous montre aucune relation significative entre l'amitriptyline et les perturbations d'autres paramètres hépatiques.

Résultats

Tableau 24 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise de clomipramine.

Tableau 1 : Relation entre Clomipramine et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Clomipramine (Anafranil)	Oui	7	3	0,10	0,75	9	1	0,35	0,55
		14,00%	6,00%			18,00%	2,00%		
	Non	30	10			38	2		
		60,00%	20,00%			76,00%	4,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre Clomipramine et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Clomipramine (Anafranil)	Oui	8	2	0,11	0,74	9	1	4,08	0,04
		16,00%	4,00%			18,00%	2,00%		
	Non	30	10			40	0		
		60,00%	20,00%			80,00%	0,00%		

Il existe une relation statistique significative ($P = 0.04 < 0,05$)

Résultats

Tableau 3 : Relation entre Clomipramine et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Clomipramine (Anafranil)	Oui	10	0	0,79	0,37	10	0	0,25	0,61
		20,00%	0,00%			20,00%	0,00%		
	Non	37	3			39	1		
		74,00%	6,00%			78,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre Clomipramine et les perturbations de Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil,T 1 mois		Khi2	P	Bil,T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Clomipramine (Anafranil)	Oui	9	1	0,07	0,79	10	0	0,52	0,47
		18,00%	2,00%			20,00%	0,00%		
	Non	37	3			38	2		
		74,00%	6,00%			76,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée nous prouve qu'il existe une relation significative (**P = 0,04**) entre la prise de clomipramine et les perturbations des ASAT après le troisième mois de traitement, alors qu'il n'existe aucune relation entre la clomipramine et les perturbations des autres paramètres.

Résultats

Tableau 25 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise de sertraline.

Tableau 1 : Relation entre Sertraline et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Sertraline (zoloft)	Oui	9	2	0,45	0,5	11	0	0,9	0,34
		18,00%	4,00%			22,00%	0,00%		
	Non	28	11			36	3		
		56,00%	22,00%			72,00%	6,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre Sertraline et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Sertraline (zoloft)	Oui	9	2	0,26	0,61	11	0	0,29	0,59
		18,00%	4,00%			22,00%	0,00%		
	Non	29	10			38	1		
		58,00%	20,00%			76,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre Sertraline et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Sertraline (zoloft)	Oui	11	0	0,9	0,34	11	0	0,29	0,59
		22,00%	0,00%			22,00%	0,00%		
	Non	36	3			38	1		
		72,00%	6,00%			76,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre Sertraline et les perturbations des Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Sertraline (zoloft)	Oui	10	1	0,02	0,88	11	0	0,59	0,44
		20,00%	2,00%			22,00%	0,00%		
	Non	36	3			37	2		
		72,00%	6,00%			74,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne représente aucun lien significatif entre la prise de sertraline (zoloft) et les anomalies de bilan hépatique ($P > 0,05$).

Résultats

Tableau 26 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise de fluoxétine.

Tableau 1 : Relation entre Fluoxétine et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Fluoxétine	Oui	7	2	0,08	0,77	8	1	0,51	0,47
		14,00%	4,00%			16,00%	2,00%		
	Non	30	11			39	2		
		60,00%	22,00%			78,00%	4,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre Fluoxétine et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Fluoxétine	Oui	7	2	0,02	0,89	9	0	0,22	0,64
		14,00%	4,00%			18,00%	0,00%		
	Non	31	10			40	1		
		62,00%	20,00%			80,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre Fluoxétine et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Fluoxétine	Oui	9	0	0,70	0,4	9	0	0,22	0,64
		18,00%	0,00%			18,00%	0,00%		
	Non	38	3			40	1		
		76,00%	6,00%			80,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre Fluoxétine et les perturbations des Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Fluoxétine	Oui	7	2	3,02	0,08	8	1	1,44	0,23
		14,00%	4,00%			16,00%	2,00%		
	Non	39	2			40	1		
		78,00%	4,00%			80,00%	2,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne représente aucun lien significatif ($P > 0,05$) entre la fluoxétine et les perturbations de bilan hépatique.

Résultats

Tableau 27 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'escitalopram.

Tableau 1 : Relation entre Escitalopram et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Escitalopram	Oui	2	0	0,73	0,39	2	0	0,13	0,71
		4,00%	0,00%			4,00%	0,00%		
	Non	35	13			45	3		
		70,00%	26,00%			90,00%	6,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre Escitalopram et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Escitalopram	Oui	2	0	0,66	0,42	2	0	0,04	0,84
		4,00%	0,00%			4,00%	0,00%		
	Non	36	12			47	1		
		72,00%	24,00%			94,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre Escitalopram et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Escitalopram	Oui	2	0	0,13	0,72	2	0	0,04	0,84
		4,00%	0,00%			4,00%	0,00%		
	Non	45	3			47	1		
		90,00%	6,00%			94,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Tableau 4 : Relation entre Escitalopram et les perturbations des Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Escitalopram	Oui	2	0	0,18	0,67	2	0	0,09	0,77
		4,00%	0,00%			4,00%	0,00%		
	Non	44	4			46	2		
		88,00%	8,00%			92,00%	4,00%		

Aucune relation significative

- L'analyse univariée ne montre aucune relation significative entre l'escitalopram et les anomalies de bilan hépatiques.

Résultats

Tableau 28 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise de paroxétine.

Tableau 1 : Relation entre Paroxétine et les perturbations des ALAT en premier et troisième mois.

		ALAT 1 mois		Khi2	P	ALAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Paroxétine	Oui	4	0	1,53	0,21	4	0	0,28	0,6
		8,00%	0,00%			8,00%	0,00%		
	Non	33	13			43	3		
		66,00%	26,00%			86,00%	6,00%		

Aucune relation significative

Tableau 2 : Relation entre Paroxétine et les perturbations des ASAT en premier et troisième mois.

		ASAT 1 mois		Khi2	P	ASAT 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Paroxétine	Oui	4	0	1,37	0,24	4	0	0,09	0,77
		8,00%	0,00%			8,00%	0,00%		
	Non	34	12			45	1		
		68,00%	24,00%			90,00%	2,00%		

Aucune relation significative

Résultats

Tableau 3 : Relation entre Paroxétine et les perturbations des PAL en premier et troisième mois.

		PAL 1 mois		Khi2	P	PAL 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Paroxétine	Oui	3	1	2,78	0,95	3	1	11,73	0,001
		6,00%	2,00%			6,00%	2,00%		
	Non	44	2			46	0		
		88,00%	4,00%			92,00%	0,00%		

Il existe une relation significative ($P = 0,001 < 0,05$)

Tableau 4 : Relation entre Paroxétine et les perturbations des Bil. T en premier et troisième mois.

		Bil.T 1mois		Khi2	P	Bil.T 3 mois		Khi2	P
		Normal	Perturbé			Normal	Perturbé		
Paroxétine	Oui	4	0	0,38	0,54	4	0	0,18	0,67
		8,00%	0,00%			8,00%	0,00%		
	Non	42	4			44	2		
		84,00%	8,00%			88,00%	4,00%		

- L'analyse univariée prouve qu'il existe une relation significative ($P = 0,001$) entre la paroxétine et les perturbations de PAL après le troisième mois de traitement. Néanmoins, il n'existe aucune relation significative entre la paroxétine et les autres paramètres hépatiques.

Discussion

Notre étude a été réalisée pour 50 patients au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen sur une période de six mois. Cette étude de cohorte prospective a été effectuée afin d'évaluer la relation entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une hépatotoxicité ou bien de mesurer les perturbations de bilan hépatique,

Dans notre série d'étude, 60% des patients étaient de sexe féminin contre 40% de sexe masculin, avec un sexe ratio (F/H) de 1,5 en faveur des femmes. Cette prédominance féminine est comparable à une étude française effectuée par Isaline MONTILLOT [21] en 2015, qui a trouvé un pourcentage de 64% de sexe féminin, et à celle de l'Institut National de Prévention et d'éducation pour la Santé [121], qui a noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 60%.

Cela nous permis de dire que le pourcentage de sexe féminin de notre population est presque similaire de ces deux séries.

Cette prédominance peut s'expliquer par le fait que la population à risque de développer des troubles dépressifs est surtout féminine.

L'âge moyen de notre population d'étude était de $44,38 \pm 9,84$ ans avec des extrêmes d'âge allant de 25 à 65 ans, une tranche d'âge prédominante de [38 – 47] avec un pourcentage de 42%.

Cette répartition est comparable à celle de H. Zoubeydi qui a été effectuée au niveau de l'hôpital Habib Thameur, Tunisie, dont l'âge moyen était 45,88 ans avec des extrémités d'âge allant de 17 à 92 ans.

Contrairement à l'étude de I. MONILLOT [122], où la moyenne d'âge était 64,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 23 à 96 ans, dont la tranche d'âge prédominante était 60 et 80 ans

Cette différence peut être dû à la forte proportion de personnes jeunes dans notre population.

Dans notre population d'étude les mariés étaient majoritaires et représentés avec 76 % contre 22 % des célibataires et 2 % étaient divorcés. Comparant avec le travail de M. Z. SAMAKE [123] incluant 70 patients qui a été réalisé au sein du service de psychiatrie CHU du

Discussion

Point G. et qui a trouvé 65,7% des mariés, 27,1% des célibataires et 2,9% des divorcés. Nos résultats sont très proches à ceux de cette série.

La plupart des sujets de notre population étaient en chômage avec un taux de 56%, contre 20% fonctionnaires, 20% ont eu une fonction libre et 4% des retraités. Contrairement à la même étude de M. Z. SAMAKE[123], qui a trouvé 32% de patients étaient sans profession.

Ce résultat ne concorde pas avec celui de notre étude. Cela peut être dû à la prédominance de sexe féminin dans notre population contrairement à l'autre série qui a présenté une prédominance masculine avec un pourcentage de 54.3%.

La majorité des sujets inclus dans notre étude n'avaient aucune habitude toxique avec un pourcentage de 84% contre 12% tabagiques et seulement 2% de consommateurs des cannabis. Ce qui est comparable avec l'étude de Melle S. CHEBOUROU[6], incluant 30 patients au sein du service de psychiatrie CHU Tlemcen, qui a noté 76% de patients qui n'avaient aucune habitude toxique, 23% étaient tabagiques et 6,7% consommateurs de cannabis.

On a remarqué que le pourcentage des patients qui n'avaient aucune habitude toxique se rapproche dans les deux séries. Cela peut être expliqué par la prédominance féminine dans les deux séries.

Pour les antécédents familiaux on a trouvé un taux de 22%. Ce résultat ne concorde pas avec celui de S. CHEBOUROU [6] qu'elle n'a trouvé aucun antécédant familiaux dans sa population.

Concernant la classe thérapeutique prescrite dans notre population, 36% de patients étaient sous ISRS, 34% sous ATC et 30% sous association des deux classes (ISRS + ATC). Alors que, la série de S. CHEBOUROU [6] a notée 60% de patients par les ISRS, 14% par les tricycliques et que 3% par l'association (ISRS + ATC). Une autre étude française de I. MONTILLOT[122] en 2015 a trouvé que les antidépresseurs les plus prescrits étaient les ISRS avec 53% comme taux de prescription, suivi des IRSNA d'un taux de 24% et les imipraminiques d'un taux de 7%.

La prédominance de la classe des ISRS dans les trois séries peut être juger par la limitation de leurs effets secondaires et leur tolérance par rapport aux autres classes thérapeutiques.

L'analyse univariée :

Pour le facteur sociodémographique sexe, on n'a pas noté une relation statistique significative entre ce dernier et les perturbations des enzymes hépatiques. Tandis que la littérature a considéré le sexe féminin comme un facteur de risque. [3]

Notre jugement s'appuie sur la taille réduite de l'échantillon bien que notre population d'étude représente une prédominance féminine de 60% avec un sexe ratio F/H de 1,5.

Pour le facteur âge, il n'existe aussi aucune relation significative, puisqu'on a inclus dans notre étude des patients âgés de 18 à 65 ans et l'hépatotoxicité sont liée surtout à des âges extrêmes de la vie (plus de 65 ans). Par contre, les perturbations de bilan hépatique ont été remarquées surtout chez des patients jeunes âgés de 28 à 37 ans.

D'après cette même analyse univariée, On a noté un lien statistique significatif entre les habitudes toxiques et les perturbations de bilirubine au cours des trois mois de suivi. Malgré que les habitudes toxiques représentent une minorité de la population avec un pourcentage de 16% (12% entre eux étaient des tabagiques), ce qui conforme à la littérature qui les considère comme un facteur de risque.

Pour les facteurs cliniques, les antécédents familiaux on n'a pas cité une relation significative. Alors qu'une prédisposition génétique est également discutée dans la littérature. [3]

L'analyse univariée n'a montré aucune relation significative entre les perturbations des enzymes hépatiques et l'automédication par le paracétamol, ni par les compléments alimentaires. Ces résultats sont expliqués par la taille réduite de l'échantillon (22% de la population était sous automédication par le paracétamol). Ainsi, personne de notre population n'était mis sous compléments alimentaires. Donc on ne peut pas juger l'existence d'un lien significatif comme la littérature a montré.

Tandis que la relation était significative entre l'usage de phytothérapie et les perturbations des PAL après le troisième mois de traitement. Ce qui est compatible avec les données de la littérature.

Une étude prospective américaine concerne les hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques (HMI) confirmait que 13% des atteintes grave étaient liées à une cause médicamenteuse

Discussion

idiosyncrasique et que les compléments alimentaires ainsi que la phytothérapie étaient de 9% des DILI. [113]

Ainsi, les plantes médicinales sont une cause croissante d'atteintes hépatiques. D'ailleurs, une cinquantaine de plantes sont connues pour être hépatotoxiques. [113]

Citons que le paracétamol est responsable d'une hépatotoxicité prévisible et dose dépendante. [3]

Selon une étude prospective de 1998 à 2007, parmi 1147 patients ont inclus, 46 cas d'intoxication au paracétamol sont trouvés. La cause d'hépatites aiguës graves. (US Acute Liver failure group). [113]

Aucune relation statistique significative n'est montrée entre la prise des antituberculeux et l'apparition des perturbations de bilan hépatique. Contrairement aux données de la littérature qui les considèrent comme un facteur de risque surtout l'isoniazide [3]. Cela peut expliquer par la taille minimale de la population qui a été précédemment mise sous antituberculeux (n = 2).

Notre étude nous a permis de confirmer l'existence d'une relation statistique significative entre la prise d'antidépresseurs et l'apparition des perturbations de certains paramètres hépatiques, ce qui rejoint les données de la littérature.

Selon une étude récente de pharmacovigilance qui a inclus plus de 180000 prescriptions des antidépresseurs sur 8 ans dans les pays germanophones, 147 cas d'hépatotoxicité potentiellement liée aux antidépresseurs sont notés. [124]

La majorité des patients inclus dans notre étude étaient sous Amitriptyline avec un pourcentage de 28 % (n = 14). Notons qu'il a provoqué plusieurs perturbations des paramètres hépatiques, surtout les transaminases après le premier mois de traitement (12% des cas perturbés).

L'analyse univariée nous montre une corrélation statistique significative (P = 0.05) entre la prise d'Amitriptyline classé comme antidépresseur tricyclique et les perturbations des ASAT après le premier mois de traitement, ce qui rejoint les données de la littérature.

Effectivement, plusieurs études ont prouvé que l'Amitriptyline est également responsable de plusieurs lésions hépatiques dont :

Discussion

Danan et al [125] en 1984 ont rapporté deux cas d'hépatites fulminantes induites par un mécanisme immunoallergique liés à la prise de l'Amitriptyline.

Larrey et al en 1988 ont conclu à partir d'une étude que l'Amitriptyline peut induire une atteinte hépatique cholestatique prolongée, probablement par un mécanisme immunoallergique, et suggérons que la susceptibilité à développer des lésions hépatiques avec ce médicament ne semble être liée à une déficience génétique de son hydroxylation. [126]

Plus récemment, Chen et al en 2019 ont montré des cas d'hépatites aiguës liés aussi à l'administration de l'amitriptyline. [127]

20% des patients étaient sous Anafranil qui était responsable de plusieurs perturbations des paramètres hépatiques surtout les transaminases après le premier mois de traitement, dont 6% des cas de perturbations des ALAT, 4% des ASAT et seulement 2% de perturbations de bilirubine totale sont notées.

L'analyse univariée montre une relation significative ($P = 0.04$) entre la prise de l'Anafranil et les perturbations des ASAT après le troisième mois de traitement, alors que cette même analyse ne représente aucune relation significative entre la prise de l'Anafranil et les perturbations des ALAT, comme les données de la littérature ont montré.

Cela est dû probablement à l'adaptation des TGP après le troisième mois de traitement (2% seulement des ALAT de 3 mois perturbés par anafranil sont notées) et à la taille réduite de notre échantillon (10 patients seulement sont sous anafranil).

Selon une étude de pharmacovigilance qui a été effectuée par Friedrich M. et al en 2015, l'Anafranil est principalement responsable des valeurs élevées de TGP (ALAT) ainsi que des fréquences plus élevées d'hépatotoxicité médicamenteuse idiosyncrasique avec un pourcentage de 0,23%. [124]

En effet, Friedrich M. et al en 2015 ont conclu dans cette même étude que les tricycliques sont les plus hépatotoxiques ainsi que l'Agomélatine et la Miansérine, avec des fréquences autour de 0,3 %. [124]

22% des patients de notre population étaient sous Sertraline qui fait partie de la classe des ISRS et qui était responsable des perturbations très minimes comparant aux tricycliques précédents.

Discussion

L'analyse univariée ne prouve aucune corrélation significative entre la prescription de sertraline et les perturbations de bilan hépatique.

Une étude menée par Tabak et al, 2009 a signalé des élévations asymptomatiques de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez environ 0,8% des patients recevant de la sertraline au cours des neuf premières semaines du traitement, qui se normalise juste après l'arrêt du médicament. [128]

Une autre étude de cas menée par Suen et al, 2013 a rapporté le cas d'une femme de 26 ans dans sa 20^e semaine de grossesse présentée une hépatite lobulaire avec une légère proéminence d'éosinophilie, dont les tests hépatiques se sont normalisés après l'arrêt de la sertraline. Donc, la toxicité hépatique induite par la sertraline reste rare et encore mal compris. [129]

Cette même analyse univariée n'a présenté aucune relation statistique significative entre la prise de Fluoxétine et les perturbations des paramètres hépatiques, contrairement aux données de la littérature.

Grohmann et al, 1999 ; Charlier et al, 2000 ; Grohmann et al, 2004 ; Degner et al, 2004 ont montré que jusqu'à 0,02 % des patients hospitalisés qui reçoivent un traitement à long terme avec de fluoxétine a présenté des élévations des enzymes hépatiques. Tandis que les réactions d'hépatotoxicité grave sont rares. La littérature a rapporté certains effets indésirables liés à la Fluoxétine et quelques-uns à la Paroxétine et Sertraline. [124]

De nombreux nouveaux antidépresseurs inhibent les enzymes CYP-450, p.ex. les deux fluoxétines et la paroxétine sont des inhibiteurs de CYP2D6. En association avec les ATC, des intoxications graves peuvent se produire et dans le cas de trois substances ou plus, la probabilité de toxicité hépatique est encore plus élevée (Guillman et al, 2007). [124]

Les patients sous Escitalopram ont représenté seulement 4% de la population dont aucune perturbation des paramètres hépatiques a noté chez la population sous Escitalopram.

L'analyse univariée n'a présenté aucune corrélation statistique significative entre sa prescription et les perturbations des enzymes hépatiques, ce qui ne correspond pas aux données de la littérature. Ces résultats peuvent être liés à la taille réduite de la population mise sous Escitalopram.

Discussion

Une étude de pharmacovigilance a prouvé que quatre cas d'hépatotoxicité liés à la prescription d'Escitalopram (l'énantiomère S de Citalopram) sont sous une dose de 40 mg/ jour. [3]

Alors, une récente étude cas-contrôle allemande a montré que le Citalopram a été associé à un odds ratio de 7,1 (IC 95% : 1,2 – 44,1) d'hépatotoxicité. [3]

Cette même analyse univariée nous a montré qu'il existe une relation statistique et épidémiologique entre la prise de paroxétine et les élévations des PAL après le troisième mois de traitement ($P = 0$), ce qui est compatible avec les données de la littérature.

Azaz-livshits et al, 2002 ont rapporté trois cas d'hépatotoxicité réversible associée à la Paroxétine. Deux entre eux avaient plus de 80 ans et leur hépatite s'accompagnait d'une hyponatrémie, ainsi que le troisième cas présente une défaillance multiviscérale et co-administration de trazodone. Discuterons ici le rôle possible des facteurs de risque préexistants dans le développement de l'hépatotoxicité de la Paroxétine. [130]

Colakoglu et al, 2005 ont rapporté dans une étude, six cas d'hépatotoxicité inhabituelle liés à la paroxétine, dont quatre étaient des lésions hépatocellulaires et mixtes (hépatocellulaires et cholestatiques). Une éosinophilie marqueur et des changements hépatocellulaires histologiques ont été observés, et l'arrêt du traitement a conduit à la normalisation de tous les paramètres cliniques et biologiques. [131]

Une autre étude a été effectuée par Pompili et al, 2008 a signalé que l'hépatotoxicité dû à la Paroxétine (ISRS) est très rare, vue que leurs effets secondaires favorables et profil d'innocuité.

A notre connaissance, seulement quelques cas de lésion hépatique grave après administration de Paroxétine ont été rapportés dans la littérature médicale. Tous ces cas ont montré un pronostic favorable après l'arrêt du médicament. [132]

Selon les résultats de calcul du rapport de l'hépatotoxicité (R), on n'a noté aucune hépatotoxicité vraie liée aux antidépresseurs. Donc les 50 patients de notre population ne présentaient aucune des atteintes hépatiques cytolytique, cholestatique ni mixte. On peut lier ce résultat à notre échantillon réduit non représentatif ainsi que la durée limitée de notre étude.

Les antidépresseurs tricycliques ont été liés à des niveaux accrus d'enzymes hépatiques. ATC classiques ont un potentiel significativement plus élevé d'induire des effets indésirables que les nouveaux antidépresseurs. Principalement ces effets provoquent des atteintes hépatiques

Discussion

cholestatiques avec la cholestase prolongée et la nécrose hépatocellulaire peut également se produire (Zimmerman, 1999). [124]

Conclusion

Au cours des deux dernières décennies, l'hépatotoxicité des antidépresseurs a beaucoup d'attention. Vue la large prescription des antidépresseurs dans le service de psychiatrie CHU Tlemcen nous l'avons choisi pour mener notre étude.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la relation entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients suivis au niveau du service, et de cibler les molécules les plus hépatotoxiques.

Selon nos résultats, il n'existe pas une hépatotoxicité liée à la prise des antidépresseurs chez les patients de notre population d'étude. Alors qu'on a noté des perturbations des paramètres hépatiques dans le premier mois et qui se normalisent généralement après le troisième mois de traitement, dont les médicaments en cause sont l'Amitriptyline, Clomipramine et Paroxétine.

On a trouvé que les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline et clomipramine) sont responsables de plus de perturbations des enzymes hépatiques par rapport aux ISRS qui représentent actuellement la classe thérapeutique de première ligne dans le traitement de la dépression, en raison de la limitation de leurs effets secondaires et interactions médicamenteuses.

Il semble donc nécessaire de contrôler les paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, Bilirubine directe et totale) avant l'instauration du traitement antidépresseur, et il est indispensable d'informer les patients sur l'effet de certains médicaments qui peuvent causer une perturbation des enzymes hépatiques.

En élaborant ce travail on souhaite attirer l'attention du personnel soignant médicale et paramédicale sur la nécessité d'un suivi biologique et clinique régulier, afin de prévenir les risques liés aux perturbations des enzymes hépatiques ayant pour origine la prise de certains antidépresseurs.

Bibliographie

1. Mathieu Zantigui , S., *Prescription des antidépresseurs dans le service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G. , in Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie 2008/2009, BAMAKO.*
2. Guelfi, J.D. and F. Rouillon, *Manuel de psychiatrie*. 3^{eme} édition ed. 2017: Elsevier Masson.
3. Galani, V., P. PRADA, and M. Besson, *Psychotropes et perturbation des tests hépatiques: conduite à tenir*. Revue médicale suisse, 2018. **14**(593): p. 331-334.
4. Corruble, E., *Hépatotoxicité des médicaments antidépresseurs: synthèse et perspectives*. European Psychiatry, 2014. **29**(S3): p. 662-662.
5. Charpeaud, T. and P.-M. Llorca, *37. Chimiothérapies antidépressives*, in *Actualités sur les maladies dépressives*. 2018, Lavoisier: Cachan. p. 371-389.
6. Chebourou.S, *Cardiotoxicité et prise d'antidépresseurs:évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades présentant des troubles dépressifs ou anxieux suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen 2014-2015*, in *pharmacie 2014-2015*, Abou Beker Belkaid
7. Lôo, H., et al., *Antidépresseurs. Historique*. EMC - Psychiatrie, 2004. **1**(4): p. 243-245.
8. FJ, A., *Amitriptyline (Elavil) therapy for depressive reactions*. Psychosomatics 1980: p. 320–6.
9. Freed, H., *On the parenteral use of amitriptyline (ElavilMerck): a preliminary report*. Am J Psychiatry, 1960. **117**: p. 455-6.
10. Wade, A., O. Michael Lemming, and K. Bang Hedegaard, *Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. Int Clin Psychopharmacol, 2002. **17**(3): p. 95-102.
11. C. Gauthier, L.S., M.-F. Poirier, J.-P. Oli, M.-O. Krebs, R. Gaillard, *Antidépresseurs : aspects pharmacologiques*. 2016.

Bibliographie

12. Hillhouse, T.M. and J.H. Porter, *A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate*. Experimental and clinical psychopharmacology, 2015. **23**(1): p. 1-21.
13. Mohamed, M.A., *Millepertuis (Hypericum perforatum) et Dépression :Présentation de la plante Aspect pharmacologique Effets indésirables et Contre-indications*, in *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille*. 2012, Université de Lille 2.
14. *Imipraminiques*. 2018 [cited 2021 03 juin]; Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques>.
15. Lôo, H. and J.P. Olié, *Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs*. EMC - Psychiatrie, 2004. **1**(4): p. 273-283.
16. *Antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques)*. [cited 2021 02 juin]; Available from: <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antidépresseurs-trycycloiques-imipraminiques/quelles-indications>.
17. Caldwell, P.H., P. Sureshkumar, and W.C. Wong, *Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(1): p. Cd002117.
18. Hearn, L., et al., *Imipramine for neuropathic pain in adults*. The Cochrane database of systematic reviews, 2014. **2014**(5): p. CD010769-CD010769.
19. Schipper, P., L. Vanmolkot, and F.P. Peeters, [*Combining a classic monoamine oxidase inhibitor with a tricyclic antidepressant in therapy-resistant depression: a case report and literature review*]. Tijdschr Psychiatr, 2016. **58**(12): p. 886-890.
20. Dunner, D.L., *Combining antidepressants*. Shanghai Arch Psychiatry, 2014. **26**(6): p. 363-4.
21. MONTILLOT, I., *LES ANTIDEPRESSEURS ET LEURS ASSOCIATIONS AUX ANXIOLYTIQUES: EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE EXEMPLE D'ETUDE AU SEIN D'UNE PHARMACIE DE SAONE ET LOIRE*. 2016.
22. Lôo, H. and J.P. Olié, *Effets secondaires des antidépresseurs*. EMC - Psychiatrie, 2004. **1**(4): p. 294-305.

Bibliographie

23. David, D.J. and D. Gourion, [*Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects*]. *Encephale*, 2016. **42**(6): p. 553-561.
24. Niederhoffer, N., N. Etienne-Selloum, and S. Faure, *Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016. **55**(561, Supplement): p. 11-14.
25. Buxeraud, J., S. Faure, and N. Picard, *Les principales interactions médicamenteuses pharmacodynamiques*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016. **55**(554, Supplement): p. 17-21.
26. Mirowska-Guzel, D. and E. Balkowiec-Iskra, *The Role of Monoamine Oxidase in Humans and Its Metabolism*. *Psychiatric Annals*, 2014. **44**(11): p. 495-501.
27. Youdim, M.B.H., *Monoamine oxidase inhibitors, and iron chelators in depressive illness and neurodegenerative diseases*. *Journal of Neural Transmission*, 2018. **125**(11): p. 1719-1733.
28. *IMAO comme antidépresseurs*. 2018 3 juin 2021; Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidépresseurs>.
29. Lôo, H., et al., *Antidépresseurs. Propriétés pharmacologiques*. EMC - Psychiatrie, 2004. **1**(4): p. 255-259.
30. *Inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif*. [cited 2021 05 juin]; Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-inhibiteur-monoamine-oxydase-non-selectif-9086/>.
31. *Principe actif : Iproniazide*. [cité le 3 juin 2021]; Available from: <https://www.doctissimo.fr/principe-actif-5506-IPRONIAZIDE.htm>.
32. Loo, A.H., et al., *Long-Term Monitoring of Tricyclic Antidepressant Plasma Concentrations*. *British Journal of Psychiatry*, 2018. **137**(5): p. 444-451.
33. Baldessarini, R.J., *Current status of antidepressants: Clinical pharmacology and therapy*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1989. **50**(4): p. 117-126.

Bibliographie

34. Caulin, C., et al., *Vidal Recos, recommandations et pratique*. VIDAL, 2012.
35. Delay, J. and P. Deniker, *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes*. 1961: Masson.
36. *Inhibiteurs de recapture sérotonine (IRS) 2019* [cité le 04 juin 2021]; Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-recapture-serotonine-irs>.
37. Vandell, S., et al., *Observance, sous-dosage et surdosage des antidépresseurs lors de la première prescription in milieu hospitalier*. *Thérapie* (Paris), 1990. **45**(2): p. 145-149.
38. Wyska, E., *Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants*. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2019. **15**(10): p. 831-847.
39. Hiemke, C. and S. Härtter, *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Pharmacology & Therapeutics*, 2000. **85**(1): p. 11-28.
40. March, J.S., et al., *Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial*. *Jama*, 1998. **280**(20): p. 1752-1756.
41. Ballenger, J.C., et al., *Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder*. *American Journal of Psychiatry*, 1998. **155**(1): p. 36-42.
42. Parsons, B., et al., *Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression*. *Psychopharmacology Bulletin*, 1989. **25**(4): p. 524-534.
43. Davidson, J., et al., *Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study*. *American Journal of Psychiatry*, 2001. **158**(12): p. 1974-1981.

Bibliographie

44. de Santé, H.A., *Episode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours*. Méthode Recommandations pour la Pratique Clinique, 2017: p. 2017-10.
45. Stahl, S.M., et al., *SNRIs: the pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants*. CNS spectrums, 2005. **10**(9): p. 732-747.
46. Nihalani, N., et al., *Obesity and Psychotropics*. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2012. **18**(1): p. 57-63.
47. Stein, D.J. and A.G. Lopez, *Effects of escitalopram on sleep problems in patients with major depression or generalized anxiety disorder*. Advances in Therapy, 2011. **28**(11): p. 1021-1037.
48. Mayers, A.G. and D.S. Baldwin, *Antidepressants and their effect on sleep*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2005. **20**(8): p. 533-559.
49. Drago, A., *SSRIs impact on sleep architecture: Guidelines for clinician use*. Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation, 2008.
50. Rosenzweig-Lipson, S., et al., *Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety*. Pharmacology & Therapeutics, 2007. **113**(1): p. 134-153.
51. Staab, J.P., et al., *Transient SIADH associated with fluoxetine*. The American journal of psychiatry, 1990. **147**(11): p. 1569-1570.
52. Dunkley, E.J.C., et al., *The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity*. QJM: An International Journal of Medicine, 2003. **96**(9): p. 635-642.
53. Boyer, E.W. and M. Shannon, *The Serotonin Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(11): p. 1112-1120.
54. *Purpura pétéchiol sous Fluoxétine : Une occurrence exceptionnelle*. 2014 [cité le 07 juin 2021]; Available from: <http://www.research-journal.net/fr/Petechial-purpura-under-Fluoxetine-a-case-report.html>.

Bibliographie

55. Vandel, S., et al., *Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition*. Neuropsychobiology, 1992. **25**(4): p. 202-207.
56. von Ammon Cavanaugh, S., *Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics*. Psychosomatics, 1990. **31**(3): p. 273-276.
57. Montgomery, S., *Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: Logical evolution of antidepressant development*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2006. **10**(sup2): p. 5-11.
58. Stahl, S.M., et al., *SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants*. CNS Spectrums, 2014. **10**(9): p. 732-747.
59. Puozzo, C. and B.E. Leonard, *Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants*. International clinical psychopharmacology, 1996. **11 Suppl 4**: p. 15-27.
60. Hiemke, C., et al., *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017*. Pharmacopsychiatry, 2018. **51**(01/02): p. 9-62.
61. Feighner, J.P., *Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine*. The Journal of clinical psychiatry, 1995. **56**(12): p. 574-579.
62. Montgomery, S., et al., *Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy*. Journal of Clinical Psychiatry, 1993. **54**(3): p. 119-126.
63. Scott, M.A., P.S. Shelton, and W. Gattis, *Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 1996. **16**(3): p. 352-365.
64. Ballús, C., et al., *The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia*. International clinical psychopharmacology, 2000. **15**(1): p. 43-48.
65. Staab, J.P., et al., *Transient SIADH associated with fluoxetine*. The American journal of psychiatry, 1990. **147**(11): p. 1569-1570.

Bibliographie

66. Faquih, A.E., et al., *A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians*. Cureus, 2019. **11**(3): p. e4185-e4185.
67. Salagre, E., et al., *Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder*. Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition), 2018. **11**(1): p. 48-59.
68. Baldwin, D.S., H. Loft, and M. Dragheim, *A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD)*. European Neuropsychopharmacology, 2012. **22**(7): p. 482-491.
69. Bakish, D., et al., *Levomilnacipran ER 40 mg and 80 mg in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2014. **39**(1): p. 40.
70. Gibb, A. and E.D. Deeks, *Vortioxetine: First Global Approval*. Drugs, 2014. **74**(1): p. 135-145.
71. *Highlights of prescribing information*. 2011 [cited 2021 25 juillet]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021992s0301bl.pdf.
72. Mathews, M., et al., *Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. International Clinical Psychopharmacology, 2015. **30**(2): p. 67-74.
73. *Highlights of prescribing information*. 2011 [cited 2021 01 juillet]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022567s0011bl.pdf.
74. Zhang, J., et al., *The US Food and Drug Administration's perspective on the new antidepressant vortioxetine*. J Clin Psychiatry, 2015. **76**(1): p. 8-14.
75. *Highlights of prescribing information*. 2013 [cited 2021 10 juillet]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s0001bl.pdf.
76. Chen, L., et al., *Evaluation of Cytochrome P450 (CYP) 3A4-Based Interactions of Levomilnacipran with Ketoconazole, Carbamazepine or Alprazolam in Healthy Subjects*. Clinical Drug Investigation, 2015. **35**(10): p. 601-612.

Bibliographie

77. Mihaljević, S., et al., *Therapeutic mechanisms of ketamine*. *Psychiatria Danubina*, 2020. **32**(3-4): p. 325-333.
78. Guelfi, J.-D. *Le bon usage des antidépresseurs dans les troubles dépressifs et les troubles anxieux de l'adulte*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2007. Elsevier.
79. Lôo, H. and J.-P. Olié, *Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs*. EMC-Psychiatrie, 2004. **1**(4): p. 273-283.
80. Patten, S.B. and H. Juby, *Profil de la dépression clinique au Canada*. 2008.
81. Agbokou, C. and P. Fossati, *Traitements médicamenteux de la dépression*. La Presse Médicale, 2008. **37**(5): p. 867-875.
82. Pasquier, A., *Les troubles de l'émotion*. *Santé Mentale*, 2013. **177**: p. 32-36.
83. André, C., *Estime et mésestime de soi*. *Recherche en soins infirmiers*, 2004. **78**: p. 4-7.
84. Oberle, L., B. Broers, and S. Saillant, *La dépression*. Service de médecine de premier recours, Hôpitaux Universitaires Genève, 2017.
85. Albaret, J., et al., *Psychiatrie et psychomotricité*. *Entretiens de Psychomotricité*, 2012: p. 7-12.
86. MONTILLOT, I., *Les antidépresseurs et leurs associations aux anxiolytiques : évaluation du rapport bénéfice/risque exemple d'étude au sein d'une pharmacie de saone et loire* . 2016, Bourgogne UGR des Sciences de Santé -Pharmacie p. 63.
87. Pelissolo, A., *Troubles anxieux et névrotiques*. EMC-AKOS Traité Médecine, 2012: p. 1-11.
88. Keck, M.E., et al. *Le traitement des troubles anxieux: 1ère partie: Trouble panique, agoraphobie, anxiété généralisée, phobie sociale, phobies spécifiques*. in *Swiss Medical Forum*. 2011.
89. Scantamburlo, G. and M. Ansseau, *L'attaque de panique*. *Revue Médicale de Liège*, 2004. **59**(5): p. 293-6.

Bibliographie

90. Damsa, C., et al., *Troubles dissociatifs*. Rev Med Suisse, 2006. **2**: p. 400-5.
91. Le Goff-Cubilier, V. and C. Bryois, *Les troubles somatoformes: diagnostics et prises en charge*. Revue médicale suisse, 2006. **62**: p. 1069.
92. Brouwer, A.-C., C. Mirabel-Sarron, and A. Pham-Scottez, *Les troubles des conduites alimentaires*. Editions Mardaga «PSY-Émotion, intervention, santé», Les addictions comportementales, 2009: p. 133-203.
93. N.MARIB, E., *Anatomie et physiologie humaines* adaptation de la 6 édition américaine ed. 1287.
94. Wilson, R.e., *Anatomie et physiologie normales et pathologiques* 11 édition ed. 17/08/2011. 536.
95. Cherrad, M.R., R . Sarah, Y, *Cirrhose et complications*, in *FACULTE DE MEDECINE* 2017/2018, Abou Bekr Blkaid.
96. Hafsa, D.S.e.B.A., *kyste hydatique du foie* in *département de médecine Tlemcen*. 2017/2018, abou-Baker Belkaide. p. 105.
97. Anne M.R.Agur, A.F.D., *Grant; atlas d'anatomie* 14 e édition(traduction conjointe Elizabeth Vitte et Jean-Pol Beauthier) ed. 2019. 900.
98. Masselot, R. and J. Leborgne, *Etude anatomique des veines sus-hépatiques*. Anatomia Clinica, 1978. **1**(2): p. 109-125.
99. Favelier, S., et al., *Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle*. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2015. **96**(2): p. 108-118.
100. Derrickson, T., *Anatomie et physiologie* 5 édition ed. 2018. 1240.
101. Wheater.Young.Heath, *Histologie fonctionnelle* 4 e édition ed. 2001. 413.
102. khawla, s.i.n., *l'évaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques typiques versus atypiques chez-les patients suivis au service psychiatrie au CHU-Tlemcen.*, in *département de pharmacie faculté de médecine tlemcen*. 2019, abou beker belkaid tlemcen. p. 123.

Bibliographie

103. Moreau, A., *Etude dans l'hépatocyte humain des gènes cibles des récepteurs nucléaires CAR et PXR, régulateurs de la fonction de détoxification entéro-hépatique et nouveaux perturbateurs métaboliques et endocriniens*. 2009, Montpellier 2.
104. Maillot, F. and P. Crenn, *Les déficits du cycle de l'urée chez les patients adultes*. *Revue Neurologique*, 2007. **163**(10): p. 897-903.
105. Lambert, A. and B. Julien, *Régénération hépatique-Deux pièces du puzzle réunies*. *médecine/sciences*, 2016. **32**(10): p. 839-841.
106. dos Santos Bragança, A. and N. Tran, *Elévation des tests hépatiques*. 2017.
107. Sbitti, Y., et al., *Un bilan hépatique perturbé: quelle conduite pratique à tenir?*
108. Overbeck-Rezaeian, K. and B. Helbling. *Transaminases: quand les doser—comment les interpréter?* in *Forum Médical Suisse*. 2014. EMH Media.
109. Bertrand, V., *Tests biologiques hépatiques*. *Hépatologie de l'enfant*, 2018: p. 7.
110. David, S. and J.P. Hamilton, *Drug-induced liver injury*. *US gastroenterology & hepatology review*, 2010. **6**: p. 73.
111. André-Jean, R. and D. LARREY, *Actualités sur la toxicité hépato-biliaire des médicaments*. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 1996. **3**(5): p. 399-404.
112. Larrey, D., *Hépatites médicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et physiopathologiques en 1995*. *La Revue de Médecine Interne*, 1995. **16**(10): p. 752-758.
113. Larrey, D., *Foie, médicaments et agents chimiques*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009. **33**(12): p. 1136-1146.
114. EL ABKARI, M., N. AQODAD, and S. IBRAHIMI, *Le point sur l'hépatite médicamenteuse*.
115. Voican, C.S., E. Corruble, and G. Perlemuter, *Toxicité hépatique des antidépresseurs*. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2017. **24**(4): p. 357-366.

Bibliographie

116. DeSanty, K.P. and C.M. Amabile, *Antidepressant-Induced Liver Injury*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2007. **41**(7-8): p. 1201-1211.
117. PITCHOT, W., G. SCANTAMBURLO, and M. ANSSEAU, *Les antidépresseurs tricycliques et Les iMaO Ont-ils encore une place dans Le traitement de La dépression?* *Revue Médicale de Liège*, 2011.
118. Cosmin Sebastian Voican, M.D., Ph.D. , et al., *Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians*. *American Journal of Psychiatry*, 2014. **171**(4): p. 404-415.
119. Cosmin Sebastian, V., C. Emmanuelle, and P. Gabriel, *Toxicité hépatique des antidépresseurs*. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2017. **24**(4): p. 357-366.
120. *ADVIA 1800 Chemistry Operators Guide - EN - V2.03 DXDCM 09008b83807f7290-1462152173393*. 2016 30 Aout,2021
- Available from: <https://www.scribd.com/doc/313324523/ADVIA-1800-Chemistry-Operators-Guide-EN-V2-03-DXDCM-09008b83807f7290-1462152173393>.
121. Beck, F. and R. Guignard, *La dépression en France (2005-2010): prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population*. *La santé de l'homme*, 2012(421): p. 43-45.
122. I.MONTILLOT, *Les antidépresseurs et leurs associations aux anxiolytiques: évaluation et rapport bénéfice/risque exemple d'étude au sein d'une pharmacie de Saône et Loire* 2016, Bourgogne UFR des Sciences de Santé-pharmacie
123. M.Z.SAMAKE, *Prescription des antidépresseurs dans le service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du point G in Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie* 2009, BAMAKO.
124. Friedrich, M.-E., et al., *Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015. **19**(4).
125. Danan, G., et al., *Amitriptyline-Induced Fulminant Hepatitis*. *Digestion*, 1984. **30**(3): p. 179-184.

Bibliographie

126. Larrey, D., et al., *Amitriptyline-induced prolonged cholestasis*. *Gastroenterology*, 1988. **94**(1): p. 200-3.
127. Todorović Vukotić, N., et al., *Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity*. *Arch Toxicol*, 2021. **95**(3): p. 767-789.
128. Tabak, F., et al., *Sertraline Hepatotoxicity: Report of a Case and Review of the Literature*. *Digestive Diseases and Sciences*, 2009. **54**(7): p. 1589-1591.
129. Li Wai Suen, C.F.D., et al., *Acute liver injury secondary to sertraline*. *BMJ Case Reports*, 2013. **2013**: p. bcr2013201022.
130. Azaz-Livshits, T., A. Hershko, and E. Ben-Chetrit, *Paroxetine Associated Hepatotoxicity: A Report of 3 Cases and a Review of the Literature*. *Pharmacopsychiatry*, 2002. **35**(03): p. 112-115.
131. Colakoglu, O., et al., *Toxic hepatitis associated with paroxetine*. *International Journal of Clinical Practice*, 2005. **59**(7): p. 861-862.
132. Pompili, M., et al., *Acute hepatitis associated with use of paroxetine*. *Internal and Emergency Medicine*, 2008. **3**(3): p. 275-277.

ANNEXE
QUESTIONNAIRE

Patient (e) N° : Date de consultation : / / 2021

Numéro de dossier : Rendez-vous : / / 2021

Données sociodémographiques :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : Femme Homme

Adresse :

Numéro de téléphone :

Statut marital : Célibataire Marié(e) Divorcé(e)

Nombre d'enfants :

Niveau socioéconomique : Fonction libre Fonction publique Etudiant (e)

Retraité (e) Chômage

Antécédents :

Personnels : Médicaux Chirurgicaux

Pathologie hépatique Gastro-digestive

Annexe

Diabète

HTA

Prise de Paracétamol

Prise des antituberculeux

Phytothérapie

Compléments alimentaires

Psychiatriques : Personnels

Familiaux

Données cliniques :

Début de troubles :

Durée de troubles :

Diagnostic :

Traitement actuel :

Dose administrée :

Traitement associé :

Habitudes Toxiques : Aucune

Tabac

Alcool

Cannabis

BZD

Bilan hépatique :

BILAN	A j 0	Après 1 mois	Après 3 mois
ALAT			
ASAT			

Annexe

GGT			
PAL			
Bilirubine			

Résumé

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse représentent une problématique clinique complexe tant sur le plan du diagnostic que sur celui de l'approche thérapeutique. Les perturbations de bilan hépatique est un effet indésirable majeur liées à la prise des antidépresseurs qui peuvent évoluer vers une hépatotoxicité vraie nécessitant l'arrêt de traitement.

Une étude cohorte prospective a été effectuée au niveau du service de psychiatrie de CHU Tlemcen pendant une durée de six mois. En réalisant un bilan hépatique et en calculant le rapport de l'hépatotoxicité, dans le but d'étudier le lien entre la prise des antidépresseurs et l'apparition d'une toxicité hépatique.

Notre population a été suivie pendant trois mois d'une prise régulière de son traitement. Aucune hépatotoxicité n'a été montrée vu la durée limitée de l'étude ainsi que la taille réduite de l'échantillon. Pourtant une perturbation des bilans hépatiques particulièrement les transaminases a été remarquée chez les patients sous antidépresseurs surtout l'amitriptyline. Une surveillance des paramètres hépatiques est recommandée durant le traitement pour prévenir une hépatotoxicité à long terme.

Mots clés : Antidépresseurs, hépatotoxicité, rapport d'hépatotoxicité, bilan hépatique.

Summary

Drug-induced liver injury (DILI) is a complex clinical problem, both in terms of diagnosis and therapeutic approach. Liver test disorders is a major adverse effect associated with the use of antidepressants that can progress to real hepatotoxicity requiring discontinuation of treatment.

A prospective cohort study was conducted at the psychiatric service in the University Hospital of Tlemcen for a period of six months. By performing a liver test and calculating the hepatotoxicity ratio, in order to study the link between the use of antidepressants and the appearance of liver toxicity.

Our population was followed for three months of regular intake. No hepatotoxicity has been shown given the limited duration of the study and the reduced sample size. However, a disturbance of the liver test especially transaminases was noted with patients receiving antidepressants especially amitriptyline. Monitoring of liver parameters is recommended during treatment to avoid the long-term hepatotoxicity.

Keywords : Antidepressants, hepatotoxicity, ratio of hepatotoxicity, liver test.

ملخص

تعد إصابات الكبد الناجمة عن تعاطي الأدوية مشكلة سريرية معقدة، سواء من حيث التشخيص أو إستراتيجية العلاج.

الجدير بالذكر أن أحد أخطر الأعراض الجانبية هو ظهور إضطرابات في وظائف الكبد التي من الممكن أن تؤدي إلى تسمم حقيقي على مستوى الكبد، ما يجعل وقف العلاج أمراً ضرورياً.

أجريت دراسة الأتراب التطلعية على مستوى مصلحة الأمراض العقلية بالمشفى الجامعي بتلمسان لمدة سنة أشهر. قمنا بإجراء تحاليل للمؤشرات الكبدية وحساب نسبة تسمم الكبد وذلك بهدف دراسة العلاقة بين التداوي بمضادات الاكتئاب و ظهور تسمم كبدي.

من خلال متابعة المرضى مدة ثلاثة أشهر من التداوي المنتظم بمضادات الاكتئاب لم نلاحظ أي تسمم كبدي نظراً إلى المدة المحدودة للدراسة بالإضافة إلى صغر العينة المدروسة. إلا أننا لاحظنا إضطرابات للمؤشرات الكبدية خاصة أمينوترونسفيراز لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً بمضادات الاكتئاب خاصة أميتريبتلين. لذا يستوجب مراقبة المؤشرات الكبدية لتجنب عواقب تسمم الكبد على المدى الطويل.

الكلمات المفتاحية : مضادات الاكتئاب, تسمم الكبد, نسبة تسمم الكبد, تحاليل مؤشرات الكبد.