



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Hyponatrémie et antidépresseurs : analyse de disproportionnalité dans
la base nationale de pharmacovigilance**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 2015 à 14h
Au Pôle Recherche

Par Christina Zakhem - Stachera

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques Caron

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

OR	Odds-ratio
IC	Intervalle de Confiance
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IMAO	Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs
IRS	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine
IMC	Indice de Masse Corporelle
ADH	Hormone Antidiurétique
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
HAS	Haute Autorité de Santé
AVP	Arginine Vasopressine
ACTH	Hormone Adrénocorticotrope
5-HT ₂	5-hydroxytryptamine 2
CYP2D6	Cytochrome P450, famille 2, sous-famille D, polypeptide 6
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECG	Electrocardiogramme
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	5
I. La base nationale de pharmacovigilance française	5
II. Méthode cas/non-cas	6
A. Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion	7
B. Validation de la méthode	7
III. Analyse statistique.....	7
Résultats	9
Discussion	13
I. Résultats principaux et comparaison à la littérature	13
II. Forces et limites.....	15
A. Forces	15
B. Limites.....	15
III. Perspectives	16
Conclusion.....	18
Références bibliographiques	19
Annexes	23
Annexe 1 : Abstract.....	23
Annexe 2 : La vente des antidépresseurs en France entre 1980 et 2013.....	24
Annexe 3 : Les autres moyens de la prise en charge de l'hyponatrémie.....	26
Annexe 4 : Méthode Bégaud	27
Annexe 5 : Les principaux antidépresseurs utilisés en France : DCI et nom commercial.	31
Annexe 6 : Les équations de recherche	32
Annexe 7 : Effets indésirables des antidépresseurs	33

Index

Figures :

- Figure 1 : Association entre l'exposition à une classe d'antidépresseur et la survenue d'une hyponatrémie dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013. 11
- Figure 2 : Association entre l'exposition à un antidépresseur (par molécule) et la survenue d'une hyponatrémie dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013..... 12
- Figure 3 : Evolution de la part de marché des antidépresseurs dans le total des ventes de médicaments remboursables entre 1980 et 200124

Tableaux :

- Tableau 1 : Définition des imputabilités intrinsèque et extrinsèque6
- Tableau 2 : Résultats de l'étude rétrospective de type cas/non-cas par classes d'antidépresseurs9
- Tableau 3 : Résultats de l'étude rétrospective de type cas/non cas par médicaments antidépresseurs..... 10
- Tableau 4 : La base de remboursement des antidépresseurs entre 2008 et 2013 .25
- Tableau 5 : Critères chronologiques.....27
- Tableau 6 : Score d'imputabilité chronologique.....28
- Tableau 7 : Critères séméiologiques28
- Tableau 8 : Score d'imputabilité séméiologique29
- Tableau 9 : Score d'imputabilité intrinsèque.....30
- Tableau 10 : Critères bibliographiques.....30
- Tableau 11 : Noms génériques et noms commerciaux des principaux antidépresseurs utilisés en France.....31
- Tableau 12 : Effets adverses des antidépresseurs.....33

RESUME

Contexte : La plupart des antidépresseurs ont été associés à un risque d'hyponatrémie dans la littérature. Cet effet n'est pas toujours signalé dans les monographies, en raison d'un faible nombre de cas signalés. L'objectif de notre étude était de préciser la différence d'augmentation de risque d'hyponatrémie entre les divers antidépresseurs.

Méthode : Etude rétrospective de type cas/non-cas à partir des observations enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance entre le 01/01/04 et le 31/12/13. Nous avons étudié tous les antidépresseurs commercialisés en 2014 en France. Nous avons choisi un témoin positif et un autre négatif. L'association entre l'exposition à un médicament donné et l'apparition d'un effet indésirable a été estimée par le calcul de l'odds-ratio (OR). Son intervalle de confiance (IC) a été calculé avec la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 5 %. La disproportionnalité est définie par un OR > 1, dont l'IC à 95% ne comprend pas la valeur 1.

Résultats : Entre 2004 et 2013, 3397 cas d'hyponatrémies ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Tous les antidépresseurs commercialisés en France en 2014 étaient associés à l'hyponatrémie parmi ces cas, à l'exception de : milnacipran, amoxapine, dosulépine, doxépine, trimipramine, iproniazide. L'effet prédominait pour la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) et des autres antidépresseurs ; il semblait plus douteux pour les imipraminiques et Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO). Contrairement à la littérature, nous trouvions une association entre hyponatrémie et exposition à l'agomélatine (OR = 4,1, IC_{95%} [2,2 – 7,7]), à la miansérine (OR = 2,7, IC_{95%} [2,0 – 3,7]) et à la tianeptine (OR = 6,1, IC_{95%} [4,7 – 7,9]).

Conclusion : Dans la base nationale de pharmacovigilance, toutes les classes d'antidépresseurs sont associées à la survenue d'une hyponatrémie sous traitement. Cette étude incite à rester vigilant aux troubles ioniques sous tous antidépresseurs, et pas seulement sous inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

INTRODUCTION

La prise en charge des pathologies neuropsychiatriques a beaucoup évolué à la fin des années cinquante avec l'apparition des antidépresseurs(1).

En 1957, un antidépresseur tricyclique (imipramine) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) irréversible et non sélectif (iproniazide) ont été découverts (1,2). La miansérine, antidépresseur tétracyclique, a été commercialisée en France à partir de 1978 ; cet antagoniste des autorécepteurs α 2-adrénrgiques présynaptiques favorise la libération de noradrénaline et de sérotonine (2). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine(ISRS) sont apparus au cours des années 1970 (zimelidine commercialisée en 1982 (3) et indalpine), avant de prendre leur essor avec la fluoxétine en 1988 (4,5). Les premiers inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en 1994 et 1996 (venlafaxine et milnacipran, respectivement) ; leurs effets secondaires anticholinergiques sont moins importants et leurs indications sont plus étendues, notamment sur les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (1).

L'utilisation des IMAO irréversibles et non sélectifs a été quasiment abandonnée avec l'apparition des IMAO sélectifs au début des années 2000. Parmi ces derniers, seuls les IMAO-A (moclobémide) sont indiqués dans la dépression, les IMAO-B étant indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson (1).

Devant les atteintes cardiaques décrites sous antidépresseurs tricycliques dès 1977 (6,7) et l'apparition des crises hypertensives sous IMAO causées par leur interaction avec la tyramine alimentaire (8), les autres antidépresseurs (ISRS et IRSNa) sont souvent préférés.

En France, 2,75 % à 3,5 % de la population utilise des antidépresseurs (9,10), avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme (10). Les ventes d'antidépresseurs ont augmenté progressivement depuis les années 1980 (annexe 2).

Ils sont prescrits dans 60 % des cas par un médecin généraliste (9). Certains antidépresseurs ont une AMM pour d'autres pathologies : attaques de panique, agoraphobie, TOC, stress post-traumatique, énurésie de l'enfant dans le cas où une origine organique a été éliminée (11,12), migraines (11,13), maladie de Parkinson (11,14) ou sevrage tabagique (11,15).

Toutefois, la principale indication des antidépresseurs reste le traitement de l'épisode dépressif majeur (58 % des prescriptions d'antidépresseurs, 66 % dans le cas des ISRS et des IRSNa) (1). Une prescription dans le cadre de l'AMM est retrouvée dans 54 % (10) à 65 % (9) des cas.

Par ailleurs, les recommandations internationales préconisent une durée minimale de traitement antidépresseur de six mois ; or, une étude réalisée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie montre que 82 % des traitements antidépresseurs durent moins de six mois, et que 58 % durent moins de 28 jours (16).

Ces aspects montrent qu'il y a un décalage entre l'AMM, les recommandations internationales et les pratiques des médecins prescripteurs (10). Ceci incite à informer les médecins — psychiatres et non psychiatres — sur les antidépresseurs, et sensibiliser les patients par rapport à leurs soins (16).

Parmi les effets indésirables des antidépresseurs, l'hyponatrémie a été décrite dès 1989 (17). Dans les cas cliniques rapportés d'hyponatrémie sous ISRS (hyperhydratation intracellulaire, notamment cérébrale) les patients étaient asymptomatiques ou présentaient des faiblesses musculaires, céphalées, nausées, vomissements, malaise, confusion, bradycardies, détresse respiratoire, épilepsie, coma, décès (18). Il s'agit d'un effet indésirable potentiellement grave, pour lequel aucune surveillance d'ionogramme n'est précisée dans les monographies.

Toutefois, ces hyponatrémies sous ISRS pourraient impliquer de vérifier la natrémie avant l'introduction du médicament et à 2-3 semaines, notamment dans les groupes à risque (18,19). L'hyponatrémie se corrige parfois spontanément ; sinon, l'arrêt du traitement et la restriction hydrique permettent de corriger la natrémie dans la plupart des cas en 2 semaines. En cas de survenue d'une hyponatrémie sous ISRS, un relais par antidépresseur tricyclique peut être proposé, en tenant compte de leurs potentiels effets cardiaques (18,19). D'autres moyens de correction de l'hyponatrémie sont utilisés dans d'autres pays (annexe 3).

Dans une étude cas-témoins réalisées chez 29 patients ayant une hyponatrémie, les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) étaient associés à un sur-risque d'hyponatrémie par rapport aux autres antidépresseurs (OR = 3,3, IC_{95%} [1,3 – 8,6]) (20). L'incidence des hyponatrémies sous IRS varie selon les études, de 0,4 % à 12 % (18); elles sont décrites « rares » dans les monographies des IRS (< 0,1 %).

Des études de pharmaco-épidémiologie ont identifié plusieurs facteurs de risque d'hyponatrémies sous IRS : âge > 65 ans (20), sexe féminin (18), Indice de Masse Corporelle (IMC) bas, natrémie basse avant l'introduction du médicament (21), saison estivale, introduction récente (14 semaines) (21,22), association avec d'autres médicaments associés à des hyponatrémies (diurétiques thiazidiques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques...) (18,23).

L'hyponatrémie reflète une hyperhydratation intracellulaire. Le mécanisme d'action des hyponatrémies sous ISRS n'est que partiellement élucidé, en lien avec une majoration de l'action de l'hormone antidiurétique (ADH).

Parmi les antidépresseurs, l'hyponatrémie est signalée dans les monographies de tous les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de sérotonine et noradrénaline) et sous mirtazapine; elle n'est pas signalée sous antidépresseurs tricycliques, IMAO, miansérine, tianeptine ou agomélatine.

Dans la littérature à notre disposition, elle a été décrite sous la plupart des antidépresseurs :

- Sous tous les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (24): fluoxétine (17), paroxétine (25), sertraline (26), citalopram (27), escitalopram (28), fluvoxamine (29) ;
- Sous les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, à l'exception du milnacipran : duloxétine (30), venlafaxine (31,32) ;
- Sous mirtazapine (33), mais pas sous agomélatine, miansérine ou tianeptine (autres antidépresseurs) ;
- Sous certains imipraminiques (clomipramine (34), amitriptyline (35), imipramine (36)), mais pas sous amoxapine, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine ;
- Sous IMAO sélectif A (moclobémide (37)), mais pas sous IMAO non sélectif (iproniazide).

Devant la discordance entre les monographies et la littérature, et afin de préciser l'augmentation de risque d'hyponatrémie parmi les différents antidépresseurs et de mettre en évidence un potentiel signal parmi les molécules n'étant pas associées à une hyponatrémie dans la littérature, nous avons réalisé une analyse cas/non-cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur la période 2004-2013.

MATERIELS ET METHODES

I. La base nationale de pharmacovigilance française

La pharmacovigilance a quatre rôles principaux : informer sur la sécurité d'un médicament, signaler les effets adverses suite à l'utilisation de médicaments et produits à usage humain, évaluer les thérapeutiques et faire une expertise sur une situation clinique (38,39).

En France, l'Agence Nationale de Santé du Médicament oblige les professionnels de santé à signaler au centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable médicamenteux (39,40). C'est ainsi que sont relayées les informations entre les patients, les médecins et les autorités de santé (38,39). Le signalement peut se réaliser directement auprès du centre régional de pharmacovigilance (téléphone, courrier électronique ou papier, site internet) ou sur le site internet de l'Agence Nationale de Santé du Médicament, qui relaie alors au centre régional de pharmacovigilance correspondant.

Les professionnels de santé peuvent également solliciter l'aide des pharmaciens du centre régional de pharmacovigilance : analyse d'ordonnance, prescription dans une situation à risque ou obtention d'informations sur un médicament (38,39).

Le recueil des données s'appuie sur la base nationale française de pharmacovigilance, qui recense tous les effets indésirables notifiés aux 31 centres régionaux de Pharmacovigilance depuis 1985. Les effets indésirables sont codés selon la classification internationale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (41). Les pharmaciens valident et quantifient la relation causale entre la prise médicamenteuse et l'évènement sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques, selon un algorithme publié en 1978 et actualisé en 1985 par Bégau *et al.* (42,43). L'imputabilité médicamenteuse intrinsèque comporte les critères chronologiques et sémiologiques et l'imputabilité

médicamenteuse extrinsèque est formée par les critères bibliographiques(39), comme défini dans le Tableau 1 et l'annexe 4.

Tableau 1 : Définition des imputabilités intrinsèque et extrinsèque (39)

Imputabilité chronologique	
0 : incompatible	L'effet précède l'introduction du médicament.
1 : douteux	L'effet succède à l'introduction du médicament.
2 : plausible	L'effet succède à l'introduction du médicament avec la disparition de l'effet à l'arrêt du traitement.
3 : vraisemblable	L'effet succède à l'introduction du médicament avec la disparition de l'effet à l'arrêt du traitement et sa réapparition à la reprise du même médicament OU l'effet est survenu directement après la prise du traitement.
Imputabilité séméiologique	
1 : douteux	D'autres hypothèses sont plus probables ou n'ont pas été recherchées.
2 : plausible	Les autres hypothèses principales ont été éliminées.
3 : vraisemblable	L'hypothèse médicamenteuse prouvée (ex. INR élevé sous antivitamine K).
Imputabilité bibliographique	
0 : non décrit	L'effet n'a pas été retrouvé après recherche exhaustive dans la littérature.
1 : non décrit	L'effet n'a pas été retrouvé, mais la recherche n'était pas exhaustive.
2 : non notoire	L'effet a été retrouvé dans des publications de cas cliniques.
3 : décrit / notoire	L'effet a été retrouvé et est bien référencé dans la littérature.

II. Méthode cas/non-cas

Nous avons réalisé une étude rétrospective de type cas/non-cas à partir des observations enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance dans la base nationale française de pharmacovigilance entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2013. La méthode cas/non-cas mesure la disproportionnalité d'association entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un effet indésirable : il s'agit d'une méthode de détection d'un signal de sécurité bien validée (44–46).

Les cas étaient ici les notifications comportant l'effet indésirable « hyponatrémie ou sécrétion d'ADH inappropriée » (défini par la suite par « hyponatrémie ») ; les non-cas étaient toutes les autres notifications enregistrées sur la même période. Un même cas pouvait être associé à plusieurs médicaments.

L'exposition correspond à la présence du médicament étudié (ici, les antidépresseurs) dans ces notifications, qu'il soit suspect ou non d'avoir causé l'effet indésirable (ici, l'hyponatrémie).

A. Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les cas consécutivement enregistrés entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2013 correspondant aux termes préférentiels (Preferred Term d'après la classification MedDRA (41,47)) : hyponatrémie ou sécrétion d'ADH inappropriée.

Nous avons étudié tous les antidépresseurs commercialisés en France à cette période, selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (48) : fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, duloxétine, venlafaxine, milnacipran, mirtazapine, agomélatine, miansérine, tianeptine, clomipramine, amitriptyline, imipramine, amoxapine, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, moclobémide, iproniazide. Les noms commerciaux des antidépresseurs commercialisés en France sont présentés dans l'annexe 5.

B. Validation de la méthode

Pour tester la validité de la méthode, nous avons choisi un témoin positif (connu pour être associé à des hyponatrémies — l'halopéridol) et un témoin négatif (non connu pour être associé à des hyponatrémies — l'amoxicilline).

La réalisation de cette étude a été validée par les centres régionaux de pharmacovigilance après diffusion du synopsis d'étude le 31 mars 2015.

III. Analyse statistique

Un même cas pouvait être associé à plusieurs médicaments. L'association entre l'exposition à un médicament donné et l'apparition d'un effet indésirable a été estimée par le calcul de l'odds-ratio (cote de l'exposition au médicament parmi les cas, divisé par la cote de l'exposition au médicament parmi les non-cas). Son intervalle de confiance a été calculé avec la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 5 %. La disproportionnalité est définie par un odds-ratio supérieur à 1, dont l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.

Le calcul de l'OR a été réalisé en utilisant la formule suivante (49) :

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

Où les cas sont définis par les malades exposés (A) et les malades non exposés (C) et les non-cas sont représentés par les non-malades exposés (B) et les non-malades non exposés (D) (49).

L'OR permet d'estimer le risque relatif dans les études de type cas/non-cas du fait de l'impossibilité de mesurer les risques de la survenue d'une maladie ou d'un effet chez les personnes exposées et non exposées (49). Si la maladie ou l'effet sont rares, l'OR est presque égal au risque relatif (49).

L'intervalle de confiance a été calculé en utilisant la formule suivante (49) :

$$IC = e^{\ln(OR) \pm \left(1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}\right)}$$

RESULTATS

Sur la période entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2013, nous avons recensé 3397 cas d'hyponatrémies sur 255 770 observations spontanément rapportées aux centres régionaux de pharmacovigilance français.

Parmi les 3397 cas d'hyponatrémies, 904 étaient associés à la prise d'un ISRS (26,6% des cas), 230 à la prise d'un IRSNa (6,8 %), 107 à la prise d'un imipraminique (3,1 %), 4 à la prise d'un IMAO (0,1 %), 180 à la prise d'un autre antidépresseur (5,3 %) (Tableau 2). Au total, 42 % des cas d'hyponatrémies potentiellement d'origine iatrogène enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance concernaient des patients exposés à un antidépresseur.

Tableau 2 : Résultats de l'étude rétrospective de type cas/non-cas par classes d'antidépresseurs

Classe	Cas (%)	Non Cas (%)	OR [IC _{95%}]
Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine	904 (26,61)	8914 (3,53)	9,9 [9,2 - 10,7]
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	230 (6,77)	3407 (1,35)	4,6 [4 - 5,4]
Autres antidépresseurs	180 (5,3)	3156 (1,25)	4,4 [3,8 - 5,2]
Imipraminiques	107 (3,15)	2471 (0,98)	3,3 [2,7 - 4]
IMAO	4 (0,12)	93 (0,04)	3,2 [1,2 - 8,7]

L'étude a été validée : le témoin positif, l'halopéridol, était bien associé à la survenue d'une hyponatrémie avec 42 cas et 957 non-cas (OR = 3,3 ; IC 95 % [2,4 –

4,5]); le témoin négatif, l'amoxicilline, n'était pas associé à la survenue d'une hyponatrémie avec 56 cas et 11073 non-cas (OR = 0,4 ; IC 95 % [0,3 – 0,5]).

A l'exception du milnacipran (IRSNa), de l'amoxapine, de la dosulépine, de la doxépine, de la trimipramine (imipraminiques) et de l'iproniazide (IMAO), tous les antidépresseurs commercialisés en France en 2014 étaient statistiquement associés à la survenue d'une hyponatrémie dans notre étude (Tableau 3). Aucune notification d'hyponatrémie auprès du centre régional de pharmacovigilance n'a été recensée avec l'utilisation de l'iproniazide.

Tableau 3 : Résultats de l'étude rétrospective de type cas/non cas par médicaments antidépresseurs

Classe	Médicament	Cas (n = 3397) (%)	Non-cas (n=252 373) (%)	OR [IC _{95%}]
Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine	Fluoxétine	132 (3,9)	1366 (0,5)	7,4 [6,2 - 8,9]
	Paroxétine	314 (9,2)	2924 (1,2)	8,7 [7,7 - 9,8]
	Sertraline	85 (2,5)	1007 (0,4)	6,4 [5,1- 8,0]
	Citalopram	146 (4,3)	1366 (0,5)	8,3 [6,9 - 9,8]
	Escitalopram	222 (6,5)	2147 (0,9)	8,1 [7,1 - 9,4]
	Fluvoxamine	5 (0,15)	104 (0,04)	3,6 [1,5 - 8,8]
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Duloxétine	55 (1,6)	771 (0,3)	5,4 [4,1 - 7,1]
	Venlafaxine	167 (4,9)	2341 (0,9)	5,5 [4,7 - 6,5]
	Milnacipran	8 (0,2)	295 (0,1)	2,0 [1,0 - 4,1] [¶]
Autres antidépresseurs	Mirtazapine	61 (1,8)	955 (0,4)	4,8 [3,7 - 6,3]
	Agomélatine	10 (0,3)	182 (0,07)	4,1 [2,2 - 7,7]
	Miansérine	44 (1,3)	1214 (0,5)	2,7 [2,0 - 3,7]
	Tianeptine	65 (1,9)	805 (0,3)	6,1 [4,7 - 7,9]
Imipraminiques	Clomipramine	41 (1,2)	841 (0,3)	3,7 [2,7 - 5,0]
	Amitriptyline	53 (1,5)	1367 (0,5)	2,9 [2,2 - 3,8]
	Imipramine	2 (0,06)	27 (0,01)	5,5 [1,3 - 23,2]
	Amoxapine	1 (0,03)	21 (0,008)	3,5 [0,5 - 26,3] [¶]
	Maprotiline	5 (0,1)	54 (0,02)	6,9 [2,8 - 17,2]
	Dosulépine	2 (0,06)	87 (0,03)	1,7 [0,4 - 6,9] [¶]
	Doxépine	1 (0,03)	25 (0,01)	3,0 [0,4 - 21,9] [¶]
	Trimipramine	2 (0,06)	49 (0,02)	3,0 [0,7 - 12,5] [¶]
IMAO	Moclobémide	4 (0,1)	65 (0,03)	4,6 [1,7 - 12,6]
	Iproniazide	0	28 (0,01)	Non applicable

[¶] Association non statistiquement significative

Ces résultats sont représentés sous forme de graphique en forêt par classe médicamenteuse (Figure 1) et par molécule (Figure 2).

Les ISRS étaient les molécules les plus associées à l'apparition d'une hyponatrémie. Cette association était également forte dans la classe des IRSNa, modérée dans la classe des autres antidépresseurs, faible avec les imipraminiques et très faible avec les IMAO.

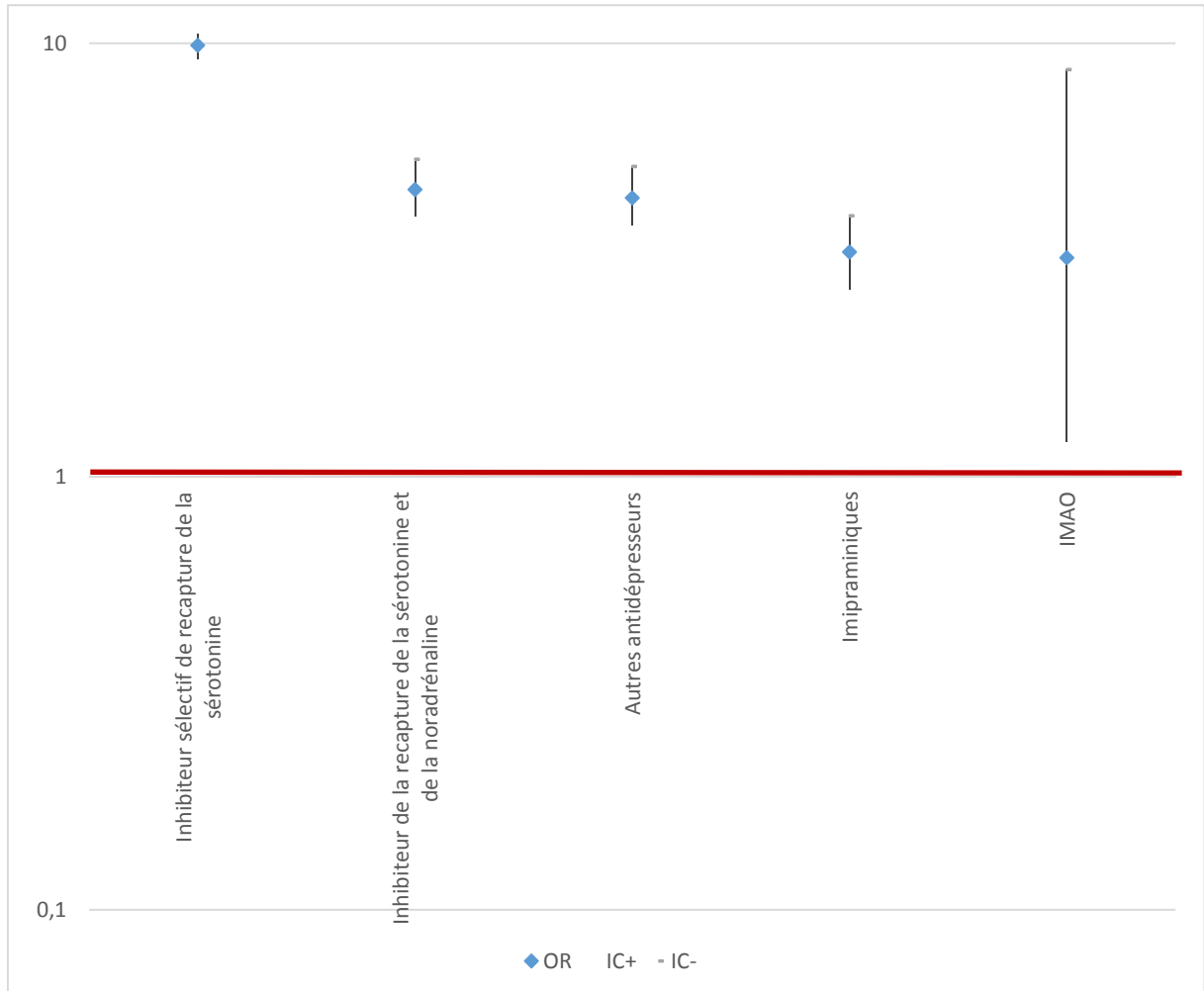


Figure 1 : Association entre l'exposition à une classe d'antidépresseur et la survenue d'une hyponatrémie dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013.

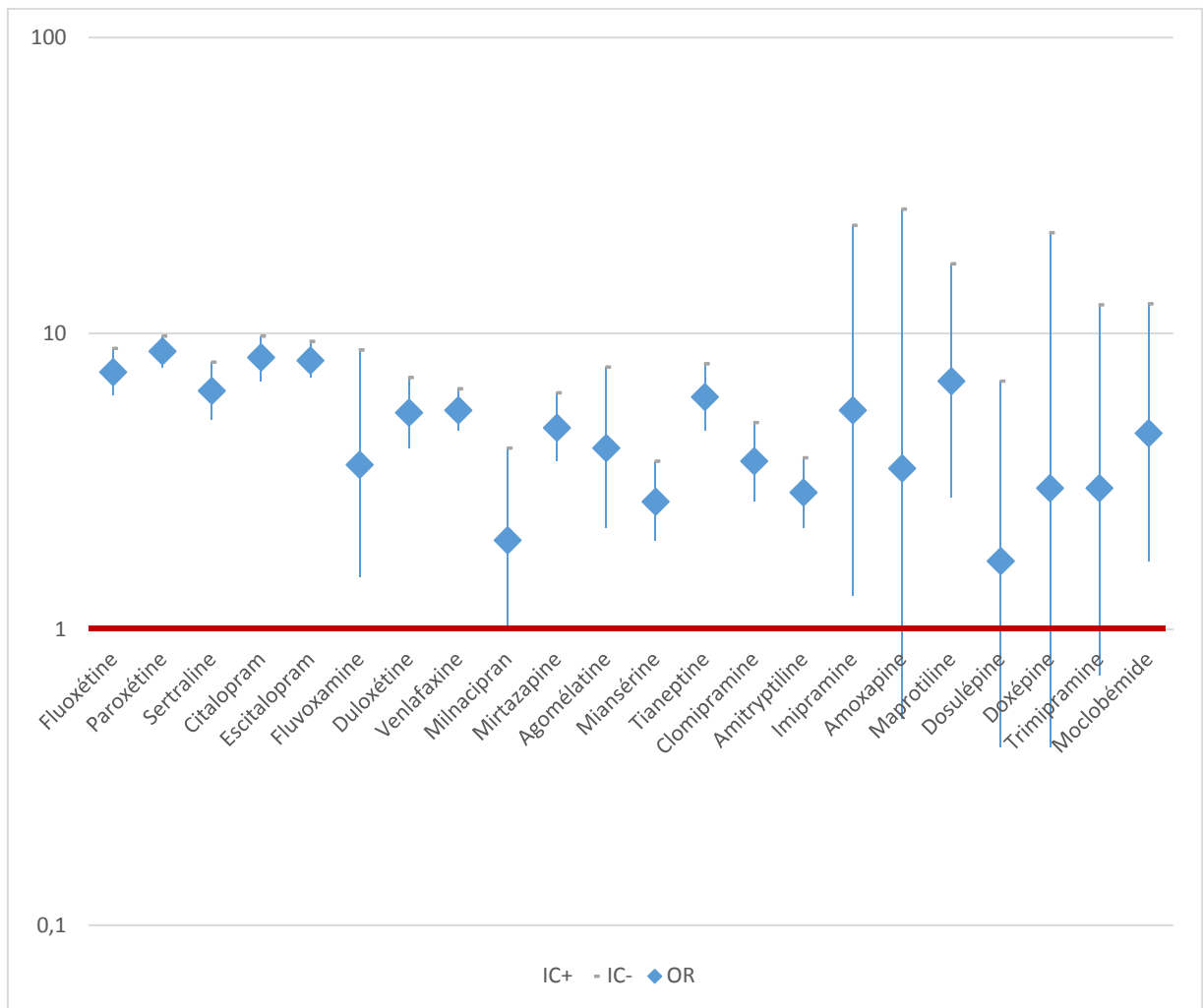


Figure 2 : Association entre l'exposition à un antidépresseur (par molécule) et la survenue d'une hyponatrémie dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013.

DISCUSSION

I. Résultats principaux et comparaison à la littérature

Entre 2004 et 2013, 3397 cas d'hyponatrémies ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Tous les antidépresseurs commercialisés en France en 2014 étaient associés à l'hyponatrémie parmi ces cas, à l'exception de : milnacipran, amoxapine, dosulépine, doxépine, trimipramine, iproniazide. L'effet prédominait pour la classe des ISRS, des IRSNa et des autres antidépresseurs ; il semblait plus douteux pour les imipraminiques et IMAO.

Dans la littérature à notre disposition et en utilisant les équations de recherche citées dans l'annexe 6, les hyponatrémies ont été décrites sous tous les antidépresseurs commercialisés en France en 2014, à l'exception de : milnacipran, agomélatine, miansérine, tianeptine, amoxapine, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, iproniazide (17,24–37)

Comme dans notre étude, la fluoxétine (50), la paroxétine (51), la sertraline (26), le citalopram (27,28), l'escitalopram (28) sont associés à l'apparition d'une hyponatrémie ; cet effet est surtout présent chez les personnes âgées dans la littérature. La fluvoxamine peut induire une hyponatrémie sévère, y compris chez les jeunes patients (29).

Dans la classe des IRSNa, l'hyponatrémie a également été retrouvée dans la littérature sous duloxétine chez des femmes âgées ou chez des patients ayant d'autres affections confondantes, telles qu'une pneumonie (30). Elle est aussi décrite sous venlafaxine (31,32), comme dans notre étude.

Dans la littérature à notre disposition, la mirtazapine était associée à l'hyponatrémie principalement dans la population gériatrique (33). Considéré plus faiblement associé à la survenue du trouble électrolytique que les ISRS et aux IRSNa, ce médicament est préféré dans la population à haut risque d'hyponatrémie (32). Les autres antidépresseurs (agomélatine, miansérine, tianeptine) n'étaient pas associés à l'apparition de l'effet indésirable dans la littérature à notre disposition, contrairement à notre étude.

Parmi les imipraminiques, la clomipramine (34), l'amitriptyline (35) et l'imipramine (52) ont été associées à un risque d'hyponatrémie.

Comme dans notre étude, l'hyponatrémie est associée à l'exposition au moclobémide mais pas à l'iproniazide.

Ainsi, à l'exception de l'agomélatine, de la miansérine, de la tianeptine et de la maprotiline, qui étaient associées à la survenue de l'hyponatrémie dans notre étude rétrospective de type cas/non-cas mais pas dans la littérature, la comparaison des résultats principaux aux références bibliographiques présente des fortes similitudes. Les classes des autres antidépresseurs et des imipraminiques restent cependant associées à un risque modéré et faible de survenue de l'effet indésirable par rapport aux classes des ISRS ou des IRSNa.

La cause des hyponatrémies sous antidépresseurs n'est pas clairement établie. La natrémie reflète inversement l'hydratation cellulaire (53). L'osmolalité efficace est assimilée à la régulation de la natrémie (quantité de matière osmotiquement active) par le volume d'eau grâce à l'ADH (53).

L'ADH ou arginine vasopressine (AVP) est régulée par l'osmolalité plasmatique et par des stimuli non osmotiques (54). L'AVP a une action au niveau des récepteurs : V1a ou V1 principalement au niveau du rein où il exerce un effet vasoconstricteur, V1b ou V3 au niveau de l'hypophyse (action sur la sécrétion centrale de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH)) et V2 au niveau du rein (diminution de l'excrétion de l'eau pure par le mécanisme de couplage aux canaux hydriques) (54).

Certaines études expérimentales ont montré que la sérotonine majorait la sécrétion d'ADH via les récepteurs 5-hydroxytryptamine 2 (5-HT₂) (55,56) ; d'autres ne retrouvent pas cet effet (57). Arinzon suggère que le mécanisme de l'hyponatrémie sous antidépresseur soit multifactoriel : augmentation de la sécrétion centrale d'ADH, augmentation de l'effet de l'ADH au niveau de la médulla rénale, diminution du seuil de sécrétion de l'ADH, interaction avec d'autres médicaments par inhibition de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) (22,30).

II. Forces et limites

A. Forces

Nous trouvons dans notre étude rétrospective de type cas/non-cas que des molécules (agomélatine, miansérine, tianeptine, maprotiline) sont associées à l'apparition de l'effet indésirable, l'hyponatrémie, alors que cela n'a pas été décrit dans la littérature. Nous trouvons également une association entre hyponatrémie et exposition aux antidépresseurs tricycliques, comme cela a été décrit ponctuellement dans la littérature, mais n'est pas signalé dans les monographies de ces médicaments.

Nous utilisons une méthode de détection de signal bien connue (cas/non-cas) (44,46), dont le protocole a été relu par les centres régionaux de pharmacovigilance en mars 2015.

L'OR permet d'estimer le risque relatif dans les études de type cas/non-cas du fait de l'impossibilité de mesurer les risques de la survenue d'une maladie ou d'un effet chez les personnes exposées et non exposées (49). Si la maladie ou l'effet sont rares, l'OR est presque égal au risque relatif (49).

L'utilisation d'une vaste base sur 10 ans a permis d'avoir un nombre d'effets indésirables important.

Les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sont revus par des pharmacologues avant enregistrement, et validés selon la méthode d'imputabilité française (critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques).

Notre étude est validée par un témoin positif et un témoin négatif, ce qui assure que les termes choisis (hyponatrémie ou syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)) représentaient bien l'effet attendu.

B. Limites

L'étude rétrospective de type cas/non-cas ne permet pas vraiment de comparer les OR entre eux, mais de trouver des signaux de sécurité (46). En effet, il s'agit d'une analyse de disproportionnalité au sein d'une base constituée de patients ayant tous un effet indésirable. Ainsi, il ne s'agit pas à proprement parler d'une analyse cas-témoin mais bien d'une analyse cas/non-cas (les non-cas ont cela de différent avec les témoins qu'ils ont un effet indésirable autre que celui recherché, et donc un profil potentiellement différent).

Par ailleurs, en présence de nombreux cas et non-cas, il n'est pas possible de comparer leurs caractéristiques ; toutefois, si ces résultats auraient été intéressants, il ne s'agissait pas de l'objectif principal de notre étude.

Notre étude comporte plusieurs biais.

Un biais de notoriété est attendu : les hyponatrémies sous ISRS et IRSNa sont bien connues, recherchées et déclarées plus aisément. Cet effet n'est pas signalé dans les monographies des antidépresseurs tricycliques, ce qui peut être un frein pour les médecins à déclarer un effet jugé alors improbable. Afin de limiter l'impact des biais de sélection, nous avons inclus tous les dossiers consécutivement enregistrés sur une période de 10 ans, permettant d'aplanir les pics de notoriété.

La sous-notification aux centres régionaux de pharmacovigilance est bien connue (58,59) ; toutefois, il n'y a pas de raison de penser que les hyponatrémies soient davantage sous-notifiées ou sur-notifiées que les autres effets indésirables.

Nous ne pouvons exclure un biais de classement, lié à de possibles divergences de classement des hyponatrémies dans la base nationale de pharmacovigilance (troubles ioniques...). Toutefois, cet effet ne peut être majeur compte tenu de l'univocité et du faible nombre de termes choisis.

Les molécules les moins associées à une hyponatrémie (imipraminiques, IMAO) sont celles dont l'usage est limité par les effets indésirables cardiaques, qui peuvent masquer un éventuel effet ionique.

Certains médicaments ne sont pas associés à la survenue de l'hyponatrémie dans la littérature ou ne sont pas signalés dans la base nationale de pharmacovigilance, mais cela peut-être lié à leur faible utilisation qui diminue la puissance de l'analyse les concernant.

III. Perspectives

Les études cas/non-cas permettent de générer des signaux. Des études observationnelles de pharmaco-épidémiologie permettraient de vérifier l'association entre hyponatrémie et les différentes classes d'antidépresseurs. Une confirmation de cette association pourrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie des hyponatrémies sous antidépresseurs.

Nous ne disposons pas de données sur la variabilité inter-molécule de survenue des hyponatrémies sous ISRS/IRSNa selon le type de molécule à laquelle le patient est exposé : une étude dans ce sens est actuellement en cours par les

centres régionaux de pharmacovigilance de Saint-Etienne et de Rennes. Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui utilise l'échantillon généraliste bénéficiaire afin d'obtenir le nombre de traitements récemment introduits pendant la période étudiée qui a pour objectifs de comparer le taux de notification des hyponatrémies en fonction des différents médicaments et de caractériser, secondairement, un profil de patient à risque d'hyponatrémie lors du traitement par ISRS ou IRSNa.

Des études similaires pourraient être réalisées avec les autres effets indésirables notoires des ISRS (annexe 7), pour vérifier si les autres antidépresseurs sont exempts ou non de ces effets : troubles du mouvement, réactions extrapyramidales, convulsions, galactorrhée et purpura (24).

CONCLUSION

Dans notre analyse de la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013, toutes les classes d'antidépresseurs étaient statistiquement associées à la survenue d'une hyponatrémie. L'association était la plus forte pour les ISRS, suivis par les IRSNa et certains imipraminiques. Cette dernière classe possède toutefois davantage d'effets indésirables cardiaques.

Dans la littérature, agomélatine, miansérine, tianeptine et maprotiline ne sont pas associés à une hyponatrémie ; ces molécules le sont pourtant dans la Base nationale de Pharmacovigilance. Certains imipraminiques ne sont pas signalés comme associés à la survenue d'hyponatrémie dans la littérature ou dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, mais il peut s'agir d'un manque de puissance dû à leur faible utilisation. D'autres études de pharmaco-épidémiologie sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux comprendre la physiopathologie des hyponatrémies sous antidépresseurs.

Cette étude rappelle que les hyponatrémies peuvent survenir sous ISRS, mais également sous d'autres classes réputées mieux tolérées (IRSNa, autres antidépresseurs). Les molécules les moins associées à une hyponatrémie (imipraminiques, IMAO) sont celles dont l'usage est limité par les effets indésirables cardiaques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. France. Ministère des affaires sociales de l'évaluation et des statistiques, Amar É, Balsan D. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 [en ligne]. Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité, DREES; 2003 [consulté le 06.04.2015]. Disponible sur: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ministere/Drees/SerieEtudes/2003/36/serieetud36.pdf>
2. Lôi H, Galinowski A, Poirier M-F, Hartmann F, Krebs M-O, Chauchot F, et al. Antidépresseurs. Historique. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):243⁸5.
3. Fagius J, Osterman PO, Sidén A, Wiholm BE. Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 1985;48(1):65⁸9.
4. Domino EF. History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. Psychosom Med. oct 1999;61(5):591⁸8.
5. Wong DT, Bymaster FP, Horng JS, Molloy BB. A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy). N-methyl-3-phenylpropylamine. J Pharmacol Exp Ther. juin 1975;193(3):804⁸11.
6. Sorodoc V, Sorodoc L, Ungureanu D, Sava A, Jaba IM. Cardiac troponin T and NT-proBNP as biomarkers of early myocardial damage in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. Int J Toxicol. oct 2013;32(5):351⁸7.
7. Biggs JT, Spiker DG, Petit JM, Ziegler VE. Tricyclic antidepressant overdose: incidence of symptoms. JAMA. 11 juill 1977;238(2):135⁸8.
8. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. J Clin Psychiatry. 2012;73 Suppl 1:17⁸24.
9. Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. L'Encéphale [en ligne]. Elsevier Masson; 1996 [consulté le 06 .04.2015]. p. 39⁸48. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3166909>
10. Olié J-P, El Omari F, Spadone C, Lepine J-P. Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. Encéphale. 2002;28(5):411⁸7.
11. Lôi H, Olié J-P. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):273⁸83.
12. Deshpande AV, Caldwell PHY. Medical management of nocturnal enuresis. Paediatr Drugs. 1 avr 2012;14(2):71⁸7.
13. Santiago MDS, Carvalho D de S, Gabbai AA, Pinto MMP, Moutran ARC, Villa TR. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. Arq Neuropsiquiatr. nov 2014;72(11):851⁸5.
14. Smith KM, Eyal E, Weintraub D, ADAGIO Investigators. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. JAMA Neurol. janv 2015;72(1):88⁸95.
15. Kumar R, Prasad R. Smoking cessation: an update. Indian J Chest Dis Allied Sci. sept 2014;56(3):161⁸9.
16. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S, Verdoux H. Étude sur la durée des traitements antidépresseurs en France et ses déterminants à partir des bases de données de l'Assurance maladie. L'Encéphale. mai 2011;37, Supplement 1:S36⁸41.
17. Hwang AS, Magraw RM. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to fluoxetine. Am J Psychiatry. mars 1989;146(3):399.

18. Wright SK, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract.* janv 2008;20(1):47⁸ 51.
19. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* sept 2006;40(9):1618⁸ 22.
20. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, van den Akker VGA, Hodiament PPG, Goldschmidt HMJ, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2002;53(4):363⁸ 9.
21. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med.* 9 févr 2004;164(3):327⁸ 32.
22. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky II. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann Pharmacother.* août 2002;36(7-8):1175⁸ 7.
23. Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2012;68(5):767⁸ 75.
24. Van Ermen AM, Ottervanger JP, Roisin T, Kurz X, Stricker BH. [Reports of suspected side effects of selective serotonin reuptake inhibitors in Belgium and The Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 7 sept 1996;140(36):1817⁸ 20.
25. Chua TP, Vong SK. Hyponatraemia associated with paroxetine. *BMJ.* 9 janv 1993;306(6870):143.
26. Kessler J, Samuels SC. Sertraline and hyponatremia. *N Engl J Med.* 15 août 1996;335(7):524.
27. Miehle K, Paschke R, Koch CA. Citalopram therapy as a risk factor for symptomatic hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): a case report. *Pharmacopsychiatry.* juill 2005;38(4):181⁸ 2.
28. Coveyou JA, Jackson CW. Hyponatremia associated with escitalopram. *N Engl J Med.* 4 janv 2007;356(1):94⁸ 5.
29. Gabriel A. Serotonin reuptake inhibitor and fluvoxamine-induced severe hyponatremia in a 49-year-old man. *Case Rep Med.* 2009;2009:585193.
30. Choi J-S, Lee HW, Lee JY, Jung HY. Rapid-onset hyponatremia induced by duloxetine in a middle-aged male with depression and somatic symptoms. *Psychiatry Investig.* mars 2012;9(1):83⁸ 4.
31. Masood GR, Karki SD, Patterson WR. Hyponatremia with venlafaxine. *Ann Pharmacother.* janv 1998;32(1):49⁸ 51.
32. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BGC. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* déc 2014;55(6):536⁸ 47.
33. Famularo G, Gasbarrone L, De Virgilio A, Minisola G. Mirtazapine-associated hyponatremia in an elderly patient. *Ann Pharmacother.* juin 2009;43(6):1144⁸ 5.
34. Pledger DR, Mathew H. Hyponatraemia and clomipramine therapy. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 1989;154:263⁸ 4.
35. Beckstrom D, Reding R, Cerletty J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with amitriptyline administration. *JAMA.* 12 janv 1979;241(2):133.
36. Colgate R. Hyponatraemia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of imipramine. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* déc 1993;163:819⁸ 22.
37. Mercier S, Harry P, Merit JB, Gamelin L. [Severe hyponatremia induced by moclobemide]. *Thérapie.* févr 1997;52(1):82⁸ 3.
38. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus*

Clin Biol. août 1999;6(4):254⁸9.

39. Rochoy M. Collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance : quel apport pour le diagnostic d'iatrogénie médicamenteuse ? Etude diagnostique à partir des observations du service de médecine interne de Lille rapportées au centre régional de pharmacovigilance entre 2010 et 2012 [en ligne]. 2014 [consulté le 13.05.2015]. Disponible sur: <http://pepitem-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/a6d74d3f-eca3-46eb-b729-06b6574873ec>
40. Chemtob Concé M-C. Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne. (Analyse du nouveau cadre réglementaire issu des dispositions de la directive 2010/84/UE et du règlement [UE] no 1235/2010). Médecine Droit. juill 2012;2012(115):114⁸20.
41. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf. févr 1999;20(2):109⁸17.
42. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. Thérapie. juin 1978;33(3):373⁸81.
43. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. Thérapie. avr 1985;40(2):111⁸8.
44. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. Br J Clin Pharmacol. nov 1997;44(5):513⁸8.
45. Egberts ACG, Meyboom RHB, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. Drug Saf. 2002;25(6):453⁸8.
46. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. déc 2011;72(6):905⁸8.
47. Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. Drug Saf. 2004;27(8):591⁸602.
48. HAS. Commission de la transparence - Avis du 5 décembre 2012 - STABLON 12,5mg, comprimé enrobé [en ligne]. 2012 déc [consulté le 13.05.2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12029_STABLON_ReevalSMR_avis2_CT10411_CT12029.pdf
49. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. BMJ. 27 mai 2000;320(7247):1468.
50. Burke D, Fanker S. Fluoxetine and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Aust N Z J Psychiatry. avr 1996;30(2):295⁸8.
51. Wakita M, Matsuoka H, Hamada R, Okatsu H, Nakajima T, Osame M. Hyponatremia upon resumption of paroxetine therapy. Intern Med Tokyo Jpn. mars 2005;44(3):240⁸2.
52. Liskin B, Walsh BT, Roose SP, Jackson W. Imipramine-induced inappropriate ADH secretion. J Clin Psychopharmacol. juin 1984;4(3):146⁸7.
53. Natrémie [en ligne]. Wikipédia. 2014 [consulté le 22.05.2015]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Natr%C3%A9mie&oldid=110358828>
54. Vantighem M-C, Balavoine A-S, Wémeau J-L, Douillard C. Hyponatremia and antidiuresis syndrome. Ann Endocrinol. déc 2011;72(6):500⁸12.
55. Brownfield MS, Greathouse J, Lorens SA, Armstrong J, Urban JH, Van de Kar LD. Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats. Neuroendocrinology. avr 1988;47(4):277⁸83.
56. Anderson IK, Martin GR, Ramage AG. Central administration of 5-HT activates 5-HT1A receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT2/5-HT1C receptors to release vasopressin in anaesthetized rats. Br J Pharmacol. déc 1992;107(4):1020⁸8.
57. Marar IE, Amico JA. Vasopressin, oxytocin, corticotrophin-releasing factor, and sodium

- responses during fluoxetine administration in the rat. *Endocrine*. févr 1998;8(1):13⁸.
58. Michel P., Lathelize M., Domecq S., Kret M., Bru-Sonnet R., Quenon J.-L., Minodier C., Moty-Monnereau C., Chaleix M., Olier L., Roberts T., Nitaro L., Quintard B. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les (...) - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [en ligne]. [consulté le 25.05.2015]. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-observees-dans-les-etablissements-de-sante,7390.html>
59. P. Queneau FA. Accidents médicamenteux évitables observés dans sept services d'accueil et d'urgences français : prévalence, prévention et dépenses inutiles. *J Eur Urgences*. 2008;21(1).
60. Médicaments remboursés par l'Assurance Maladie - Data.gouv.fr [en ligne]. [consulté le 22.05.2015]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/medicaments-rembourses-par-lassurance-maladie/>
61. Frouget T. Syndrome d'antidiurèse inappropriée (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique). *Rev Médecine Interne*. oct 2012;33(10):556⁸66.
62. Cercle de Reflexion sur l'Imputabilité, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. [Update of the French drug reaction assessment method]. *Thérapie*. déc 2011;66(6):517⁸25.
63. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, Brand S, Hemmeter UM, Keck ME, et al. Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires: 1re partie. *Swiss Medical Forum* [en ligne]. 2010 [consulté le 24.04.2015]. p. 802⁸9. Disponible sur: <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:32886/ATTACHMENT01>

ANNEXES

Annexe 1: Abstract

Background: Most antidepressants have been associated with a risk of hyponatremia in the literature. This effect is not always reported in monographs, due to a low number of reported cases. The aim of our study was to clarify the difference of increased risk of hyponatremia among various antidepressants.

Method: Retrospective study of such cases / non-cases from observations recorded in the French national pharmacovigilance between 01/01/04 and 31/12/13. We studied all antidepressants marketed in 2014 in France. We chose a positive witness and a negative one. The association between exposure to a given drug and the occurrence of an adverse event was estimated by calculating the odds ratio (OR). His confidence interval (CI) was calculated with the method of Woolf, with an alpha risk of 5%. The disproportionality is defined by an $OR > 1$, the 95% CI did not include the value 1.

Results: Between 2004 and 2013, 3397 cases of hyponatremia were reported in the French National Pharmacovigilance database. All antidepressants sold in France in 2014 were associated with hyponatremia among these cases, with the exception of: milnacipran, amoxapine, dosulepine, doxepine, trimipramine, iproniazide. The effect was predominant for the class of Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake (SSRIs), Inhibitors of Serotonin Reuptake and Noradrenaline (SNRIs) and other antidepressants; it seemed more doubtful for tricyclic and MonoAmine Oxidase Inhibitors (MAOIs). Contrary to the literature, we found an association between hyponatremia and exposure to agomelatine (OR = 4.1, $CI_{95\%}$ [2.2 to 7.7]), mianserine (OR = 2.7, $CI_{95\%}$ [2.0 to 3.7]) and tianeptine (OR = 6.1, $CI_{95\%}$ [4.7 to 7.9]).

Conclusion: In the National Pharmacovigilance basis, all classes of antidepressants are associated with the occurrence of hyponatremia. This study suggests to stay alert to electrolyte disorders when using all antidepressants, not only serotonin reuptake inhibitors.

Keywords: Hyponatremia, antidepressant, pharmacovigilance

Annexe 2 : La vente des antidépresseurs en France entre 1980 et 2013

La vente des antidépresseurs en France a augmenté entre 1980 et 2001 (Figure 3), et entre 2008 et 2013 (Tableau 4) (60).

Entre 1981 et 1989, cette part ne dépasse pas les 2 %. A partir de 1990, on remarque une forte augmentation de cette part qui dépasse les 3,5 % en 2001.

Cette augmentation a plusieurs explications (1) :

- L'apparition des ISRS ;
- L'augmentation des prix des antidépresseurs ;
- L'augmentation du volume prescrit d'antidépresseurs.

L'augmentation du volume prescrit peut avoir plusieurs origines (1) :

- L'augmentation des personnes atteintes de dépression ;
- Une amélioration de la prise en charge de ces patients (diagnostic, traitements plus appropriés avec moins d'effets adverstes, changement de la perception sociale par rapport à la dépression, augmentation de la durée du traitement antidépresseur) ;
- Le « déplacement » des sujets traités pour d'autres troubles psychiques dans la catégorie dépression.

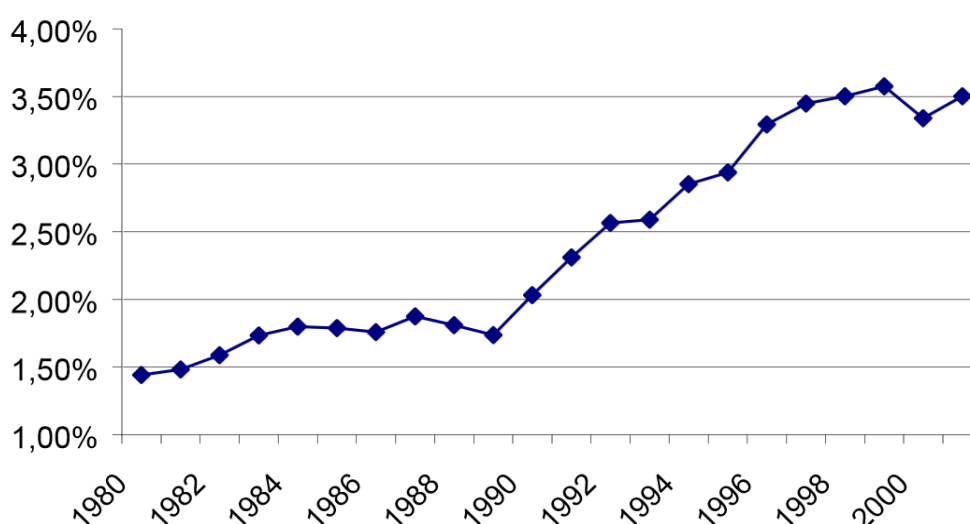


Figure 3 : Evolution de la part de marché des antidépresseurs dans le total des ventes de médicaments remboursables entre 1980 et 2001 (1)

Tableau 4 : La base de remboursement des antidépresseurs (2008-2013)
(60)

Médicament	Base de remboursement en 2008	Base de remboursement en 2013
Fluoxétine	42 458 690 €	34 084 381 €
Paroxétine	5 992 347 €	7 209 545 €
Sertraline	2 780 149 €	2 434 976 €
Citalopram	13 €	939 827 €
Escitalopram	- €	604 965 €
Fluvoxamine	71 597 €	125 275 €
Duloxétine	21 559 756 €	49 068 088 €
Venlafaxine	940 758 €	50 079 307 €
Milnacipran	- €	1 529 411 €
Mirtazapine	16 141 774 €	17 226 131 €
Agomélatine	- €	18 698 954 €
Miansérine	13 540 492 €	14 276 199 €
Tianeptine	37 532 343 €	7 913 330 €
Clomipramine	8 980 175 €	7 696 257 €
Amitriptyline	8 515 197 €	9 701 588 €
Imipramine	215 363 €	69 968 €
Amoxapine	389 791 €	274 137 €
Maprotiline	1 460 565 €	737 163 €
Dosulépine	2 888 097 €	2 086 963 €
Doxépine	378 910 €	300 415 €
Trimipramine	1 327 318 €	1 059 092 €
Moclobémide	1 634 236 €	844 924 €
Iproniazide	937 843 €	967 162 €

Annexe 3 : Les autres moyens de la prise en charge de l'hyponatrémie

En France, si l'hyponatrémie ne se corrige pas spontanément, un arrêt du traitement antidépresseur et une restriction hydrique permettent la correction de la natrémie dans la plupart des cas en 2 semaines. Un relais par antidépresseur tricyclique peut être également proposé.

L'urée peut être une alternative de traitement (61). Selon les études, les vaptans (antagonistes des récepteurs V2) peuvent corriger les hyponatrémies et présentent une très bonne tolérance et une efficacité dans le cas de syndrome de SIADH (61). Cependant, ceux-ci ne sont pas encore commercialisés en France (54) et ont un coût plus élevé que l'urée (61), d'où l'utilisation en première intention de la restriction hydrique ou de l'urée en fonction des cas (61).

Annexe 4 : Méthode Bégaud

La méthode Bégaud est utilisée par tous les centres régionaux de pharmacovigilance en France (39) et dans la base nationale de pharmacovigilance. Elle a été conçue par Dangoumo *et al.* en 1978 (42), la nouvelle version a été réalisée par Bégaud *et al.* en 1985 (43).

Elle comporte deux imputabilités médicamenteuses : intrinsèque et extrinsèque. L'imputabilité intrinsèque repose sur des critères chronologiques (39). Trois critères chronologiques (Tableau 5) permettent d'établir un score d'imputabilité chronologique (Tableau 6) (39) ; quatre critères séméiologiques (Tableau 7) permettent d'établir un score d'imputabilité séméiologique (Tableau 8) (39). L'association de ces 2 scores permet l'obtention du score d'imputabilité intrinsèque (Tableau 9) (39).

Le cercle de réflexion sur l'imputabilité a récemment proposé plusieurs pistes pour réactualiser la méthode française d'imputabilité : rapporter plus de précisions sur les critères chronologiques et séméiologiques, réaliser le passage du score d'imputabilité intrinsèque à 7 niveaux au lieu de 5, coter différemment les critères bibliographiques afin de permettre de mieux faire la différence entre le caractère attendu et inattendu de l'effet et introduire un score d'informativité (62). Cette actualisation pourrait permettre de mieux comprendre l'association entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un effet indésirable.

Tableau 5 : Critères chronologiques (39)

Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif
	Incompatible (l'effet précède la prise, délai insuffisant)
	Compatible
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (dechallenge)	Très suggestive
	Non concluante
	Non suggestive (absence de régression d'un effet réversible ou régression malgré la poursuite du traitement)
Réintroduction du médicament (rechallenge)	Positive (R+)
	Non faite (R0)
	Négative (R-)

Tableau 6 : Score d'imputabilité chronologique (39)

		Délai de survenue						
		Très suggestif			Compatible			
Rechallenge		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	

C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible ;

R+ : réintroduction positive ; R0 : réintroduction non faite ; R- : réintroduction négative (absence de réapparition de l'effet malgré la réintroduction du médicament)

Tableau 7 : Critères sémiologiques (39)

Mécanisme d'action / Facteurs favorisants	Evocateur du rôle du médicament ou facteur favorisant
	Autre situation
Diagnostics différentiels possibles	Oui
	Non
Examens complémentaires montrant la causalité	Positif L+
	Non fait L0
	Négatif L-

Tableau 8 : Score d'imputabilité sémiologique (39)

Examen complémentaire		Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1
	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1

*S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse ;
L+ : examen complémentaire montrant la causalité positif, L0 : examen complémentaire montrant la causalité non fait, L- : examen complémentaire montrant la causalité négatif*

Tableau 9 : Score d'imputabilité intrinsèque (39)

		Séméiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible ;

S3 : séméiologie vraisemblable, S2 : séméiologie plausible, S1 : séméiologie douteuse ;

C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

L'imputabilité extrinsèque repose sur des critères bibliographiques (39) (Tableau 10).

Tableau 10 : Critères bibliographiques (39)

B3 : effet notoire/décrit	Référencé dans les ouvrages de référence
B2 : effet non notoire dans les documents usuels	Publié à quelques reprises avec une séméiologie différente
B1 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature
B0 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature (après recherche exhaustive)

Annexe 5 : Les principaux antidépresseurs utilisés en France : DCI et nom commercial.

Tableau 11 : Noms génériques et noms commerciaux des principaux antidépresseurs utilisés en France

Nom générique	Nom commercial
Fluoxétine	Prozac [®]
Paroxétine	Deroxat [®]
Sertraline	Zoloft [®]
Citalopram	Seropram [®]
Escitalopram	Seroplex [®]
Fluvoxamine	Floxyfral [®]
Duloxétine	Cymbalta [®]
Venlafaxine	Effexor [®]
Milnacipran	Ixel [®]
Mirtazapine	Norset [®]
Agomélatine	Valdoxan [®]
Miansérine	Athymil [®]
Tianeptine	Stablon [®]
Clomipramine	Anafranil [®]
Amitriptyline	Laroxyl [®] et Elavil [®]
Imipramine	Tofranil [®]
Amoxapine	Defanyl [®]
Maprotiline	Ludiomil [®]
Dosulépine	Prothiaden [®]
Doxépine	Quitaxon [®]
Trimipramine	Surmontil [®]
Moclobémide	Moclamine [®]
Iproniazide	Marsilid [®]

Annexe 6 : Les équations de recherche

Les principales équations de recherche utilisées afin d'établir les références bibliographiques sont les suivantes :

- #1 : « hyponatremia » [MeSH] OR « inappropriate ADH syndrome » [MeSH]
- #2 : « Antidepressive agents » [MeSH] OR « Serotonin uptake inhibitor » [MeSH] OR « Antidepressive agents, tricyclic » [MeSH] OR « Monoamine oxidase inhibitors » [MeSH]
- #3 : « Fluoxetine » OR « Paroxetine » OR « Sertraline » OR « Citalopram » OR « Escitalopram » OR « Fluvoxamine » OR « Duloxetine » OR « Venlafaxine » OR « Milnacipran » OR « Mirtazapine » OR « Agomelatine » OR « Mianserine » OR « Tianeptine » OR « Clomipramine » OR « Amitriptyline » OR « Imipramine » OR « Amoxapine » OR « Maprotiline » OR « Dosulepine » OR « Doxepine » OR « Trimipramine » OR « Moclobemide » OR « Iproniazide » #1 AND #2 AND #3

Cent articles ont été analysés à partir de ces équations de recherche sur PubMed. La revue Reactions Weekly a également été utilisée pour rechercher des cas cliniques non référencés sur PubMed.

Annexe 7 : Effets indésirables des antidépresseurs

Tableau 12 : Effets adverses des antidépresseurs (63)

DCI	Anticho- linergiques	Nausée/ gastro- intestinales	Sédation	Insomnie/ excitation	Dys- fonction sexuelle	Hypo- Tension Ortho- statique	Prise pondérale	Effets indésirables spécifiques	Mortalité en cas de surdosage
Fluoxétine		++		+				Inhibition du CYP2D6	Minime
Paroxétine	+	++	-	++	++				Minime
Sertraline	-	++	-	++	++	-	+		Minime
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Fluvoxamine	+	+++		+	+	-	-		Minime
Duloxétine	-	++	-	++	+	-	-	Hypertension	Minime
Venlafaxine	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Milnacipran	-	++	-	++	++	-	-		Minime
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++	Dyscrasie sanguine (rare) Anomalies ECG, baisse seuil épileptogène	Minime
Agomélatine	-	+	-	-	-	-	-		Minime
Miansérine	+	-	++	-	-	+	+		Minime
Tianeptine	+	+	-	+	-	-	-		Minime
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	L'amitriptyline est associée à une hyperprolactinémie. La Maprotiline augmente le risque épileptique. Les autres molécules donnent des anomalies de l'ECG et baisent le seuil épileptogène	Moyenne
Amitriptyline	+++	-	+++	-	+	+++	+++		Elevée
Imipramine	++	-	+	++	+	++	++		Elevée
Amoxapine	+++	-	+	++	+	+	+		Elevée
Maprotiline	++	-	++	-	+	++	++		Elevée
Dosulépine	++	-	++	-	+	+	+		Elevée
Doxépine	+++	-	+++	-	++	+++	++		Elevée
Trimipramine	++	-	+++	-	+	++	++		Elevée
Moclobémide	+	+	-	+	-	-	-		Minime

Dans la classe des ISRS et des IRSNA, les principaux effets aderses sont les nausées, les troubles gastro-intestinales, l'insomnie ou l'excitation et la dysfonction sexuelle. L'inhibition du CYP2D6 et la prise pondérale sont spécifiques à la paroxétine. On note quelques effets anticholinergiques en utilisant la paroxétine et la fluvoxamine. La venlafaxine peut donner des crises hypertensives.

Dans la classe des autres antidépresseurs, on ne note pas de dysfonction sexuelle. L'insomnie ou l'excitation sont occasionnellement retrouvées sous traitement par tianeptine. Cette molécule est responsable également de l'apparition des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) et de la baisse du seuil épileptogène. Les effets anticholinergiques peuvent être retrouvés en utilisant la miansérine et la tianeptine ; les troubles digestifs avec l'agomélatine et la tianeptine ; la sédation, l'hypotension orthostatique et la prise pondérale chez les patients traités par mirtazapine et/ou miansérine. Ce dernier médicament donne rarement des anomalies quantitative ou qualitative de l'un des éléments sanguins.

Les tricycliques sont responsables de l'apparition de nombreux effets indésirables même si les nausées et les troubles gastro-intestinaux sont inexistantes ou rares (clomipramine) et que l'insomnie ou l'excitation ne sont retrouvées que dans le cas de la prescription de la clomipramine, de l'imipramine ou de l'amoxapine.

Contrairement aux autres antidépresseurs, les imipraminiques présentent une mortalité importante en cas de surdosage.

Les IMAO peuvent avoir des effets anticholinergiques, donner des troubles de l'appareil digestif ou des troubles du sommeil avec ou sans agitation.

AUTEUR : Nom : Zakhem-Stachera

Prénom : Christina

Date de Soutenance : Lundi 6 juillet 2015

Titre de la Thèse : Hyponatrémie et antidépresseurs : analyse de disproportionnalité dans la base nationale de pharmacovigilance

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES Médecine Générale

Mots-clés : Hyponatrémie, antidépresseur, pharmacovigilance

Résumé :

Contexte : La plupart des antidépresseurs ont été associés à un risque d'hyponatrémie dans la littérature. Cet effet n'est pas toujours signalé dans les monographies, en raison d'un faible nombre de cas signalés. L'objectif de notre étude était de préciser la différence d'augmentation de risque d'hyponatrémie entre les divers antidépresseurs.

Méthode : Etude rétrospective de type cas/non-cas à partir des observations enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance entre le 01/01/04 et le 31/12/13. Nous avons étudié tous les antidépresseurs commercialisés en 2014 en France. Nous avons choisi un témoin positif et un autre négatif. L'association entre l'exposition à un médicament donné et l'apparition d'un effet indésirable a été estimée par le calcul de l'odds-ratio (OR). Son intervalle de confiance (IC) a été calculé avec la méthode de Woolf, avec un risque alpha de 5 %. La disproportionnalité est définie par un $OR > 1$, dont l'IC à 95% ne comprend pas la valeur 1.

Résultats : Entre 2004 et 2013, 3397 cas d'hyponatrémies ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Tous les antidépresseurs commercialisés en France en 2014 étaient associés à l'hyponatrémie parmi ces cas, à l'exception de : milnacipran, amoxapine, dosulépine, doxépine, trimipramine, iproniazide. L'effet prédominait pour la classe des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) et des autres antidépresseurs ; il semblait plus douteux pour les imipraminiques et Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO). Contrairement à la littérature, nous trouvons une association entre hyponatrémie et exposition à l'agomélatine ($OR = 4,1$, $IC_{95\%} [2,2 - 7,7]$), à la miansérine ($OR = 2,7$, $IC_{95\%} [2,0 - 3,7]$) et à la tianeptine ($OR = 6,1$, $IC_{95\%} [4,7 - 7,9]$).

Conclusion : Dans la base nationale de pharmacovigilance, toutes les classes d'antidépresseurs sont associées à la survenue d'une hyponatrémie sous traitement. Cette étude incite à rester vigilant aux troubles ioniques sous tous antidépresseurs, et pas seulement sous inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jacques Caron

Assesseurs : Professeur Christophe Berkhout, Docteur Sophie Gautier, Docteur Michaël Rochoy