

Paroxétine

La **paroxétine**, commercialisée dans certains pays sous les noms de **Paxil**, **Deroxat** ou **Seroxat**, est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine mis sur le marché en 1992 par la compagnie GlaxoSmithKline. Il en existe aujourd'hui plusieurs génériques. Elle est généralement commercialisée sous forme de **chlorhydrate hémihydrate de paroxétine** (en bref : **chlorhydrate de paroxétine**), parfois sous forme de **chlorhydrate anhydre de paroxétine** ou de **mésilate de paroxétine**.

La paroxétine est devenue l'un des antidépresseurs les plus prescrits en raison de son efficacité apparente dans le traitement de la dépression et d'un spectre de troubles de l'anxiété incluant les attaques de panique et les phobies. Même si certains prétendent que « sa prescription est actuellement controversée en raison des procédures en justice à l'encontre du fabricant », en fait sa prescription est très acceptée et consensuelle en France, dans ses indications prévues par son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Elle est validée, comme d'autres antidépresseurs, par les autorités de santé, la HAS (Haute Autorité de santé)², l'Affssap (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé)³ et la très grande majorité des médecins qui s'occupent des patients dépressifs. Ceci n'exclut pas une sur-prescription et donc un mauvais usage, pas plus que les effets secondaires qui doivent être maîtrisés. Et, en première analyse, tout ceci est exact pour la plupart des antidépresseurs - et donc pas seulement la paroxétine - mis sur le marché en France (fluoxétine, paroxétine, sertraline, escitalopram, fluvoxamine... liste non limitative donnée à titre d'exemple).

Chimie

La Paroxétine est un dérivé de la phénylpipéridine du groupe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Sa formule empirique est $C_{19}H_{20}FNO_3$, avec une masse moléculaire de 374,8 pour son chlorhydrate (329,3703 en tant que base libre).

Elle est identifiée par la base de données PubChem sous le code 9619 et par la base de données DrugBank sous le code APRD00364.

Interactions

Les laboratoires GlaxoSmithKline mentionnent que des interactions médicamenteuses peuvent créer ou augmenter des risques spécifiques, notamment : le développement d'un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel ou d'un syndrome malin des neuroleptiques. On notera que des réactions semblables ont été rapportées avec d'autres Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline. C'est le cas particulièrement avec l'utilisation concomitante de la paroxétine et de médicaments sérotoninergiques (dont les triptans) ou qui affectent sur le fonctionnement ou le métabolisme de la sérotonine (comme les Inhibiteur de monoamine oxydase ou IMAO), ou encore avec des neuroleptiques ou d'autres antagonistes de la dopamine. La paroxétine ne doit donc pas être utilisée en association avec un médicament comme le Linézolide (un antibiotique qui est IMAO non-sélectif réversible d'activité modérée) : un délai de 14 jours sans traitement avec un IMAO doit être respecté avec l'utilisation de pimozide, thioridazine, tryptophane, or warfarin⁴.

Pharmacologie

C'est un antidépresseur de la sous-classe des Inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine.

Elle atteint sa concentration maximale en 4,9 h (si la prise se fait au cours d'un repas), en 6,4 h (si la prise se fait à jeun).

Surdoses et intoxications

Un surdosage aigu se manifeste souvent par des vomissements, une léthargie, une ataxie, de la tachycardie et des convulsions. Une analyse du plasma et/ou du sang permet de mesurer la concentration de paroxétine pour contrôler l'administration thérapeutique, confirmer un diagnostic d'empoisonnement volontaire ou involontaire chez des patients hospitalisés ou aider dans une enquête médico-légale. On retrouve la paroxétine dans le plasma à des concentrations généralement aux alentours de 40-400 $\mu\text{g/L}$ chez des personnes recevant des doses thérapeutiques quotidiennes, et des concentrations entre 200 à 2000 $\mu\text{g/L}$ chez des personnes empoisonnées. Des concentrations aux alentours de 1 à 4 mg/L peuvent être retrouvées dans du sang post-mortem, pour des situations de surdosage mortelles aiguës^{5,6}.

Voies d'administration et formes galéniques

L'utilisation de la forme **Libération prolongée** (nom commercial "Paroxétine CR"⁷ est réputée pour être associée à un taux de nausée moins important pendant la première semaine de traitement que la forme libération immédiate. Le taux d'arrêt de traitement en raison de la nausée n'était cependant pas significativement différent⁸.

Usage médical

Indications

Elle est prescrite en cas de dépression caractérisée d'intensité sévère, (au mieux en association avec une prise en charge psychothérapeutique) et dans certains états anxieux.

Prescrite dans le trouble obsessionnel compulsif et le trouble de stress post-traumatique, elle est souvent décrite abusivement comme un médicament contre la timidité.

Dans la plupart des pays, elle est prescrite uniquement sur ordonnance. On la trouve sous forme de comprimé ou de solution buvable. La dose prescrite varie en moyenne de 10 à 40 mg par jour selon les situations et les réactions de chaque personne (réaction idiosyncrasique).

Précautions d'emploi

La Paroxétine est prescrite avec précautions, après avoir soupesé les avantages et les inconvénients chez les patients de moins de 18 ans et, évidemment, chez les patients prenant des médicaments qui interfèrent avec elle. De même chez les femmes qui sont ou peuvent devenir enceintes. La Paroxétine doit également être utilisée avec prudence chez les hommes en raison des risques supposés sur la fertilité et des troubles de la reproduction. La Paroxétine est un médicament très sûr. Elle pourrait avoir eu, dans un nombre de cas très faible, un effet tératogène : l'utilisation en cours de grossesse doit donc être pesée soigneusement et réservée aux cas où la molécule est strictement indiquée.

Contre-indications

1. Grossesse, mais aucun effet tératogène n'a été signalé.
2. Allaitement : l'utilisation de la paroxétine est possible en cas d'allaitement (cf le CRAT http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12)
3. Hypersensibilité à la paroxétine
4. Traitement par IMAO, c'est-à-dire une classe d'autres médicaments anti-dépresseurs (et un antibiotique), qu'il ne faut pas associer.

Aux États-Unis, le Food and Drug Administration (Autorité de régulation et de réglementation des aliments et des médicaments) exige que ce médicament porte un avertissement spécial de couleur noire; ce qui est l'équivalent en France (Cf. l'article «Black box warning» de la version en anglais de Wikipédia), que portent les médicaments qui ont des effets secondaires importants⁹ Comme tous les médicaments de cette classe, il est conseillé de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines au cours des deux premières semaines de traitement.

L'alcool a une action potentialisatrice (c'est-à-dire que ses effets sont augmentés), dont il faut se méfier.

Effets secondaires

Les effets secondaires de la Paroxétine se manifestent généralement entre la première et la quatrième semaine qui suivent la première prise ; il s'agit de la période pendant laquelle le corps s'adapte au médicament.

La paroxétine peut entraîner quelques-uns, tous ou aucun des effets indésirables décrits ci-après, et la plupart d'entre eux disparaissent ou s'atténuent en continuant le traitement ; cependant certains d'entre-eux peuvent ne pas disparaître pendant la période de traitement^[réf. nécessaire].

Par ailleurs, le médicament pourrait engendrer des idées suicidaires chez les adolescents. L'utilisation chez eux doit donc être pesée soigneusement et réservée aux cas où la molécule est strictement indiquée. Un suivi personnalisé doit être mis en place. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a ordonné la saisie de plusieurs millions de comprimés de Paxil en 2005^[réf. nécessaire]. Ces effets secondaires sont souvent discutés mais ils inquiètent la communauté scientifique.

Effets secondaires détaillés :

- Hyponatrémie : rare, préoccupant, plutôt chez les personnes âgées
- insomnie : fréquent
- Apathie : rare
- Dilatation de la pupille
- Nausées : fréquent en début de traitement, disparaît
- Tératogénicité : Ce médicament est déconseillé aux femmes enceintes en raison de possibles anomalies cardiaques
- Somnolence : fréquent, gênant
- Maux de tête : rare
- Modifications du poids (prise de poids) et de l'appétit : très fréquent, gênant
- Troubles sexuels : très fréquent
- Augmentation des sentiments de dépression et d'anxiété (initialement) : à surveiller, mais disparaît
- Sècheresse de la bouche : fréquent
- Comportement agressif (surtout chez les enfants) : rare
- Érythème
- Instabilité psychomotrice / akathisie : gênante
- Démangeaisons : rare
- Sueurs : fréquent
- Idées suicidaires : à surveiller en début de traitement
- Faiblesse musculaire : rare
- Douleurs musculaires
- Syndrome sérotoninergique : très rare, grave

Les notices d'information aux patients sur la Paroxétine semblent varier d'un pays à l'autre. Il est recommandé de se faire suivre tout au long du traitement et de consulter particulièrement si l'on souffre d'un des symptômes suivant :

- Spasmes musculaires de la mâchoire, du cou, du dos
- Fièvre, frissons, maux de gorge, symptômes grippaux
- Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux
- Selles noires, goudroneuses (ce qui peut être signe de saignement digestif haut)^[réf. nécessaire]

Il existe chez un nombre de patients important (15 à 20 %) des effets indésirables au niveau sexuel : troubles de l'érection trouble de la libido, trouble de l'éjaculation (éjaculation rétrograde). Bien qu'habituellement

réversibles, ces effets secondaires durent parfois des mois, des années ou définitivement, même après que la molécule a été définitivement éliminée ; ce phénomène est connu en tant que dysfonction sexuelle post ISRS¹⁰.

Augmentation des suicides

cf. Précautions d'emploi (ci-dessus) et Controverse (ci-dessous)

Syndrome de sevrage

Des réactions de sevrage sont également rapportées avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), notamment avec la paroxétine. Les symptômes les plus fréquents sont: vertiges, nausées, léthargie et céphalées. Anxiété, paresthésies, lipothymies, troubles de l'équilibre, tremblements, sudation, insomnie et cauchemars sont également rapportés. De tous les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), la paroxétine est celui entraînant le plus d'effets de sevrage¹¹.

Paroxétine et grossesse

cf. Précautions d'emploi, grossissement du pénis.

Spécialités

- En Belgique : Aropax, Merck-paroxétine, Paroxétine (Bexal, EG, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Topgen), Seroxat ;
- En France : Deroxat (comprimés et suspension buvable), Divarius, Paroxétine (Arrow, Biogaran, Mylan, CristerS, EG, G GAM, Irex, Ivax, Merck, Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva) ;
- En Suisse : Deroxat, Dexantol, Parexat, Paronex, Paroxétine (HelvePharm, Mepha, Sandoz), Paroxetop.

Controverse

[traduction partielle depuis la page anglaise, version du 26 novembre 2007]

Le 6 octobre 2006, une cour de justice des États-Unis a approuvé la qualification en "class action" des poursuites de toute personne des États Unis ayant acheté du Paxil or Paxil CR prescrit pour la consommation d'un mineur. GlaxoSmithKline est poursuivi pour avoir recommandé Paxil or Paxil CR à la prescription pour les enfants et adolescents tout en occultant des informations liées à la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament sur les mineurs, ce que GSK réfute.

La décision de justice actuelle permet à toute personne des États-Unis, ayant acheté du Paxil ou Paxil CR pour des enfants ou adolescents, d'être remboursé de 100% de ses dépenses sur justificatif, ou jusqu'à 100\$ si aucun justificatif n'a été conservé^{12,13}.

Au Royaume Uni, depuis 2001, des poursuites similaires sont en cours contre Glaxo-Smithkline concernant le Seroxat, sur la base qu'il aurait des effets indésirables graves, ce que Glaxo-Smithkline minore dans l'information faite aux patients¹⁴.

En mars 2004, la FDA a imposé qu'un bandeau d'alerte soit apposé sur tous les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les autres antidépresseurs, avertissant du risque de pensées suicidaires chez les enfants et adolescents. [1],[2] La prescription de ces médicaments aux enfants a par la suite baissé de 20%. [3].

Depuis que la substance active a été approuvée par la FDA en 1992, environ 5000 citoyens des États-Unis ont poursuivi GSK. La plupart d'entre eux se sentant insuffisamment prévenus des effets secondaires - entre autres les symptômes d'accoutumance, GSK ayant spécifié que ce médicament "ne rendait pas dépendant"[4]

Le 29 janvier 2007 une émission de la BBC ayant pour sujet le Seroxat exploita les données des essais cliniques de GSK ; ces données montrent qu'on ne peut prouver qu'il fonctionne sur les adolescents, mais que cela leur donne 6 fois plus de risques de devenir suicidaires.

Notes

- ↑ Masse molaire calculée d'après Atomic weights of the elements 2007 [archive] sur *www.chem.qmul.ac.uk*.
- ↑ Recommandation de la HAS - 2002 - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations_2006_12_27__16_20_34_967.pdf [archive]
- ↑ Communiqué Afsaps "Efficacité des antidépresseurs" - <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Efficacite-des-antidepresseurs/%28language%29/fre-FR> [archive]
- ↑ http://us.gsk.com/products/assets/us_paxil.pdf [archive]
- ↑ Goeringer KE, Raymon L, Christian GD, Logan BK, « Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases », dans *J. For. Sci.*, vol. 45, 2000, p. 633-648
- ↑ R. Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 8th edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, 2008, pp. 1190-1193.
- ↑ Voir l'article «Time release technology»
- ↑ Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dube EM., « Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression », dans *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 63, n° 7, 2002, p. 577-584 [lien PMID [archive]]
- ↑ Antidepressant Medications for Children and Adolescents: Information for Parents and Caregivers [archive], National Institute of Mental Health
- ↑ R. Gregorian, K. Golden, A. Bahce et al., « Antidepressant-induced sexual dysfunction », *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 36 (2002), p. 1577-1589.
- ↑ Bulletin Canadien des Effets Indésirables: Bulletin 13, numéro 2, avril 2003 [archive]. Consulté le 2012-03-09
- ↑ Hoorman, et al. v. SmithKline Beecham Corp.: Paxil Pediatric Settlement [archive]. Consulté le 2007-08-15
- ↑ The Litigation Group: Paxil Pediatric Settlement [archive], Public Citizen. Consulté le 2007-08-15
- ↑ The Chemistry of Happiness [archive], The Guardian. Consulté le 2007-09-09

- **(en)** FDA Warning on Birth defects [5]
- **(en)** The Tauraso Medical Clinic[6]
- **(fr)** Base d'information de l'école des mines[7]

Voir aussi

Articles connexes

- Antidépresseur
- ISRS
- Sérotonine
- Dépression (psychiatrie)

Liens externes

Sur les autres projets Wikimedia :

- Paroxétine, sur Wikimedia Commons
- **(fr)** Compendium Suisse de Médicaments : spécialités contenant Paroxétine
- **(en)** les secrets du déroxat.
- **(en)** Quitpaxil informations.