

TOXICITÉ DE LA VENLAFAXINE (EFFEXOR®)

Bulletin d'information toxicologique, vol. 15, no 2; avril 1999

La dépression est un problème de santé important qui peut affecter jusqu'à 15 % des nord-américains. De nos jours, nous disposons, pour son traitement, de plusieurs médicaments appartenant à des classes chimiques différentes dont : les antidépresseurs tricycliques (AT) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, désipramine, clomipramine, etc.) commercialisés dans les années 60, ont pendant longtemps constitué la base du traitement pharmacologique de la dépression et ce, en dépit des nombreux effets secondaires qu'ils entraînent et d'un profil toxicologique peu reluisant.

Profitant d'un profil sécuritaire favorable, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline, paroxétine, fluvoxamine), apparus au cours des années 80, ont progressivement remplacé les AT comme médicaments de choix du traitement de la dépression. Enfin, les années 90 ont vu apparaître les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine dont le premier représentant est la venlafaxine.

La venlafaxine est un antidépresseur bicyclique (phénéthylamine) qui inhibe la recapture neuronale de la sérotonine, de la norépinéphrine et, à un degré moindre, de la dopamine. Les études cliniques qui ont précédé la commercialisation ont montré que son efficacité serait comparable à celle de la clomipramine, de l'imipramine, de la trazodone et de la fluoxétine. Aux doses thérapeutiques (75 à 375 mg/jr), la venlafaxine serait sécuritaire et causerait moins d'effets secondaires que les AT et les ISRS.

Au premier abord, la venlafaxine semble posséder un index thérapeutique large et semble sécuritaire en cas de surdosage. Ce profil toxicologique intéressant serait attribuable à son manque d'affinité pour les récepteurs histaminergiques, α -adrénergiques et muscariniques. Elle serait moins cardiotoxique et entraînerait moins d'effets anticholinergiques que les AT.

La somnolence est le symptôme le plus souvent observé à la suite d'une intoxication aiguë par la venlafaxine. Les autres symptômes rencontrés sont : convulsions, tachycardie, hypotension, hypertension, diaphorèse, hyponatrémie et rarement, dysrythmies. D'après la littérature médicale, la grande majorité des patients intoxiqués par la venlafaxine ont récupéré sans séquelles, sans traitement ou n'ont nécessité qu'une décontamination gastro-intestinale ou un traitement symptomatique. Seulement deux décès consécutifs à l'ingestion de venlafaxine seule ou avec d'autres toxiques ont été rapportés dans la littérature médicale.

Cependant, même si le risque d'intoxication mortelle par la venlafaxine est beaucoup plus faible qu'avec les AT, on ne doit pas sous-estimer les risques consécutifs à l'ingestion de doses massives de venlafaxine seule ou en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Au Québec, une dame ayant ingéré 200 comprimés d'Effexor® 37,5 mg soit 7,5 g de venlafaxine a convulsé moins d'une heure après l'ingestion et est décédée à la suite d'un arrêt cardiaque. D'autre part, même si on trouve peu de cas de décès par intoxication à la venlafaxine dans la littérature médicale, la littérature analytique et médico-légale rapporte de plus en plus souvent des cas de mortalité où des concentrations élevées de venlafaxine ont été identifiées lors d'analyses post mortem. L'expérience du laboratoire du CTQ confirme cette situation.

Le danger d'intoxication mortelle par les AT est depuis longtemps reconnu dans le milieu médical. En raison du taux de morbidité et de mortalité important associé à l'intoxication aiguë par les AT, les médecins ont depuis longtemps adopté une conduite préventive en prescrivant des petites quantités de ces médicaments à leurs patients déprimés susceptibles d'avoir des idées suicidaires et en assurant un suivi régulier du patient, particulièrement en début de traitement.

La faible toxicité des ISRS semble avoir entraîné un faux sentiment de sécurité chez les praticiens. Il n'est en effet pas rare que ces médicaments soient prescrits en quantités suffisantes pour 30 ou 60 jours lors de l'ordonnance initiale, de sorte que le patient aura en sa possession des quantités potentiellement toxiques d'ISRS ou d'IRSN.

Il importe donc que le médecin soit aussi vigilant lorsqu'il prescrit de la venlafaxine que lorsqu'il prescrit des AT.

En conclusion, il faut se rappeler que la possibilité de tentative de suicide est inhérente à la dépression et qu'elle peut persister tant et aussi longtemps qu'une rémission significative ne soit survenue. Un suivi serré des patients à haut risque doit accompagner la pharmacothérapie initiale. Enfin, la plus petite quantité possible de venlafaxine, compatible avec une gestion adéquate du patient, devrait être prescrite afin de diminuer le risque d'intoxication aiguë et de décès.

Lyse Lefebvre
Pharmacienne
Centre de toxicologie du Québec