

Les antidépresseurs en oncologie : spécificités et particularités

Antidepressants in oncology: specificity's and particularities

M. Reich

Reçu le 20 décembre 2009 ; accepté le 7 février 2010
© Springer-Verlag France 2010

Résumé Les antidépresseurs font partie de l'arsenal pharmacologique classique du traitement des états dépressifs et anxieux. Dans le champ de l'oncologie, outre la dépression, ils comportent d'autres indications potentielles telles que les bouffées vasomotrices induites par l'hormonothérapie ou certaines douleurs neuropathiques liées au cancer ou à ses traitements (chirurgicaux ou chimiothérapies). Certaines particularités propres à leur utilisation en oncologie, les interactions pharmacologiques ainsi que les modalités de leur prescription sont à connaître. Afin d'optimiser l'action des antidépresseurs, leur usage sera le plus souvent fait en association avec un traitement psychothérapeutique adapté. Enfin, le risque carcinologique des antidépresseurs, au regard des données actuelles de la littérature, reste hypothétique et ne doit pas faire occulter leurs avantages lorsqu'ils sont prescrits de façon adéquate.

Mots clés Dépression · Antidépresseurs · Cancer · Bouffées de chaleur · Douleur neuropathique

Abstract Antidepressants are part of the classical pharmacological armament of depressive and anxiety disorders. In the oncologic field, besides depression, they might have others potential indications such as hot flashes induced by hormone therapy or some neuropathic pain related to the cancer or its treatment (surgery or chemotherapy). Some specific particularities due to their use in oncology, the pharmacological interactions and the modalities of their prescription should be known. In order to increase the antidepressant action, their prescription will most of the time be done in association with an adapted psychotherapeutic intervention. Last, the antidepressant carcinologic risk, regarding the present literature data, remains hypothetical and must not conceal their advantages when they are adequately prescribed.

Keywords Depression · Antidepressants · Cancer · Hot flashes · Neuropathic pain

Introduction

Pour les praticiens exerçant en cancérologie, il est important de connaître les utilisations spécifiques de certains psychotropes tels que les antidépresseurs, détournés de leur usage psychiatrique premier, l'épisode dépressif majeur. Ces autres indications des traitements antidépresseurs dans le champ bien particulier de l'oncologie peuvent parfois grandement améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

De façon générale, les antidépresseurs sont sous-prescrits en oncologie au contraire des hypnotiques et anxiolytiques [113]. Dans l'étude de Stiefel [113], seuls 3 % des prescriptions de psychotropes concernaient les antidépresseurs chez 200 patients suivis en cancérologie. Cela tient à la non reconnaissance des symptômes dépressifs par les oncologues et, plus généralement, de la détresse psychologique en pratique clinique routinière, car les symptômes au travers desquels cette dernière se manifeste, sont souvent masqués par un tableau somatique prédominant [19]. De plus, une stigmatisation des difficultés psychologiques, avec une réticence réciproque tant des professionnels de santé que des malades à aborder ce domaine, associée à une banalisation des troubles de l'humeur, n'en facilite pas le dépistage précoce.

Par ailleurs, les oncologues ne sont pas forcément familiarisés avec les règles d'utilisation de ces médicaments, craignant leurs effets secondaires et pour certains d'entre eux leur attribuant parfois une toxicité « fantasmagorique » relayant les préjugés du grand public : « les antidépresseurs, c'est pour les fous », « quand on commence, on n'arrive plus à s'en débarrasser ». Il est vrai que la rareté des études cliniques en cancérologie n'est pas faite pour modifier ces idées préconçues.

De ce fait, moins d'un quart des patients présentant un trouble dépressif dans un contexte de cancer avancé vont recevoir un traitement adéquat par antidépresseur [7,54].

M. Reich (✉)

Équipe de psycho-oncologie, centre Oscar-Lambret,
3, rue Frédéric-Combemale, F-59020 Lille, France
e-mail : m-reich@o-lambret.fr

Dans cet article, nous voudrions aborder les aspects pratiques de l'emploi des antidépresseurs en insistant sur leurs indications particulières au domaine de l'oncologie, prenant en compte les comorbidités associées, les effets secondaires potentiels et les interactions médicamenteuses afin d'optimiser leur prescription en toute sécurité. Enfin sera discuté le rôle carcinogène incriminé à cette classe pharmacologique.

Caractéristiques pharmacologiques des antidépresseurs

Les antidépresseurs ont vu leur nombre augmenter de façon importante depuis ces trente dernières années. La classifica-

tion de ce type de molécules tient compte de la famille de l'antidépresseur en fonction de sa structure chimique, de ses caractéristiques biochimiques, de son mécanisme d'action sur tel ou tel neurotransmetteur cérébral (sérotonine, noradrénaline, dopamine, mélatonine), de son profil d'activité clinique (psychostimulant, neutre ou sédatif) et de ses effets secondaires [95]. Ils sont résumés dans le Tableau 1.

En oncologie, les antidépresseurs de première génération caractérisés par les tricycliques imipraminiques représentent à l'heure actuelle un choix de seconde intention.

Cette constatation est essentiellement due à leurs effets anticholinergiques potentiels (sécheresse buccale, constipation, troubles de la vision, rétention urinaire, dysfonctionnement érectile), leur toxicité cardiaque (hypotension

Tableau 1 Principales classes d'antidépresseurs utilisées en oncologie

Classe et molécule	Formes galéniques	Posologies usuelles
1^{er} génération		
Tricycliques imipraminiques		
Stimulants	Cp à 10, 25 et 75 mg ; amp 25 mg	75 mg (25–150 mg/j) en 1–3 prises
Clomipramine (Anafranil [®])	IM, IV	75 mg (25–150 mg/j) en 1–3 prises
Dosulépine (Prothiaden [®])	Gél 25 mg, cp 75 mg	
Sédatifs	Cp à 25, et 50 mg ; sol buv 1 mg/gtte,	75 mg (25–150 mg/j) en 1 prise le soir
Amitriptyline (Laroxyl [®])	amp 50 mg IM, IV	perf IV sur 3 h
Amitriptyline (Elavil [®])	Cp à 10 et 25 mg	
2^e génération		
Antidépresseurs atypiques		
Miansérine (Athyml [®])	Cp 10,30 et 60 mg	30 mg (30–120 mg/j) en 1 prise le soir
Tianeptine (Stablon [®])	Cp 12,5 mg	12,5 mg × 3 fois/jour
3^e génération		
ISRS		
Fluoxétine (Prozac [®])	Cp ou gel 20 mg, sol buv 20 mg/5 ml	20 mg (10–60 mg/j) en 1 à 2 prises
Paroxétine (Deroxat [®] , Divarius [®])	Cp sec 20 mg, sol buv 10 mg/5 ml	20 mg (10–60 mg/j) en 1 à 2 prises
Citalopram (Seropram [®])	Cp sec 20 mg, sol buv 40 mg/ml,	20 mg (10–60 mg/j) en 1 à 2 prises
Escitalopram (Seroplex [®])	Amp 1 ml (20 mg) en IVL sur 2 h	10 mg (5–20 mg/j) en 1 à 2 prises
Sertraline (Zoloft [®])	Cp 5 mg, sec 10, 15 et 20 mg	50 mg (25–200 mg/j) en 1 à 2 prises
Fluvoxamine (Floxyfral [®])	Gél 25 et 50 mg Cp sec 50 et 100 mg	100 mg (50–300 mg/j) en 1 à 2 prises
4^e génération		
NASSA		
Mirtazapine (Norset [®])	Cp 15 mg, sol buv 15 mg/ml	30 mg (15–45 mg/j) en 1 prise le soir
IRSNa		
Venlafaxine (Effexor LP [®])	Gél 37,5 et 75 mg	75 mg (37,5–150 mg/j jusqu'à 375 mg en milieu hospitalier)
Milnacipran (Ixel [®])	Gél 25 et 50 mg	100 mg/j (25–200 mg/j) en 2 prises
Duloxétine (Cymbalta [®])	Gél 30 et 60 mg	60 mg/j (30–120 mg/j) en 1 à 2 prises
5^e génération		
Agoniste MT1 MT2 antagoniste 5HT_{2C}		
Agomélatine (Valdoxan [®])	Cp 25 mg	25 mg (25–50 mg) en 1 prise au coucher

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NASSA : antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique ; Agoniste MT1 MT2 antagoniste 5HT_{2C} : agoniste mélatoninergique des récepteurs MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C}.

orthostatique, tachycardie, troubles du rythme et de la conduction) et leurs effets centraux (sédation, confusion mentale, abaissement du seuil épileptogène, tremblements des extrémités) sans oublier un risque de prise pondérale, souvent mal vécue par les patients.

Les antidépresseurs de deuxième génération dits atypiques et représentés par la tianeptine (Stablon[®]) et la miansérine (Athymil[®]) ont pendant longtemps constitué une alternative aux tricycliques, mais avec une efficacité somme toute relative.

L'apparition de nouvelles familles d'antidépresseurs telles que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont progressivement supplanté les traditionnels antidépresseurs tricycliques et atypiques. Ainsi, les antidépresseurs de troisième (ISRS) et quatrième génération (IRSNa) constituent le traitement de première intention pour traiter les troubles dépressifs en cancérologie. Ils ont globalement une meilleure tolérance, une plus grande sécurité d'emploi et une efficacité sinon supérieure du moins comparable à celle des antidépresseurs tricycliques et atypiques.

Les antidépresseurs IMAO sélectifs (inhibiteur de la monoamine oxydase) de type A tels que la moclobémide ([Mocloamine[®]] ou la toloxatone [Humoryl[®]]) et les IMAO non sélectifs (iproniazide [Marsilid[®]]), en raison de leur effets secondaires et de leur difficulté de maniement, ne sont quasiment plus prescrits en oncologie car non adaptés. Ils ne sont donc pas cités dans le Tableau 1.

De même, le bupropion (Zyban[®]), utilisé comme aide médicamenteuse au sevrage tabagique, possède aussi des vertus antidépressives, mais n'est plus utilisé en France comme antidépresseur à part entière. Pour cette raison, il ne figure pas non plus dans le Tableau 1.

De façon générale, les antidépresseurs auront d'abord un effet anxiolytique et une action sur le sommeil plus précoce que sur l'humeur, action qui interviendra classiquement à partir de la deuxième semaine.

Indications thérapeutiques des antidépresseurs en oncologie

Les indications en psychiatrie classique des antidépresseurs sont bien identifiées et concernent tant les troubles dépressifs que les troubles anxieux en traitement de fond et au long cours.

En cas de troubles anxieux associés (anxiété généralisée, trouble panique, troubles obsessionnels compulsifs, phobie sociale, syndrome de stress post traumatique), le choix se portera sur un ISRS (escitalopram [Seroplex[®]], paroxétine [Deroxat[®]], sertraline [Zoloft[®]]) ou un IRSNa (venlafaxine [Effexor LP[®]], duloxétine [Cymbalta[®]]) et en dernier lieu

sur un antidépresseur tricyclique à faibles doses (clomipramine [Anafranil[®]]).

En cancérologie, outre les troubles anxio-dépressifs, d'autres cibles apparaissent telles que les douleurs d'origine neuropathique et les bouffées de chaleur [48] et plus rarement la présence d'un prurit [71,131]. Nous détaillerons ultérieurement ces indications qui peuvent s'avérer très utiles dans la pratique oncologique au quotidien.

A priori, la fatigue si fréquente chez les patients n'est pas une bonne indication car l'efficacité des antidépresseurs et en particulier de la paroxétine (Deroxat[®]) reste limitée et non démontrée sur ce symptôme [74,77,93]. Il en est de même pour le syndrome anorexie / cachexie lié à l'évolutivité du cancer, qui ne répond pas aux antidépresseurs [48].

Si l'utilisation des antidépresseurs dans le traitement de la dépression est communément reconnue, avec une efficacité tout antidépresseur confondu estimée à 70 % en première intention et de 30 % supérieur au placebo [2,8,75], leur intérêt et leur efficacité au sein d'une population souffrant à la fois d'un syndrome dépressif majeur et d'un cancer restent admises de façon empirique, et pour certains, apparaissent même contradictoires [127].

Depuis ces 25 dernières années, on recense seulement une douzaine d'essais cliniques contrôlés et randomisés ayant cherché à évaluer l'intérêt et l'efficacité des antidépresseurs en oncologie. Neuf études ont comparé un antidépresseur versus un placebo, principalement la trimipramine (Surmontil[®]) [92], la miansérine (Athymil[®]) [24,121], la fluoxétine (Prozac[®]) [31,88], la paroxétine (Deroxat[®]) [77,93], la sertraline (Zoloft[®]) [114], le citalopram (Séropram[®]) [62], deux ont comparé deux antidépresseurs entre eux la fluoxétine (Prozac[®]) versus la désipramine (Pertofran[®]) [40], la paroxétine (Deroxat[®]) versus l'amitriptyline (Laroxyl[®]) [84] et une a comparé deux antidépresseurs ensemble (la paroxétine [Deroxat[®]] et la désipramine [Pertofran[®]]) versus placebo [79]. Dans trois d'entre elles, l'antidépresseur n'est pas apparu significativement supérieur au placebo [79,88,114]. De multiples biais méthodologiques peuvent expliquer ces insuffisances de résultats et le manque de puissance statistique, ce qui questionne ainsi la fiabilité de ces diverses études : de faibles échantillons dus à la difficulté de mise en route d'études multicentriques, une hétérogénéité des populations étudiées, la difficulté d'instaurer des durées parfois insuffisantes d'inclusion, un fort taux de sortie d'études en raison des effets secondaires des antidépresseurs et un suivi insuffisant [6].

Antidépresseurs et douleur

Historiquement, les algologues se sont intéressés aux propriétés coanalgsiques des antidépresseurs tricycliques et les ont utilisées dans le cadre des douleurs chroniques [14,27] en les incluant dans les algorithmes de prise en

charge des douleurs d'origine neuropathique [80,105]. De ce fait, leur utilisation dans le cadre de la prise en charge de la douleur cancéreuse, et plus particulièrement d'origine neuropathique s'est naturellement posée [66,72]. Ainsi, l'emploi de la clomipramine (Anafranil[®]) [48] et surtout de l'amitriptyline (Laroxyl[®]) [45,73,122] en association avec des anti-convulsivants a été rapportée, mais avec des effets plus ou moins concluants [73].

Leur action antalgique, indépendante de leur effet thy-mique, est obtenue après une semaine de traitement à des posologies généralement inférieures à celles utilisées pour traiter un épisode dépressif [61].

Les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS) n'ont pas démontré une efficacité particulière, hormis quelques rares essais en diabétologie avec la paroxétine et le citalopram [103,104]. Une récente étude randomisée versus placebo, dite croisée ou en *cross-over* (dans laquelle on administre à un même groupe de patients le placebo ou l'antidépresseur l'un après l'autre dans un ordre déterminé ou au hasard) avec l'escitalopram (Seroplex[®]), le dernier des ISRS commercialisés, déconseille l'utilisation de cette classe médicamenteuse dans le traitement des douleurs neuropathiques [83]. Aucune étude clinique avec les ISRS n'a été rapportée dans le domaine de la douleur en oncologie.

Ces dernières années, les antidépresseurs tricycliques (clomipramine [Anafranil[®]], amitriptyline [Laroxyl[®]]), en raison de leur effets secondaires et de leur toxicité cardiaque potentielle, ont été progressivement remplacés par une nouvelle classe pharmacologique, les IRSNa (venlafaxine [Effexor[®]], duloxétine [Cymbalta[®]]) mieux tolérés et semble-t-il plus efficaces dans ce type de douleurs. De ce fait, ils peuvent soit être associés aux antiépileptiques (prégabaline [Lyrica[®]], gabapentine [Neurontin[®]]), soit constituer un traitement de première intention dans le cadre de ces douleurs neuropathiques [69,105]. Un des derniers IRSNa disponible sur le marché depuis 2008, la duloxétine (Cymbalta[®]), semble prometteur dans la prise en charge des douleurs neuropathiques puisqu'il a été initialement étudié dans le modèle de la neuropathie diabétique [87,106,115]. À ce jour, c'est le seul antidépresseur à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication [125].

La majorité des essais cliniques concernant ces nouveaux antidépresseurs ont été pratiqués dans le cadre de douleurs neurogènes non liées au cancer. La venlafaxine (Effexor[®]) a été étudiée dans le cadre de douleurs chroniques associées à un syndrome dépressif [12,37].

Une des rares études menées en oncologie, et plus particulièrement dans le cancer du sein, a exploré l'efficacité de la venlafaxine (Effexor[®]) dans le traitement des douleurs neuropathiques, dans un échantillon de 13 patients seulement et avec un résultat mitigé [118]. Une étude préliminaire suggérerait un intérêt de la venlafaxine (Effexor[®]) dans le

soulagement des neuropathies induites par une chimiothérapie neurotoxique telle que l'oxaliplatine [26].

Mentionnons quelques rares essais effectués avec le bupropion (Zyban[®]), assimilé à un antidépresseur dans certains pays (États-Unis) et classiquement prescrit dans le cadre d'une aide au sevrage tabagique, et qui pourrait avoir un intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques [101].

En pratique, l'effet antalgique des antidépresseurs est surtout reconnu dans le cadre des douleurs neuropathiques non cancéreuses, mais ces produits gardent tout leur intérêt comme analgésiques adjuvants chez des patients atteints de cancer et présentant une symptomatologie dépressive associée [61].

Antidépresseurs et troubles du sommeil

Les troubles du sommeil constituent un symptôme classique des syndromes dépressifs avec essentiellement des réveils nocturnes et matinaux précoces. Un antidépresseur ayant des propriétés antihistaminiques et donc un effet sédatif, tels que la miansérine (Athymil[®]) ou la mirtazapine (Norset[®]), sera préconisé et permettra de faire l'économie de la prescription d'un hypnotique [95]. La prescription d'un ISRS au coucher, tels que la paroxétine (Deroxat[®]) ou la fluvoxamine (Floxyfral[®]), en raison de leur action anxiolytique, pourra là aussi jouer un rôle inducteur du sommeil.

En cancérologie, les perturbations du sommeil peuvent aussi être rattachées à l'existence de douleurs physiques insuffisamment contrôlées. De ce fait, l'utilisation d'un antidépresseur à visée coanalgésique et possédant des propriétés sédatives sera tout à fait indiquée. C'est le cas de l'amitriptyline (Laroxyl[®]) qui pourra être prescrit à des posologies comprises entre 10 à 50 mg en fonction de la tolérance.

A contrario, si un effet stimulant est recherché devant un patient somnolent, car confronté par exemple aux effets secondaires des opiacés, on ciblera des antidépresseurs ayant une action psychostimulante tels que la fluoxétine (Prozac[®]), un IRSNa ([venlafaxine [Effexor[®]], milnacipran [Ixel[®]], duloxétine [Cymbalta[®]]) et en troisième lieu un antidépresseur tricyclique comme la clomipramine (Anafranil[®]) ou la dosulépine (Prothiaden[®]).

Antidépresseurs et bouffées de chaleur

De nombreuses revues [28] et méta-analyses [81] ont cherché à évaluer l'intérêt de l'utilisation des antidépresseurs (dix essais cliniques recensés) et en particulier des ISRS et IRSNa dans le contrôle des symptômes climatériques, c'est à dire les bouffées vasomotrices induites par l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein et de la prostate ou par la chimiothérapie. Les antidépresseurs les plus étudiés ont été la paroxétine (Deroxat[®]) [58,110], la venlafaxine (Effexor[®])

[15,16,56,60], la sertraline (Zoloft[®]) [35,36,49], la fluoxétine (Prozac[®]) [57,116] et le citalopram (Seropram[®]) [44]. Selon les études et surtout les quelques essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo, les ISRS ont une efficacité sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur d'environ 40 à 60 % comparativement au placebo, dont l'effet est estimé à environ 20 à 25 % et ce, quel que soit l'antidépresseur évalué, mais avec parfois une efficacité dose-dépendante pour la paroxétine (Deroxat[®]) [109,110] et la venlafaxine (Effexor[®]) [56].

Ainsi, dans l'étude de Stearns [110], les scores d'efficacité sur les bouffées de chaleur pour la paroxétine (Deroxat[®]) sont de près de 40,6 % à 10 mg versus 13,7 % pour le placebo et de 51,6 % à 20 mg versus 26,6 % pour le placebo. Pour la venlafaxine (Effexor[®]), les scores de réduction varient de 37 % à une posologie de 37,5 mg/j, de 61 % à 75 mg/j et 150 mg/j et de 27 % sous placebo [56].

Seule l'étude de Grady [36] évaluant la sertraline (Zoloft[®]) n'a pas retrouvé de supériorité par rapport au placebo : 39 versus 38 %.

Même si certaines études récentes remettraient en question l'utilité des antidépresseurs dans le traitement des bouffées de chaleur [9,17,81], ceux-ci doivent rester une option thérapeutique lors de bouffées vasomotrices invalidantes et grevant la qualité de vie des patients [59].

Modalités pratiques de prescription des antidépresseurs en oncologie

La facilité d'utilisation et la meilleure tolérance des nouvelles familles d'antidépresseurs ISRS et IRSNa ont considérablement simplifié les modalités de leur prescription.

En pratique clinique habituelle, il n'est pas nécessaire de faire un bilan préthérapeutique. Toutefois, la présence d'un cancer évolutif avec un retentissement sur les fonctions rénales et/ou hépatiques, associée à de multiples comorbidités au niveau de la sphère cardiovasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, prise d'anticoagulants per os au long cours) ou métabolique (diabète, dysthyroïdie, hyponatrémie) devront faire réaliser le bilan suivant [6] :

- dosage de l'urée sanguine et de la créatinine sanguine et si nécessaire une clairance de la créatinine (un dosage < 30 ml/min signant une insuffisance rénale importante) ;
- dosage des transaminases ALAT/ASAT et de la bilirubine libre et conjuguée.

L'atteinte hépatique et/ou rénale devra faire ajuster les posologies des antidépresseurs ou conduire à la prescription d'une molécule n'étant pas concernée dans son élimination par l'altération d'un ou de deux de ces organes. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique, la sertraline (Zoloft[®]) ou le milnacipran (Ixel[®]) seront privilégiés et

la sertraline (Zoloft[®]) ou la miansérine (Athymil[®]) le seront en cas d'insuffisance rénale.

- ionogramme sanguin et en particulier le dosage de la natrémie qui peut être abaissée sous ISRS par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- dosage des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles en raison du risque de syndrome hémorragique le plus souvent bénin induit par les ISRS (ecchymoses, hématomes, saignements gynécologiques) ou d'agranulocytose sous miansérine (Athymil[®]) ou mirtazapine (Norset[®]) ;
- un contrôle de la tension artérielle qui peut être augmentée par les IRSNa ;
- un électrocardiogramme à la recherche d'un allongement de l'espace QT et de la présence de troubles du rythme qui vont contre-indiquer l'utilisation des antidépresseurs tricycliques (clomipramine [Anafranil[®]], amitriptyline [Laroxyl[®]]) et déconseiller l'emploi des IRSNa.

Les particularités métaboliques de l'antidépresseur et notamment la présence ou non de métabolites actifs seront à prendre en compte s'il existe un ralentissement du métabolisme de l'antidépresseur, une augmentation de la demi-vie du produit princeps et de ses métabolites avec un risque de surdosage et donc de toxicité induite par une accumulation des métabolites actifs [95].

Dans ce cas là, on privilégiera les antidépresseurs n'ayant aucun métabolite, tels que la fluvoxamine (Floxyfral[®]) et le milnacipran (Ixel[®]) ou ceux ayant des métabolites inactifs tels que la paroxétine (Deroxat[®]) ou très peu ou faiblement actifs tels que la sertraline (Zoloft[®]).

L'atteinte hépatique et/ou rénale devra faire ajuster les posologies des antidépresseurs ou conduire à la prescription d'une molécule n'étant pas concernée dans son élimination par l'altération d'un ou de deux de ces organes ou dépourvue de métabolites actifs. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique, la sertraline (Zoloft[®]) ou le milnacipran (Ixel[®]) seront privilégiés et la sertraline (Zoloft[®]) le sera en cas d'insuffisance rénale sévère en raison de sa faible élimination par le rein.

Avant toute prescription d'antidépresseurs, il convient de toujours prendre en compte :

- l'espérance de vie du patient car le délai d'action des antidépresseurs n'est pas immédiat et est estimé entre deux à trois semaines, même si dès le dixième jour, une amélioration de l'état thymique peut être observée chez les patients atteints de cancer ;
- le contexte carcinologique : occlusion, nausées et vomissements importants, épilepsie ;
- le contrôle des symptômes physiques générant un inconfort du patient et affectant ainsi son « moral » surtout s'il présente un cancer à un stade avancé : douleur, nausées, constipation, fatigue ;
- le profil d'action recherché en fonction de la symptomatologie dépressive présentée par le patient : psychostimulant

- si ralentissement psychomoteur, sédatif si anxiété et/ou risque suicidaire importants ;
- la présence ou non de métabolites actifs dans le choix de l'antidépresseur qui en s'accumulant lors d'une insuffisance rénale ou hépatique exposerait le patient à une majoration des effets secondaires ;
 - le profil de tolérance (effets secondaires attendus ou à éviter, demi-vie d'élimination) en fonction des comorbidités présentées par le patient ;
 - les possibles interactions et potentialisations médicamenteuses en fonction des traitements associés car il s'agit souvent de patients polymédiqués ;
 - la forme galénique recherchée : per os en comprimés, gélules, gouttes ou par voie parentérale en intramusculaire ou en intraveineuse (cette forme pouvant être privilégiée chez les patients ne pouvant avaler en raison d'une mucite, d'une occlusion intestinale ou d'une chirurgie lourde ou d'une tumeur de la sphère ORL) ;
 - le rapport bénéfice / risque du choix de l'antidépresseur et la qualité de vie recherchée ;
 - la présence de symptômes associés tels que les troubles du sommeil, la douleur, l'asthénie, l'anorexie qui vont orienter le choix de l'antidépresseur ;
 - les expériences précédentes de prise d'antidépresseurs pour la tolérance et l'efficacité en intégrant la durée et la posologie ;
 - l'ambivalence du patient tant par rapport au diagnostic de dépression qu'à l'égard du traitement proposé (fantasmes, croyances erronées et à priori sur les antidépresseurs) ;
 - le risque de stigmatisation de cette prescription aux yeux du patient, parfois renforcée par les attitudes de son entourage familial.

En règle générale, la prescription conjointe d'anxiolytiques n'est pas nécessaire si le produit choisi tient compte de l'anxiété, sauf en cas de risque suicidaire important. Toutefois, une benzodiazépine prescrite les premiers jours du traitement peut favoriser l'observance en diminuant la perception subjective d'effets secondaires fonctionnels.

En cancérologie, certaines règles de prescription des antidépresseurs devront être respectées afin d'optimiser leur efficacité et leur tolérance :

- avant tout, poser le diagnostic de dépression avérée selon les critères nosographiques en vigueur, fournis par les classifications internationales DSM IV-TR, CIM10 ;
- prendre la décision, en accord avec le patient, de le traiter par un antidépresseur ;
- fournir au patient des explications sur la dépression et sur ses traitements (bénéfices attendus, efficacité, tolérance, durée d'action) ;
- respecter le profil d'inhibition enzymatique de l'antidépresseur choisi avant toute prescription (données fournies sur le site Internet de l'Afssaps) [1] ;

- respecter le délai d'action de deux à quatre semaines de prise correcte avant de juger d'une inefficacité ;
- respecter la durée du traitement comprise habituellement entre 6 à 12 mois ; six mois à pleine dose si obtention d'une rémission complète de l'épisode dépressif ; 12 mois ou sine die en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs récurrents et rapprochés ;
- éviter les arrêts de traitement brutaux sources de syndrome de sevrage, particulièrement avec la paroxétine (Deroxat[®]) et la venlafaxine (Effexor[®]) ;
- débuter à doses progressives mais conventionnelles sauf si présence d'une insuffisance hépatique ou rénale ou chez le sujet âgé, auquel cas les posologies seront diminuées de moitié ;
- garder dans la mesure du possible une monothérapie et faire attention aux doublons possibles (antidépresseurs déjà prescrits pour une autre indication comme la douleur (ex de l'amitriptyline [Laroxyl[®]] ou de la duloxétine [Cymbalta[®]]) ;
- considérer l'antidépresseur prescrit comme inefficace (échec thérapeutique) après quatre à six semaines de traitement bien conduit à bonne dose ;
- l'efficacité des antidépresseurs, quelle que soit leur classe pharmacologique, est estimée à environ 70 % ;
- rester vigilant sur la survenue d'un virage de l'humeur trop brusque, qui devra soit faire diminuer la posologie soit faire interrompre l'antidépresseur.

Antidépresseurs et comorbidités

Concernant les comorbidités pouvant contre-indiquer de manière absolue ou faire déconseiller l'emploi de certains antidépresseurs, le clinicien devra s'enquérir de l'existence :

- d'un glaucome à angle fermé ou d'une hypertonie oculaire contre-indiquant l'utilisation des tricycliques (clomipramine [Anafranil[®]] et amitriptyline [Laroxyl[®]]), de la miansérine (Athymil[®]) et de la mirtazapine (Norset[®]) et de certains ISRS (paroxétine [Deroxat[®]] et IRSNa ([venlafaxine] [Effexor[®]], duloxétine [Cymbalta[®]]) ;
- d'un adénome prostatique contre-indiquant là aussi les antidépresseurs tricycliques et certains IRSNa (milnacipran [Ixel[®]]) et déconseillant la venlafaxine (Effexor[®]) ;
- de crises migraineuses avec prise d'antimigraineux de la famille des triptans (naratriptan [Naramig[®]], sumatriptan [Imigrane[®]], zolmitriptan [Zomig[®]]) contre-indiquant les inhibiteurs de la monoamine-oxydase IMAO et les ISRS car risque d'entraîner la survenue d'un syndrome sérotoninergique. Le choix se portera alors sur la mirtazapine (Norset[®]) ;
- d'une épilepsie faisant déconseiller l'usage des tricycliques et de certains ISRS qui abaissent le seuil

épileptogène (fluoxétine [Prozac[®]], paroxétine [Deroxat[®]], fluvoxamine [Floxyfral[®]]) et préférer l'emploi de la sertraline (Zoloft[®]) en raison de son effet épileptogène moindre et de ses interactions faibles avec les antiépileptiques et dans un second temps l'escitalopram (Seroplex[®]) [86] ;

- d'un diabète non insulino-dépendant nécessitant une surveillance accrue des taux glycémiques en cas de prescription des ISRS.

Interactions médicamenteuses

Les antidépresseurs interagissent par induction ou inhibition enzymatique avec le complexe du cytochrome P450 (CYP450) qui est un système d'isoenzymes localisé au niveau hépatique et intestinal chez l'être humain dont certains d'entre eux (CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) sont impliqués dans le métabolisme des antidépresseurs et en particulier le CYP2D6 [29].

Il convient de rester très vigilant sur les associations médicamenteuses avec l'antidépresseur choisi et tenir compte de son profil pharmacocinétique. Ainsi, des antidépresseurs ou apparentés considérés comme inducteurs enzymatiques (bupropion [Zyban[®]], millepertuis) vont augmenter et accélérer le métabolisme hépatique du médicament associé (administré en même temps que l'antidépresseur) et de ce fait vont diminuer ses concentrations plasmatiques et donc son efficacité.

À l'inverse, des antidépresseurs considérés comme inhibiteurs enzymatiques (fluoxétine [Prozac[®]], paroxétine [Deroxat[®]], fluvoxamine [Floxyfral[®]], mirtazapine [Norset[®]]) vont diminuer le métabolisme hépatique ou l'excrétion rénale du médicament associé (pour peu que celui-ci soit un substrat d'un des isoenzymes du CYP450) et de ce fait vont augmenter ses concentrations plasmatiques et donc son activité et ses effets secondaires et entraîner un risque de surdosage [39,108].

En pratique clinique, il convient de rechercher systématiquement :

- une prise d'antivitamines K tels que les dérivés de l'indanone (fluindione [Préviscan[®]], phénindione [Pindione[®]]) et les dérivés coumariniques (acénocoumarol [Sintrom[®]], warfarine [Coumadine[®]]) nécessitant une surveillance accrue des dosages d'INR avec l'usage des ISRS et des IRSNa car ils en augmentent les taux et donc le risque hémorragique ou de saignement. La mirtazapine (Norset[®]) et la tianeptine (Stablon[®]) seront alors préférées car elles n'interagissent pas sur les taux d'INR ;
- chez un patient douloureux, une prise d'antalgiques de la famille du tramadol (Zaldiar[®], Topalgic[®], Monocrixo[®], Contramal[®], Ixprim[®]) faisant déconseiller l'utilisation des ISRS [67,98], des IRSNa et des NASSA [41] car

comportant un risque de potentialisation de survenue d'un syndrome sérotoninergique dont les manifestations cliniques comportent des modifications de l'état mental (confusion, hypomanie, agitation, troubles cognitifs), des troubles neuromusculaires (tremblements, myoclonies, hypertonie, hyperréflexie), une hyperthermie avec frissons et hypersudation, une instabilité du système nerveux autonome (troubles de la coordination voire coma) et des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) pouvant engager le pronostic vital [11]. Il en est théoriquement de même avec les analgésiques opioïdes et dérivés tels que l'oxycodone (Oxycontin[®]) [46,94] et le fentanyl (Durogesic[®]) [3,90] ;

- chez des patientes ayant une hormonothérapie adjuvante, une prise au long cours de tamoxifène (Nolvadex[®]) selon les dernières recommandations de l'Afssaps de juillet 2008 fera proscrire l'utilisation de certains ISRS puissamment inhibiteurs du cytochrome P450 et de son isoenzyme CYP2D6 comme le sont la fluoxétine (Prozac[®]) et la paroxétine (Deroxat[®]) et à un degré moindre certains IRSNa plus faiblement inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 tel que la venlafaxine (Effexor[®]), en raison d'une diminution de la concentration plasmatique du métabolite actif du tamoxifène : l'endotoxifène et donc de l'efficacité du tamoxifène [43,111]. Seuls les antidépresseurs n'ayant pas d'interaction sur le CYP2D6 tels que le citalopram (Seropram[®]) l'escitalopram (Seroplex[®]) et la fluvoxamine (Floxyfral[®]) ou une action très faible comme la sertraline (Zoloft[®]) et la duloxétine (Cymbalta[®]) sont actuellement autorisés en association avec le tamoxifène [38]. Une étude récente avec le citalopram (Seropram[®]) n'a pas retrouvé de diminution du rôle protecteur du tamoxifène sur le risque de récurrence de cancer du sein chez des femmes traitées par cet antidépresseur [51].

Mentionnons que la prescription de Millepertuis (*hypericum perforatum* ou herbe de la Saint-Jean) dans les manifestations dépressives légères et transitoires, produit de phytothérapie et disponible sans ordonnance en officine de ville, n'est pas si anodine en raison de ses multiples interactions en cancérologie. Il peut se présenter en comprimés ou en gélules avec les appellations suivantes :

Mildac[®] (300 mg), Prosoft[®] (300 mg), Procalmil[®] (250 mg), Arkogelules Millepertuis[®] (185 mg).

Il est formellement contre-indiqué de l'associer avec un antidépresseur sérotoninergique (ISRS) ou noradrénergique (IRSNa) car cela peut potentialiser la survenue d'un syndrome sérotoninergique.

Le Millepertuis interagit avec le cytochrome P450 (CYP3A4) comme inducteur enzymatique et donc va diminuer les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité du produit associé.

Ci-joint la liste des médicaments contre-indiqués avec le millepertuis dont plusieurs produits de chimiothérapie per os :

- anticoagulants oraux (AVK) ;
- contraceptifs oraux ;
- anticonvulsivants ;
- rimonabant (Acomplia[®]), Théophylline, digoxine ;
- immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus ;
- ritonavir (Norvir[®]) inhibiteurs de la protéase du VIH ;
- irinotécan (Campto[®]) indiqué dans les cancers colorectaux avancés ;
- lapatinib (Tyverb[®]) indiqué dans le cancer du sein métastatique ;
- erlotinib (Tarceva[®]) indiqué dans le cancer du poumon ;
- imatinib (Glivec[®]) indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques ;
- sunitinib (Sutent[®]), sorafénib (Nexavar[®]) indiqués dans le cancer du rein métastatique.

Un nouvel antidépresseur, l'agomélatine (Valdoxan[®]), prochainement disponible sur le marché français et combinant une action agoniste sur les récepteurs mélatoninergiques MT(1) et MT(2) et une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_(2C) pourrait constituer une alternative intéressante en pratique psycho-oncologique en raison d'une non ou d'une faible interaction médicamenteuse sur le plan pharmacocinétique car son métabolisme hépatique ne ferait pas intervenir le complexe du cytochrome P450 et en particulier l'isoenzyme CYP2D6 [96].

Cas particulier de la phase palliative

La prévalence d'un état dépressif chez des patients présentant un cancer à un stade d'évolution avancé est estimée entre 25 à 58 % [10,55], pouvant atteindre même 72 % chez des patients hospitalisés en phase palliative [100]. Même si l'état thymique est tributaire du degré d'altération physique du patient, la présence d'un état dépressif patent doit pouvoir être traitée [54]. Or force est de constater que seule une minorité de patients en phase palliative, estimée à 10 % sont correctement traités sur le plan pharmacologique [113] et paradoxalement dans 76 % des cas, l'antidépresseur est introduit le plus souvent dans les 15 derniers jours de vie [54].

Concernant la prise en charge de la dépression chez des patients atteints d'un cancer au stade palliatif et même en phase terminale [33,63], certaines équipes préconisent l'utilisation des psychostimulants [82] et en particulier une amphétamine, le méthylphénidate (Ritaline[®]), [30,33,42] ou un dérivé non amphétaminique, le modafinil (Modiodal[®]) [85], en raison de leur rapidité d'action (entre 24 à 48 heures)

sur l'humeur et sur les symptômes concomitants tels que la fatigue, la somnolence induite par les opiacés et les troubles de concentration et leur effet coanalgesique [97,107].

La prescription des antidépresseurs chez un malade en situation palliative obéit à certaines stratégies de prescription particulières [89] :

- si une action rapide sur l'humeur s'avère primordiale en raison d'une espérance de vie limitée à une ou trois semaines, un psychostimulant comme le méthylphénidate (Ritaline[®]) ou le modafinil (Modiodal[®]) sera proposé en première intention ;
- si le patient possède une espérance de vie limitée à plusieurs mois, un psychostimulant puis l'ajout d'un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) au bout d'une semaine sera effectué avec par la suite un relais par l'ISRS après diminution progressive du psychostimulant ;
- si une action rapide sur l'humeur n'est pas primordiale, le choix se portera sur un antidépresseur ISRS en première intention, tenant compte des comorbidités et de l'état somatique du patient : citalopram (Seropram[®]), escitalopram (Seroplex[®]), sertraline (Zoloft[®]) ou un antidépresseur inducteur de la recapture de la sérotonine : tianeptine (Stablon[®]). En seconde intention, l'utilisation des antidépresseurs de nouvelle génération tels que la venlafaxine (Effexor[®]), la duloxétine (Cymbalta[®]) et la mirtazapine (Norset[®]) sera discutée au cas par cas.

Le choix des antidépresseurs tricycliques amitriptyline (Laroxyl[®]), clomipramine (Anafranil[®]), désipramine (Pertofran[®]) est parfois hasardeux eu égard à leurs effets secondaires anticholinergiques et à leur risque confusogène, ce qui limite leur prescription dans ces situations palliatives, sauf s'ils ont déjà été prescrits et restent bien tolérés.

Certaines règles de prescription seront à respecter chez ces patients fragiles et quasi constamment polymédiqués :

- choisir la molécule la plus sûre ou avec le moins d'effets secondaires ;
- choisir la molécule adaptée aux caractéristiques de la dépression : stimulante si forme ralentie ou sédative si forme anxieuse ou agitée ;
- choisir la molécule adaptée à la voie d'administration possible eu égard à la condition médicale du patient : comprimé, gouttes, voie parentérale intra veineuse ;
- choisir la molécule en accord avec les données de la littérature et les références médicales opposables (RMO).

Effets secondaires des antidépresseurs

La majorité des antidépresseurs et notamment les nouvelles générations (troisième et quatrième) comportent peu

d'effets indésirables, qui lorsqu'ils surviennent, le plus souvent en début de traitement, sont rapidement résolutifs en une à deux semaines. Ils sont néanmoins importants à connaître et le praticien devra en tenir compte dans le choix de l'antidépresseur en raison des risques non négligeables d'abandon ou d'arrêt intempestif en cas de mauvaise tolérance.

Les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS) ont pour principaux effets secondaires des troubles digestifs le plus souvent à type de nausées (15 à 20 %) et parfois de vomissements qui seront atténués par une prise durant les repas ; les diarrhées étant plus rares.

En cas de chimiothérapie fortement émétisante, le choix pourra se porter sur un antidépresseur ayant une action sur le récepteur 5HT₃ et donc peu émétogène tel que la mirtazapine (Norset[®]).

D'autres effets sont observables chez les ISRS à type de céphalées, de vertiges, de tachycardie, de tremblements, de nervosisme, de somnolence, d'hypersudation, de troubles de l'érection, de prise pondérale et plus rarement d'atteintes cutanées (urticariaire, éruptions) ou hématologiques (ecchymose, saignements).

Les effets secondaires des IRSNa sont identiques avec un risque d'augmentation de la tension oculaire et de la pression artérielle s'ils sont prescrits à forte dose (plus de 200 mg/j pour la venlafaxine [Effexor[®]] et 120 mg/j pour la duloxétine [Cymbalta[®]]).

Si la peur d'une prise pondérale chez le patient constitue un frein majeur à la prescription d'antidépresseurs, le choix se portera essentiellement sur la fluoxétine (Prozac[®]), la sertraline (Zoloft[®]) ou la duloxétine (Cymbalta[®]).

Le désir de conserver une libido et donc une fonction sexuelle fera prescrire prioritairement soit de la tianeptine (Stablon[®]) soit de la duloxétine (Cymbalta[®]).

Les antidépresseurs tricycliques imipraminiques comportent surtout des effets anticholinergiques et antihistaminiques (constipation, dysurie et rétention urinaire, mydriase et trouble de l'accommodation avec risque d'augmentation de la pression intraoculaire, sécheresse buccale) et des effets cardiovasculaires (hypotension orthostatique due à un blocage des récepteurs alpha-1, trouble du rythme et de la conduction par un effet quinidine-like) qui en font actuellement de plus en plus un choix de seconde intention.

En cas d'hypertension artérielle, on aura soin d'éviter la prescription des IRSNa dont l'action noradrénergique peut faire augmenter les chiffres de la pression artérielle surtout pour des posologies supérieures à 200 mg pour la venlafaxine (Effexor[®]) ou 60 mg pour la duloxétine (Cymbalta[®]).

La présence de difficultés mictionnelles avec risque de dysurie ou de globe vésical en cas d'adénome prostatique fera exclure la prescription des tricycliques et des IRSNa, et en particulier le milnacipran (Ixel[®]).

Certains effets secondaires d'ordre psychiatrique sont plus liés à la nature de la maladie dépressive et non pas au cancer : classique virage de l'humeur avec apparition d'un état maniaque et levée de l'inhibition psychomotrice avec risque de passage à l'acte suicidaire, réactivation d'un délire chez un psychotique et exacerbation de crises anxieuses en début de traitement. De ce fait, il est parfois conseillé chez une personnalité anxieuse d'adjoindre en début de traitement un anxiolytique pendant une brève période de 10 à 15 jours.

Antidépresseurs et localisations tumorales spécifiques

Le clinicien pourra adapter sa prescription d'antidépresseur en fonction de la localisation tumorale et des répercussions entraînées chez un patient donné. Le choix du produit sera fonction de ses particularités métaboliques et de l'effet clinique recherché.

Ainsi, chez un patient présentant un état de cachexie avec amaigrissement important comme dans le cadre d'un cancer avancé touchant la sphère gastro-intestinale (œsophage, estomac, pancréas, colon-rectum), la recherche d'un effet orexigène avec prise pondérale sera privilégiée. Le choix thérapeutique se portera en premier lieu sur la miansérine (Athymil[®]) ou la mirtazapine (Norset[®]) [91] ou dans un second temps sur un antidépresseur tricyclique (clomipramine [Anafranil[®]], amitriptyline [Laroxyl[®]]) si l'état digestif du patient (absence d'occlusion intestinale) et cérébral (absence de risque d'épilepsie) l'y autorise.

En présence de douleurs ayant une composante neuropathique, séquellaires soit de la chimiothérapie (taxanes, sels de platine, vinca-alcaloïdes), soit de la chirurgie (curage axillaire post mastectomie), soit secondaires à l'évolutivité tumorale (douleurs de désafférentation dans certaines localisations de la sphère ORL), l'obtention d'un effet antalgique sera recherché. Dans ce cadre là, l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique (clomipramine [Anafranil[®]], amitriptyline [Laroxyl[®]]) ou d'un IRSNa (venlafaxine [Effexor[®]], duloxétine [Cymbalta[®]]) sera de mise. Toutefois, si l'on souhaite éviter un effet synergique de prise pondérale chez des patients souvent sous prégabaline (Lyrica[®]) qui fait prendre du poids, le choix se portera plutôt vers la duloxétine (Cymbalta[®]).

Cas particulier : antidépresseurs et tumeurs cérébrales

Il n'existe que très peu de données dans la littérature sur l'utilisation des antidépresseurs dans le cadre des tumeurs cérébrales. Pourtant, les liens entre dépression et plus

généralement troubles de l'humeur et atteinte tumorale cérébrale sont connus bien que le plus souvent rapportés sous forme de cas cliniques (*case report*) [65,126]. Les troubles dépressifs sont soit le fait de la localisation tumorale au niveau du lobe temporal et de l'hémisphère droit [120], du lobe pariétal [64] ou frontal [126] soit du fait des antiépileptiques associés et reconnus comme étant dépressogènes [70,119].

Une étude américaine effectuée sur 598 patients présentant un gliome de haut grade a retrouvé une prévalence de troubles dépressifs estimée à 15 % en post-opératoire immédiat et augmentant jusqu'à 22 % à trois et six mois de l'intervention chirurgicale [53]. L'introduction d'un antidépresseur ne s'est faite que dans 60 % des cas lorsque le praticien diagnostiquait un état dépressif et chez seulement 15 % des patients qui signalaient être dépressifs [53]. Cela est d'autant plus dommageable que ces auteurs suggéreraient qu'une dépression non traitée représenterait un facteur pronostique de moindre survie. Cette hypothèse étant confirmée dans une étude prospective finlandaise [68].

Chez ce type de patients à risque de crises comitiales et prenant souvent de manière prophylactique des antiépileptiques, le praticien devra se poser les questions suivantes afin d'envisager la prescription d'un antidépresseur en toute sécurité [99] :

- quelle est l'action de l'antidépresseur prescrit sur le seuil épileptogène ?
- quelles sont les interactions potentielles de l'antidépresseur avec les antiépileptiques ?
- les antiépileptiques pris par le patient ont-ils un effet dépressogène reconnu ?

Les antidépresseurs considérés comme les plus épileptogènes par diminution du seuil épileptogène sont par ordre décroissant : la clomipramine (Anafranil[®]) [1–12 %], l'amitriptyline (Laroxyl[®]) [0,3 %], le bupropion (Zyban[®]) [0,15–0,48 %], la fluoxétine (Prozac[®]) [0,2 %], la fluvoxamine (Floxyfral[®]) [0,2 %] et la paroxétine (Deroxat[®]) [$< 0,1$ %] [86].

Le choix devra se porter sur celui ayant la plus faible incidence sur le seuil épileptogène tel que la sertraline (Zoloft[®]) ou l'escitalopram (Seroplex[®]).

Les interactions sur le plan pharmacocinétique entre antiépileptiques et antidépresseurs sont connues et font intervenir entre autres le système du cytochrome P450 [78].

Ainsi, le métabolisme des antidépresseurs est accéléré par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine (Tégretol[®]), le phénobarbital (Gardénal[®] ou Alepsal[®]), la primidone (Mysoline[®]) ce qui entraîne une diminution d'efficacité de ces antidépresseurs par baisse de leurs taux plasmatiques.

Certains antidépresseurs ISRS comme la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]), la paroxétine (Deroxat[®]) inhibent le cytochrome P450 et donc augmentent les taux

plasmatiques des antiépileptiques et le risque d'effets secondaires toxiques [78].

Les antiépileptiques fortement dépressogènes sont le phénobarbital (Gardénal[®]), la phénytoïne (Di-hydan[®]), le topiramate (Epileptomax[®]), la tiagabine (Gabitril[®]), le felbamate (Taloxa[®]) et le vigabatrin (Sabril[®]) [86]. La primidone (Mysoline[®]) peut entraîner des conduites suicidaires impulsives.

Précisons que la gabapentine (Neurontin[®]), la lamotrigine (Lamictal[®]) et plus récemment la prégabaline (Lyrica[®]) ont été utilisées dans le traitement des troubles bipolaires [124,130].

En pratique, devant un patient dépressif présentant une tumeur cérébrale avec un risque de crises comitiales ou sous antiépileptiques, le citalopram (Seropram[®]), l'escitalopram (Seroplex[®]) et la sertraline (Zoloft[®]) seront considérés comme les antidépresseurs de première intention en raison de leurs faibles interactions avec les antiépileptiques et leur faible impact sur l'abaissement du seuil épileptogène [86].

Une autre indication des antidépresseurs et en particulier la tianeptine (Stablon[®]) pourrait être leur rôle prophylactique dans la prévention des séquelles neurocognitives induites par la radiothérapie lors du traitement des tumeurs cérébrales primaires ou secondaires (métastases) [4]. En effet, la neurogenèse de l'hippocampe, organe très impliqué dans les fonctions neurocognitives et la neuroplasticité cérébrale à l'origine de la régulation des fonctions cognitives, de l'apprentissage, de la mémoire et des émotions sont toutes deux altérées dans la dépression [47]. La radiothérapie a aussi une action délétère sur ces deux mécanismes de neurogenèse et de neuroplasticité soit par un processus d'apoptose soit par une réduction des cellules précurseurs de la production neuronale au niveau de l'hippocampe cellulaire ou par un processus inflammatoire au niveau de la microglie. Or la tianeptine (Stablon[®]) a montré son rôle trophique dans la neurogenèse et ses propriétés neurobiologiques pourraient avoir un rôle protecteur contre les effets de l'apoptose et une action de cytoprotection contre l'effet des cytokines proinflammatoires de l'hippocampe [4].

Antidépresseurs et risque carcinologique

Certaines données de la littérature ont contribué à entretenir le mythe d'un risque de cancer accru chez les patients prenant des antidépresseurs. Cette hypothèse d'un lien de causalité entre la prise chronique d'antidépresseurs et un risque carcinologique a constitué depuis des années une préoccupation pour certains épidémiologistes [5,21,52]. Faisant suite à des modèles animaux expérimentaux [13], certaines études ont retrouvé une association entre l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et un risque majoré de survenue de cancer du sein

[102,112], mais aucune étude prospective n'a véritablement confirmé ces résultats.

Dans une étude rétrospective portant sur une cohorte de 1306 patientes présentant un cancer du sein localisé, aucune différence n'a été retrouvée en termes de récurrence tumorale à cinq ans tant chez les femmes sous antidépresseurs (tricycliques ou ISRS) et sous hormonothérapie adjuvante ($n = 439$) que chez celles n'en recevant pas ($n = 867$) [20]. Ces auteurs concluent que les patientes sous antidépresseurs après un diagnostic de cancer du sein n'ont pas un risque de récurrence et de mortalité accentué [20]. Une récente étude de Wernli [128] tendrait même à retrouver un rôle protecteur de l'utilisation de certains antidépresseurs ISRS comme la paroxétine (Deroxat[®]) avec une diminution du risque de cancer du sein estimée à 36 % selon cet auteur, même si cela avait été infirmé dans une autre étude de Cotterchio [25].

De même, l'association entre l'utilisation des ISRS et le risque de cancer ovarien n'a pas été confirmée [76].

Trois autres études semblent étayer le rôle protecteur de certains ISRS via un effet antipromoteur et cytotoxique et concernent les tumeurs colorectales [23,129] et prostatiques [117]. Par contre, l'utilisation de tricycliques pourrait être impliquée dans la survenue de cancer de la prostate si ceux-ci ont été prescrits deux à cinq ans avant le diagnostic de cancer de la prostate [117].

En l'état actuel des données de la science et au regard des conclusions d'études épidémiologiques récentes, il n'y a aucune raison de suspecter un risque carcinologique suite à l'emploi d'antidépresseurs et ce quelle que soit la durée d'utilisation, la posologie journalière prescrite, la famille d'antidépresseurs choisie [18,21,34,123] et même le statut des récepteurs hormonaux (estrogène, progestérone) [22,32]. Il n'en reste pas moins que la question d'une carcinogénèse induite par les antidépresseurs demeure débattue, ainsi que les problèmes de santé publique soulevés par l'utilisation de ces psychotropes [128].

Conclusion

La prescription d'un antidépresseur ne doit pas constituer une solution de facilité devant toute détresse psychologique présentée par un patient atteint de cancer. Elle doit s'effectuer dans une démarche logique et rationnelle de soins. En aucun cas, elle ne devra représenter un substitut à la relation thérapeutique. Elle sera le plus souvent associée à une psychothérapie car c'est la combinaison de ces deux approches thérapeutiques qui sera le garant d'une prise en charge optimale de la dépression et plus généralement des troubles psychiatriques en oncologie. Concernant l'approche pharmacologique, les antidépresseurs ne doivent pas être diabolisés lors de leur utilisation en oncologie. Au même titre que la prescription d'autres classes de médicaments, les antidépresseurs

ne peuvent en aucun cas se prescrire « à la va vite », sans une analyse préalable de la situation clinique du patient, de ses comorbidités et des interactions médicamenteuses potentielles. Cela nécessite donc de délivrer au patient et parfois même à son entourage familial, une information correcte et objective des bénéfices et des effets secondaires attendus de ces traitements.

Pour conclure, il nous apparaît important de rappeler que la prise en charge de la dépression, indication première des antidépresseurs, y compris en cancérologie, doit s'inscrire dans le cadre d'un projet de soins global, de manière pluridisciplinaire et bien évidemment ne peut se réduire à la seule prescription d'une molécule.

Conflit d'intérêt : L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. (2006) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afsaps : octobre
2. Agbokou C, Fossati P (2008) Traitements médicamenteux de la dépression. *Presse Med* 37(5):867-75
3. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, et al (2007) Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther* 32(2):199-202
4. Akyurek S, Senturk V, Oncu B, et al (2008) The effect of tianeptine in the prevention of radiation-induced neurocognitive impairment. *Med Hypotheses* 71(6):930-2
5. Bahl S, Cotterchio M, Kreiger N (2003) Use of antidepressant medications and the possible association with breast cancer risk. A review. *Psychother Psychosom* 72(4):185-94
6. Barrière J, Cherikh F, Pringuet D, et al (2008) Les antidépresseurs : enjeux et perspectives cliniques en cancérologie. *Bull Cancer* 95(11):1103-11
7. Berney A, Stiefel F, Mazzocato C, et al (2000) Psychopharmacology in supportive care: a review for the clinician. III. Antidepressants. *Support Care Cancer* 8(4):278-86
8. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, et al (1999) Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomized clinical trials. *Br J Psychiatry* 174:297-303
9. Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, et al (2007) Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther* 29(2):230-41
10. Bottomley A (1998) Depression in cancer patients: a literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 7(3):181-91
11. Boyer EW, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352(11):112-20
12. Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, et al (2003) Efficacy of venlafaxine for the long-term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* 10(5):318-23
13. Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP, et al (1992) Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res* 52(13):3796-800
14. Bryson HM, Wilde MI (1996) Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 8(6):459-76

15. Buijs C, Mom CH, Willemsse PH, et al (2009) Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat* 115(3):573–80
16. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al (2007) Randomized, double blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 12(1):124–35
17. Carroll DG, Kelley KW (2009) Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 29(11):1357–74
18. Chien C, Li CI, Heckbert SR, et al (2006) Antidepressant use and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 95(2):131–40
19. Chochinov HM (2001) Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2:499–505
20. Chubak J, Buist DS, Boudreau DM, et al (2008) Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 112(1):123–32
21. Coogan PF (2006) Review of the epidemiological literature on antidepressant use and breast cancer risk. *Expert Rev Neurotherapeutics* 6(9):1363–74
22. Coogan PF, Strom BL, Rosenberg L (2008) SSRI use and breast cancer risk by hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 109(3):527–31
23. Coogan PF, Strom BL, Rosenberg L (2009) Antidepressant use and colorectal cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009
24. Costa D, Mogos I, Toma T (1985) Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 320:85–92
25. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, et al (2000) Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 151(10):951–7
26. Durand JP, Alexandre J, Guillemin L, et al (2005) Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs* 16(5):587–91
27. Egbunike IG, Chaffee BJ (1990) Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy* 10(4):262–70
28. Elek T, Reich M (2004) Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie. *Rev Med Interne* 25(3):217–24
29. Ereshesky L, Riesenman C, Lam YMF (1995) Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P4502D6. *Clin Pharmacokinet* 29(Suppl. 1):10–9
30. Fernandez F, Adams F, Holmes VF, et al (1987) Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. *Psychosomatics* 28(9): 455–61
31. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al (2003) Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients : a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 21(10):1937–43
32. Fulton-Kehoe D, Rossing MA, Rutter C, et al (2006) Use of antidepressant medications in relation to the incidence of breast cancer. *Br J Cancer* 94(7):1071–8
33. Hardy SE (2009) Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 7(1): 34–59
34. Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA (2005) Breast cancer risk among users of antidepressant medications. *Epidemiology* 16(1):101–5
35. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, et al (2006) Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 13(4):568–75
36. Grady D, Cohen B, Tice J, et al (2007) Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 109(4):823–30
37. Grothe DR, Scheckner B, Albano D (2004) Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 24(5):621–9
38. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al (2008) Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 165(10):1251–5
39. Hiemke C, Härtter S (2000) Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 85(1):11–28
40. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, et al (1998) A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 7(4):291–300
41. Houlihan DJ (2004) Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 38(3):411–3
42. Homsy J, Nelson KA, Sarhill N, et al (2001) A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 18(6):403–7
43. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al (2005) CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97(1):30–9
44. Kalay AE, Demir B, Haberal A, et al (2007) Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 14(2):223–9
45. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ (1996) Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64(2):293–302
46. Karunatilake H, Buckley NA (2006) Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 40(1):155–7
47. Kasper S, McEwen BS (2008) Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 22(1):15–26
48. Kim HF, Fisch MJ (2006) Antidepressant use in ambulatory cancer patients. *Curr Oncol Rep* 8(4):275–81
49. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, et al (2006) Randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J* 12(2):114–22
50. Kloke M, Höffken K, Olbrich H, et al (1991) Anti-depressants and anti-convulsivants for the treatment of neuropathic pain syndromes in cancer. *Onkologie* 14(1):40–3
51. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, et al (2008) Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *Br J Cancer* 99(4):616–21
52. Lawlor DA, Jüni P, Ebrahim S, et al (2003) Systematic review of the epidemiologic and trial evidence of an association between antidepressant medication and breast cancer. *J Clin Epidemiol* 56(2):155–63
53. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, et al (2004) Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma outcomes project. *Neurosurgery* 54(2):358–66
54. Lloyd-Williams M, Friedman T, Rudd N (1999) A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill. *Palliative Medicine* 13(3):243–8
55. Lloyd-Williams M (2001) Screening for depression in palliative care patients : a review. *Eur J Cancer* 10(1):31–5
56. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al (2000) Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 356(9247):2059–63
57. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al (2002) Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 20(6): 1578–83
58. Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, et al (2004) Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc* 79(10):1247–51
59. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al (2009) Newer antidepressants for hot flashes-should their efficacy still be up for debate? *Menopause* 16(1):184–7

60. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, et al (2007) Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients- a double blind, randomized study. *Ann Oncol* 18(4):689–93
61. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK (2004) Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist* 9(5):571–91
62. Lydiatt WM, Denman D, Dennis P, et al (2008) A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134(5):528–35
63. MacLeod AD (1998) Methylphenidate in terminal depression. *J Pain Symptom Manage* 16(3):193–8
64. Madhusoodanan S, Danan D, Brenner R, et al (2004) Brain tumor and psychiatric manifestations: a case report and brief review. *Ann Clin Psychiatry* 16(2):111–3
65. Madhusoodanan S, Danan D, Moise D (2007) Psychiatric manifestations of brain tumors: diagnostic implications. *Expert Rev Neurother* 7(4):343–9
66. Magni G, Arsie D, De Leo D (1987) Antidepressants in the treatment of cancer pain : a survey in Italy. *Pain* 29(3):347–53
67. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, et al (2004) Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 161(6):1129
68. Mainio A, Hakko H, Timonen M, et al (2005) Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery* 56(6):1234–41
69. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, et al (2002) New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 68(3):105–14
70. Mattson RH (2004) Cognitive, affective, and behavioral side events in adults secondary to antiepileptic drug use. *Rev Neurol Dis* 1(Suppl 1):S10–S7
71. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al (2007) Sertraline as first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 45(3):666–74
72. Mays TA (2001) Antidepressants in the management of cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 5(3):227–36
73. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al (2002) Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy : a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 88(3):239–42
74. Minton O, Stone P, Richardson A, et al (2008) Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006704
75. Montgomery SA (1996) Efficacy in long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 57(Suppl 2):24–30
76. Moorman PG, Berchuck A, Calingaert B, et al (2005) Antidepressant medication use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 105(4):725–30
77. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al (2003) Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 21(24): 4635–41
78. Mula M (2008) Anticonvulsivants-antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab* 9(8):730–7
79. Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, et al (2006) A double blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stage I,II,III, and IV) with major depression. *J Clin Psychiatry* 67(2):288–96
80. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, et al (2004) A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 26(7):951–79
81. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al (2006) Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295(17):2057–71
82. Olin J, Masand P (1996) Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 37(1):57–62
83. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al (2008) Escitalopram in painful polyneuropathy : a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Pain* 139(2):275–83
84. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A (2001) Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 70(1):1–10
85. Prommer E (2006) Modafinil: is it ready for prime time? *J Opioid Manag* 2(3):130–6
86. Pruefer C, Norra C (2005) Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17(1): 20–8
87. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al (2006) Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 9(1):29–40
88. Razavi D, Allilaire JF, Smith M, et al (1996) The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand* 94(3):205–10
89. Reich M (2009) Confusion, angoisse, dépression. In: Jacquemin D, de Broucker D *Manuel de soins palliatifs*, Dunod ed, 3^e ed, Paris, pp 320–59
90. Reich M, Lefebvre –Kuntz D (2010) Antidépresseurs sérotoninergiques et antalgiques opiacés : une association parfois « douloureuse » ! À propos d'un cas clinique. *L'Encéphale*, sous presse
91. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, et al (2009) Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* doi:10.1177/1049909109345685
92. Rifkin A, Reardon G, Siris S, et al (1985) Trimipramine in physical illness with depression. *J Clin Psychiatry* 46(2 Pt 2):4–8
93. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al (2005) Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 89(3):243–9
94. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, et al (2001) Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J Clin Pharmacol* 41(2):224–7
95. Rouby P (2009) Les antidépresseurs en cancérologie. *Réflexions en médecine oncologique* 32(6):214–8
96. Rouillon F (2006) Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 21 Suppl 1:S31–S5
97. Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ, et al (2002) Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 20(1):335–9
98. Sauget D, Franco PS, Amaniou M, et al (2002) Possible syndrome sérotoninergique induit par l'association de tramadol à de la sertraline chez une femme âgée. *Thérapie* 57(3):309–10
99. Seethalakshmi R, Ennapadam S Krishnamoorthy (2007) Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord* 9(1):1–10
100. Sela RA (2007) Screening for depression in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic. *Palliat Support Care* 5(3):207–17
101. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B (2001) Double blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 57(9):1583–8
102. Sharpe CR, Collet JP, Belzile E, et al (2002) The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk. *Br J Cancer* 86(1):92–7
103. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al (1990) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42(2):135–44
104. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, et al (1992) The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 52(5):547–52

105. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al (2005) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96(6):399–409
106. Smith T, Nicholson RA (2007) Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag* 3(6):833–44
107. Sood A, Barton DL, Loprinzi CL (2006) Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 23(1):35–40
108. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C (2008) Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants : an update. *Clin Ther* 30(7):1206–27
109. Stearns V, Beebe KL, Lyengar M, et al (2003) Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 289(21):2827–34
110. Stearns V, Slack R, Greep N, et al (2005) Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 23(28):6919–30
111. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al (2003) Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 95(23):1758–64
112. Steingart A, Cotterchio M, Kreiger N, et al (2003) Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study. *Int J Epidemiol* 32(6):961–6
113. Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC (1990) Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period. *Cancer* 65(4):1048–53
114. Stockler MR, O'Connell R, Nowak AK, et al (2007) Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double blind randomised trial. *Lancet Oncol* 8(7):603–12
115. Sultan A, Gaskell H, Derry S, et al (2008) Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol* 8:29
116. Suvanto-LuuKKonen E, Koivunen R, Sundström H, et al (2005) Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double blind study. *Menopause* 12(1):18–26
117. Tamin HM, Mahmud S, Hanley JA, et al (2008) Antidepressants and risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11(1):53–60
118. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E (2002) Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 6 (1):17–24
119. Trimble MR, Rüschi N, Betts T, et al (2000) Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 9(4):249–54
120. Uribe VM (1986) Psychiatric symptoms and brain tumor. *Am Fam Physician* 34(2):95–8
121. Van Heeringen K, Zivkov M (1996) Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 169(4):440–3
122. Ventafridda V, Bonezzi C, Caraceni A, et al (1987) Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Ital J Neurol Sci* 8(6):579–87
123. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al (2001) Antidepressant use and the risk of breast cancer: a non association. *J Clin Epidemiol* 54(7):728–34
124. Wang PW, Ketter TA, Becker OV, et al (2003) New anticonvulsants medication uses in bipolar disorder. *CNS Spectr* 8(12):930–2, 941–7
125. Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, et al (2009) Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Curr Drug Saf* 4(1):22–9
126. Wellisch DK, Kaleita TA, Freeman D, et al (2002) Predicting major depression in brain tumor patients. *Psychooncology* 11(3):230–8
127. Williams S, Dale J (2006) The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer : a systematic review. *Br J Cancer* 94(3):372–90
128. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, et al (2009) Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(4):284–90
129. Xu W, Tamin H, Shapiro S, et al (2006) Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study. *Lancet Oncol* 7(4):301–8
130. Yatham LN (2004) Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl (10):28–35
131. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al (2003) Paroxetine in the treatment of severe non dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 26(6):1105–12