

En médecine générale, si on en juge par certaines statistiques, la dépression est devenue une pathologie très fréquente, surtout dans les pays occidentaux où entre 10 et 20 % des sujets consultés par les médecins souffrent de syndrome dépressif.

Ce chiffre a été évalué à 13,7 % des consultations à Paris dans le cadre d'une étude de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Cette situation que l'on pourrait expliquer par le rythme de vie et de travail, l'environnement écologique, économique, socio-affectif dans lequel on évolue, est de plus en plus inquiétants. En effet, au regard des estimations sur la fréquence de cette pathologie et de ses répercussions, la dépression est en passe de devenir un véritable problème de santé publique auquel il convient de s'attaquer résolument et efficacement, et ce, de toute urgence.

Dans la prise en charge du traitement de l'état dépressif, on a jusque-là fait appel à de nombreux produits qui appartiennent à diverses classes pharmacologiques parmi les quelles les antidépresseurs tels que les imipraminiques, les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS).

Actuellement, avec les progrès de la thérapie antidépressive, le dosage des antidépresseurs dans le sang chez les malades est utilisé pour mieux vérifier l'observance du traitement et décider rapidement du changement et traitement lorsque le médicament ne convient pas au malade.

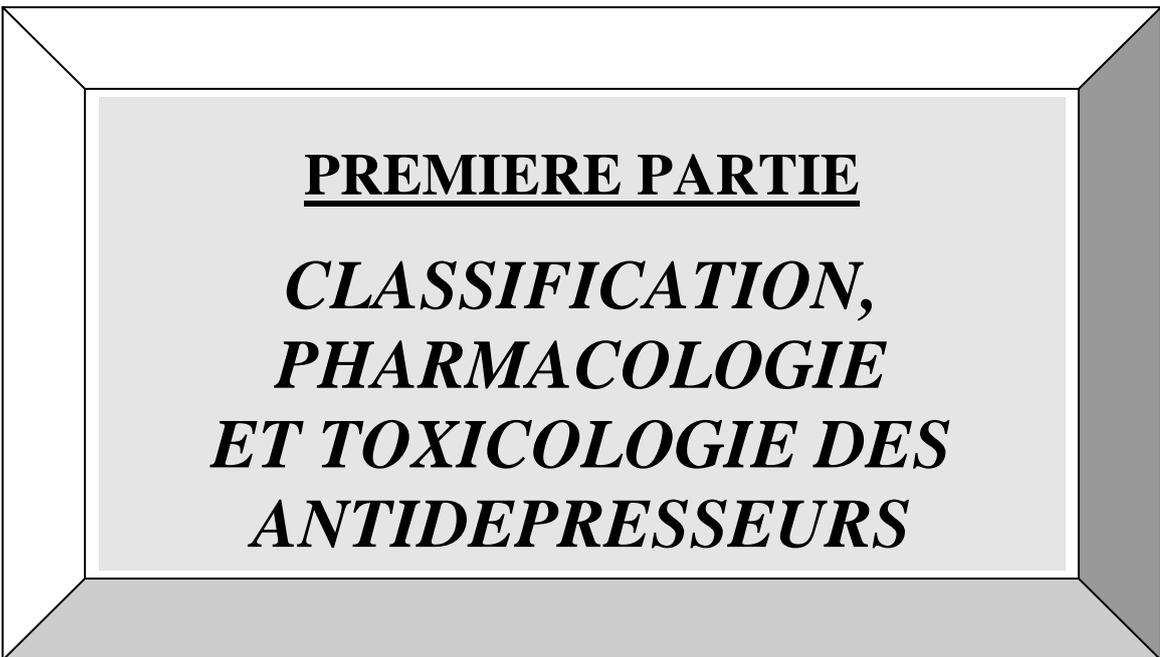
Dans le cadre du contrôle de qualité, un dosage de routine est souvent effectué sur les médicaments antidépresseurs.

Pour effectuer le dosage de ces antidépresseurs, plusieurs méthodes sont généralement utilisées.

Pour notre part, nous comptons apporter notre contribution en orientant nos investigations vers la méthodologie dite analytique.

C'est à cet effet que nous avons choisi d'intituler notre sujet de recherche « Contribution à une meilleure connaissance des méthodes analytiques de dosage des médicaments antidépresseurs ».

Dans la conduite de ce projet, sans prétendre exhaustif, nous allons, dans une première partie, faire l'état des lieux sur la thérapie antidépressive à travers la classification, la pharmacologie et la toxicologie des antidépresseurs et, dans une seconde partie, procéder à l'étude des méthodes analytiques de dosage des antidépresseurs dans le sang et dans les préparations pharmaceutiques.



**PREMIERE PARTIE**  
***CLASSIFICATION,  
PHARMACOLOGIE  
ET TOXICOLOGIE DES  
ANTIDEPRESSEURS***

## I – DEFINITION

La dépression est une perturbation profonde de l'humeur. Elle est constituée d'un ensemble de troubles appelés de plus en plus couramment, troubles affectifs qui sont caractérisés essentiellement par un changement massif, fixe et durable de l'humeur.

Les symptômes les plus caractéristiques des épisodes dépressifs sont la tristesse, l'anxiété, le désespoir, l'anorexie, des troubles du sommeil, un sentiment d'indignité ou de culpabilité ainsi qu'une perturbation des processus de la pensée et de la concentration [15].

L'hétérogénéité des formes psychopathologiques de la maladie dépressive ainsi qu'un manque d'unité dans la définition explique l'existence de plusieurs classifications de la dépression [20].

Les principaux types de dépression rencontrés sont :

■ **la dépression réactionnelle** : le plus souvent, cette dépression s'installe brutalement dans les jours suivants un traumatisme psychologique mais, elle peut aussi se mettre en place progressivement, insidieusement sur plusieurs semaines.

Sa gravité est proportionnelle à celle du traumatisme déclenchant et un choc affectif risque de générer une dépression d'autant plus qu'il est brutal et imprévu [16].

■ **la dépression névrotique** : ce sont des états dépressifs survenant au cours des névroses dont elles représentent une évolution péjorative. On rencontre dans ce type de dépression quatre névroses différentes :

- la dépression de la névrose d'angoisse ;
- la dépression de la névrose phobique ;
- la dépression de la névrose obsessionnelle ;
- la dépression de la névrose hystérique [16].

■ **la dépression psychotique** : cette dépression est rencontrée au cours de deux psychoses : la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive. Ils se distinguent des névroses essentiellement par l'existence de délires et hallucinations. Leur survenue n'est pas secondaire à un traumatisme psychologique mais à un trouble psychique endogène, c'est-à-dire un dysfonctionnement psychique. Les deux types de dépressions rencontrés sont :

- la dépression atypique de la schizophrénie ;
- la dépression mélancolique de la psychose maniaco-dépressive [16].

■ **les dépressions des maladies organiques** : la dépression peut être le révélateur ou la manifestation clinique d'une maladie organique. C'est ainsi qu'un état dépressif est parfois constaté dans les affections cérébrales telles que la maladie de Parkinson, les tumeurs cérébrales, la démence sénile ou présénile. L'artériosclérose et certaines formes d'épilepsies. Les dysfonctionnements endocriniens engendrent souvent des dépressions nerveuses et notamment, les maladies des glandes surrénales et de la thyroïde [16].

■ **les dépressions saisonnières** : longtemps méconnue, cette véritable dépression nerveuse a été individualisée en 1980 par le Dr ROSENHAL. Elle se manifeste essentiellement chez les personnes pour lesquelles la lumière constitue un réel élément d'équilibre nerveux et qui sont donc sensibles aux changements de saisons, aux variations météorologiques et au manque de luminosité en général.

Sa spécificité est de réapparaître systématiquement tous les ans et à peu près aux mêmes époques [16].

■ *les dépressions de la grossesse* : pendant la grossesse, et principalement au cours des premiers mois, les femmes sont souvent sujettes à des troubles caractériels et à des symptômes névrotiques d'apparence banale [16].

■ *les dépressions des personnes âgées* : la dépression s'installe d'autant plus facilement que l'organisme est plus vulnérable à cet âge puisqu'il est fragilisé tant sur le plan psychique par le vieillissement cérébral que sur le plan physique par l'existence d'une plus grande fragilité [16].

■ *la dépression de l'enfant* : comme la dépression de la personne âgée, elle est souvent méconnue parce qu'elle peut s'exprimer par des symptômes atypiques, trompeurs ou paradoxaux. Les causes de la dépression de l'enfant sont essentiellement d'ordre affectif [16].

## II – HISTORIQUE

Le traitement médicamenteux de la dépression appelée souvent mélancolie grave au siècle passé a connu différents stades.

Deux découvertes décisives et pratiquement simultanées sont à l'origine de tous les antidépresseurs utilisés aujourd'hui et ont ainsi contribué à la disparition progressive et presque complète de la thérapie électro-convulsive introduite 20 ans plutôt.

L'une est l'observation du pouvoir antidépresseur de l'iproniazide (IMAO) par KLINE en 1957, substance essayée alors à la suite de son analogue structurale isoniazide, comme antituberculeux.

L'autre découverte est celle de KUHN qui reconnaît l'effet antidépresseur de l'Imipramine [20, 45].

Les IMAO (inhibiteurs de la mono-amine-oxydase) ont été largement abandonnés à cause de leurs effets indésirables ; ils sont réservés à certaines formes de dépressions résistant au traitement classique. Par contre, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques ainsi que celle des inhibiteurs spécifiques de la

recapture de la sérotonine se sont développés partout. Le nom officiel des antidépresseurs dans la classification des psychotropes est celui de thymo-analéptiques c'est-à-dire médicament qui « remonte l'humeur ». Telle est bien leur fonction principale dans les syndromes dépressifs de toutes natures [20].

Bien des thérapeutiques peuvent agir sur les symptômes secondaires de la dépression : anxiolytiques, hypnotiques, amphétamines employées dans les années cinquante. Mais seules méritent l'appellation de thérapeutiques antidépressives celles qui agissent sur le noyau dépressif, représentées par le groupe des antidépresseurs [38].

### III – CLASSIFICATIONS

Les classifications reposent sur l'appartenance des antidépresseurs à une famille chimique, à leur action prévalente sur le système des mono-amines et à leurs effets latéraux principaux [38].

#### III.1 – CLASSIFICATION CHIMIQUE

##### III.1.1. – Les Imipraminiques (ou tricycliques)

Ce sont les plus anciens ; ils restent des médicaments de référence mais sont fortement anticholinergiques [30].

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de spécialité	Présentation	Posologie (moyenne/24h)
Amitriptyline	ELAVIL LAROXYL	Cp 10, 20 mg Drag. 25 , -50 mg Gouttes 4 %	100 – 150 mg
Amoxapine	DEFANYL	Cp 50 – 100 mg	100 – 150 mg
Clomipramine	ANAFRANYL	Drag. 25-75 mg Amp. 25 mg	100 – 150 mg
Désipramine	PERTOFRAN	Drag. 25 mg	
Dosulepine	PROTHIADEN	Gel 25, 75 mg	100 – 150 mg
Doxépine	SINEQUAN QUITAXON	Gel 10,25,50 mg Gel 5, 10, 50 mg	100 – 150 mg
Imipramine	TOFRANIL	Drag. 10, 25 mg	100 – 150 mg

Maprotiline	LUDIOMIL	Cp 25, 75mg	100 – 150 mg
Opipramol	INSIDON	Drag. 50 mg	50 – 250 mg
Quinupramine	KINUPRIL	CP 2, 5 mg	5 à 15 mg
Trimipramine	SURMONTIL	Cp 25, 100 mg Amp. 25 mg	100 – 150 mg

### III.1.2. – Les Inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO)

Ils gardent leurs avantages malgré leurs difficultés d'emploi.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de spécialité	Présentation	Posologie (moyenne/24h)
Iproniazide	MARSILID non sélectif	Cp 50 mg	100 – 150 mg
Toloxatone	HUMORYL sélectif	Gel. 200 mg	600 mg
Moclobémide	MOCLAMINE MAO-A	Cp 150 mg	300 - 600 mg

### III.1.3. – Les antipresseurs non imipraminiques non IMAO [30]

Ils sont aussi actifs que les tricycliques, sans activités atropiniques et bien tolérés.

	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de spécialité	Présentation	Posologie (moyenne/24h)
<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine</b>	Fluvoxamine	FLOXYFRAL	Cp 50-100 mg	100 – 200 mg
	Fluoxétine	PROZAC	Gel. 20 mg	20 mg
	Paroxétine	DEROXAT	Cp 20 mg	20 mg
	Sertraline	ZOLOFT	Gél. 50 mg	100 mg
	Citalopram	SEROPRAM	Cp 20 mg	20 – 40 mg
<b>Autres que les IRS</b>	Miansérine	ATHYMIL	Cp 10, 30,60 mg	60 mg
	Médifoxamine	CLEDIAL	Cp 50 mg	150 mg
	Viloxazine	VIVALAN	Cp 100 ou 300 mg	300 – 600 mg
	Amineptine	SURVECTOR	Cp 100 mg	200 mg

Milnacipran	IXEL	Gel. 50 mg	100 mg
Venlafaxine	EFFEXOR	Cp 25, 50 mg	150 – 225 mg
Tianeptine	STABLON	Cp 12,5 mg	37,5 mg

### III.2. – CLASSIFICATION BIOCHIMIQUE

Elle repose sur les hypothèses pathogéniques biochimiques reposant sur les mono-amines cérébrales : noradrénaline, sérotonine, dopamine.

Mode d'action	D.C.I.	Nom commercial
IMAO = action sur la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine	Iproniazide	MARSILID
	Toloxatone	HUMORYL
	Moclobémine	MOCLAMINE
Action sur la noradrénaline et la sérotonine	Imipramine	TOFRANIL
Action prévalente ou exclusive sur la sérotonine	Amitriptyline	LAROXYL ; ELAVIL
	Clomipramine	ANAFRANIL
	Fluoxétine	PROZAC
	Fluvoxamine	FLOXYFRAL
	Tianeptine	STABLON
Action sur la dopamine	Amineptine	SURVECTOR
	Médifoxamine	CLEDIAL

### III.3. – CLASSIFICATION SELON LES EFFETS LATéraux DES ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs peuvent être plus ou moins sélectifs, plus ou moins psychotoniques ou intermédiaires [30].

#### *a) Antidépresseurs psychotoniques*

Iproniazide	=	MARSILID
Toloxatone	=	HUMORYL
Moclobémine	=	MOCLAMINE

Viloxazine	=	VIVALAN
Amineptine	=	SURVECTOR
Quinupramine	=	KINUPRIL
Désipramine	=	PERTOFRAN

***b) Antidépresseurs intermédiaires***

Fluoxétine	=	PROZAC
Médifoxamine	=	CLEDIAL
Imipramine	=	TOFRANIL
Clomipramine	=	ANAFRANIL
Tianeptine	=	STABLON
Amoxapine	=	DEFANYL
Fluvoxamine	=	FLOXYFRAL

***c) Antidépresseurs***

Dosulepine	=	PROTHIODEN
Mianserine	=	ATHYMIL
Doxépine	=	SINEQUAN
Amitriptyline	=	ELAVIL ; LAROXYL
Maprotiline	=	LUDIOMIL
Trimipramine	=	SURMONTIL.

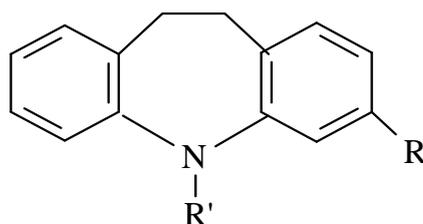
## IV – PHARMACOLOGIE DES ANTIDEPRESSEURS

### IV.1 – ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

Ce sont les plus anciens ; ils restent des médicaments de référence mais sont fortement anticholinergiques.

#### IV.1.1. – Structure [20]

##### IV.1.1.1. – *Les dibenzazépines*

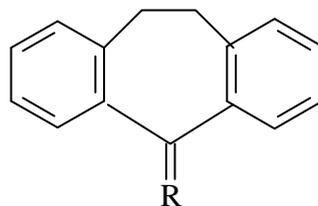


- Imipramine  $R' = -(CH_2)_3-N(CH_3)_2$  ;  $R = H$

- Clomipramine  $R' = -(CH_2)_3-N(CH_3)_2$  ;  $R = Cl$

- Désipramine  $R' = -(CH_2)_3-NHCH_3$  ;  $R = H$

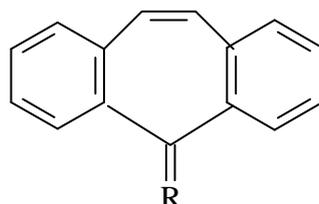
##### IV.1.1.2. – *Les dibenzocycloheptadiènes* [20]



- Amytriptyline :  $R = -CH(CH_2)_2-N(CH_3)_2$

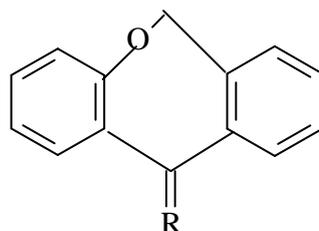
- Nortriptyline :  $R = -CH(CH_2)_2-NHCH_3$  [20]

#### IV.1.1.3. – Cycloheptatriène



- Protriptyline :  $R = \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---NHCH}_3$  [20]

#### IV.1.1.4. – Dibenzoxépine



- Doxépine :  $R = \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{CH}_3)_2$  [20]

### IV.1.2. – Pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont bien absorbés après administration orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte le plus souvent 1 – 4 heures mais parfois après 8 – 24 heures (maprotiline).

Ils se lient fortement à l'albumine plasmatique. Leurs propriétés physico-chimiques, en particulier leur grande liposolubilité règlent leur distribution : ils s'accumulent plus fortement dans certains tissus (poumons, cœur, surrénales, reins) que dans d'autres (cerveau), leur volume apparent de distribution est grand.

Les voies métaboliques sont l'hydroxylation du noyau aromatique, suivi de conjugaison de l'acide glucuronique, la déméthylation de la fonction amine de la chaîne latérale et la déamination.

Les autres réactions métaboliques (N-oxydation, méthylation) forment toutes des métabolites actifs, l'élimination se fait surtout par le rein [20].

#### **IV.1.3. – Propriétés pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques**

La pharmacologie des antidépresseurs tricycliques est complexe et permet difficilement de prévoir leur activité thérapeutique.

##### **■ *Système nerveux central***

Les antidépresseurs tricycliques possèdent à forte dose un spectre d'activité voisin de celui de la chlorpromazine sans toutefois provoquer de catatonie.

Ils ont une action dépressive sur l'hypothalamus et la substance réticulée mésencéphalique.

Comme la chlorpromazine, ils accroissent les post-décharges provoquées par la stimulation de l'amygdale et peuvent même induire dans ce noyau des convulsions. Ce sont des anticholinergiques centraux, plus puissants que la chlorpromazine, empêchant les actions de la trémorine et l'oxotrémorine.

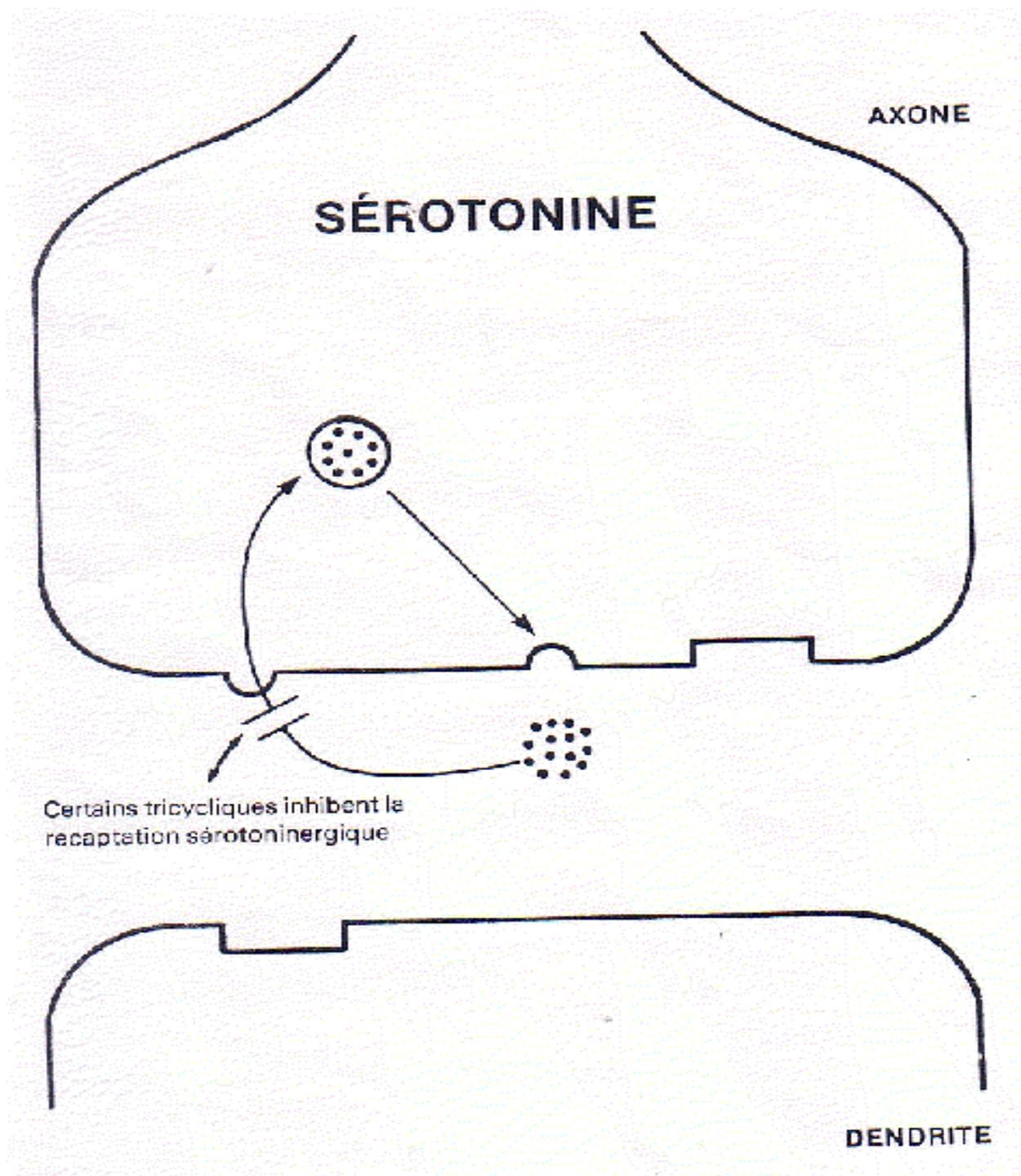
Les antidépresseurs tricycliques exercent également des effets sur la moelle épinière. Ainsi l'imipramine déprime les réflexes des muscles extenseurs à un degré moindre que ceux des muscles fléchisseurs [36].

##### **■ *Système nerveux autonome***

Les antidépresseurs tricycliques accroissent les effets de l'adrénaline, de la noradrénaline et l'excitation des nerfs sympathiques.

Cette potentialisation serait due à l'inhibition du mécanisme de recaptage à la membrane de l'axone post-ganglionnaire permettant à des quantités plus grandes de catécholamines d'activer les récepteurs.

A fortes doses, ils sont adrénolytiques-alpha et au cours d'un traitement chronique, ils inhibent les centres sympathiques et provoquent une hypotension orthostatique et une absence d'éjaculation [36].



***Figure 1 : Mécanisme d'action des tricycliques [15].***

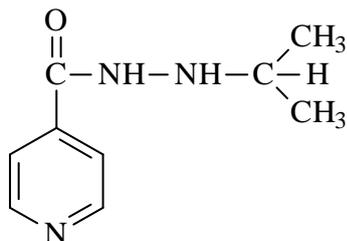
#### ■ *Système cardiovasculaire*

A faibles doses, les antidépresseurs élèvent légèrement la pression artérielle, à fortes doses ils l'abaissent, mais provoquent tachycardie et augmentation du débit

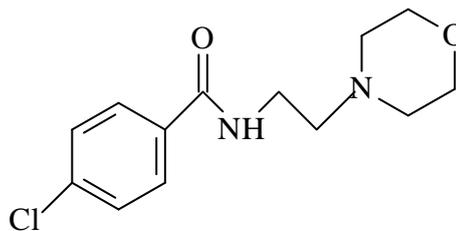
cardiaque. Ce sont des antiarythmiques, ils provoquent, aux doses toxiques, des troubles graves du rythme et de l'électro-cardiogramme [8, 36].

## IV.2. – PHARMACOLOGIE DES IMAO (INHIBITEUR DE LA MONO-AMINE OXYDASE)

### IV.2.1. – Structure



**Iproniazide (Marsilid)**



**Moclobémide**

### IV.2.2. – Pharmacologie

Tous les IMAO utilisés en thérapeutique semblent bien résorbés par le tube digestif. Cependant, il est difficile d'apprécier leur présence dans l'organisme.

L'iproniazide est l'isopropyl hydrazide de l'acide isonicotinique. La découverte de son effet euphorisant l'a fait employer dans les états dépressifs.

- *Sur le système nerveux central* : l'iproniazide rend l'animal plus sensible aux effets éveillant de l'hydroxytryptophane, de la dopa. Il inverse les effets de la réserpine (sédatif, hypotensif) et devient excitant et hypertensif. Il potentialise les effets des amines sympathomimétiques (amphétamine) [8].

- *Sur le système cardiovasculaire* : l'iproniazide améliore l'irrigation coronarienne (effet anti-angoreux). Il diminue le besoin du muscle cardiaque en oxygène et augmente sa résistance à l'hypoxie due à la constriction des vaisseaux coronaires.

Les inhibiteurs de la MAO augmentent la concentration des amines biogènes dans les différents tissus, en particulier au niveau des terminaisons nerveuses à

noradrénaline, sérotonine et dopamine. Ceux qui augmentent l'efficacité de la transmission aminergique.

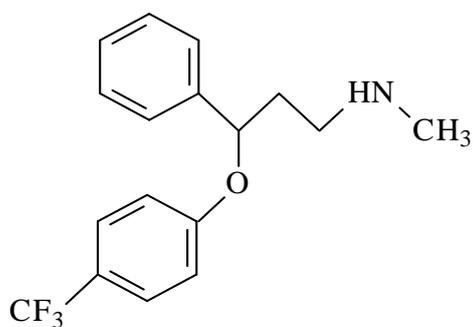
On distingue deux types de MAO :

- MAO<sub>A</sub> inhibé sélectivement par la moclobémide ;
- MAO<sub>B</sub> inhibé par la sélégiline.

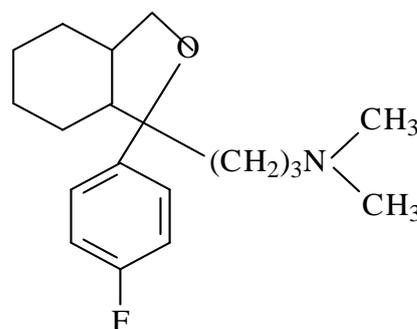
La durée d'action des inhibiteurs irréversibles est très longue (10 jours environ), exemple l'iproniazide qui inhibe les deux types A et B de la MAO. Par contre, les inhibiteurs réversibles ont une action de quelques heures, chez l'homme comme chez l'animal. La sélectivité relative du moclobémide, comme le représentant des inhibiteurs nouveaux pour la forme A et son effet réversible, sont déterminants pour la compréhension de l'avantage qu'offre cet inhibiteur par rapport aux autres irréversibles [8, 20].

### IV.3. – PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE

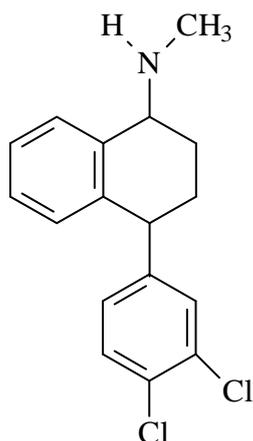
#### IV.3.1. – Structure [20]



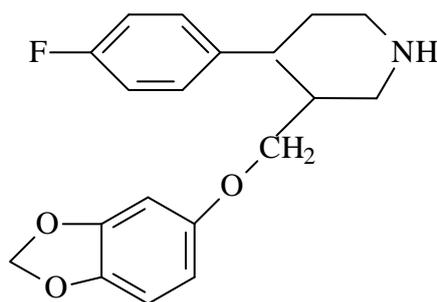
**Fluoxétine**



**Citalopram**



**Sertraline**



**Paroxétine**

[20]

#### IV.3.2. – Pharmacocinétique

L'absorption et la résorption gastro-intestinale des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est généralement bonne avec un pic de concentration plasmatique, atteint environ 4 à 6 heures après l'absorption. La biodisponibilité est variable selon les substances. La plupart des composés présentent un effet métabolique de premier passage hépatique. Le niveau de fixation protéique de la fluoxétine de la paroxétine et sertraline est supérieur à 95 %, ceux de la fluvoxamine (77 %) et du citalopram (50 %). Les demi-vies de la fluvoxamine, de la paroxétine, de la sertraline du citalopram sont d'environ 1 jour. La demi-vie de la fluoxétine atteint 2 jours (6 jours après administrations répétées) [20, 41].

La transformation des IRS consiste à des réactions d'hydroxylation, de glucuro-conjugaison et N-déméthylation.

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, ces antidépresseurs n'ont pas tous des métabolites actifs. Parmi eux seule la fluoxétine a un métabolite actif : la norfluoxétine. Les métabolites de la fluvoxamine et de la fluoxétine sont excrétés principalement dans les urines et de grandes quantités de paroxétine et de sertraline sont excrétées dans les matières fécales [20].

### **IV.3.3. – Pharmacologie des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : les nouvelles cibles d'action des antidépresseurs**

#### ***IV.3.3.1 – Rôle des récepteurs 5 HT1<sub>A</sub> sur l'activité des antidépresseurs***

Diverses études comportementales, d'électrophysiologie et de microdialyse ont permis de mettre en évidence le rôle des récepteurs 5 HT1<sub>A</sub> dans les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs. Ainsi, les effets de l'administration d'une dose unique d'antidépresseur sur le modèle animal de désespoir (test de la nage forcée) réalisé chez la souris suggèrent que l'action des imipraminiques s'effectue *via* les récepteurs 5 HT1<sub>A</sub> post-synaptique. Des études d'électrophysiologies ont, quant à eux, montré qu'un traitement chronique avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRSS) induisait une désensibilisation fonctionnelle des auto-récepteurs 5 HT1<sub>A</sub> dans les noyaux du raphé dorsal. De plus, qu'aucune « down regulation » (diminution de la quantité) des autorécepteurs 5 HT1<sub>A</sub> dans les noyaux du raphé dorsal n'ait été observée, des études de microdialyses ont montré qu'un traitement chronique avec des IRSS provoque un hypofonctionnement des auto-récepteurs 5 HT1<sub>A</sub>.

Les autorécepteurs 5 HT1<sub>A</sub> paraissent être un frein à la rapidité d'action des antidépresseurs [7].

#### ***IV.3.3.2 – Rôle des récepteurs 5 HT1<sub>B</sub> sur l'activité des antidépresseurs***

Des études pré-cliniques ont montré que les IRSS semblent agir indirectement sur les récepteurs 5 HT1<sub>B</sub>. Cette notion est d'ailleurs retrouvée dans le fait que chez les souris âgées, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine perdent leur activité, or on sait que chez les animaux, l'âge entraîne une diminution de ce sous-type de récepteur. Le récepteur 5 HT1<sub>B</sub> est présent aussi bien au niveau pré-synaptique (autorécepteur) où il contrôle la libération d'autres neurotransmetteurs (dopamine, GABA) [7].

Des études de comportement et de microdialyse effectuées chez la souris ont permis de mettre en évidence que, selon la structure cérébrale, les IRSS (paroxétine

et fluoxétine) activent soit l'autorécepteur 5 HT<sub>1B</sub> (au niveau des terminaisons neuronales sérotoninergiques situées dans l'hippocampe mais pas dans le cortex cérébral), soit le récepteur 5 HT<sub>1B</sub> post-synaptique. De ce fait, l'activation des autorécepteurs 5 HT<sub>1B</sub> semblent limiter les effets des IRSS. Contrairement au récepteur 5 HT<sub>1B</sub> post-synaptiques qui sont nécessaires à ce que l'activité antidépressive des IRSS apparaisse [7].

#### ***IV.3.3.3 – Rôle des autres sous-types de récepteurs sérotoninergiques sur l'activité des antidépresseurs***

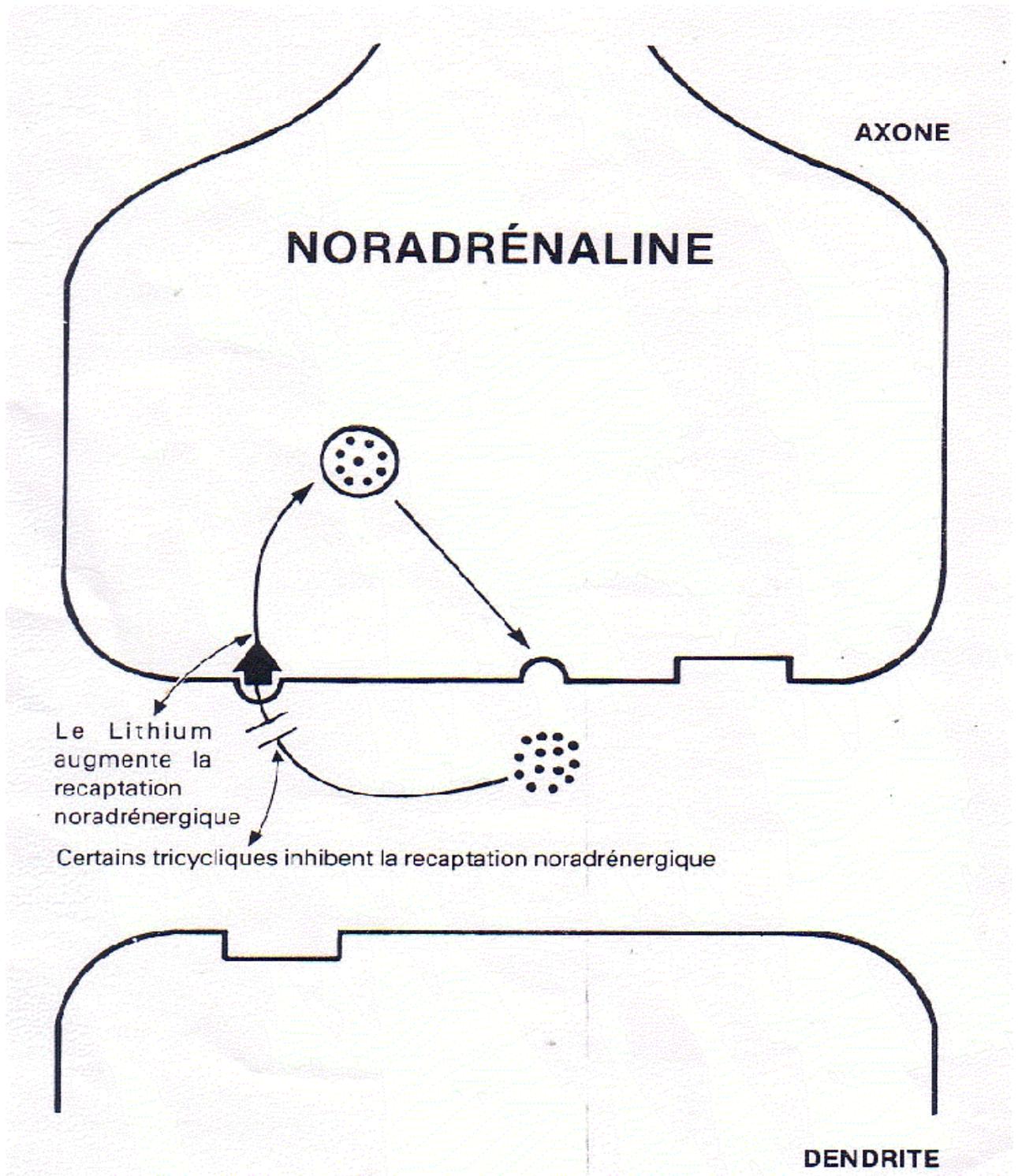
De nombreux antidépresseurs de différentes classes chimiques ne possèdent qu'une affinité modérée pour les récepteurs de type 5 HT<sub>2</sub> ; il n'existerait donc pas de corrélation évidente entre l'affinité pour ces récepteurs et l'activité antidépressive. Cependant, la forte densité des récepteurs 5 HT<sub>2C</sub> dans les régions corticales et limbiques suggère leur rôle dans des troubles anxieux et/ou dépressifs. Chez le rat, après une administration répétée d'un antidépresseur (fluoxétine et cytalopram), il est évident que le nombre de récepteurs augmente. D'autres résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle la dysrégulation de la fonction des récepteurs 5 HT<sub>2C</sub> joue un rôle important dans la pathogénie des troubles anxieux et dépressifs. En effet, les mécanismes médiés par les récepteurs 5 HT<sub>2C</sub> sont hypersensibilisés dans la dépression et c'est la normalisation de cette fonction qui pourrait contribuer à l'effet antidépresseur [7].

#### **IV.4. – LE LITHIUM**

L'action antimaniaque des sels de lithium est connue depuis 1949. Les sels de lithium sont employés dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive dont ils atténuent les phases maniaques et dépressives. Le mode d'action des sels de lithium est imprécis ; le lithium accroît la vitesse de renouvellement de la noradrénaline et la 5-hydroxytryptamine dans l'encéphale. Il augmente la concentration de tryptophane dans le cerveau en accroissant le captage par les cellules tryptaminergiques et favorise ainsi la synthèse de la 5-hydroxytryptamine.

Les sels de lithium sont facilement absorbés. Les concentrations plasmatiques efficaces sont de 0,6 à 1,2 mEq/l de lithium.

Les sels passent lentement dans l'encéphale ou leur accumulation nécessite plusieurs jours. Ils sont éliminés dans l'urine et entrent en compétition avec le sodium pour la réabsorption au niveau des tubules d'où possibilité d'accidents en cas d'hyponatrémie [36].



**Figure 2 :** Mécanisme d'action du lithium [15].

## V – LES EFFETS INDESIRABLES

On appelle en général « effets secondaires » ou « effets latéraux » des antidépresseurs, des manifestations cliniques ou biologiques indésirables qui constituent des incidents ou accidents du traitement.

### V.1. - EFFETS INDESIRABLES DES IMIPRAMINIQUES

#### *a) Les effets anticholinergiques*

Les imipraminiques entraînent une constipation, sécheresse buccale, avec parfois stomatites et gastralgies, troubles de l'accommodation, rétention urinaire et confusion mentale [38, 45].

#### *b) Les effets cardiovasculaires*

Ils sont de gravité variable : hypotension orthostatique avec chutes possibles chez les sujets âgés, tachycardie, trouble de la conduction et de la repolarisation qui justifient un examen cardiaque [38].

#### *c) Les effets neurologiques*

Ils sont fréquents : tremblement des extrémités, une dysarthrie, des convulsions par abaissement du seuil épiléptogène, une baisse de la libido, parfois des céphalées [38].

*d) Les effets psychiques* : le symptôme le plus fréquent est l'asthénie par effet sédatif propre ; inversion de l'humeur avec virage maniaque, levée de l'inhibition psychomotrice et suicide, trouble du sommeil et de la vigilance [38, 45].

#### *e) Les effets hématologiques*

Les incidents ou accidents sont très rares, des éosinophilies ont été décrits avec l'imipramine. Les agranulocytoses sont très rares et surviennent souvent lors d'association à d'autres médicaments [45].

## **V.2. – EFFETS INDESIRABLES DES IMAO**

Les IMAO sont responsables d'avitaminose B, de polynévrites des membres inférieurs, de névrites optiques. Des accidents hépatiques quelquefois mortels ont été rapportés avec les IMAO en particulier avec l'iproniazide.

Les autres effets : des glossites ou des stomatites ont été décrites, troubles psychiques (excitation, euphorie, insomnie) ; troubles tensionnels, hypotension orthostatique (vertige, éblouissements) [38].

## **V.3. – LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE**

Les effets indésirables psychiques les plus fréquemment décrits pour les IRSS sont :

- les confusions mentales ;
- la somnolence ;
- les douleurs et hallucinations ;
- anxiété ;
- tentative de suicide ;
- la pharmacodépendance ;
- nausées, sécheresse buccale, vertiges, troubles des fonctions sexuelles, troubles boulimiques [6].

## VI – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les malades déprimés sont souvent polymédiqués, certaines associations de médicaments bloquent ou stimulent les transformations des antidépresseurs, le plus souvent par interférence avec le métabolisme hépatique.

Les neuroleptiques phénothiaziques, la fluoxétine inhibent le Cyt P450 augmentant ainsi la biodisponibilité des antidépresseurs tricycliques de 40 à 70 %. Les barbituriques et les autres agents inducteurs du système microsomial hépatique réduisent les effets des tricycliques en accélérant leur métabolisme [13, 20].

L'association d'IMAO avec la péthidine peut donner des encéphalopathies mortelles. Il est habituellement recommandé la suppression totale de l'alimentation de fromage, de café, de bananes, de chocolats et de toutes autres boissons alcoolisées lors d'un traitement avec les IMAO ; des crises hypertensives ont été parfois signalées.

Les imipraminiques ayant des propriétés sérotoninergiques (imipramine, clomipramine) ainsi que les IRSS, ne doivent pas être associés aux IMAO non sélectifs [20].

Cette association peut provoquer un syndrome sérotoninergique ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques. Il se traduit par l'association simultanée ou séquentielle d'au moins trois symptômes. Les troubles psychiques (agitations, confusions, hypomanie), des troubles moteurs (myoclonie, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ; troubles végétatifs (hyper ou hypotension artificielle, tachycardie, sueurs profuses, frissons) ; troubles digestifs à type de diarrhée.

On recommande un intervalle de 15 jours avant d'administrer un imipraminique à un patient sous IMAO [13].

## VII – CONTRE-INDICATIONS

### ◆ *Imipraminiques*

Le glaucome à angle fermé et la rétention d'urine représente des contre-indications absolues.

Une prudence particulière doit être observée dans les cas suivants :

- troubles du rythme cardiaque ;
- hypertrophie prostatique ;
- antécédents personnels ou familiaux de glaucome ;
- troubles artériopathiques ;
- sujets âgés ;
- insuffisance hépatique ou rénale ;
- épileptique où il est surtout nécessaire d'augmenter la posologie des antidépresseurs [37].

### ◆ *IMAO*

L'existence d'une fragilité vasculaire doit être considérée comme une contre-indication absolue. Il est en effet difficile d'éviter complètement toutes les poussées hypertensives chez les sujets sous IMAO.

Une prudence doit être observée en cas d'atteinte hépatique. Le fait d'envisager une anesthésie générale est une contre-indication absolue à la mise en œuvre du traitement [37].

## VIII – TOXICOLOGIE DES ANTIDEPRESSEURS

L'intoxication aiguë volontaire par les antidépresseurs tricycliques représente environ 17 % des admissions en réanimation toxicologique. Cette fréquence s'explique à la fois par des motifs de prescription et par un effet intrinsèque du médicament. De plus, en début de traitement par les antidépresseurs, il y a une levée d'une certaine inhibition qui peut favoriser le passage à l'acte suicidaire. L'association de benzodiazépine en début de traitement a pour but de diminuer ce risque [5].

### VIII.1. – INTOXICATION AIGUË PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

La séméiologie de ces intoxications associe des signes neurologiques, un syndrome anticholinergique et des troubles cardiovasculaires. L'intoxication se singularise par l'existence d'un temps de latence de 1 à 4 heures entre la prise du médicament et l'apparition des premiers symptômes.

L'existence de cette phase trompeuse doit être connue et l'absence de symptômes précoces ne doit pas faire sous estimer la gravité de l'intoxication [5].

#### VIII.1.1. – Les signes neurologiques

##### *a) Intoxication aiguë pure des antidépresseurs*

Un coma est observé dans environ 60 % des cas. Il s'agit d'un coma de profondeur modérée. Une agitation et un syndrome pyramidal : hypertonie, hyperréflexe tendineuse et réflexe plantaire en extension.

Les clonies sont fréquentes, des convulsions sont observées dans 11 à 20 % des cas d'intoxications, elles sont parfois répétées et sont à l'origine d'un état convulsif [5].

### ***b) Intoxication polymédicamenteuse***

L'existence d'un coma profond avec dépression ventilatoire marquée doit faire rechercher l'association avec d'autres psychotropes (benzodiazépine par exemple).

La prise associée de psychotropes modifie à la fois la profondeur du coma et la séméiologie. Il s'agit d'un coma profond et la dépression respiratoire peut être importante. Lors de l'association avec les benzodiazépines, le coma est calme, hypotonique avec réflexes ostéotendineux diminués, les convulsions sont très rares [5].

### **VIII.1.2. – Le syndrome anticholinergique**

Il est pratiquement constant au décours du coma. L'encéphalopathie anticholinergique associe une parole bredouillante et saccadée, un tremblement fin, des extrémités, une agitation, un délire. Ce syndrome peut aussi associer un faciès vultueux, mydriase bilatérale, une sécheresse cutanéomuqueuse, une tachycardie sinusale, rétention urinaire, constipation. Ce syndrome anticholinergique peut persister plusieurs jours [5].

### **VIII.1.3. – Troubles cardiovasculaires**

Ils associent des modifications de l'électrocardiogramme et des perturbations hémodynamiques. Ils peuvent apparaître précocement et brutalement. Les anomalies de l'E.E.G. au cours des intoxications aiguës par les tricycliques sont représentées par :

- tachycardie sinusale ;
- un aplatissement de l'onde T ;
- un allongement de l'espace QT ;
- élargissement de QRS qui impose un traitement d'urgence ;
- phénomène de re-entrées avec torsade de pointe ;
- brady-arythmie à complexe large ;
- asystole.

Ces troubles cardiovasculaires sont d'autant plus graves que :

- les doses absorbées sont fortes ;
- plusieurs antidépresseurs sont associés ;
- le patient présente une acidose et une hypoxémie ;
- l'intoxication est polymédicamenteuse avec association de substance cardiotoxique.

Le mécanisme de l'effet quinidine (anti-arythmique, inotrope négatif, vasodilatateur) des anti-dépresseurs tricycliques à forte dose reste encore mal connu [5].

### *Doses toxiques*

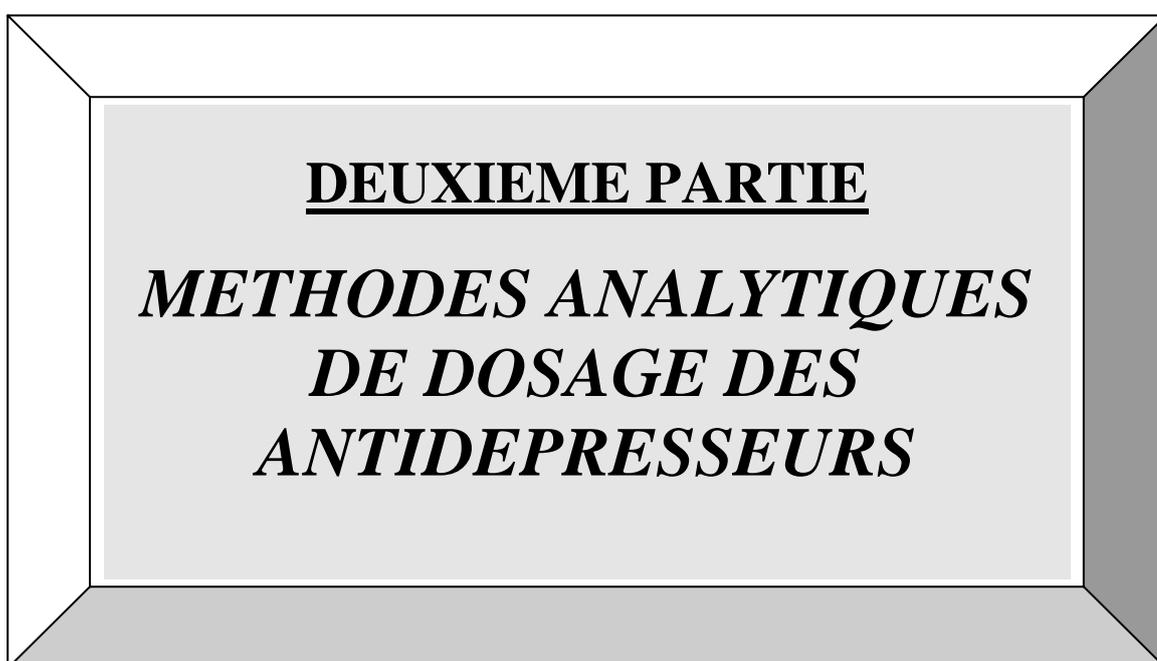
Elles sont en moyenne supérieures ou égales à 0,5g chez l'adulte et supérieures ou égales à 0,005g chez l'enfant. Les troubles de la conduction apparaissent pour des doses de 1g chez l'adulte et 0,010g chez l'enfant.

Le pronostic vital est mis en jeu pour des doses inférieures ou égales à 2g chez l'adulte et inférieures ou égales à 0,010g chez l'enfant [5].

## **VIII.2. – INTOXICATION PAR LES IMAO**

L'intoxication par un IMAO pris isolément est en règle bénigne à condition d'imposer au patient le décubitus strict qui commande le risque d'hypotension orthostatique.

Cependant, l'intoxication mixte IMAO et imipraminiques peut entraîner les manifestations les plus dramatiques : convulsions, hyperthermie, hypertension artérielle paroxystique et insuffisance circulatoire grave avec des troubles de la conduction majeure qui sont fréquemment responsables de la mort [5].



**DEUXIEME PARTIE**  
***METHODES ANALYTIQUES  
DE DOSAGE DES  
ANTIDEPRESSEURS***

# A / DOSAGE DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES

## I – LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (CLHP)

### I.1. – CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE AVEC DETECTEUR ULTRA-VIOLET (UV)

#### I.1.1. – Détermination dans le plasma et le sérum humain des antidépresseurs tricycliques [39]

##### *a) Principe de la méthode*

Il repose sur la détermination dans le plasma ou dans le sérum de l'amitriptyline, la nortriptyline, l'imipramine, la désipramine, la clomipramine et la norclomipramine par CLHP à polarité de phase inversée avec une colonne C18.

Les composés sont extraits par la technique d'extraction liquide-liquide avec de l'hexane à pH = 11. La phase mobile est composée de tampon phosphate, de 50 % (v/v) d'acétonitrile et de diéthylamine 0,2 % (v/v) à pH = 8. Une solution méthanolique d'éconazole 90 µg/ml est utilisée comme étalon interne. La détection se fait à 242 nm (UV).

##### *b) Résultats*

Cette méthode permet la détermination de ces 6 antidépresseurs dans le plasma/sérum. Il donne des taux de recouvrement de 92 à 105 %, la limite de détection pour les 6 composés est d'environ 5 ng/ml.

##### *c) Applications*

Cette méthode de détermination des 6 antidépresseurs est simple, fiable et permet le dosage de ces composés dans le sang.

**I.1.2. – Méthode de détermination dans le plasma des antidépresseurs en utilisant le 7,7,8,8 tétracyanoquinodiméthane comme agent de dérivation [28].**

***a) Principe***

Il repose sur la détection des amines secondaires issus des antidépresseurs : paroxétine, désipramine, fluoxétine, nortriptyline, maprotyline, en utilisant le 7,7,8,8 tétracyanoquinodiméthane (TCNQ) comme agent de dérivation.

La méthode est basée sur la formation d'un chromogène pourpre par réaction de ces drogues avec le TCNQ.

Le chromogène résultant est séparé par CLHP à polarité de phase inversé avec une colonne C18.

La phase mobile est composée d'acétonitrile – eau (60 : 40) ; la détection se fait à 567 nm (UV).

***b) Résultats***

Cette méthode est simple, très sélective, permet la détection d'un grand nombre d'antidépresseurs dans le plasma.

Avec cette méthode, il n'y a pas d'interférence entre les antidépresseurs et leurs métabolites. La limite de détection est de 36 ng/ml.

Cependant, la barbexaclone (antiépileptique) interfère avec la détection de la paroxétine avec la méthode CLHP alors que le chromogène est bien séparé par CCM.

***c) Applications***

Cette méthode est sensible, sélective et permet la confirmation des résultats d'analyse obtenues avec d'autres méthodes comme la CCM.

### **I.1.3. - Détermination de la fluoxétine dans le plasma [31]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur l'analyse quantitative de faibles quantités de fluoxétine dans le plasma humain avec un détecteur UV à 226 nm.

Une colonne à polarité de phase inversé est utilisée pour résoudre les problèmes d'interférence entre la fluoxétine et le diazépam (étalon interne).

La fluoxétine est isolée du plasma par extraction liquide – liquide. La séparation complète des chromatogrammes se fait en 30 mn.

#### ***b) Résultats***

Les résultats montrent des taux de recouvrement de 101 et 99,3 %. Les courbes standard sont linéaires pour des concentrations de fluoxétine de 5 – 50,00 ng/ml.

La limite de quantification de la fluoxétine dans le plasma est de l'ordre de 5 ng/ml. Avec cette méthode, il n'y a pas d'interférence entre la fluoxétine et le diazépam (étalon interne), les deux pics sont bien séparés.

#### ***c) Applications***

Cette méthode est sélective, sensible, reproductible et permet la détermination de la quantité de fluoxétine dans le sang chez les patients.

### **I.1.4. - Détermination simultanée de la clomipramine et ses métabolites déméthyl et hydroxy dans le plasma après extraction en phase solide [31]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination simultanée de la clomipramine et ses métabolites N-déméthyl et hydroxy dans le plasma par CLHP en utilisant un détecteur UV.

Après extraction, en phase solide du plasma avec une colonne C2, la séparation des composés se fera avec une colonne (C4 LICHRISTOPHER). L'éluant est

constitué d'un mélange de 10 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-acétonitrile-méthanol (35 :25 :40 v/v/v) avec un flux de 1,5 ml/mn. La détection se fait à 214 nm dans l'UV.

### ***b) Résultats***

Les taux de recouvrement se situent entre 100,3 et 97,0 %. La limite de détection de ces substances est de 5 ng/ml.

Cette méthode est sensible, il permet d'éviter les problèmes d'interférences avec les autres psychotropes fréquemment co-administrés dans le traitement de la dépression.

Comparé aux anciennes méthodes, celles-ci a l'avantage d'être spécifique, rapide.

L'extraction en phase solide permet la détermination de la clomipramine dans plusieurs échantillons de plasma.

### ***c) Applications***

Cette méthode est utilisé en clinique pour la détermination des taux plasmatiques de la clomipramine et de ses métabolites dans le sang. Elle permet un suivi thérapeutique des malades.

## **I.1.5. - Détermination de la moclobémide (IMAO) sélectif et trois de ces métabolites dans le plasma [24]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la quantification du moclobémide et ces trois métabolites, en utilisant 1 ml de plasma. L'extraction en phase solide se fait en présence d'une colonne « CN bakerbond » après addition de nadolol comme étalon interne.

La séparation se fait à l'aide d'une phase mobile composée d'acétonitrile-méthanol, 0,067 M de tampon phosphate à pH = 2,65 ; 0,4 % de triéthylamine (12,7 :1,9 :85 :0,4), une colonne C8 et la détection se fait à 230 nm (UV).

### ***b) Résultats***

Les limites de quantification sont de 10 ng ml<sup>-1</sup> pour la moclobémide, pour les autres trois métabolites M1, M2 et M3, 8 ngml<sup>-1</sup>, 10 ng ml<sup>-1</sup> et 15 ng ml<sup>-1</sup> respectivement. Les taux de recouvrement sont de 95,16 – 99,06 % pour le moclobémide ; 99,67 – 101,13 pour M1 ; 99,63 – 100,98 pour M2 et 95,05 – 100,54 pour M3.

### ***c) Applications***

Cette méthode de détermination de la moclobemide et ses trois métabolites dans le plasma par CLHP est sensible, linéaire et reproductible. Elle est utilisée dans les études pharmacocinétiques, dans les études cliniques lors du suivi biologique du taux de moclobémide dans le sang chez des patients sous traitement antidépresseurs.

## **I.1.6. - Détermination de l'amitriptyline et ses métabolites dans le sang [9]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de l'amitriptyline, la N-oxyde amitriptyline, la nortriptyline, la déméthylnortriptyline, les isomères Cis et trans du 10-hydroxyamitriptyline et 10-hydroxynortriptyline dans le plasma en utilisant une méthode HPLC et un détecteur UV à 254 nm.

Une seule extraction est effectuée à pH=10,5 avec 0,25 ml de plasma. La phase mobile est composée de méthanol aqueux dans de l'ammoniaque et la séparation chromatographique se fait avec une colonne de silice.

### ***b) Résultats***

La méthode offre une sensibilité de 8 à 10 ng/ml, avec une précision acceptable et une bonne linéarité.

### *c) Applications*

Cette méthode est utilisée pour déterminer les taux d'amitriptyline et de ses métabolites majeures dans le plasma.

### **I.1.7. - Détermination dans le plasma de la métapramine, l'imipramine, la trimipramine et leurs métabolites majeures [32]**

#### *a) Principe*

Il repose sur la détermination de la métapramine, l'imipramine et leurs métabolites après extraction alcaline au diéthyléther, la séparation se fait avec une colonne C18.

L'élution se fait avec le mélange acétonitrile – dihydrogénophosphate de potassium – eau distillée (45 : 55 : 10) pour la métapramine et ses métabolites (45 : 50 : 5) pour l'imipramine, la trimipramine et leurs métabolites. La détection se fait à 254 nm (UV).

#### *b) Résultats*

La limite de détection est de 5 ng/ml pour ces composés. L'interférence de ces composés avec d'autres médicaments est discutée.

Cependant, avec cette méthode les trois antidépresseurs ne peuvent pas être déterminés simultanément car la métapramine requiert plusieurs systèmes d'élution, l'imipramine interfère avec la monodiméthyltrimipramine (avec respectivement des temps de rétention de 8,9 et 8).

#### *c) Applications*

Cette méthode peut être utilisée à des fins de dosage et de suivi thérapeutique chez les patients. Cependant, elle est plus indiquée dans les analyses toxicologiques.

### **I.1.8. - Détermination de la clomipramine et ses métabolites dans le plasma et dans les urines [27]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination simultanée dans le plasma de la clomipramine et ses six métabolites : la déméthylclomipramine, 2 et 8-hydroxyclopmipramie, 2 et 8-hydroxydiméthylclomipramine et la didéméthylclomipramine.

La N-oxyde clomipramine est déterminée en fonction non conjuguée dans les urines.

La méthode repose sur trois extractions liquide – liquide.

L'éluant est composé de 30 % d'acétonitrile et de 70 % de perchlorate de sodium à pH=2,5. La détection se fait à 220 nm dans l'UV.

#### ***b) Résultats***

La limite de détection est de 5 ng/l pour la clomipramine. Pour les autres métabolites, les limites de détection se situent entre 5 – 10 ng/ml.

Le taux de recouvrement de la clomipramine et de ses métabolites est supérieur à 90 %.

#### ***c) Applications***

La méthode est utilisée pour déterminer la concentration de clomipramine et de ses métabolites dans le sang..

### **I.1.9. – Détermination des antidépresseurs dans le plasma [44]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination des antidépresseurs et leurs métabolites (amitriptyline, nortriptyline, trans-10-hydroxy-nortriptyline, la clomipramine, la déméthyl-clomipramine, imipramine, déméthyl doxepin, trimipramine, miansérine) dans le plasma. Une seule extraction est effectuée sur le plasma à pH=10,1 avec le mélange hexane-acétonitrile (98 :2).

La séparation est réalisée à l'aide d'une colonne CN avec comme phase mobile le mélange acétonitrile-méthanol-tampon phosphate (pH 7). La protriptyline est utilisée comme étalon interne.

### ***b) Résultats***

Le taux de recouvrement est d'environ 92 %. La limite de détection est de 5 µg/l.

Les phénomènes de perte par adsorption et décomposition sont négligeables.

### ***c) Applications***

Cette méthode est utilisée pour effectuer des analyses de routine chez les patients traités avec ces antidépresseurs.

## **I.1.10. – Détermination de la reboxétine dans le sang [12]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de la reboxétine, (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) dans le sang.

La purification de l'échantillon s'effectue avec une colonne C8 avec comme éluant 2,5 % d'acétonitrile dans de l'eau déionisée.

La séparation chromatographique s'effectue avec une colonne CN (Lichristopher) avec comme éluant le mélange acétonitrile – tampon phosphate de potassium aqueux 0,008 M, pH= 6,4 (50 :50).

La détection se fait à 226 ou 273 nm (vv).

### ***b) Résultats***

La limite de détection est 15 ng/ml, à 273 nm et environ 4 ng/ml à 226 nm. Le taux de recouvrement est supérieure à 90 %.

### *c) Applications*

Cette méthode est utilisée pour le suivi biologique de ces composés chez les patients.

Elle est aussi utilisée dans les études pharmacocinétiques.

#### **I.1.11. – Détermination des antidépresseurs tricycliques à l'aide d'une colonne de silice [3]**

##### *a) Principe*

Il repose sur la détermination dans le sérum de l'amitriptyline, la doxépine, l'imipramine, la déméthyl doxépine, la désipramine et la protriptyline par CLHP à phase normale (silice).

La trimipramine et la promazine sont utilisées comme étalons internes. L'extraction de 1 ml de sérum se fait avec une colonne C18 puis les composés sont élués avec de l'acétate d'ammonium méthanolique 40 Nm.

Les composés élués sont ensuite évaporés à 56 – 58°C et reconstitués ensuite avec 200 µl de la phase mobile constituée par le mélange éthanol-acétonitrile-terbutylamine (98 :2 :0,05 v/v/v).

La détection se fait à 254 nm (UV) excepté la protriptyline qui est détectée à 229 nm (UV).

##### *b) Résultats*

Le taux de recouvrement est de 87 – 97 %. La limite de détection est de 2 ng/ml pour l'amitriptyline, la doxépine, l'imipramine ; 4 ng/ml pour la nortriptyline, la déméthyl doxépine et 10 ng/ml pour la protriptyline.

##### *c) Applications*

Cette méthode est utilisée pour déterminer le taux de ces antidépresseurs dans le plasma. Elle est utilisée en clinique pour les dosages de routine mais aussi dans les études pharmacocinétiques.

## **I.2. – CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE AVEC DETECTEUR FLUORIMETRIQUE (UV)**

### **I.2.1. - Détermination de la paroxétine dans le plasma [18]**

L'extraction en phase solide est réalisé avec colonne C18. La Dubicaïne est utilisée comme étalon interne. La séparation est effectuée avec une colonne de polarité inversée, la détection se fait avec un détecteur à fluorescence.

#### **a) *Résultats***

La méthode est linéaire avec des concentrations comprises entre 5 - 100 ng ml<sup>-1</sup> ; la limite de détection de ce produit est de 10 ng ml<sup>-1</sup>. Il n'y a pas d'interférence avec les autres composés.

#### **b) *Applications***

Cette méthode CLHP avec un détecteur à fluorescence est sensible, spécifique rapide et convient aux dosages de la paroxétine dans le plasma. Cette méthode est aussi utilisée dans les études pharmacocinétiques après administration répétée de plusieurs doses de paroxétine chez les patients.

### **I.2.2. – Détermination de la citalopram dans le plasma [19]**

#### **a) *Principe***

Il repose sur la détermination dans le plasma de la citalopram. L'extraction de l'échantillon de sang s'effectue par extraction liquide-liquide avec le mélange hexane-isoamyl alcool (98 : 2 v/v) puis les composés sont re-extraits avec 0,02 M d'acide chlorhydrique.

Une colonne de type cyano est utilisé pour la séparation avec une phase mobile constituée d'acétonitrile – tampon phosphate, pH =6 (50 :50 v/v). Le vérapamil est utilisé comme étalon interne.

La détection se fait par fluorescence avec une excitation de 236 nm et une longueur d'émission de 306 nm.

### ***b) Résultats***

La limite de détection de la citalopram est de 0,96 ng/ml pour 1 ml de sang. La déviation standard relative est inférieure à 7 %. Le taux de recouvrement est supérieur à 95 %.

### ***c) Applications***

La méthode est utilisée à des fins de suivi thérapeutique. Elle est aussi utilisée pour les études pharmacocinétiques.

## **I.2.3. – Détermination de la venlafaxine et son métabolite la 0-diméthyl venlafaxine dans le plasma [43]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de la venlafaxine et son métabolite 0-déméthylvenlafaxine (O.D.V.). L'extraction s'effectue avec le mélange hexane – isoamyl alcool puis avec une solution aqueuse d'acide phosphorique à 0,5 %.

La maprotiline est utilisée comme étalon interne. La séparation de la Venlafaxine et du O.D.V. se fait avec une colonne C4, la phase mobile est constituée du mélange acétonitrile-tampon phosphate 40 mM à pH = 6,8 (50:50 v :v). Un détecteur fluorimétrique est utilisé avec une excitation et une émission de 276 et 598 nm respectivement.

### ***b) Résultats***

Les taux de recouvrement atteignent 100 % pour la venlafaxine et 70 % pour la O.D.V. La limite de détection est de 1,0 ng/ml pour la venlafaxine et près de 5 ng/ml pour la O.D.V.

### ***c) Applications***

La méthode est simple, rapide, précise. Elle est utilisée pour le dosage en routine chez les patients pour suivre les concentrations de venlafaxine et de son métabolite O.D.V. dans le plasma.

## II – CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE APPLIQUEE AUX DOSAGES DES ANTIDEPRESSEURS

### II.1. – CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE AVEC UN DETECTEUR SELECTIF AZOTE-PHOSPHORE

#### II.1.1. – Détermination des antidépresseurs tricycliques dans le plasma

[40]

##### *a) Principe*

Il repose sur la détermination par CPG de 10 antidépresseurs tricycliques et leurs métabolites dans le plasma. Le chloramitriptyline est utilisé comme étalon interne.

Après une extraction par le polydiméthylsiloxane, la détection de ces antidépresseurs se fait avec un détecteur sélectif azote-phosphore.

##### *b) Résultats*

Le recouvrement est faible pour le plasma. Il y a en effet, des protéines de hautes masses moléculaires qui sont liées aux antidépresseurs et qui semblent être un frein pour une bonne extraction de ces composés dans le plasma. Cependant, avec cette méthode, les substances sont bien séparées et la calibration est linéaire.

La limite de détection est de 90 ng/ml pour l'imipramine et la désipramine ; 125 ng/ml pour l'amitriptyline, la trimipramine, la doxépine, la nortriptyline, la miansérine et environ 200 ng/ml pour la clomipramine et la déméthylclomipramine. Il faut noter que le recouvrement s'améliore en augmentant le temps d'extraction.

##### *c) Applications*

Cette méthode permet la détermination simultanée des 10 antidépresseurs dans le plasma. Cependant, elle présente un faible intérêt pour le dosage de ces produits dans le plasma lors des suivis thérapeutiques chez les patients, car les plus faibles concentrations détectées sont voisines des doses thérapeutiques.

### **II.1.2. – Détermination quantitative des antidépresseurs tricycliques et leurs métabolites dans le plasma par extraction en phase solide [10]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de l'amitriptyline, la nortriptyline, l'imipramine, la clomipramine et la déméthylclomipramine dans le plasma.

La promazine est utilisée comme étalon interne ; l'extraction en phase solide se fait avec une colonne remplie de silice, suivie d'une séparation par CPG avec une colonne capillaire. L'identification et le dosage se font à l'aide d'un détecteur spécifique azote-phosphore.

#### ***b) Résultats***

Cette méthode CPG avec extraction en phase solide permet de résoudre les problèmes de pertes par adsorption. Les taux de recouvrements observés sont supérieurs à 87 % pour les composés. La séparation des composés s'achève en moins de 11 mn. La limite de détection se situe entre 1,2 et 5,8 µg/l. La courbe de calibration montre une bonne linéarité.

#### ***c) Applications***

Cette méthode par CPG pour la détermination des antidépresseurs dans le plasma, est sensible, reproductible.

Elle est utilisée en routine pour la détermination de la concentration de ces composés dans le plasma des échantillons de plasma chez les patients.

## II.2. – CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE AVEC UN DETECTEUR SELECTIF D'AZOTE

### II.2.1. – Détermination des antidépresseurs dans le sérum [14]

#### a) *Principe*

Il repose sur la détermination des antidépresseurs par CPG après extraction liquide de ces composés dans le plasma ou le sérum avec de l'hexane à pH acide. La détection se fait à l'aide d'un détecteur spécifique d'azote.

Une colonne OV-225 est utilisée pour la séparation des composés.

#### b) *Résultats*

Le taux de recouvrement pour l'amitriptyline, la trimipramine, la clomipramine, la déméthylclomipramine, la doxépine, la déméthylloxépine, l'imipramine, la désipramine et la maprotiline est supérieur à plus de 80 %.

La limite de détection est de 5 – 10 ng/ml pour les amines tertiaires et 10 – 20 ng/ml pour les amines secondaires.

Les interférences avec les composés basiques sont faibles.

#### c) *Applications*

Cette méthode est sensible et permet la détermination des antidépresseurs tricycliques et leurs métabolites dans le sang.

### II.2.2. – Détermination dans le plasma de l'amitriptyline et la nortriptyline [11]

#### a) *Principe*

Il repose sur la détermination quantitative de l'amitriptyline et son métabolite actif, la nortriptyline. La méthode nécessite trois procédures d'extraction et la détection se fait à l'aide d'un détecteur d'azote.

La méthode ne nécessite pas une dérivation.

### ***b) Résultats***

La courbe est linéaire entre 1 – 26 ng/ml. La limite de détection est comprise entre 2 – 5 ng/ml pour ces composés. Les taux de recouvrement pour l'amitriptyline et la nortriptyline sont de 68 et 71 % respectivement.

### ***c) Applications***

La méthode est utilisée pour la détermination de ces composés dans le plasma chez les patients qui sont traités par des antidépresseurs pour leur suivi thérapeutique. Elle est aussi utilisée dans les expérimentations animales et pharmacocinétiques.

## **II.3. – CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A UN SPECTROMETRE DE MASSE**

### **II.3.1. – Méthode de recherche des IRSS (inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine) dans les urines [21]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination des IRSS dans les urines par CPG couplée au spectrophotomètre de masse. Après hydrolyse acide d'un aliquot d'urine, un autre aliquot est additionné. Le mélange est extraite par extraction liquide-liquide à pH = 8 – 9.

Les IRSS et leurs métabolites sont identifiés par un spectromètre de masse en utilisant les ions 58, 72, 86, 173, 176, 234 et 290.

#### ***d) Résultats***

Les taux de recouvrement du citalopram, de la sertraline et de la paroxétine est d'environ 60 et 80 % ; celui de la fluoxétine et de la fluvoxamine (qui sont partiellement détruites lors de l'hydrolyse acide) est de 40 et 45 %. La limite de détection est de 100 ng/ml.

### *e) Applications*

Cette méthode permet la détermination des IRSS dans les urines avec des taux voisins des doses thérapeutiques

### **II.3.2. – Détermination de la fluoxétine et de la norfluoxétine dans les plasma [1]**

#### *a) Principe*

Il repose sur la détermination de la fluoxétine et de la norfluoxétine dans le sang par CPG couplée à un spectromètre de masse. La méthode utilise une extraction en phase solide suivie d'une acétylation des dérivés par l'anhydride trifluoroacétique. La détection se fait par ionisation « impact électronique ».

#### *b) Résultats*

Le taux de recouvrement est de 91 % (fluoxétine) et 87 % (norfluoxétine).

La limite de détection est de 1,0 ng/ml ; la courbe est linéaire entre 1 à 100 ng/ml.

#### *c) Applications*

Cette méthode est utilisée pour le dosage de ces substances dans le sang ; elle est aussi utilisée pour les études pharmacocinétiques et de bioéquivalence.

### **III – DOSAGE DES ANTIDEPRESSEURS PAR LES METHODES ENZYMATIQUES**

#### **III.1. – DETERMINATION DES ANTIDEPRESSEURS PAR RADIO-IMMUNOASSAY [42]**

##### *a) Principe*

Il repose sur la détermination des antidépresseurs tricycliques par radioimmunoassay. Les anticorps utilisés sont produits chez un lapin immunisé conjugaison du N-succinyl-nortriptyline avec l'albumine du sérum humain.

Cette réaction est spécifique aux antidépresseurs tricycliques. Une extraction simple est effectuée sur l'amitriptyline et la nortriptyline à un pH déterminé. Le [3H] imipramine est utilisé comme traceur.

##### *b) Résultats*

La sensibilité de cette méthode est de 3,8 – 18,0 nmol/l et dépend de l'extraction.

Les taux de recouvrement sont compris entre 93,4 % et 104,0 %.

#### **III.2. – DETERMINATION DE LA CLOMIPRAMINE (ANAFRANIL) DANS LE PLASMA PAR RADIOIMMUNOASSAY [34]**

##### *a) Principe*

Il repose sur la détermination de la clomipramine dans le sang par radioimmunoassay.

Les antisérums sont générés chez le lapin par conjugaison de la clomipramine avec l'albumine du sérum de bovin en position 10 et 11.

Le [10, 11-3 H<sub>2</sub>] clomipramine est utilisée comme traceur.

### ***b) Résultats***

La réaction croisée entre la clomipramine et son métabolite actif la déméthyl-clomipramine est inférieure à 5 %.

La sensibilité de la méthode est de 175 ng/ml ; le taux de recouvrement est de 95,5 à 96,5 %. Cette réaction est spécifique et permet la détermination de la concentration de clomipramine dans le sang. Pour les autres médicaments co-administrés dans le traitement de la dépression comme le diazépam, le chlordiazépoxyde, la réaction croisée est négligeable est inférieure à moins de 0,02 %.

### **III.3. - APPLICATIONS DES METHODES ENZYMATIQUES**

Ces méthodes sont rapides, simples, sensibles. Elles sont indiquées pour le dosage des antidépresseurs tricycliques dans le plasma.

Leurs utilisations en Clinique permet un suivi thérapeutique des patientes.

## **B/ - DOSAGE DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **I – DETERMINATION DES ANTIDEPRESSEURS PAR SPECTROPHOTOMETRIE UV DANS LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

#### **I.1. – DETERMINATION DE LA FLUOXETINE [33]**

##### ***a) Principe***

Il repose sur la formation d'un complexe de paire d'ions (jaune). Ce complexe est dû à l'action du méthyl orange (MO) et du bleu de thymol (BT) avec la fluoxétine en milieu acide (pH = 4) et basique respectivement.

Dans les conditions optimales, l'absorption maximale se fait à 433 nm (méthyl orange) et 430 nm (bleu de thymol).

##### ***b) Résultats***

Avec cette méthode, la couleur du complexe reste stable pendant 5 mn après l'extraction. La loi de Beer Lambert est respecté entre 1 – 20  $\mu\text{g mol}^{-1}$  pour le méthyl orange et 4 – 24  $\mu\text{g mole}^{-1}$  (bleu de thymol).

La méthode est sensible, sélective et permet l'analyse de la fluoxétine en présence d'autres composés. Il n'y a pas d'interférences entre la fluoxétine et les excipients couramment utilisés dans les préparations pharmaceutiques lors de l'analyse. La déviation standard relative ainsi que les erreurs analytiques sont négligeables.

## **I.2. – DETERMINATION DE LA SERTRALINE, LA FLUOXÉTINE EN UTILISANT LE CHLORANIL, LE 2,3 DICHLORO 5,6-DICYANO BENZOQUINONE ET D'IODINE [2]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de la fluoxétine et de la sertraline par une réaction de complexation par transfert de charge de ces antidépresseurs avec des accepteurs  $\pi$  (chloranil et 2,3 dichloro-5,6-dicyanoquinone) ou des accepteurs  $\sigma$  (l'iode).

Le complexe obtenu est quantifié à 550 nm pour le chloranil, 450 nm pour le DDQ et 263 nm pour l'iode ; en ce qui concerne la fluoxétine : 450, 455 et 290 nm pour la sertraline dans le chloranil, le DDQ et l'iode respectivement.

### ***b) Résultats***

Cette méthode permet de déterminer la concentration de fluoxétine dans le chloranil, le DDQ et l'iode avec des taux de recouvrements de 99,83 ; 99,76 et 100 %.

Pour la sertraline, les taux de recouvrement sont : 99,78 ; 99,69 % dans le chloranil, le DDQ et l'iode respectivement. Cependant, cette méthode ne peut être appliquée qu'à un nombre limité d'antidépresseurs ; car il existe des antidépresseurs dont les amines ne réagissent pas sur ces accepteurs  $\pi$  ou  $\sigma$ .

## **I.3. – DETERMINATION DE L'IMIPRAMINE ET LA DESIPRAMINE EN UTILISANT LE METAVANADATE D'AMMONIUM [23]**

### ***a) Principe***

Il repose sur l'oxydation de l'imipramine et de la désipramine par le métavanadate d'ammonium qui donne une coloration jaune.

L'absorbance est mesurée à  $\lambda = 620$  nm pour l'imipramine et 618 nm pour la désipramine en présence d'un blanc.

### ***b) Résultats***

La calibration est linéaire pour des concentrations de 0,6 – 40  $\mu\text{g ml}^{-1}$  pour l'imipramine et 0,7 – 35  $\mu\text{gml}^{-1}$  pour la désipramine.

Les taux de recouvrement sont de 99,84 à 100,48 % pour l'imipramine et 99,78 à 100,72 % pour la désipramine. Cette méthode au métavanadate d'ammonium est simple, rapide et de précision supérieure aux autres méthodes officielles.

Ainsi, on a noté que pour des échantillons de comprimés contenant 10 ou 25 ng de principe actif ou des injections contenant 25 ng/2 ml . Cette méthode donne un RSD (déviation standard relative) 10,14 ng  $\pm$  0,38 % ou 24,86 ng  $\pm$  0,28 et 25,08 ng  $\pm$  0,24 % alors que la méthode officielle donne les résultats suivants : 10,12 ng  $\pm$  0,48 % ou 25,16 ng  $\pm$  0,36 et 24,96 ng  $\pm$  0,32 %.

L'erreur relative de cette méthode par rapport à la méthode officielle est inférieure à 0,5 %.

## **I.4. – DETERMINATION DE QUELQUES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES EN UTILISANT LE 3-METHYL BENZOTHIAZOLIN-2-ONE HYDRAZONE [35]**

### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de l'amitriptyline, la nortriptyline et la doxépine dans les préparations pharmaceutiques par oxydation couplée de ces drogues avec le 3-méthyl benzothiazolin-2-one hydrazone en présence de Fe(III) dans 1M d'acide chlorhydrique. Cette réaction donne une coloration bleue dont l'absorbance est mesurée entre 620-630 nm UV.

### ***b) Résultats***

Cette méthode est rapide, sensible ; elle ne nécessite ni extraction, ni séchage. De plus, les excipients et additifs couramment utilisés dans les préparations pharmaceutiques n'interfèrent pas dans la détection de ces antidépresseurs.

### **I.5. – DETERMINATION DE LA REBOXÉTINE [29]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de reboxétine dans les préparations pharmaceutiques. La méthode nécessite une seule extraction avec du tampon phosphate 50 mM à pH = 2,5. L'absorbance est mesurée entre 282 et 287 nm avec un blanc.

#### ***b) Résultats***

Le taux de recouvrement est d'environ 99,7 % ; la limite de détection est de 7 µg/ml.

### **I.6. – DETERMINATION DE LA NORTRIPTYLINE DANS LES MICRO-EMULSIONS A BASE DE POLYSORBATE 80 [26]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de la nortriptyline dans les micro-émulsions à base de polysorbate 80. La détermination se fait par spectrophotométrie à 267 nm avec un blanc.

#### ***b) Résultats***

Le taux de recouvrement est supérieur à 95 %. La méthode est linéaire, reproductible avec une excellente précision. La méthode ne requiert pas beaucoup de procédure d'extraction.

### **I.7. - APPLICATIONS GÉNÉRALES DES MÉTHODES SPECTROPHOTOMÉTRIQUES**

Ces méthodes spectrophotométriques décrites sont utilisées pour effectuer des dosages de routine dans les préparations pharmaceutiques tels que : les gélules, les capsules, les injections contenant des substances antidépresseurs. Elles sont précises, simples, fiables et présentent l'avantage d'utiliser un petit volume de solution tampon et de solvant.

La spectrophotométrie est moins onéreuse et moins sophistiquée que la chromatographie en phase gazeuse ou la chromatographie liquide haute performance.

## **II – DETERMINATION DES ANTIDEPRESSEURS PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE APPLIQUEE DANS LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **II.1. – DETERMINATION DE LA FLUOXETINE, LE FLUVOXAMINE ET LA CLOMIPRAMINE AVEC UNE COLONNE CAPILLAIRE [41]**

#### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination rapide et simultanée de la fluoxétine, la fluvoxamine et la clomipramine par CPG avec une colonne capillaire et sans pré-dérivatisation. Un détecteur à ionisation de flamme est utilisée.

#### ***b) Résultats***

La méthode est sélective, rapide et donne des taux de recouvrement de 97,5 – 102,5 %.

#### ***c) Applications***

Cette méthode est utilisée pour déterminer la teneur de ces produits dans les préparations pharmaceutiques.

### **III – DETERMINATION DES ANTIDEPRESSEURS PAR ELECTROPHORESE DANS LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

#### **III.1. – DETERMINATION DE LA REBOXÉTINE [29]**

##### ***a) Principe***

Il repose sur la détermination de la reboxétine dans les préparations pharmaceutiques.

L'extraction s'effectue avec un tampon phosphate 50 mM à pH = 2,5. La dibenzépine est utilisée comme étalon interne. La longueur du tube capillaire est courte environ 8,5 cm. Un tampon phosphate est utilisé comme électrolyte de fond.

La détection se fait à 206 nm.

##### ***b) Résultats***

Le recouvrement est supérieur à 99,7 %, la limite de détection est de 1 µg/ml. La méthode est précise avec une déviation standard relative, comprise entre 1,5 et 1,9 %.

##### ***c) Applications***

La méthode est simple, fiable et utilisée pour la détermination de la reboxétine dans les préparations pharmaceutiques telles que les gélules.



***CONCLUSION***

Les antidépresseurs constituent une classe thérapeutique relativement récente si l'on sait que leur découverte date de 1957 pour les premiers produits, en l'occurrence l'iproniazide (IMAO) et l'imipramine (tricyclique). Depuis lors, plusieurs autres types médicaments antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS) ont été mis au point.

Même si, avec l'apparition de cette dernière génération de produits qui présentent entre autres avantages de ne pas posséder d'effets anticholinergiques comme leurs prédécesseurs, les antidépresseurs, de manière générale, posent des difficultés à leurs utilisateurs et comportent de nombreux effets indésirables.

Possédant tous la capacité de lever l'inhibition psychomotrice chez les patients, les antidépresseurs peuvent conduire à des tendances suicidaires. En conséquence, les prescripteurs et particulièrement les spécialistes en psychiatrie ont des problèmes lorsqu'il s'agit de choisir des antidépresseurs, qu'il faut souligner en passant, ne donne satisfaction que dans 60 à 70 % des cas [20].

Parmi les causes d'échecs, on peut citer la faiblesse de la posologie, l'arrêt précoce ou prématuré du traitement, l'observance insuffisante, mais aussi les causes d'ordre organique et d'autres qui relèvent de l'inefficacité du produit. Pour pallier à toutes ces insuffisances, les Cliniciens se sont orientés vers la recherche des taux plasmatiques en vue d'adapter les doses et renforcer l'efficacité du traitement.

Plusieurs méthodes de dosage existent. Certaines d'entre elles présentent l'avantage d'être simples, reproductibles et permettent dans une unité de temps relativement faible, de faire un grand nombre de dosages.

En effet, si certaines méthodes de référence telles que la chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie liquide haute performance sont sensibles et précises, leurs coûts élevés font qu'elles ne sont pas très recommandées dans les pays en développement pour effectuer des contrôles de qualité sur les préparations pharmaceutiques.

Par contre, les méthodes spectrophotométriques qui n'exigent qu'un équipement modeste, constituent une alternative fort indiquée.

Ces méthodes CLHP et CPG, même si elles semblent être sophistiquées, peuvent lorsqu'elles sont améliorées et simplifiées, permettre des dosages rapides et applicables dans les Centres Hospitaliers traitant, tous les jours, un grand nombre d'échantillons.

Au Sénégal, à notre connaissance, le dosage des antidépresseurs dans le sang n'est pas effectué dans les centres hospitaliers.

Cependant, dans un souci d'améliorer le traitement de la dépression, l'utilisation de méthodes de dosages des antidépresseurs dans les liquides biologiques (sang) pourrait contribuer positivement à l'amélioration de la thérapie antidépressive.



***BIBLIOGRAPHIE***

- 1. ADDISON R.S., FRANKLIN M.E., HOOPER W.D.-**  
Sensire, high-throughput gas chromatographic mass spectrophotometric assay for fluoxetine and norfluoxetine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies.  
*J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appli.*, 1998, 776 (1-2) : 153-160.
- 2. BABENOY L.I., EL-KOUSY N., SUDDIK J.K., SHOKRY M.-**  
Spectrophotometric determination of fluoxetine and sertraline using chloranil, 2,3 dichloro-5-6 dicyanobenzoquinone and iodine.  
*J. Pharmac. and Biomed. Anal.*, 1999 (21) : 133-142.
- 3. BEIERLE F.A., HUBBARD R.W.-**  
Liquid chromatographic separation of antidepressant drugs : Tricyclics.  
*Ther. Drug. Monit.*, 1983 (5) : 279-292.
- 4. BERZAS J.J., VILLASENOR M.J., CONTENTO A.M., NUEVO E.-**  
Determination of fluoxetine, fluvoxamine and clomipramine in pharmaceutical formulations by capillary gas chromatography.  
*J. Chromatogr. Sci.*, 2000, 38 (5) : 200-206.
- 5. BISMUTH C., BAND F., CONSO F., FREJAVILLE J.P., CARNIER R.-**  
Toxicologie Clinique.  
*Flammarion*, 1987, 4<sup>ème</sup> édition : 164-181.
- 6. BLAYAC J.P., HILAIRE-BUGS D., PEYRIERE H.-**  
La pharmacologie des nouveaux antidépresseurs : évaluation des troubles neuro-psychocomportementaux.  
*Thérapie*, 1997, 52 : 117-122.
- 7. BOURIN M., DAVID D.P., JOLLIET P. et GARDIER A.-**  
Mécanisme d'action des antidépresseurs et perspectives thérapeutiques.  
*Thérapie*, 2002, 57 (4) : 385-396.
- 8. COHEN Y.-**  
Pharmacologie.  
*Masson*, 3<sup>ème</sup> édition : 193-204.

**9. CONDORE F., ARDID D., ESCHALIER A., LAVARENNE J., FIOLIP J.-**

High-performance liquid chromatographic determination of amitriptyline and its main metabolites using a silica column with reversed-phase eluent.

Application in Mice.

*J. Chromatogr.*, 1992, 584 (2) : 249-255.

**10. DE LA TORRE R., ORTUNO J., PASCAL J.A., GONZALEZ S., BALLESTA J.-**

Quantitative determination of tricyclic antidepressants and their metabolites in plasma by solid-phase extraction (Bont-elut-TCA) and separation by capillary chromatography with nitrogen-phosphorus detection.

*Ther. Drug. Monit.*, 1998, 20 (3) : 340-346.

**11. HALS P.A., LUNDGREN T.I., AARBAKKE J.-**

A sensitive gas chromatographic assay for amitriptyline and nortriptyline in plasma.

*Ther. Drug. Monit.*, 1982 (4), issue 4 : 365-369.

**12. HARTLER S., WEIGMANN H., HIEMKE C.-**

Automated determination of reboxetine by HPLC with column-switching and UV detector.

*J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.*, 2000 (740) : 135-140.

**13. HUGUES F.C., LE JEUNE C.I., BRION N.-**

Médicament et associations pathologiques.

*Ed. Frisson Roche*, 1997 : 345-353.

**14. KRISTINSSON J.-**

A gas chromatographic method for the determination of antidepressant drug in human serum.

*Acta Pharm. Toxicol. (Copenh.)*, 1981 (49), issue 5 : 390-398.

**15. LALONDE P., GRUNBERG F.-**

Psychiatrie clinique, approche contemporaine, 1980 : 747-759.

**16.LECHEMIA D.-**

Les antidépresseurs.

*Albin Michel éd.*, 1994 : 21-66.

**17.LOO H., POIRISER M.F., KREBS M.O., HARTMAN F., GALINOWSKI A., CHAUNOT F., OLIE J.P.-**

Thérapeutique.

*Encycl.Méd. Chir.*, 1996, 25-420-50.

**18.LOPEZ-CALULL C., DOMINGEZ N.-**

Determination of Paroxetine in plasma by HPLC for bioequivalence studies.

*J. Chromatogr. B.*, 1999 (724) : 393-398.

**19.MACEK J., PTACEK P., KLIMA J.-**

Rapid determination of Citalopram in human plasma by HPLC.

*J. Chromatogr. B.*, 2001 (755) : 279-285.

**20.MAITRE L.-**

Antidépresseurs.

In : Pharmacologie des concepts fondamentaux, aux applications thérapeutiques.

*Michel Shordoret et coll.*, 3<sup>ème</sup> édition : 373-386.

**21.MAURER H.H., BIEKEBOELLER-FRIEDRICH J.-**

Screening procedure for detection of SSRI type and their metabolites in urine as part of a modified systematic toxicological, analysis procedure using gaz chromatography mass spectrometry.

*J. Anal. Toxicol.*, 2000, 24 (5) : 340-347.

**22.MAYA M.T., DOMINGOS C., GUERREIRO M.T., MORIAS J.A.-**

Determination of antidepressant fluoxetine in human plasma by LC with UV detection.

*J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 2000 (23) : 989-996.

**23.MISIUK W.-**

Spectrophotometry assay of Imipramine and desipramine using ammonium metavanadate and its application to pharmaceutical preparations.

*J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 2000, 22 (1) : 189-196.

**24.MISZTAL G., SKIBINSKI R., OLAJOSSY M. And PAW B.-**

L.C. determination of Moclobemide and three metabolites in plasma.

*J. Pharmac. and Biomed. Anal.*, 2002 (30) : 1277-1285.

**25.MONTASTRUC J.L., SENARD J.M., LAPEYRE-MESTRE M.-**

A propos des antidépresseurs récents : Quelques réflexions pharmacologiques.

*Thérapie*, 1997, 52 : 143-149.

**26.MORONO M.A., BALLESTEROS M.P., FRUTOS P., LASTRES J.L. and CASTRO D.-**

Comparison of UV spectrophotometric and LC for the determination of nortriptyline hydrochloride in Polysorbate 80 based oil/water (o/w) microemulsion.

*J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2000, 22 (2) : 287-294.

**27.NIELSEN K.K., BROSEN K.-**

High-performance liquid chromatography of clomipramine and metabolites in human plasma and urine.

*Ther. Drug Monit.*, 1993, 15 (2) : 122-128.

**28.OZTUNC A., ONAL A., ESTURK S-**

7,7,8,8 TCNQ as new derivatization reagent for HPLC and Thin Layer Chromatography : rapid screening of plasma for some antidepressant.

*J. Chromatogr. B.*, 2002 (774) : 149-155.

**29.PAGGI M.A., BUGAMELLI F., SABBIONI C., FERRANTI A., FANOLI S., VOLTERA V.-**

Analysis of reboxetine, a novel antidepressant drug, in pharmaceutical tablets by capillary electrophoresis and spectrophotometry.

*J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 2002 (27) : 209-215.

**30.PHARM-SCOTTEZ A-**

Le choix d'un traitement antidépresseur.

*La Presse Médicale*, 1998, 40 : 2145-2150.

**31.PIROLA R., MUNDO E., BELLODI L., BAREGGI S.R.-**

Simultaneous determination of Clomipramine and its desmethyl and hydroxy metabolites in plasma of patients by HPLC after solid phase extraction.

*J. Chromatogr. B.*, 2002 (772) : 205-210.

**32.POKPHAK R., CONQUY T., VIALA A., GRIMALDI F.-**

Determination of Metapramine, Imipramine, Trimipramine, their major metabolites in plasma by reverse phase column liquid chromatography.

*J. Chromatogr.*, 1986 (375) : 339-347.

**33.PRABHAKAR A.H., PATEL V.B., GIRIDHAR R.-**

Spectrophotometric determination of fluoxetine hydrochloride in bulk and pharmaceutical formulations.

*J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 1999 (20) : 427-432.

**34.READ G.F. and FAHMY R.-**

Determination of a tricyclic antidepressant, Clomipramine, in plasma by a specific radioimmunoassay procedure.

*Clin. Chem.*, 1978 (21), issue 1. : 36-40.

**35.REVANASIDDAPA H.D. and MANJU B.-**

Spectrophotometric determination of some antidepressant drug using 3-methyl benzothiazolin-2-one hydrazone.

*Eur. J. Pharm.Sc.*, 1999 : 221-225.

**36.SCHMITT H.-**

Éléments de pharmacologie, 1976 : 300-305.

**37.SIMON P. et COLONNA L.-**

Antidépresseurs.

In *Pharmacologie Clinique bases de la Thérapeutique 2*, Giroud J.P.,

*Mathé G., Meyniel G.*, 1979 : 1633-1649.

**38.TAPET P.-**

Antidépresseurs : Principes et règles d'utilisations.  
*La Revue du Praticien*, 1995, 45 : 1696-1700.

**39.THEURILLAT R., THORMANN W.-**

Monitoring of tricyclic antidepressant in human serum and plasma by HPLC.  
*J. Pharm. and Biom. Anal.*, 1998, 18 : 751-760.

**40.ULRICH S., MARTENS J.-**

Solid-phase microextraction with capillary gas liquid chromatography and nitrogen-phosphorus selective detector for assay of antidepressant drug in human plasma.  
*J. Chromatogr. B. Sci. Appl.*, 1997, 696 (2) : 217-234.

**41.VAN HARTEN J.-**

Clinical pharmacokinetics of serotonin selective uptake inhibitors.  
*Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 24 (3) : 203-204.

**42.VIRTANEN R.-**

Radioimmunoassay for tricyclic antidepressants.  
*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1980 (40) : 191-197.

**43.VU R.L., HELMESTE D., ALBERS L., REIST C.-**

Rapid determination of Venlafaxine and O.D.V. in human plasma by HPLC with fluometric detection.  
*J. Chromatogr. B. Sci. App.*, 1997 (703) : 195-201.

**44.WISSER T., OOSTELBOS M.C., TOLL P.J.-**

Reliable routine method for determination of antidepressant drug in plasma by HPLC.  
*J. Chromatogr.*, 1987 (309) : 81-93.

**45.ZARIFIAN E., LOO H.-**

Les antidépresseurs : aspects biologiques cliniques et thérapeutiques.  
*Ed. Printel*, 1982 : 393-398.