



# Prise en charge médicamenteuse de la dépression majeure

JUIN 2012

# Vzw Farmaka asbl – Centre indépendant d'information sur les médicaments

## Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle  
Dr. de Schaetzen Sybille  
Dr. Devillers Catherine  
Dr. Lacroix Sophie  
Biol. Leroy Thérèse  
Ph. Nonneman Annick  
Ph. Pinckaers Nathalie  
Ph. Vanvolsem Clarisse  
Dr. Verhaeghen Myriam  
Dr. Veys Catherine

Lic. Baitar Abdelbari  
Dr. Evens Bart  
Apr. Goyen Josée  
Apr. D'Hooghe Beatrijs  
Dr. Apr. Lobeau Marieke  
Lic. Muylle Birgit  
Dr. Ir. Van Den Maagdenberg  
Karijn  
Dr. Apr. Vergote Geert

Revue systématique de la littérature  
scientifique  
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)  
Formul R/ info



Fiches de Transparence CBIP



# Introduction

## Choix

- Plaintes dépressives fréquentes en 1<sup>ère</sup> ligne
- Médicaments antidépresseurs fréquemment prescrits en Belgique
- Etudes nombreuses et sujettes à discussion

## Contenu

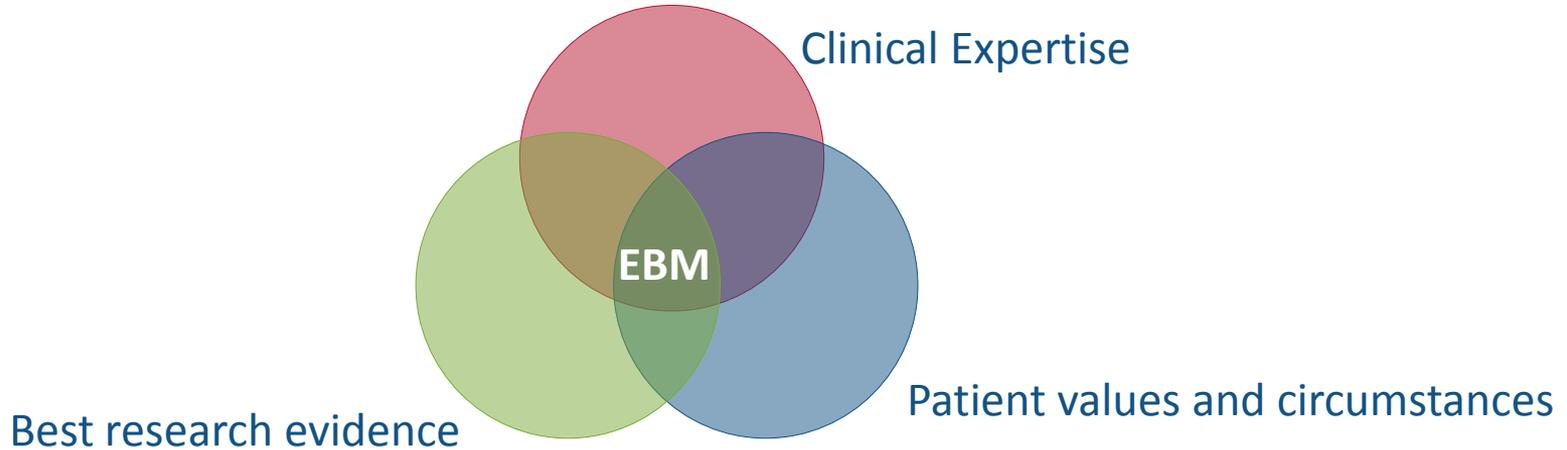
- Dépression majeure
- Prise en charge médicamenteuse

## But

- Balance bénéfiques / risques
- Interactif

# EBM

## Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

# Méthodologie

- Base
  - Recommandation de bonne pratique de Domus Medica (2008)
  - Rapport de suivi (2009)
  - Formulaire MRS
- Mise à jour
  - Clinical Evidence
  - Cochrane
  - Minerva
  - Health Technology Assessments
  - Méta-analyses (Lancet, BMJ)

# Table des matières

Diagnostic

DSM-IV-TR

Indication R\

Biais de publication

Réponse ↔  
degré de gravité

Efficacité R\

Choix 1<sup>ère</sup> ligne

Tous  
antidépresseurs

Tricycliques

ISRS

'2<sup>ème</sup> groupe'?

Sujets  
âgés

Durée R/  
Prévention des  
rechutes

Arrêt

Pas de réponse ?

Psychothérapie

Mémento

Doses  
recommandées

Noms  
commerciaux

Escitalopram

Venlafaxine

Duloxétine

Mirtazapine

Réboxétine

Agomélatine

Millepertuis

# Dépression majeure - diagnostic

- Humeur dépressive
- Anhédonie

= 2 symptômes clés - Evaluer l'impact sur le fonctionnement social

## Diagnostic différentiel

- Autres critères étayant le diagnostic en cas de doutes

- Troubles du sommeil
- Changement d'appétit ou de poids
- Perte d'énergie
- Augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice
- Trouble de la concentration
- Sentiments de culpabilité ou de dévalorisation
- Idées suicidaires

# Dépression majeure – Indication antidépresseurs

Antidépresseurs recommandés comme 1<sup>er</sup> choix  
uniquement si dépression majeure sévère

DSM

- Biais de publication<sup>1</sup> → surestimation de l'efficacité
- Etudes à court terme (6-8 semaines)
- Efficacité limitée (ex 1<sup>ère</sup> ligne : réponse chez 55% vs 41% sous placebo)<sup>2</sup>
- Réponse au médicament fonction de la gravité de la dépression<sup>3</sup>
  - Dépression majeure sévère
    - Effet antidépresseur cliniquement pertinent<sup>4</sup>
  - Dépression majeure légère à modérée
    - Effet antidépresseur non-cliniquement pertinent
    - Effet placebo important

# Antidépresseurs : efficacité globalement comparable

- **Etudes comparatives**

- TCA vs ISRS : différences statistiquement non-significatives <sup>1</sup>
- TCA entre eux : différences statistiquement non-significatives
- ISRS entre eux : résultats non-convergenst  
différences cliniquement non/peu pertinentes
- Autres antidépresseurs vs ATC et ISRS: résultats non-convergenst  
différences cliniquement non/peu pertinentes

ESCITALOPRAM?

VENLAFAXINE?

Pas d'argument pour poser un premier choix en matière d'efficacité

# Choix en première ligne

Effets indésirables

Interactions

Toxicité et risque suicidaire

Temps de demi-vie

Prix



Tous antidépresseurs

Tricycliques

ISRS

TOUS EFFETS  
INDESIRABLES

TOUTES  
INTERACTIONS

'2° GROUPE' ?

# Antidépresseurs: sécurité

- Risque suicidaire
- Effets anticholinergiques et sérotoninergiques
- Effets cardio-vasculaires et digestifs
- Effets neuropsychiques non-désirés (dont sédation)
- Troubles sexuels
- Hyponatrémie
- Risque d'interactions
- Sevrage
- Impact fœtus et nouveau-né

CHOIX

TOUS EFFETS  
INDESIRABLES

TOUTES  
INTERACTIONS

# Tricycliques : effets indésirables – interactions



<b>Anticholinergiques</b> <sup>1</sup>	Sécheresse de la bouche, constipation, troubles de la vision, rétention urinaire, augmentation de la pression intraoculaire  <b>CI absolue: glaucome à angle fermé</b>
<b>Cardio-vasculaires</b>	QT <sup>2</sup> , arythmie, hypotension orthostatique  <b>CI absolues: infarctus, trouble du rythme</b>
<b>Toxicité</b>	(Suicide)
<b>Interactions</b>	Autres médicaments à effet anticholinergique CYP450

R/ ISRS

TOUS EFFETS  
INDESIRABLES

TOUTES  
INTERACTIONS

# ISRS: effets indésirables – interactions

CHOIX

<b>Gastro-intestinaux</b>	Nausées, vomissements, diarrhée Saignements gastro-intestinaux
<b>Neurologiques centraux</b>	Agitation, vertiges, insomnie, tremblements Symptômes extrapyramidaux
<b>Troubles sexuels</b>	
<b>Hyponatrémie</b>	
<b>Cardiaques</b>	QT <sup>1</sup> (es)citalopram (autres ISRS ?)
<b>Interactions</b>	Autres sérotoninergiques <sup>2</sup> → syndrome sérotoninergique <sup>3</sup> AINS, AAS, diurétiques, antipsychotiques CYP 450 → Sertraline et (es)citalopram moins à risque d'interactions

R/ TCA

TOUS EFFETS  
INDESIRABLES

TOUTES  
INTERACTIONS

# Antidépresseurs anciennement '2<sup>e</sup> groupe'

Pas conseillés en première ligne

- **Efficacité**
  - Comparable avec ATC et ISRS
- **Sécurité**
  - Plus d'arrêt de traitement en raison des effets indésirables avec certaines molécules

VENLAFAXINE?

DULOXETINE?

REBOXETINE?

MIRTAZAPINE?

NOUVELLE  
CLASSIFICATION

# Sujets âgés

- **Diagnostic**
  - plaintes somatiques fréquentes
- **Efficacité** des antidépresseurs
  - efficaces vs placebo, pas de différences entre eux <sup>1</sup>
- **Sécurité**
  - Plus sensibles aux effets indésirables
  - Plus de risques d'interactions
  - ↗ mortalité et des effets indésirables graves, en début de traitement et juste après arrêt

- Si ISRS → sertraline ou citalopram moins à risque d'interactions
- Si ATC → nortriptyline (moins anticholinergique, moins d'hypotension orthostatique)

- Débuter par doses faibles et augmenter progressivement
- Suivi attentif des effets indésirables

# Durée de traitement

- **Base scientifique limitée**
  - La plupart des études sont de courte durée (6-8 sem)
  - Prévention des rechutes<sup>1</sup>
    - moins de rechutes tant que sous traitement actif

PAS DE REPONSE?  
REPONSE INSUFFISANTE?

## Consensus

- 6 mois après rémission
- 9-12 mois si ATCD dépressif, sujet âgé, plaintes résiduelles à 6 mois

- **Sevrage progressif**<sup>2</sup>

# Psychothérapie

- **Efficacité**

- Psychothérapie vs antidépresseurs : pas de différence
- Monothérapie vs bithérapie : données globalement en faveur de la bithérapie  
la plus-value d'une bithérapie n'est pas claire

## Recommandation

- Si dépression majeure sévère  
antidépresseur + psychothérapie par professionnel spécialisé
- Si dépression majeure légère à modérée:  
prise en charge non-médicamenteuse = 1<sup>ère</sup> étape

## Ligne de conduite

### • Dépression majeure sévère

Antidépresseur recommandé comme 1<sup>er</sup> choix uniquement si dépression majeure sévère

Recommandation d'association avec un suivi psychothérapeutique spécialisé

### • Dépression majeure légère ou modérée

1<sup>ère</sup> étape = non-médicamenteuse

## Diagnostic

### • 2 symptômes-clés

- Humeur dépressive
- Anhédonie

### • Autres critères

- Trouble du sommeil
- Changement d'appétit ou de poids
- Perte d'énergie
- ↗ ou ↘ de l'activité psychomotrice
- Trouble de la concentration
- Sentiments de culpabilité ou de dévalorisation
- Idées suicidaires

### • Dépression majeure sévère

- >5 critères, dont minimum un des 2 symptômes-clés
- Impact sévère sur le fonctionnement social/relationnel/professionnel

## En pratique

### • Choix en 1<sup>ère</sup> ligne

Préférence : tricyclique ou ISRS

- **Efficacités globalement comparables**
- **Effets indésirables** voir verso
- **Interactions** voir verso
- **Toxicité et risque suicidaire**
  - Tricycliques plus toxiques en cas de surdosage
  - Risque suicidaire accru en début de traitement
- **Temps de demi-vie**
  - Court: paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine  
↗ risque/gravité des symptômes de sevrage à l'arrêt
  - Long: fluoxétine  
Déconseillée chez sujet âgé, attention si passage à autre molécule, persistance effets indésirables,...
- **Prix**
- **Sujet âgé**

Si ISRS → citalopram ou sertraline (faible risque interactions)  
Si tricyclique → nortriptyline (peu anticholinergique)

  - Débuter par faible dose (1/4-1/2), augmentation progressive
  - Suivi attentif des effets indésirables
- **Durée de traitement** : consensus
  - 6 mois après rémission
  - 9-12 mois si plaintes résiduelles, ATCD dépression, sujet âgé
- **Sevrage progressif** : sur une période de minimum 4 semaines

	Tricycliques	ISRS
Effets indésirables	Risque suicidaire Effets neuropsychiques non-désirés, dont sédation Abaissement du seuil convulsif Sevrage, dont celui d'un nouveau-né exposé in utero	
	Anticholinergiques (et sérotoninergiques) Arythmie, allongement QT Hypotension orthostatique (Troubles sexuels) (Hyponatrémie)	Sérotoninergiques (et anticholinergiques) Troubles sexuels Digestifs dont saignements gastro-intestinaux Neurologiques centraux dont extrapyramidaux Hyponatrémie Allongement QT (es)citalopram – (autres ISRS ?) Effet tératogène non exclu
Contre-indications	Glaucome à angle fermé Troubles du rythme, infarctus	
Interactions	Médicaments à effet anticholinergique Certains tricycliques sont substrats du P450	Médicaments à effet sérotoninergique (dextrométorphane, tramadol, triptans, IMAO,...) AINS, AAS, antithrombotiques Diurétiques, antipsychotiques Certains ISRS inhibent le P450 • fluoxétine, fluvoxamine: ↗ certaine de l'effet des AVK • autres ISRS: ↗ possible de l'effet des AVK
<b>Références</b> <a href="http://www.farmaka.be">www.farmaka.be</a> Visiteurs indépendants → Documents → Dépression majeure <a href="http://www.cbip.be">www.cbip.be</a> Répertoire, Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) via symbole 'gélule bleue'  , comparateur de prix via symbole 'euro'  <a href="http://www.fagg-afmps.be">www.fagg-afmps.be</a> RCP, notifications d'effets indésirables  , ... <a href="http://www.cebam.be">www.cebam.be</a> <a href="http://www.prodigy.clarity.co.uk">www.prodigy.clarity.co.uk</a>		<b>Référents pour une prise en charge non-médicamenteuse</b> <a href="http://www2.ulg.ac.be/aemtc">www2.ulg.ac.be/aemtc</a> AEMTC - Association pour l'Etude, la Modification et la Thérapie du Comportement Annuaire → Psychothérapeutes <a href="http://www.bfp-fbp.be">www.bfp-fbp.be</a> Fédération belge des psychologues <a href="http://public.guidesocial.be">http://public.guidesocial.be</a>
		<b>Listes non-exhaustives</b>





# Annexes

# Dépression majeure – DSM IV-TR

DGN

IND

Symptômes	Critères diagnostics DSM-IV-R
Humeur dépressive	Humeur dépressive la majeure partie de la journée, pratiquement tous les jours au cours des 2 dernières semaines.
Anhédonie	Perte marquée d'intérêt ou de plaisir pour la plupart des activités la majeure partie de la journée, pratiquement tous les jours.
Troubles du sommeil	Insomnie ou somnolence pratiquement tous les jours.
Changement d'appétit ou perte de poids	Perturbation quasi quotidienne de l'appétit ou perte (ou prise) de poids involontaire ( $\geq 5\%$ du poids en un mois de temps).
Perte d'énergie	Fatigue ou perte d'énergie quasi quotidienne
Augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice	Agitation psychomotrice ou apathie quasi quotidienne.
Trouble de la concentration	Baisse de concentration, difficultés à réfléchir ou à prendre des décisions, ou indécision quasi quotidienne.
Sentiments de culpabilité ou de dévalorisation	Faible estime de soi ou sentiments de culpabilité quasi quotidiens.
Idées de suicide	Pensées répétées de mort ou de suicide.

**Légère à modérée** : 5 symptômes ( $\geq 2$  sem), dont humeur dépressive ou anhédonie; Fonctionnement professionnel, social ou relationnel relativement bon

**Modérée**  
Entre légère et sévère

**Sévère** :  $>5$  symptômes ( $\geq 2$  sem), dont humeur dépressive ou anhédonie. Interférence sévère avec le fonctionnement professionnel, social, ou relationnel

# Dépression (majeure) – diagnostic différentiel



Diagnostic différentiel	Affection
Affections psychiatriques graves et/ou potentiellement fatales	Troubles bipolaires, psychoses, risque de suicide
Problèmes sous-jacents traitables	Hypothyroïdie, maladie de Parkinson, effets indésirables d'origine médicamenteuse, abus de substances psychotropes
Problèmes traitables qui s'accompagnent de plaintes dépressives ou de dépression	Deuil, surtension, troubles d'anxiété, troubles de la personnalité, démences débutantes
Facteurs déclenchant ou autres risques connus	Vulnérabilité connue, antécédents de difficultés dans la gestion du stress, résistance morale limitée

# Pertinence clinique – NICE (National Institute for Clinical Excellence)

- Risque relatif (RR)  $\leq 0.80$
- Taille de l'effet (ES)
  - Min 0,50

## Taille de l'effet selon Cohen

0,2 à 0,3	petit
+/- 0,5	moyen
0,8 à $\infty$	grand

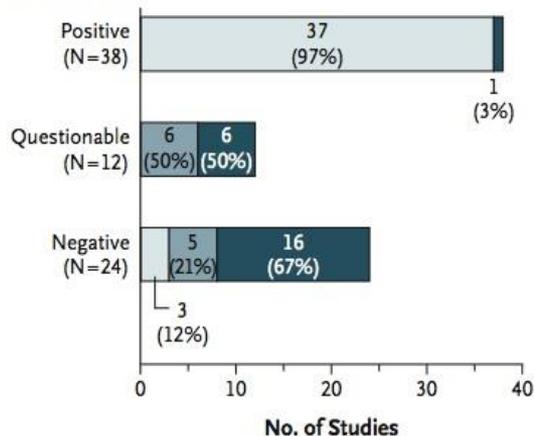
- Echelle d'Hamilton (HDRS) / Inventaire de Beck (BDI)
  - Différence de minimum 3 points entre évolution sous antidépresseur et évolution sous placebo

# Biais de publication

- Biais : Procédé pouvant engendrer une erreur faisant différer les résultats observés de la réalité
- Biais de publication : Les études dont les résultats sont en faveur du nouveau produit ont plus de chance d'être publiées et souvent sous plusieurs formes

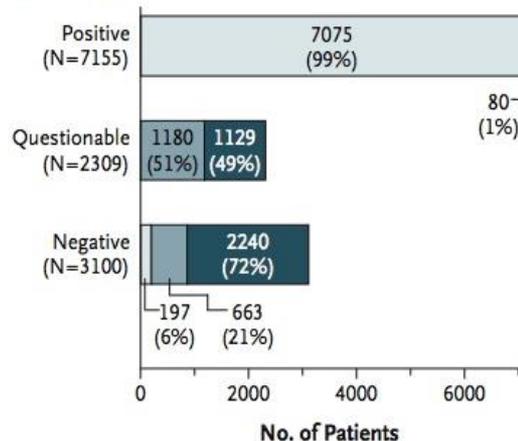
**A Studies (N=74)**

FDA Decision



**B Patients in Studies (N=12,564)**

FDA Decision



ISRS: études vs placebo

- Published, agrees with FDA decision
- ▒ Published, conflicts with FDA decision
- Not published

Toutes les études en faveur des ISRS ont été publiées, sauf une

Presque une étude sur trois n'a jamais été publiée. Toutes ces études ont des résultats questionnables ou négatifs selon la FDA, sauf une

Etudes publiées : 94% présentent des résultats favorables  
Toutes les études : 51% présentent des résultats favorables

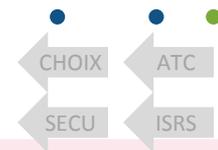
# Réponse en fonction de gravité de dépression



Fournier 2010

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
Méta-analyse de RCTs	<i>Adultes dépressifs en ambulatoire (range HDRS score 10-39)</i>	Antidépresseurs vs placebo	6/718	6-11 s	Score sur l'échelle HDRS	Mild-to-moderate depression (HDRS $\leq$ 18): ES=0,11 (-0,18 à 0,41) Severe depression (HDRS 19-22): ES=0,17 (-0,08 à 0,43) <b>Very severe depression (HDRS <math>\geq</math>23): ES=0,47 (0,22 à 0,71)</b>
					Réponse	Mild-to-moderate depression: 52% vs 44% Severe depression: 45% vs 43% <b>Very severe depression: 53% vs 33% (NNT=5, p&lt; 0.001)</b>
					Rémission	Mild-to-moderate depression: 45% vs 44% Severe depression: 34% vs 27% <b>Very severe depression: 32% vs 18% (NNT=8, p=0.01)</b>

# Effets indésirables



## Tous antidépresseurs

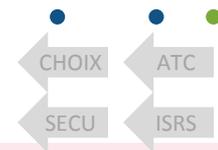
- Troubles sexuels fréquents (érection, éjaculation, libido, orgasme) (surtout ISRS)
- $\searrow$  seuil convulsif
- Tremblements et sudation exagérée
- Hépatotoxicité
- Hyponatrémie (surtout ISRS, chez les personnes âgées, avec risque d'agitation et de confusion)
- Pensées et comportements suicidaires (surtout ISRS)
- Symptômes de sevrage (attention court temps de demi-vie: paroxétine, venlafaxine, fluvoxamine)
- Risque d'épisode maniaque chez patients atteints d'un trouble bipolaire
- Effet tératogène ne peut être exclu

## Inhibiteurs de recapture sélectifs

### ISRS

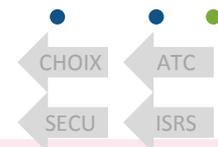
- Effets gastro-intestinaux fréquents (nausées, diarrhée ...)
- Effets indésirables centraux fréquents (céphalées, vertiges, agitation, insomnie, sédation ...).
- Syndrome sérotoninergique
- Manifestations extrapyramidales
- Hémorragies, p. ex. au niveau du système gastro-intestinal, de la peau et des muqueuses
- Paroxétine: effets anticholinergiques
- (Es)Citalopram : allongement de l'intervalle QT, avec risques de torsades de pointes

# Effets indésirables



Inhibiteurs de recapture non-sélectifs	ATC et apparentés	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prise de poids</li><li>• Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées</li><li>• Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline et l'imipramine)</li><li>• Amitriptyline, doxépine, maprotiline: sédation. Les autres antidépresseurs sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie</li></ul>
	Duloxétine et venlafaxine (noradrénaline et sérotonine)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↗ tension artérielle , fréquence cardiaque</li></ul>
Agissant sur les neurorécepteurs		<ul style="list-style-type: none"><li>• Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation</li><li>• Mirtazapine et trazodone: effets anticholinergiques</li><li>• Trazodone: risque de priapisme</li><li>• Miansérine et mirtazapine: risque d'agranulocytose</li><li>• Agomélatine: céphalées, migraine, vertiges, somnolence, insomnie, anxiété; troubles hépatiques allant jusqu'à l'hépatite</li></ul>
Millepertuis		<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastro-intestinaux</li><li>• Céphalées</li><li>• Anorgasmie</li><li>• Photosensibilisation</li></ul>

# Interactions



<b>Inhibiteurs de recapture sélectifs</b>	<b>ISRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450, surtout en tant qu'inhibiteurs NB (es)citalopram et sertraline n'inhibent pas de façon notable</li> <li>• Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques</li> <li>• Risque accru d'hémorragie (certainement avec la fluoxétine et la fluvoxamine (inhibition du 2C9), probablement aussi avec les autres ISRS) avec les antithrombotiques</li> <li>• Aggravation des effets indésirables extrapyramidaux avec les antipsychotiques</li> <li>• Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale avec les AINS et l'AAS</li> <li>• Risque accru d'hyponatrémie avec les diurétiques</li> </ul>
<b>Inhibiteurs de recapture non-sélectifs</b>	<b>ATC et apparentés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450, surtout en tant que substrats</li> <li>• Autres anticholinergiques</li> <li>• √ effet des antihypertenseurs à action centrale</li> <li>• Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p. ex. comme décongestionnants</li> <li>• Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques</li> </ul>
	<b>Duloxétine Venlafaxine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450 (inhibition 2D6)</li> <li>• Syndrome sérotoninergique en cas à d'autres substances à action sérotoninergique</li> </ul>
<b>Agissant sur les neurorécepteurs</b>	<b>Trazodone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques</li> <li>• Effets anticholinergiques prononcés si autre médicament anticholinergique</li> </ul>
<b>Millepertuis</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducteur du CYP3A4 (contraceptifs estroprogestatifs)</li> <li>• Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques</li> <li>• Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K</li> </ul>

# Syndrome anticholinergique



## Effets atropiniques centraux

- Confusion, désorientation, troubles amnésiques, hallucinations visuelles
- Délire, agitation, irritabilité, agressivité

## Effets atropiniques périphériques

- Mydriase, vision trouble (accommodation), glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen
- Bouche sèche, nausées, constipation
- Difficulté à uriner
- √ transpiration
- Bradycardies transitoires suivies de tachycardies

## Patients à risque

- Agés: plus sensibles aux effets centraux
- Prédisposés à rétention urinaire (hypertrophie prostate, ...)
- Troubles du transit intestinal
- Angle iridocornéen étroit
- Reflux gastro-oesophagien
- Troubles de conduction cardiaque

Attention à l'addition de plusieurs médicaments anticholinergiques

# Syndrome sérotoninergique



- Pas de définition consensuelle précise,  
Série de symptômes diversement associés d'un patient à l'autre  
Surtout sous ISRS ou IMAO, en association avec au moins un autre médicament sérotoninergique

Apparition	Symptômes
<ul style="list-style-type: none"><li>• (éventuellement brutale)</li><li>• simultanée ou séquentielle</li><li>• de symptômes<ul style="list-style-type: none"><li>• pouvant nécessiter hospitalisation</li><li>• voire entraîner le décès</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• psychiques: agitation, confusion, hypomanie, voire coma</li><li>• végétatifs: hypotension, hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation</li><li>• moteurs: myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité</li><li>• digestifs: diarrhée</li></ul>

# Médicaments à action sérotoninergique



<b>Antitussifs</b>	Dextrométhorpane
<b>Certains analgésiques morphiniques</b>	Hydromorphone, péthidine, tramadol
<b>Certains antipsychotiques</b>	
<b>Antidépresseurs</b>	ISRS
	IMAO
	ATC : amitriptyline, clomipramine, imipramine
	Duloxétine, trazodone, venlafaxine
	Lithium
	Millepertuis
<b>Triptans et dérivés de l'ergot</b>	
<b>Linézolide</b>	

# Allongement de l'intervalle QT ?



- ATC: allongement du QT et autre influence sur le rythme
- ISRS
  - Avertissement récent citalopram – escitalopram
    - Diminution de la dose maximale recommandée
  - Effet de classe ?



- Respecter les doses recommandées
- Attention aux facteurs de risque additionnels
  - Pathologie cardiaque, bradycardie, >65ans, femme, troubles des électrolytes, diurétique, allongement congénital de l'espace QT
  - Association avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT
  - Inhibition (CYP450) du métabolisme de médicaments allongeant l'espace QT

# Toxicité et risque suicidaire



- **Surdosage**
  - ATC plus toxiques que ISRS
  - En cas de dépression majeure sévère avec tendances suicidaires : consensus: choisir un ISRS
- **Pensées / comportements / tentatives suicidaires**
  - Peuvent augmenter pendant la 1<sup>ère</sup> phase de traitement
  - Suivi attentif

# Temps de demi-vie



- **Court**
  - Paroxétine : +/- 24h
  - Fluvoxamine : 17-22h
  - Venlafaxine :  $5 \pm 2$  h (métabolite actif  $11 \pm 2$  h)
  - Probabilité plus élevée de symptômes de sevrage et/ou de leurs gravités <sup>1</sup>
  - Importance de diminuer progressivement lors de l'arrêt
- **Très long**
  - Fluoxétine : 4-6 jours (métabolite actif 4-16 jours)
  - Eviter chez les sujets âgés

# Escitalopram

Pas de plus-value démontrée par rapport aux autres ISRS

- **Efficacité**
  - vs citalopram
    - Différence statistiquement significative en faveur de escitalopram
    - Différence absolue faible et non-cliniquement pertinente
  - vs autres antidépresseurs
    - Différences non significatives entre escitalopram et autres antidépresseurs
- **Effets indésirables**
  - Différences non significatives entre escitalopram et autres antidépresseurs
- **Prix**

# Escitalopram vs citalopram



- **Efficacité**
  - RR=1,15 (IC95% 1,06 à 1,24)
  - Différence absolue faible et non cliniquement pertinente
    - Taux de réponse : 62% vs 56%
    - Gain échelle MADRS (60 points) : 1,52 point (IC95% 0,59 à 2,45)
- **Effets indésirables**
  - Différences non significatives

# Venlafaxine



Pas de données permettant de choisir la venlafaxine en 1° ligne

- **Efficacité vs autres antidépresseurs**
  - Différences non significatives ou cliniquement non-pertinentes
  - Résultats non-convergeants en fonction du critère d'évaluation
  - Etudes en 1° ligne : différences non significatives
- **Effets indésirables**
  - Globalement même profil que ISRS
    - + ↗ pression artérielle, ↗ fréquence cardiaque, ↗ QT, trouble du rythme
    - + dépersonnalisation (1-10%)
  - Plus de sortie d'étude en raison d'effets indésirables (vs ISRS)
  - $t_{1/2}$  court (sevrage)

TABLEAU

# Mirtazapine

- Pas de plus value vs antidépresseurs
- **Efficacité vs autres antidépresseurs**
  - Différences non significatives ou cliniquement non-pertinentes
- **Effets indésirables**
  - Sédation
  - ↗ appétit et poids (>1% - <10%)
  - Effets anticholinergiques
  - Dépression de la moelle osseuse, dont agranulocytose
  - Sortie d'étude: résultats non-convergenents (vs autres antidépresseurs)

# Réboxetine

Non conseillée

- **Efficacité**

- **Vs placebo : biais de publication**

- Toutes études (n=4098) dont données non-publiées (n=3033)
- Rémission: pas de différence statistiquement significative vs placebo
- Réponse: différence non significative ou cliniquement non pertinente

- **Vs ISRS**

- Résultats non-univoques
  - Moins de rémission et moins de réponse, statistiquement significatif (1MA, 1 MTM)
  - Pas de différence statistiquement significative (1SR)

- **Effets indésirables**

- Vs ISRS, arrêt de traitement en raison d'effets indésirables: pas statistiquement significatif

# Duloxétine

Non conseillée

- **Efficacité**
  - Vs autres antidépresseurs: pas de différence statistiquement significative
- **Effets indésirables**
  - Globalement même profil que SSRI
    - + ↗ pression artérielle, ↗ fréquence cardiaque
  - Plus de risque de sortie d'étude en raison d'effets indésirables (vs autres antidépresseurs)

TABLEAU

# Milépertuis

Non conseillé

- **Efficacité**
  - Pas de différence cliniquement pertinente vs autres antidépresseurs
  - Pas d'études en prévention des rechutes
  - Problèmes méthodologiques:
    - hétérogénéité
      - populations étudiées - instruments de mesure - préparations
    - Etudes allemandes : résultats plus favorables que dans autres pays
- **Sécurité**
  - Moins d'effets indésirables et de sorties d'études en raison d'effets indésirables
  - Puissant inducteur du 3A4 → nombreuses interactions
  - Diversités des préparations

# Agomélatine

Non conseillée

- **Efficacité**
  - Vs placebo : biais de publication
    - 5 études publiées (n=2245) : statistiquement significatives vs placebo (non pertinence clin.)
    - 5 études non-publiées (n=2124 via EMA) : non significatives vs placebo
  - Vs autres antidépresseurs
    - 6 études publiées vs autres antidépresseurs : résultats non-convergen
  - Prévention des rechutes : biais de publication
    - 1 étude publiée : statistiquement significative
    - 2 études non-publiées : non significatives
- **Sécurité**
  - Hépatotoxicité

# Doses recommandées

Médicaments		Départ	Entretien	Max. autorisé
ATC	Amitriptyline	25 mg le soir (+25 mg/2-3j)	75-100 mg	150 mg
	Nortriptyline	10-25mg sujet âgé Augmenter 'lentement'	50 mg sujet âgé	150 mg 50 mg sujet âgé
ISRS	Citalopram	Sujet âgé ¼ - ½ dose	20 mg le matin	<b>40 mg</b> <b>20 mg</b> sujet âgé
	Escitalopram	Augmenter 'lentement'	10 mg le matin	<b>20 mg</b> <b>10 mg</b> sujet âgé
	Fluoxétine		20 mg le matin	60 mg
	Fluvoxamine		100 mg le soir	300 mg
	Paroxétine		20 mg le matin	50 mg
	Sertraline		50 mg le matin ou le soir	200 mg

# Pas de réponse au traitement médicamenteux



- Manque de données factuelles
- **Absence de réponse à une dose adéquate prise pendant un temps suffisant**
  - Augmenter la dose?
  - Passer à une autre molécule?
  - Associer deux molécules?

} Pas / pas assez d'études

  - Réévaluer le diagnostic, référer au psychiatre
    - Quelques preuves que l'association médicament + psychothérapie marche mieux qu'une monothérapie
- **Réponse partielle ou insuffisante**
  - Prolonger le traitement de 2 (adultes) à 6 (sujets âgés) semaines
    - Si les effets indésirables sont acceptables
  - Réévaluer le diagnostic, référer au psychiatre

# Prévention des rechutes



Cipriani 2011

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
Méta-analyse de RCTs (date de recherche 2000)	<i>Dépression (souvent majeure)</i>	Antidépresseurs vs placebo (2 SNRI, 4 IMAO, 15 ATC, 10 ISRS)	31/4410	>12 m	Rechute sous traitement en général	<b>18% vs 41%</b> <b>OR=0,30 (IC à 95% 0,22 à 0,38)</b>
				6 m	Rechute sous traitement	<b>15% vs 34 %</b> <b>NNT=6 (IC à 95% 5 à 8)</b>
				12 m		<b>16% vs 40%</b> <b>NNT=5 (IC à 95% 4 à 6)</b>
				18-36 m		<b>33% vs 61%</b> <b>NNT=4 (IC à 95% 3 à 7)</b>
Méta-analyse de RCTs (date de recherche 2007)	<i>Dépression majeure</i>	ISRS ou ATC vs placebo	30/4890	12m	Rechute sous traitement	<b>ISRS: OR=0,24 (IC à 95% 0,20 à 0,29)</b> <b>ATC: OR=0,29 (IC à 95% 0,23 à 0,38)</b> Pas de nombres absolus rapportés
Méta-analyse de RCTs (date de recherche 2007)	<i>Dépression majeure</i>	Antidépresseurs 2° et 3° groupes vs placebo	12/?	<1an	Rechute sous traitement	<b>22% vs 42%</b> <b>OR=0,54 (IC à 95% 0,46 à 0,62)</b>
				>1an	Récurrence sous traitement	<b>26% vs 48%</b> <b>OR=0,56 (IC à 95% 0,48 à 0,66)</b>

# Arrêt du traitement

## Symptômes de sevrage

- Symptômes pseudo-grippaux
- Symptômes digestifs
- Symptômes neuropsychiatriques (vertiges, paresthésies, anxiété, insomnie)
- Pensées et comportements suicidaires
- Apparition dans les 5 jours suivants l'arrêt, durée rarement supérieure à 1-2 semaines

- **Risque d'apparition de symptômes de sevrage ↗**
  - si temps de demi-vie court (paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine),
  - si durée de traitement longue,
  - si autre traitement agissant sur le SNC.
- **Diminuer sur période de min 4 semaines**

# Antidépresseurs - Spécialités pharmaceutiques



Inhibiteurs de la recapture sélectifs	Sérotonine	Citalopram	Cipramil® et gén.
		Escitalopram	Sipralexa® et gén
		Fluoxétine	Prozac® et gén.
		Fluvoxamine	Floxyfral® et gén.
		Paroxétine	Seroxat® et gén.
		Sertraline	Serlain® et gén.
	Noradrénaline	Réboxétine	Edronax®
Inhibiteurs de la recapture non sélectifs	ATC et apparentés	Amitriptyline	Redomex®
		Clomipramine	Anafranil®
		Dosulépine	Prothiaden®
		Doxépine	Sinéquan®
		Imipramine	Tofranil®
		Maprotiline	Ludiomil®
		Nortriptyline	Nortrilen®
	Noradrénaline et sérotonine	Duloxétine	Cymbalta®
		Venlafaxine	Efexor® et gén.
		Noradrénaline et dopamine	Bupropione
IMAO			
Antidépresseurs agissant sur les neurorécepteurs	Agomélatine	Valdoxan®	
	Miansérine	Lériveron®	
	Mirtazapine	Remergon® et gén.	
	Trazodone	Trazolan® et gén.	
Millepertuis		Hyperiplant®, Kira®, Klosterfrau Johanniskraut®, Millepertuis Sint-Janskruid Naturactive®, Milperinol®, Perika®, Zibrine®	



# Tableaux synthétiques

# Antidépresseurs vs placebo



Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
MA de RCTs Kirsch 2008 Toutes les études FDA 1987-99	Plupart ambulatoire HDRS $\geq 23$	Parox. N=16 Fluox. N=5 Venlaf. N=6 Nefaz. N=8	35/5133	4-8 s	Score HDRS	Différence moyenne=1,80 ; ES=0,32 Pertinence clinique?*
MA de RCTs Fournier 2010 Etudes 1980-2009 Ma sur données individuelles	Plupart ambulatoire HDRS 10-39	Parox. N=3 Imipr. N=3	6/718	6-11 s	Score HDRS	HDRS $\leq 18$ : NS HDRS 19-22 : NS HDRS $\geq 23$ : ES=0,47 (0,22 à 0,71) Pertinence clinique?*
					Réponse	HDRS $\leq 18$ : NS HDRS 19-22 : NS <b>HDRS <math>\geq 23</math> : 53% vs 33% NNT=5, p&lt; 0.001</b>
					Rémission	HDRS $\leq 18$ : NS HDRS 19-22 : NS <b>HDRS <math>\geq 23</math> : 32% vs 18% NNT=8, p=0.01</b>
MA de RCTs Arroll 2009	Majeure 1 <sup>o</sup> ligne	ATC	2/235	6 s	Score de symptômes	Diff moy=-1,37 (IC95% -2,52 à -0,22) Pertinence clinique?
		ISRS	4/1018	8 s	Réponse	<b>55% vs 41% RR=1,29 (IC95% 1,13 à 1,48)</b>
MA de RCTs Eyding 2010 Etudes publiées et non-publiées	Hopital et ambulatoire	Réboxétine	7/2122	6-8 s	Réponse	NS
					Rémission	NS
	Abandon pour EI				<b>OR=2,21 (IC95% 1,45 à 3,37)</b>	
MA de RCTs MHRHA 2011	Ambulatoire	Hopital et ambulatoire	11/2433		Réponse	NS
					Réponse	<b>51,2% vs 43,6% OR=1,47 (IC95% 1,10 à 1,97)</b> Légère à modérée : SS en faveur du placebo Sévère: SS en faveur de réboxétine

# ATC vs ISRS

COMP

AGE

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
MA de RCTs NICE 2009 Date de recherche 2004	<i>In &amp; Out</i>	ISRS vs ATC	49/4073		Score HDRS/MADRS	NS
	<i>In</i>		15/970			NS
	<i>Out</i>		24/2304			NS
	<i>In &amp; Out</i>		62/6446		Abandon	<i>RR=0,88 (IC95% 0,82 à 0,93) Pertinence clinique?*</i>
			59/6145		Abandon pour EI	<b>RR=0,69 (IC95% 0,62 à 0,77)</b>
			17/1846		Patients avec EI	<i>RR=0,86 (IC95% 0,81 à 0,9) Pertinence clinique?*</i>
MA de RCTs MacGillivray 2003 Date de recherche 2002	<i>1<sup>o</sup> ligne</i>	ISRS vs ATC	6/2295		Score	NS
			6/2375		Abandon	<b>20,7% vs 27,9% RR=0,78 (IC95% 0,68 à 0,90)</b>
			7/2567		Abandon pour EI	<b>11,6% vs 17% RR=0,73 (IC95% 0,60 à 0,88)</b>
MA de RCTs Mottram 2006 Date de recherche 2003	<i>Dépression le plus souvent majeure &gt;55 ans</i>	ATC vs ISRS	7/790	5-12 sem	Rémission	NS
			10/1154		Abandon	<i>RR=1,24 (IC95% 1,05 à 1,46) Pertinence clinique?</i>
					Abandon pour EI	NS
Cohorte Coupland 2011	<i>Dépression &gt; 65 ans</i>	Tous AD	1/60746	1 à 8 ans		<b>ATC associés à moins de risque d'effets indésirables Tous AD: risque le plus élevé les 28 1<sup>ers</sup> jours de traitement, et les 28 1<sup>ers</sup> jours après arrêt de traitement</b>

\*selon le NICE

# Venlafaxine vs autres antidépresseurs (AD)

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
MA de RCTs NICE 2009 Publication 1994-2003	<i>Dépression Plupart en ambulatoire</i>	Vs AD	23/4198	4-13 s	Réponse	NS
			20/3849		Rémission	NS
			20/3637		Score de symptômes	<i>DMS=-0,09 (IC95% -0,15 à -0,02) Pertinence clinique?*</i>
			27/5063		Abandon pour EI	<i>RR=1.21 (IC95% 1.04 à 1.41) Pertinence clinique?*</i>
		Vs ATC			Rép, rém, sc sympt	<i>Pertinence clinique?*</i>
		Vs ISRS			Rép, rém, sc sympt	<i>Pertinence clinique?*</i>
	<i>1° ligne</i>	Vs ATC et ISRS	3/995		Rémission	NS
			3/824		Score de symptômes	NS

*\*selon le NICE*

# Venlafaxine vs autres antidépresseurs (AD)

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats		
MA de RCTs Clinical Evidence Cipriani 2011 Date de recherche 2007	Dépression	Vs ATC	15		Réponse	NS		
			7		Rémission	NS		
					Abandon pour EI	<b>OR=0,76 (IC 95% 0,61 à 0,94); Risk Difference NS</b>		
		Vs ISRS	29		Réponse	<b>OR=1,15 (IC95% 1,02 à 1,29)</b>		
			23		Rémission	<b>OR=1,25 (IC95% 1,08 à 1,51)</b>		
					Abandon pour EI	<b>OR=1,45 (IC95% 1,23 à 1,70)</b>		
		MA de RCTs Clinical Evidence Cipriani 2011	Dépression		Vs ATC	6/773	Réponse	NS
						6/744	Score de symptômes	NS
						5/627	Effets indésirables	NS
						6/773	Abandon pour EI	NS
Vs ISRS	16/3268			Réponse	NS			
	19/3692			Rémission	NS			
	13/2741			Score de symptômes	<i>DMS=-0,10 (IC95% -0,17 à -0,02) Pertinence clinique?*</i>			
	19/3984			Abandon pour EI	<b>RR=1,34 (IC95% 1,12 à 1,61)</b>			
MA de RCTs Gartlehner 2011	Dépression majeure		N=234					
		Comp ind		Réponse	NS, sauf vs fluox <b>OR=1,47 (IC95% 1,16 à 1,86)</b>			
		Vs ISRS		Abandon pour EI	<b>40% plus élevé (IC95% 16% à 73%)</b>			

# Duloxétine vs autres antidépresseurs

DULO

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
MA de RCTs NICE 2009 Publication 1994-2003	<i>Dépression Ambulatoire</i>	Duloxétine 30-120mg vs autres AD	12/3208	8-12sem	Réponse	NS
			10/2759		Rémission	NS
					Abandon pour EI	<b>RR=1.54 (IC95% 1.2 à 1.99)</b>
MA de RCTs Gartlehner 2011	<i>Major depression</i>	Comp individuelles	N=234		Réponse	Pas d'études comparatives directes MTM: NS sauf dulo vs esc OR=0,74 (IC95% 0,49 à 0,98)
					Duloxétine vs SSRI	Abandon pour EI



# Références

- Anonymous, 2009. Agomélatine (Valdoxan). Des risques, mais pas d'efficacité prouvée. *La Revue Prescrire*, 29, pp.646-50.
- Arroll, B., Elle, C. & Fishman, T., 2009. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3(DOI:10.1002/14651858.CD007954).
- Barbui, C. & Cipriani, A., 2012. Agomelatine and the brave old world of narrative-based medicine. *Evidence-Based Mental Health*, 15, pp.2-3.
- Bijl, D., 2010. Agomelatine. *Geneesmiddelen Bulletin*, 44, pp.42-43.
- Butler, R., Hatcher, S., Price, J. & Von Korff, M., 2007. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clinical Evidence*, 8, p.1016.
- Charney, D., Reynolds, C. & Lewis, L., 2003. Depression and bipolar support alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry*, 60, pp.664-72.
- Chevalier P., van Driel M., Vermeire E., 2007. Biais de publication : identification et essai de correction. *Minerva*, 6(9), pp.144-144.
- Cipriani, A., Barbui, C. & Butler, R., 2011. Depression in adults: drug and physical treatments. In *Clinical Evidence*. 05th ed. UK: BMJ Publishing Group.

- Cipriani, A., Furukawa, T. & Salanti, G., 2009. Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373, pp.746-58.
- Cohen J, 1988, 'Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (second ed.). Lawrence Erlbaum Associates.
- Coupland, C., Dhiman, P. & Morriss, R., 2011. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*, 343, p.d4551.
- Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P. & Andersson, G., 2008. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry*, 69, pp.1675-85.
- DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2000
- Eyding, D., Lelgemann, M. & Grouven, U., 2010. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*, 341, p.c4737.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen). [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl). Consulté le 20.03.2012
- Formulaire MRS 2012, *Guide pour la prescription rationnelle de médicaments chez les personnes âgées*, vzw Farmaka asbl, Gent.

- Fournier, J., DeRubeis, R. & Hollon, S., 2010. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, pp.47-53.
- Gartlehner, G., Hansen, R. & Morgan, L., 2011. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder. An updated meta-analysis. *Ann Intern Med*, 155, pp.772-85.
- Gartlehner, G., Hansen, R. & Reichenpfader, U., 2011. *Drug Class Review. Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report. Portland, Oregon.*
- Heyrman, J., Declercq, T. & Rogiers, R., 2008. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu*, 37, pp.284-317.
- Hickie, I. & NL, R., 2011. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378, pp.621-31.
- Kirsch, I., Deacon, B. & Huedo-Medina, T., 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a metaanalysis of data submitted to the Food and Drug Administration.. *PLoS Med*, 5, p.e45.
- Lezersbrieven, 2011. Novel melatonin-based treatments for major depression. *Lancet*, 379, pp.215-9.

- MacGillivray, S., Arroll, B. & Hatcher, S., 2003. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326, pp.1014-9.
- MHRHA, 2011.
- Mottram, P., Wilson, K. & Strobl, J., 2006. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane database of systematic reviews*, (CD003491).
- NICE, 2009. 90 Depression. The treatment and management of depression in adults (Updated edition). National Clinical Practice Guideline. National Institute for Health & Clinical Excellence.
- Prescrire - Le Guide 2001
- RCM. *Répertoire Commenté des Médicaments Centre Belge d'Information pharmacothérapeutique*. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
- Turner, E., Matthews, A. & Linardatos, E., 2008. Selective publication bias and its influence on apparent efficacy. *New Engl J Med*, 358, pp.252-60.
- Wenzel-Seifert 2011, K., 2011. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(41):687-93



# farmaka

onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie  
centre indépendant d'information sur les médicaments