

D o s s i e r

d u C N H I M

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
Septembre 2002, XXIII, 4

2002, XXIII, 4

Évaluation thérapeutique

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Évaluation clinique
Évaluation pharmaco-économique



Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ISSN 0223.5242

S o m m a i r e



**Dossier du
CNHIM**
2002 Tome XXIII, 4

Le CNHIM est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.

Tous les articles publiés dans Dossier sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les rédacteurs-signataires, le comité de rédaction, et la rédaction du CNHIM d'une part, le comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, Dossier du CNHIM ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible. Malgré tout le soin apporté à l'élaboration de Dossier du CNHIM, une erreur peut se glisser dans les informations diffusées. Les lecteurs doivent donc conserver la plus grande vigilance dans l'exploitation des données à leur disposition.

Directeur de la Publication : J.F. Latour

Rédaction

Rédacteur en chef : M.C. Husson

Secrétaire de rédaction : C. Fréville

Comité de rédaction : D. Dardelle (Suresnes), J.E. Fontan (Paris), I. Jolivet, (Paris), V. Lecante (Paris), S. Limat (Besançon), B. Sarrut (Paris).

Comité de lecture : C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beaufiles (Paris), C. Buffet (Bicêtre), D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), A. Escousse (Dijon), J.M. Extra (Paris), P. Faure (Paris), M. Feuilhade de Chauvin (Paris), P. Gayral (Paris), C. Guérin (Paris), P.M. Girard (Paris), J.C. Koffel (Strasbourg), P. Maire (Lyon), C. Montagnier (Paris), M. Ollagnier (St Etienne), B. Quinet (Paris), X. Sauvageon (Paris), E. Singlas (Paris), G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), T. Vial (Lyon).

Rythme de parution: 6 numéros par an
N° ISSN 0223.5242.

N° de commission paritaire : 71987

IMPRESSION : b.combrun
14, rue Christine de Pisan 75017 Paris France

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT (CNHIM)

Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc
94272 Le Kremlin Bicêtre cedex - B.P. 11
Tél : 01 56 20 25 50 - Fax : 01 46 72 94 56
Mél : secretariatcnhim@wanadoo.fr

Président : J.F. Latour

Président fondateur : A. Mangeot †

Directrice : M.C. Husson

Promotion-Communication : N. Guillon

Secrétariat-Abonnement : M. Bouchot, N. Filomin

Conseil d'Administration : H. Allemand (Paris), P. Arnaud (Rouen), F. Ballereau (Nantes), Barreteau H (St Cloud), A. Baumelou (Paris), A. Becker (Paris), M.C. Bongrand (Marseille), E. Boury (Lomme), O. Brault (Paris), B. Certain (Paris), S. Ferry (Lyon), J.E. Fontan (Paris), F. Gimenez (Paris), A. Graftieux (Chalon sur Marne), C. Guérin (Paris), G. Hazebrucq (Paris), J.M. Kaiser (Paris), J.F. Latour (Lyon), A.M. Liebbe (Compiègne), J. Maldonado (Marseille), C. Penot-Ragon (Marseille), S. Raspaud (Le Kremlin Bicêtre), J.P. Reynier (Marseille), P. Sado (Rennes), B. Sarrut (Paris), B. Van Bockstael (Lomme).

Échos du CNHIM

Marie-Caroline Husson

2

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Éditorial

Julien-Daniel Guelfi

4

Évaluation clinique

1. Introduction

5

2. La dépression

6

- 2.1. Prévalence, facteurs de risque et évolution
- 2.2. Sémiologie des états dépressifs chez l'adulte
- 2.3. Classification et critères diagnostiques
- 2.4. Les formes cliniques de la dépression

3. Échelles d'évaluation de la dépression

18

- 3.1. Généralités
- 3.2. Instruments d'auto-évaluation globale
- 3.3. Instruments d'hétéro-évaluation globale
- 3.4. Échelle d'autoévaluation de l'anxiété et de la dépression
- 3.5. Instruments d'hétéro-évaluation de l'anxiété
- 3.6. Échelle d'auto-évaluation de psychopathologie générale
- 3.7. Échelle d'hétéro-évaluation de psychopathologie générale
- 3.8. Échelle abrégée d'évaluation des fonctions cognitives
- 3.9. Échelle d'évaluation des effets indésirables des psychotropes
- 3.10. Conclusion : intérêts et limites

4. Critères de guérison

26

- 4.1. Épisode
- 4.2. Réponse et rémission partielle
- 4.3. Réponse complète
- 4.4. Guérison
- 4.5. Réchute
- 4.6. Récidive ou récurrence
- 4.7. Intérêt des critères de guérison dans les essais thérapeutiques
- 4.8. Recherche des critères psychobiologiques de guérison
- 4.9. Les facteurs de risque de rechute dépressive

5. Biologie de la dépression

29

- 5.1. Théorie mono-aminergique
- 5.2. Conclusion

6. Traitements de la dépression : généralités

33

- 6.1. Modalités de prescription des antidépresseurs
- 6.2. Résistance au traitement antidépresseur

7. Milnacipran

38

8. Venlafaxine

51

9. Mirtazapine

70

10. Stratégie thérapeutique

83

11. Conclusion

84

Annexes

85

Évaluation pharmaco-économique

93

BULLETIN D'ABONNEMENT

104



Dossier du CNHIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation thérapeutique.

Le CNHIM a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425). Les articles de Dossier du CNHIM sont indexés dans BIBLIOGRAPHIF ®.

Échos du CNHIM

Thériaque, seule banque de données sur le médicament d'accès gratuit : un motif de soutien

“Thériaque restant la seule banque de données sur tous les médicaments disponibles en France accessible gratuitement sur internet (www.theriaque.org), voire sur minitel pour les moins équipés..., nous vous remercions de bien vouloir participer au maintien de cet accès gratuit en devenant **adhérent du CNHIM**.

Le montant de l'adhésion est symbolique : 15 euros par an”.

Nombreux sont les professionnels de santé qui ont reçu ce message, nombreux sont ceux qui y ont répondu, et je tiens à remercier ici chacun d'entre eux.

En effet, ce soutien même symbolique financièrement parlant, est fort et dynamisant pour notre association et les activités que nous développons (pour plus d'information consulter www.cnhim.org).

C'est pourquoi je rediffuse ici ce message d'adhésion, témoignage de votre soutien à l'information indépendante sur le médicament.

Marie-Caroline Husson
Directrice du CNHIM

Je suis : **Pharmacien** **Médecin**
 à l'hôpital en ville Industriel Autre (précisez) :

Je souhaite adhérer au CNHIM en 2002

Nom : Prénom :

Adresse :

Tél :

Fax :

Mél :

J'envoie le bulletin d'adhésion rempli avec mon règlement (15 euros) à : CNHIM
Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc - BP 11 - 94272 Le Kremlin Bicêtre cedex

Nous remercions les laboratoires qui participent à l'impression de Dossier du CNHIM en 2002.

Janssen-Cilag, Pharmacia, Schwarz Pharma
Aventis, Pfizer
GlaxoSmithKline, Lipha, Sanofi

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Éditorial
Évaluation clinique
Évaluation pharmaco-économique

Résumé.

L'état dépressif est caractérisé par une humeur dépressive, des troubles conatifs, un ralentissement psychomoteur, des troubles cognitifs, de l'anxiété, une anorexie le plus souvent et divers signes somatiques. Les classifications actuelles de la dépression sont celles du DSM IV et de l'ICD 10. La sémiologie dépressive est très diverse.

Les échelles d'évaluation globale de la dépression ont pour objectif de fournir une quantification de l'intensité de la symptomatologie. Il est distingué les questionnaires ou échelles d'auto-évaluation destinés à être remplis par le patient lui-même et les instruments d'hétéro-évaluation. L'anxiété est également évaluée.

Les principales phases évolutives des troubles de l'humeur sont l'épisode, la rémission partielle, la rémission complète, la guérison ou rémission sans symptômes majeurs, la rechute et la récidence.

Les théories biologiques de la dépression les plus communément admises impliquent un dysfonctionnement des systèmes mono-aminergiques centraux : hyperactivité du *locus coeruleus* et dérégulation de l'axe hypothalamo-corticosurrénalien, déficit en sérotonine, hypofonctionnement dopaminergique.

Un certain nombre de critères peuvent guider le choix de l'antidépresseur le plus adapté : la recherche d'un effet stimulant ou sédatif, les antécédents et le suivi du malade, l'expérience du thérapeute, la voie d'administration du médicament, sa posologie usuelle et sa tolérance, la surveillance du traitement. En cas de dépression sévère et/ou de risque suicidaire, le traitement d'attaque doit être entrepris à l'hôpital ; dans les autres cas le traitement est entrepris en ambulatoire. Après disparition des symptômes dépressifs, un traitement d'entretien est instauré. La rémission complète conduit à l'arrêt progressif du traitement avec réduction progressive des doses. L'objectif du traitement de maintenance est de prévenir les récurrences. La monothérapie antidépressive est à privilégier. Une psychothérapie de soutien peut être conseillée. La psychothérapie est indiquée dans les formes sévères et/ou résistantes. La résistance au traitement antidépresseur est difficile à évaluer.

Le milnacipran inhibe puissamment et de façon équilibrée la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline mais n'a pas d'action sur celle de la dopamine. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte.

La venlafaxine et son métabolite actif sont de puissants inhibiteurs de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline, et inhibent faiblement la recapture de la dopamine. Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.

Le mécanisme d'action de la mirtazapine implique à la fois une augmentation de la neurotransmission noradrénergique et de la neurotransmission sérotoninergique spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁. C'est un alpha-2 bloquant adrénergique et un histaminergique H₁, ce qui explique ses propriétés sédatives. Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).

La venlafaxine, le milnacipran et la mirtazapine représentent des alternatives aux antidépresseurs imipraminiques et IMAO, car à efficacité égale, ils sont mieux tolérés. Ils ne sont globalement pas plus efficaces ni mieux tolérés que les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, mais présentent moins de risque d'interactions médicamenteuses.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure que le milnacipran, la venlafaxine et la mirtazapine présenteraient un meilleur ratio coût-efficacité que les antidépresseurs tricycliques .

Mots clés : antidépresseur, dépression, dopamine, milnacipran, mirtazapine, noradrénaline, revue, sérotonine, venlafaxine.

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Éditorial

DEPRESSIONS, ANTIDEPRESSEURS... ET PRESCRIPTEURS

Les revues de la littérature périodiques sur les nouveaux antidépresseurs, aussi exactes, précises et neutres que possible, sont indispensables. Elles permettent d'éclairer les prescripteurs. Mais en amont de la prescription d'un antidépresseur se situe le délicat problème de la reconnaissance même des états morbides de type dépressif qui relèvent d'un traitement médical.

Si les signes classiques de la dépression de l'humeur sont bien connus et faciles à enseigner aux étudiants, la reconnaissance des états dépressifs en pratique de ville est, elle, toujours insuffisante. On évoque régulièrement à l'origine de ce fait le manque de temps des médecins... On évoque moins souvent la survivance tenace d'un point de vue dualiste selon lequel un état psychologique souvent déterminé principalement par des facteurs psychologiques ne relèverait pas de la médecine, de la biologie et des médicaments mais uniquement d'une approche psychologique à visée psychothérapeutique.

Ainsi assiste-t-on à un authentique paradoxe, le prescripteur étant l'accusé naturel. Les critiques adressées au corps médical se multiplient en effet. On prescrirait trop d'antidépresseurs en France, France par ailleurs championne de la consommation de l'ensemble des médicaments psychotropes. On prescrirait trop, mais plus d'un dépressif sur deux ne serait pas reconnu comme tel et ne serait pas traité...

Émerge alors l'hypothèse selon laquelle des médicaments sont parfois prescrits sans réelle indication alors que la moitié des déprimés qui devraient être traités ne le sont pas. Il existe des données épidémiologiques en faveur de cette hypothèse¹.

L'amélioration de cette situation culpabilisante passe par une meilleure information des médecins. Ce Dossier du CNHIM y participe.

Si les signes fondamentaux du noyau dépressif ne varient guère dans le temps, la clinique évolue néanmoins. Les formes cliniques et les classifications des dépressions ont récemment évolué, les critères diagnostiques sont de plus en plus souvent employés par les médecins, les facteurs étiologiques et les facteurs de vulnérabilité à la dépression sont de mieux en mieux connus. Certains questionnaires peuvent aider au diagnostic. Certaines échelles peuvent aider les médecins à suivre l'amélioration symptomatique des patients traités.

Concernant les théories biologiques de la dépression et les " mécanismes d'action " des antidépresseurs, force est de reconnaître qu'après le triomphalisme de la psychiatrie biologique des années 70, le retour à une certaine humilité s'est imposé. De nombreuses incertitudes persistent à ce propos.

Sont étudiés ici les trois derniers antidépresseurs commercialisés en France : le milnacipran qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la venlafaxine qui de plus inhibe la recapture de la dopamine, la mirtazapine qui n'inhibe pas la recapture mais augmente la transmission noradrénergique (notamment par le blocage des auto-récepteurs alpha-2 présynaptiques) de même que la transmission sérotoninergique. Ces trois médicaments ne sont pas plus efficaces que les antidépresseurs de référence dans les dépressions d'intensité sévère.

Mais - à efficacité globale comparable (tous états dépressifs confondus) - s'ajoute le fait que leur tolérance d'ensemble est meilleure que celle des médicaments tricycliques ou IMAO de référence, ce qui a pour conséquence directe une meilleure observance.

Cet avantage des " nouveaux antidépresseurs " sur les tricycliques avait été inauguré dans les années 80 avec les 2 chefs de file des médicaments dits inhibiteurs de la recapture de la sérotonine - la fluvoxamine (FLOXYFRAL®) et la fluoxétine (PROZAC®).

Le prochain progrès décisif dans le traitement des dépressions sera la découverte d'un traitement ayant une toxicité générale acceptable (cardiovasculaire, hépatique, rénale, hématologique), aussi régulièrement et rapidement efficace que la sismothérapie mais sans effet clinique pro-convulsivant !

J.D. GUEIFI
Université Paris V - René Descartes
Centre Hospitalier Sainte-Anne - Clinique des Maladies Mentales
et de l'Encéphale
100, rue de la Santé - 75674 PARIS CEDEX 14

¹ Prescrit-on trop d'antidépresseurs en France ? - J.D. Guelfi, B. Falissard et J. Lellouch- La Presse Médicale, 1998, 27, 40, 2126-8.

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Évaluation clinique

Bérangère Gruwez¹, Charles Gury²
et la participation du comité de rédaction

1. Pharmacie de l'hôpital Cochin (AP-HP, Paris)
2. Pharmacie de l'hôpital Sainte-Anne (Paris)

Remerciements : Jean Dalery (Lyon), Julien-Daniel Guelfi (Paris), Jean-Paul Sichel (Colmar).

1. Introduction

Par leur fréquence et leurs conséquences pour le patient et son entourage, les maladies dépressives sont considérées comme un problème majeur de santé publique.

Depuis la découverte du premier antidépresseur, l'imipramine, par le psychiatre suisse Kuhn au début des années 50, le traitement pharmacologique de la dépression a connu de nombreuses évolutions. L'évolution des mécanismes d'action et du profil de tolérance des antidépresseurs, s'est traduite par la mise sur le marché de 3 générations successives d'antidépresseurs.

La première génération d'antidépresseurs est constituée par les imipraminiques et les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO). Ils augmentent les concentrations de mono-amines (MAO) dans la fente synaptique, soit par inhibition de leur recapture (imipraminiques), soit par diminution de leur métabolisme (IMAO). Leur action n'est pas spécifique car ils antagonisent à la fois les récepteurs muscariniques, H₁-histaminergiques et α 1-adrénergiques, ce qui se traduit par de nombreux effets indésirables (risque vital en cas de surdosage et maniement difficile notamment).

Les imipraminiques demeurent le traitement de référence classiquement utilisé pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements antidépresseurs.

La formulation de l'hypothèse sérotoninergique de la dépression et la prise en compte des nombreux effets indésirables des imipraminiques ont conduit à la mise au point d'une seconde génération d'antidépresseurs : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Ils ne sont pas plus efficaces que les imipraminiques, notamment chez le patient sévèrement déprimé ; leur délai d'action n'est pas raccourci.

Leur profil de tolérance et leur sécurité d'emploi sont meilleurs que ceux des imipraminiques. Cependant, ils présentent des effets indésirables de type sérotoninergique tels que : troubles digestifs, céphalées, nervosité, agitation, troubles de la sexualité et modification du poids.

La sélectivité des ISRS pour l'inhibition de la recapture de la seule sérotonine pourrait être à l'origine de leur moindre efficacité dans les dépressions sévères. Aussi, lors de la dernière décennie a été recherchée une classe d'antidépresseurs ayant l'efficacité des imipraminiques (réapparition de la dualité d'action pharmacologique sur la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique) et une tolérance comparable voire supérieure à celle des ISRS. Le but de cette recherche a été d'obtenir des substances actives permettant :

- l'activation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques 5-HT₁, qui serait à l'origine de l'efficacité clinique antidépressive,
- l'absence d'activation des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, dont la stimulation est responsables des effets indésirables de type sérotoninergique.

Cette troisième et dernière génération d'antidépresseurs est constituée de deux nouvelles classes pharmacologiques : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) représentés par le milnacipran et la venlafaxine et les antidépresseurs noradrénergique et sérotoninergique spécifiques (NaSSA), dont le seul représentant actuellement est la mirtazapine. Ils sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est à dire caractérisés. La venlafaxine est aussi indiquée dans les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.

2. La dépression

En bref

Le taux de patients dépressifs augmente rapidement avec l'âge, puis diminue pour les personnes les plus âgées. Les femmes sont plus souvent dépressives que les hommes, quel que soit l'âge. Le statut professionnel et la solitude interviennent également. Le suicide est le risque léthal majeur au cours des troubles dépressifs.

Le terme de dépression exprime un symptôme (tristesse pathologique,) un syndrome (perturbations émotionnelles, psychomotrices, conatives, cognitives et végétatives caractéristiques) et une maladie (maladie maniaco-dépressive par exemple). L'état dépressif est caractérisé par une humeur dépressive, des troubles conatifs, un ralentissement psychomoteur, des troubles cognitifs, de l'anxiété, une anorexie et divers signes somatiques. Les classifications actuelles de la dépression sont celles du DSM IV et de l'ICD 10.

L'état dépressif doit être différencié de la tristesse, du deuil, de certaines affections organiques, de l'anxiété, et de la schizophrénie chronique. La sémiologie dépressive est très diverse et les formes cliniques peuvent être classées en formes légères et sévères, symptomatiques (dépressions atypiques, mélancolie), trompeuses (dépression masquée, équivalents dépressifs), évolutives (dépressions récurrentes brèves, saisonnières, chroniques) et liées au terrain (âge, grossesse).

2.1. Prévalence, facteurs de risque et évolution

2.1.1. Prévalence

Selon l'enquête "santé et protection sociale", menée en 1996-1997 par le centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé (CREDES), auprès de 18 289 personnes de tous âges, la prévalence de la dépression dans la population française âgée de plus de 16 ans au moment de l'enquête varie entre 6,3 et 12 % selon le mode de recueil des données (105) (Figure 1).

- Elle est de 6,3 % s'il s'agit d'une déclaration spontanée du patient, questionné à partir d'une liste de maladies.

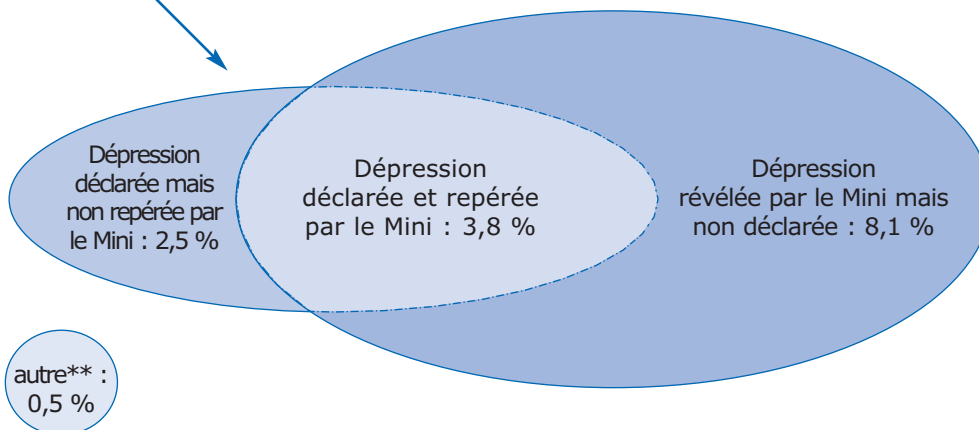
- Elle est de 12 % si sont prises en compte les réponses données au "mini international neuropsychiatric interview" (Mini)* (100).

- En combinant les deux méthodes, elle peut être estimée à 14,9 % (20,2 % pour les femmes et 9,1 % pour les hommes) (Figure 1).

* Ce test permet de considérer comme dépressives les personnes ayant répondu oui à au moins 4 items sur un total de 10, dont au moins 2 sont parmi les 3 suivants : tristesse, perte d'intérêt, fatigue.

6,3 % des personnes se déclarent spontanément dépressives

12 % des personnes sont dépressives selon le Mini*



**personnes consommant des antidépresseurs sans déclarer de dépression ni être repérées par le Mini

Au total, 14,9 % de la population est touchée par la dépression

*Mini : *mini international neuropsychiatric interview*.

Source : CREDES
Données : ESPS 1996-1997

Figure 1 : prévalence de la dépression chez les personnes de plus de 16 ans (d'après 105).

L'association des deux modes d'évaluation aboutit aux distinctions suivantes chez les sujets questionnés (Figure 1) :

- . pour 8,1 %, le Mini révèle une dépression alors qu'elle n'est pas déclarée spontanément,
- . seuls 3,8 % se déclarent dépressifs et sont repérés également par le Mini,
- . 2,5 % déclarent une dépression sans en avoir les symptômes,
- . 0,5 % consomment des antidépresseurs sans se déclarer dépressifs ou être repérés par le Mini.

En comparant ces résultats à ceux des enquêtes décennales INSEE-CREDES sur la santé et les soins médicaux de 1970, 1981 et 1992, la prévalence de la dépression déclarée a été multipliée par 6, passant de 1,1 % en 1970 à 6,3 % en 1997. L'absence de troubles psychiques dans la liste proposée aux sujets questionnés en 1970 a certainement contribué à une sous-estimation de la prévalence de la dépression cette année-là.

2.1.2. Facteurs de risque

2.1.2.1. L'âge

Le taux de patients dépressifs augmente rapidement avec l'âge, puis diminue pour les personnes les plus âgées (plus de 80 ans). Il y aurait un effet génération, puisque le maximum de personnes dépressives est retrouvé dans la tranche d'âge de 30 à 59 ans en 1970, de 45 à 59 ans en 1980, de 60 à 80 ans en 1992 et 1996 (105).

Remarque : il convient de tenir compte de l'allongement de la durée de la vie dans l'interprétation de ces chiffres.

2.1.2.2. Le sexe

Les femmes sont plus souvent dépressives que les hommes, quel que soit l'âge (105) :

- 9 % *versus* 3,5 % lorsque les données sont recueillies par déclaration spontanée,
- 16 % *versus* 7 % lorsque la dépression est repérée par le Mini.

2.1.2.3. Le statut professionnel

- **Le chômage** est un facteur favorisant car les chômeurs sont deux fois plus touchés par la dépression que les actifs. Le fait de ne pas choisir cette situation d'inactivité professionnelle favoriserait la dépression, plutôt que le fait de ne pas exercer une profession car les femmes au foyer ne sont pas plus dépressives que les femmes en activité socio-professionnelle.

- **La nature de la profession** intervient également, puisque la dépression est plus fréquente chez les employés (21 %) et chez les ouvriers (15 %) que dans les autres professions (14 %) (105).

2.1.2.4. La solitude

La solitude favorise la survenue de la dépression. Ainsi :

- les hommes divorcés ou séparés déclarent trois fois plus souvent une dépression que les hommes mariés ; les femmes divorcées ou séparées deux fois plus souvent.
- les célibataires déclarent plus de dépressions que les personnes mariées (105).

2.1.3. Mortalité et suicide

Comme pour la plupart des patients souffrant de troubles psychiatriques, l'espérance de vie des déprimés est plus faible que celle de la population générale (102).

Si le décès par suicide représente la principale cause de mortalité, elle n'est pas la seule. C'est particulièrement vrai pour les formes sévères de mélancolie (stuporeuse, délirante...) au cours desquelles peuvent survenir des accidents somatiques (complications de décubitus, dénutrition, déshydratation...).

Remarque : ces complications ne devraient plus survenir avec des traitements antidépresseurs bien menés.

De plus, certaines co-morbidités dépressives, comme l'alcoolisme ou le tabagisme, sont des facteurs de surmortalité, de même que les rares accidents iatrogènes.

Le suicide représente le risque létal majeur au cours des troubles dépressifs. Les patients souffrant d'un trouble de l'humeur ont un risque suicidaire multiplié par trente. Leur taux de décès annuel est de 3 % dont un tiers sont imputables au suicide, soit une prévalence annuelle du suicide chez les déprimés de l'ordre de 1 %. De même, les études prospectives de déprimés révèlent que 15 % des patients décèdent par suicide au cours de l'évolution de leur trouble ou de ses récurrences.

Les hommes déprimés, d'âge moyen, notamment célibataires ou vivant seuls, sont les plus exposés.

Le suicide survient préférentiellement au début du trouble de l'humeur et particulièrement au décours d'une hospitalisation ou à l'occasion de la levée de l'inhibition psychomotrice observée chez le déprimé.

2.1.4. Évolution de la dépression

Selon une conférence de consensus (15), 50 à 80 % des sujets qui ont eu un épisode dépressif connaîtront une rechute au cours de leur vie, 50 % dans les 2 ans suivant le premier épisode.

Seuls 20 à 35 % des patients retrouveraient une qualité de vie comparable à leur état antérieur.

Dans ce contexte, et au vu des résultats de certains essais menés en double aveugle *versus placebo*, l'intérêt d'une utilisation prolongée des antidépresseurs a été clairement établi. Pour autant, aucun antidépresseur n'a encore d'autorisation de mise sur le marché pour la prévention des rechutes et des récurrences des épisodes dépressifs !

2.1.5. Prise en charge

La prise en charge médicale des sujets dépressifs est très différente selon que les personnes ont conscience ou non de leur dépression (105).

Parmi les personnes déclarant spontanément une dépression :

- 90 % estiment l'avoir traitée au cours de l'année passée,
- 40 % ont consulté un médecin et/ou acheté des médicaments pour leur dépression pendant le mois d'enquête,
- et plus de la moitié ont consommé un psychotrope la veille de l'enquête.

Les dépressifs repérés uniquement par le Mini ont un niveau de recours aux soins pour des symptômes rattachables à une dépression très faible, de l'ordre de 8 % en un mois. Ainsi, 13 % seulement des sujets déclarent avoir consommé un psychotrope la veille de l'enquête.

Ces résultats montrent donc d'une part que la consommation d'antidépresseurs est presque toujours liée au diagnostic de dépression, d'autre part, qu'une partie de la population n'est pas traitée alors qu'elle devrait l'être. Ceci suscite bien sûr des interrogations par rapport au débat sur la consommation de psychotropes des français jugée très supérieure à celle des pays voisins.

2.2. Sémiologie des états dépressifs chez l'adulte dans leur forme type

2.2.1. Généralités

2.2.1.1. Définitions

Le terme de dépression exprime un abaissement, un fléchissement par rapport à un état antérieur. Il recouvre différents registres en clinique psychiatrique (68) :

- il nomme un **symptôme** représentant un sentiment de tristesse pathologique, différent de la tristesse normale,
- il désigne un **syndrome** dont le symptôme dépression constitue une composante essentielle,
- il représente une **maladie** lorsque sont soulignées une particularité étiologique ou une évolution spécifique : maladie maniaco-dépressive par exemple.

2.2.1.2. L'humeur

La référence à l'humeur est habituelle pour décrire la symptomatologie dépressive.

- L'humeur représente un **concept variable** selon les auteurs.

Le professeur J. Delay a défini l'humeur comme étant "cette disposition affective fondamentale riche de toutes les instances émotionnelles, instinctives qui donne à nos états une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre deux pôles extrêmes de plaisir et de la douleur !" (54).

Selon le professeur P. Deniker, l'humeur est "l'ensemble des dispositions affectives et instinctives qui déterminent la tonalité fondamentale de l'activité psychique, capable d'osciller entre deux pôles, de l'euphorie expansive à la dépression douloureuse"(56).

L'humeur ou thymie (du grec *thumos* : souffle, âme, principe de vie) est donc cet ensemble de dispositions affectives qui sous-tendent toute activité mentale pour lui donner une tonalité euphorique et expansive ou, au contraire, une tonalité de spleen.

— **À l'état normal** : l'humeur varie entre deux pôles extrêmes (Figure 2) : le plaisir et la tristesse. Ces deux extrêmes sont limités en durée et en intensité. Dans le cas contraire apparaissent des troubles thymiques.

— **À l'état pathologique** : le plaisir évolue vers la manie (exaltation de l'humeur) et la tristesse vers la dépression (abaissement de l'humeur). L'alternance des deux chez le même patient détermine les troubles bipolaires : cyclothymie et maladie maniaco-dépressive (MMD).

2.2.2. Sémiologie de l'état dépressif

Le syndrome dépressif réalise l'association clinique, à des degrés variables, de symptômes émanant de perturbations émotionnelles, psychomotrices, conatives, cognitives et végétatives caractéristiques (68).

2.2.2.1. L'humeur dépressive

L'humeur dépressive est le trouble émotionnel le plus saillant du syndrome dépressif (68). Dans sa forme typique, elle se manifeste spontanément par les propos du patient ou par son attitude vis-à-vis de son entourage familial (53).

* Troubles liés à l'humeur dépressive

L'humeur dépressive tranche avec l'humeur habituelle du sujet (tonalité affective de base). Trouble hétérogène, elle est constituée d'éléments qui s'expriment sur des registres différents (66) rapportés ci-dessous.

Figure 2 : les variations de l'humeur

- **L'appréciation péjorative de soi et du monde** du présent et de l'avenir envahit le sujet. Elle s'exprime par un sentiment pessimiste, dominé par le découragement, le désespoir, la tristesse, l'abattement insurmontable, la dévalorisation et l'autodépréciation. Le sujet tend alors à considérer son passé comme un échec, son présent comme une détresse et l'avenir sans issue. Lorsque cette douleur morale, lancinante est irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, il s'agit d'un épisode dépressif particulièrement sévère (mélancolie) (43, 53, 66).

- **Le désintérêt, la perte de plaisir** (anhédonie) dans les situations habituelles agréables, familiales ou professionnelles tourmentent le patient (66).

- **L'émoussement affectif** est plus ou moins marqué. Il peut aller jusqu'à une véritable "anesthésie affective". Il témoigne d'une insuffisance de mobilisation émotionnelle et, à un degré de plus, d'un défaut de mobilisation qui prend l'aspect d'une indifférence émotionnelle, véritable "inertie affective". Celle-ci est vécue dans une conscience aiguë, culpabilisante par la dette affective contrariée envers l'entourage ou l'incapacité à aimer, à être aimé. Elle apparaît honteuse et insoutenable (43, 66).

- A l'opposé de cet émoussement, et parfois simultanément, s'observe une **sensibilité excessive**, "une sensiblerie malade pour des riens" réalisant une hyperthymie douloureuse pour des émotions en apparence banales.

- L'humeur dépressive peut être remplacée par une **dysphorie**, humeur labile, grinçante, teintée d'irritabilité ou imprégnée d'agressivité, qui s'exprime fréquemment sous forme de "saute d'humeur" avec "troubles de caractère", dont l'aspect récent, inhabituel et durable, alerte (66).

Remarque : en cas de troubles sévères, il est noté des sentiments d'indignité, de culpabilité avec auto-accusation et d'incurabilité. Dans la tradition française, ces idées sont considérées comme "mélancoliques".

* Labilité de l'humeur dépressive

L'humeur dépressive a un caractère labile. Cette labilité se traduit en terme de :

- **intensité** : l'humeur dépressive fluctue dans la journée, parfois brutalement, de manière très évocatrice lorsqu'elle prédomine le matin, au réveil, pour s'atténuer au cours de la journée, marquant le mieux-être provisoire vespéral,

- **qualité** : il y a une alternance fréquente de périodes de tension psychologique, d'agressivité, et d'apathie douloureuse.

2.2.2.2. Troubles conatifs

Les troubles conatifs regroupent tout un ensemble de symptômes résultant d'une diminution des capacités d'effort et d'initiative, d'un fléchissement des tendances à agir et de la volonté (68).

Ils réalisent une diminution de la capacité de mobilisation intellectuelle, motrice, affective qui initie toute activité. Cette perte d'initiative s'exprime habituellement par un ralentissement mais aussi, moins fréquemment, par une agitation "triste", improductive (66). Elle constitue, avec l'humeur dépressive, l'un des éléments fondamentaux des dépressions.

2.2.2.3. Le ralentissement psychomoteur

L'inhibition motrice et psychique du déprimé se traduit par une perte de l'élan vital associée à une asthénie physique et psychique (43). Ce ralentissement psychomoteur se constate objectivement à l'examen de la présentation et de l'état mental du sujet, comme il se traduit subjectivement par un ensemble de plaintes caractéristiques.

Le ralentissement psychique touche les processus intellectuels. La concentration, l'attention, la mémoire de fixation mais aussi d'évocation et les jugements sont perturbés, englués ; la pensée est ralentie et les idées sont pauvres (mono-idéisme, anidéisme). Les tâches intellectuelles, dominées par la perte d'initiative dont témoigne la bradypsychie, requièrent un effort inhabituel (66).

À cela s'ajoute le pesant sentiment d'étirement interminable, de lenteur d'écoulement, de stagnation du temps présent (68).

Le ralentissement moteur est repérable par l'attitude du sujet, marquée par la lenteur de la marche, la silhouette affaissée, le dos voûté, les épaules tombantes, gestes rares, lents, le faciès peu expressif ou figé, la voix monocorde, sourde et les paroles rares qui émoignent d'une lassitude extrême (66, 68).

L'inertie affective est marquée par la perte de mobilisation émotionnelle et conditionne l'émoussement affectif, comme décrit précédemment (66).

2.2.2.4. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs rendent les contenus de pensée négatifs, irréductibles et contraignants.

Ils expliquent, selon la théorie cognitive, l'envahissement pessimiste, la mésestime de soi - déjà évoquée lors de l'humeur dépressive (infériorité, déchéance, impuissance, privation, échec, perte de l'estime de soi, autodépréciation, pessimisme, désespoir) - du sujet déprimé (66, 68).

2.2.2.5. L'anxiété

L'anxiété est toujours présente dans les états dépressifs même si elle n'est pas considérée en elle-même comme un signe de dépression (43) mais comme un signe associé.

Elle est caractérisée par une tension, une crainte en l'avenir, un sentiment pénible de danger imminent et par des troubles somatiques (dyspnées, palpitations, lipothymie, vertiges, bouffées de chaleur, etc.) traduisant un sentiment d'angoisse associé (66).

Lorsque l'anxiété dépressive s'exprime par l'inhibition, elle se confond avec le ralentissement psychomoteur. En revanche, lorsqu'elle s'exprime par une agitation motrice, celle-ci peut "masquer" le ralentissement dépressif, le risque suicidaire étant particulièrement accru dans ces cas de "dépression agitée" (43).

2.2.2.6. Les signes somatiques

Les troubles somatiques des états dépressifs sont très variés. Ils ont fait l'objet de nombreuses études dans la mesure où ils sont considérés comme quasi-constants, quel que soit le contexte culturel (43).

De manifestation précoce, ils précèdent souvent la franche installation des symptômes psychopathologiques. Ils peuvent alors retarder le diagnostic en orientant par erreur vers une pathologie organique. Leur variabilité nyctémérale est coutumière, à l'instar des fluctuations de l'humeur (68).

- **L'asthénie** s'exprime objectivement au travers du ralentissement moteur et subjectivement par la lassitude. Tout est effort, la fatigabilité est manifeste, l'effort laborieux, avant d'être épuisant, puis exténuant (66). Elle est habituellement à prédominance matinale, ressentie comme l'incapacité à affronter une nouvelle journée ; elle est accentuée par l'inactivité et a tendance à s'atténuer en fin de journée.

- **L'anorexie** est habituelle et entraîne une perte de poids. elle est parfois remplacée par une **hyperphagie**, parfois de type boulimique (10 %) (66).

- **L'insomnie** est habituelle et peut s'exprimer selon différents tableaux.

Le plus souvent, elle est mixte, caractérisée par un retard à l'endormissement (lié à la composante anxieuse), un réveil nocturne et agité, un réveil précoce (3 à 4 heures avant le réveil habituel) au petit matin, sans possibilité de se rendormir.

À l'EEG, il est noté un raccourcissement du temps de latence du sommeil paradoxal et une réduction du sommeil lent profond (66).

Ce sommeil diminué, non réparateur, est remplacé dans 10 % des cas par une **hypersomnie**, également non réparatrice.

- **Les troubles de la libido** sont fréquents, marqués par une baisse du désir sexuel, une impuissance ou une frigidité, source fréquente, mais peu avouée, de culpabilité à l'égard du partenaire (66).

Beaucoup plus rarement, une recherche compulsive, contra-dépressive, de l'excitation érotique remplace cette baisse de la libido (68).

- **Les troubles cardiovasculaires**, caractérisés par une hyperactivité neurovégétative, sont en partie corrélés avec l'anxiété. Il est observé une tachycardie, une hypertension, une lipothymie, des bouffées vasomotrices ou, au contraire, une hypotension et une bradycardie souvent corrélées à un ralentissement important (66).

- **Les troubles digestifs** observés sont une constipation, parfois une diarrhée lorsque la charge anxieuse est importante, des nausées, des dysphagies, des ballonnements et une hyposalivations (67, 68).

- **Les troubles neuromusculaires** sont fréquents, à type de diminution de la force musculaire, de douleurs, de rachi-algies, de céphalées, de paresthésies, de cénesthésies et de tremblements (66).

- **Les troubles urinaires** consistent en une pollakiurie anxieuse et une dysurie (66).

2.2.2.7. Les idées suicidaires

Les idées suicidaires font toute la gravité du syndrome dépressif. Elles sont tantôt verbalisées, tantôt minimisées, voire niées (43). Un sujet dépressif, qui exprime ou non des idées suicidaires, est confronté à l'idée de la mort.

La perte de confiance initiale, la mésestime de soi, la dévalorisation croissante, l'anxiété, les troubles du sommeil sont source, avec la perte de plaisir et les idées suicidaires manifestes ou latentes, de passage à l'acte suicidaire qui peuvent être de divers types : raptus impulsif, suicide prémédité, voire "altruiste"... (66).

Certains comportements - refus alimentaire, automutilation, conduites à risques élevés... - sont considérés comme des équivalents suicidaires. L'évaluation du potentiel suicidaire est un élément majeur de la décision thérapeutique immédiate (43).

2.3. Classification et critères diagnostiques des états dépressifs

La classification des états dépressifs représente l'un des problèmes les plus controversés de la psychiatrie. Elle a subi des remaniements très importants au cours des dernières années (43).

Dans la mesure où "classer un syndrome dépressif constaté cliniquement, c'est tenter par une démarche d'observation comparative de le rapprocher des principaux types bien individualisés d'états dépressifs, afin d'en mieux prédire la ou les origines éventuelles, le pronostic, les thérapeutiques les plus spécifiques" (68), l'importance d'une telle nosographie n'est pas à démontrer.

2.3.1. Classifications classiques

Les classifications des états dépressifs ont longtemps été inspirées de la classification initiale de Kraepelin, en passant par celle de Pichot, pour aboutir à une approche dichotomique endogène-psycho-gène. Cette distinction entre deux groupes particuliers de dépression était fondée sur les considérations symptomatiques évolutives, catamnétiques et enfin sur des hypothèses étiopathogéniques (43) (Tableau 1).

L'intérêt de ces classifications classiques est qu'elles prennent en compte de manière plus globale le patient. Ainsi, une dépression peut être considérée comme une symptomatologie survenant chez un sujet qui a une personnalité, une histoire et un environnement spécifiques.

2.3.2. Classifications actuelles

2.3.2.1. Le système des critères

La remise en cause de la dichotomie endogène-psycho-gène a progressivement abouti aux nosographies actuelles du DSM IV et de l'ICD 10.

Tableau 1 : Classification dichotomique endogène-psychogène.

	Dépression endogène	Dépression exogène
Symptomatologie		
Ralentissement marqué	+	—
Idées délirantes	+	—
Troubles somatiques marqués	+	—
Paroxysme dépressif matinal	+	—
Réactivité à l'environnement	—	+
Responsabilité imputable à soi-même	+	—
Responsabilité imputable aux autres	—	+
Étiologie		
Facteurs déclenchants	—	+
Antécédents familiaux	+	—

Les hypothèses étiopathogéniques ont été abandonnées et les approches descriptives ont été privilégiées. Les classifications actuelles sont donc fondées sur des critères descriptifs objectifs. Cette conception syndromique de la dépression prévaut largement actuellement.

Les critères retenus sont les suivants (43) :

- **l'intensité** : légère, moyenne, sévère sans symptômes psychotiques, et sévère avec symptômes psychotiques,
- **la durée** : épisodique ou persistante,
- **la périodicité** : dépression isolée ou dépression récurrente,
- **la polarité** : le concept de trouble bipolaire est retenu en cas d'épisodes maniaques dans les antécédents (43).

Les travaux récents insistent également sur la fréquence des **dépansions persistantes** ainsi que sur l'existence de **symptômes résiduels** entre les épisodes dépressifs (18).

La fréquence des rechutes et récurrences est estimée à plus de 50 % (133), si bien que la maladie dépressive est désormais envisagée comme le plus souvent chronique, exigeant un traitement d'entretien et de prévention des récurrences (43).

2.3.2.2. Le DSM IV

Le DSM IV (4^{ème} édition du *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) a été publié en 1994 par l'*American Psychiatric Association* (APA) et traduit en français et publié en 1996 (4).

Cette réédition respecte les principes nosologiques qui ont prévalu dès 1980 dans le DSM III ainsi que dans la version révisée parue en 1987, le DSM-III-R : système poly-axial (cinq axes) et définition purement descriptive des troubles par des critères opérationnels de diagnostic (144) (cf tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Classification des troubles de l'humeur dans le DSM IV (4).

Troubles dépressifs

296.2x	Épisode dépressif majeur isolé (a-b-c-d-e-f)
296.3x	Épisode dépressif majeur récurrent (a-b-c-d-e-f-g-h)
300.4	Trouble dysthymique
311	Trouble dépressif non spécifié

Troubles bipolaires

296.0x	Trouble bipolaire I avec épisode maniaque isolé (a-c-f)
296.40	Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent hypomaniaque (g-h-i)
296.4x	Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent maniaque (a-c-f-g-h-i)
296.6x	Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent mixte (a-c-f-g-h-i)
296.5x	Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent dépressif (a-b-c-d-e-f-g-h-i)
296.7	Trouble bipolaire I avec épisode le plus récent non spécifié (g-h-i)
296.89	Trouble bipolaire II (a-b-c-d-e-f-g-h-i)
301.13	Trouble cyclothymique
296.80	Trouble bipolaire non spécifié

Autres troubles de l'humeur

293.83	Trouble de l'humeur dû à une affection médicale Trouble de l'humeur induit par une substance
296.90	Trouble de l'humeur non spécifié

- Pour le cinquième chiffre "x", se référer à la rubrique "a" des caractéristiques spécifiques (cf tableau 3).
- Les lettres b, c, d, e, f, g, g, h et i correspondent aux autres caractéristiques spécifiques susceptibles de qualifier les différents troubles.

* Principes généraux du DSM IV

- Tout diagnostic en psychiatrie doit reposer sur des critères symptomatiques purement descriptifs.
- Tous les termes retenus sont soigneusement définis, leur signification devant être claire, dénuée de toute ambiguïté et universellement admise.
- Tout diagnostic repose sur une liste de critères diagnostiques spécifiques, pour chacun desquels la cotation est prévue selon cinq axes :
 - . **axe I** : troubles cliniques, autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique,
 - . **axe II** : troubles de la personnalité, retard mental,
 - . **axe III** : affections médicales générales,
 - . **axe IV** : problèmes psychosociaux et environnementaux,
 - . **axe V** : évaluation globale du fonctionnement.

Tableau 3 : Caractéristiques spécifiques des troubles dépressifs dans le DSM IV (4).

a	Sévérité des épisodes dépressifs habituels ou du plus récent Sévérité des épisodes maniaques habituels ou du plus récent Sévérité des épisodes mixtes habituels ou du plus récent
x1	faible
x2	modérée
x3	sévère sans symptômes psychotiques
x4	sévère avec symptômes psychotiques (congruent ou non congruent à l'humeur)
x5	en rémission partielle
x6	en rémission complète
x0	non spécifié
b	chronique (≥ 2 ans)
c	avec symptômes catatoniques
d	avec symptômes mélancoliques
e	avec symptômes atypiques
f	avec début en <i>post partum</i>
g	évolution longitudinale avec ou sans rémission totale entre les épisodes
h	évolution saisonnière
i	évolution avec cycles rapides

- Les codes de la rubrique "a" permettent de coder le cinquième chiffre des codes de la classification (cf tableau 2).
- Les rubriques b, c, d, e, f, h et i sont utilisables pour qualifier certains troubles en plus du code à cinq chiffres.

- Pour définir un trouble, il existe 2 types de critères :
 - . les *critères monothétiques* qui sont des critères devant impérativement être présents,
 - . les *critères polythétiques* qui sont des critères devant être présents au sein d'un ensemble mais dont aucun n'est indispensable.

* Intérêt pratique du DSM IV

Le DSM IV explicite les critères diagnostiques. Il définit un seuil syndromique à partir duquel le diagnostic peut être affirmé sans ambiguïté, à la fois en terme de nombre de symptômes, d'intensité du tableau clinique et de durée. À partir de ce diagnostic les stratégies thérapeutiques sont clairement définies.

* Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM IV (4) Cf tableau 4.

2.3.2.3. La CIM 10

La version française de la dixième édition de l'*international classification of diseases (ICD 10)*, la classification internationale des maladies (CIM 10) (3), a été publiée en 1992 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et est disponible en 5 versions (144). Il s'agit du manuel diagnostique dont la codification est celle retenue de façon officielle dans le cadre du PMSI.

Les troubles de l'humeur y figurent dans le quatrième chapitre (codes F30 à F39).

2.3.2.4. Conclusion

L'intérêt principal et incontesté du système des critères diagnostiques est d'améliorer la fidélité inter-juges, de faciliter ainsi l'obtention d'échantillons plus homogènes et d'assurer la reproductibilité des résultats.

Il présente également certains inconvénients. Sur le plan pratique, son application et le recours à des instruments d'évaluation structurés présupposent une formation adéquate et demande beaucoup de temps. Sur le plan méthodologique, l'utilisation du procédé conduit à éliminer tous les cas qui ne répondent pas entièrement à des critères préétablis.

De toutes les façons, le système des critères est, par essence, évolutif. Que ce soit dans le domaine des maladies dépressives ou dans celui des autres troubles mentaux, les progrès obtenus dans les connaissances cliniques vont se traduire par de nouveaux critères dont la pertinence sera supérieure à celle qu'ils ont à l'heure actuelle.

2.3.3. Diagnostics différentiels

2.3.3.1. Dépression et tristesse

L'existence de périodes de tristesse fait partie intégrante de l'expérience humaine. La tristesse normale se rapporte généralement à un contexte, un objet précis, auxquels elle demeure circonscrite. La tristesse pathologique accompagne tous les actes et envahit toutes les pensées possibles de l'individu. Dans les cas les plus typiques, la composante triste de la thymie dépressive est perçue par les déprimés comme qualitativement distincte de leur tristesse habituelle, normale. Il ne faut pas porter le diagnostic d'épisode dépressif majeur pour ces périodes normales de tristesse si elles ne remplissent pas les critères de sévérité, de durée et de souffrance ou d'altération fonctionnelle cliniquement significatives.

2.3.3.2. Dépression et deuil

À la suite de la perte d'un être cher, il faut porter un diagnostic de deuil plutôt que celui d'épisode dépressif majeur, même si le nombre et la durée des symptômes répondent aux critères, sauf :

- s'ils persistent pendant plus de deux mois,
- ou s'il existe une altération fonctionnelle marquée, des préoccupations morbides de dévalorisation, des symptômes psychotiques ou un ralentissement psychomoteur (DSM IV).

Le deuil se différencie d'un état dépressif par :

- la notion de perte déclenchante qui justifie une tristesse de l'avis de tous estimée normale,
- les sentiments d'injustice, de révolte et de colère, qui interrompent la tristesse face à l'événement,
- la rareté de l'idéation suicidaire qui au maximum se limite au regret de survivre au défunt, de ne pas le rejoindre dans la mort,

Tableau 4 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM IV (4).

	Au moins cinq des symptômes suivants - (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) - doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit (1), soit (2). N.B. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.
A	(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple, pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
	(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
	(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple, modification du poids corporel excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
	(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
	(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
	(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
	(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
	(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
	(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
B	Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
C	Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
D	Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple, une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple, hypothyroïdie).
E	Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est à dire après la mort d'un être cher. Les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Remarques :

- 1) le terme " majeur " traduit de l'anglais "*major*", signifie "constitué", "caractérisé" et non "sévère".
- 2) l'épisode dépressif majeur du DSM IV est défini comme il l'était dans le DSM-III-R (144).

- l'absence de ralentissement psychomoteur ; sa présence doit faire suspecter une complication dépressive du deuil,

- l'absence de sentiments de culpabilité, limités à des regrets au sujet de ce qui aurait pu être fait pour éviter la disparition du défunt, atténuer ses souffrances, etc..., sans jamais atteindre l'intensité pathologique d'une culpabilité généralisée de nature dépressive, qui touche par ruminations extensives l'ensemble des actes et traits de la personne,

- l'atténuation spontanée avec le temps ; le fonctionnement normal de l'individu s'il est entravé, est peu perturbé, et son activité reprend rapidement une intensité et une qualité normales.

2.3.3.3. Dépression et affections organiques

Les dépressions symptomatiques d'une affection organique sont un problème fréquemment rencontré en médecine. Devant toute dépression, il faut éliminer par l'examen somatique les dépressions secondaires qui représentent environ 20 % de l'ensemble des dépressions en médecine générale (67).

Par ailleurs, il faut distinguer les dépressions révélatrices d'une pathologie somatique méconnue, des dépressions survenant au cours d'affections somatiques déjà identifiées, voire traitées, en particulier lors de pathologies somatiques graves (53).

* Dépressions révélatrices d'une maladie organique

— Principales affections

Les principales affections révélées par un syndrome dépressif sont (53, 67, 144) :

- la pathologie iatrogène (Tableau 5),
- les maladies du système nerveux central et neurologiques : maladie de Parkinson, chorée de Huntington, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, traumatisme crânien, accidents vasculaires cérébraux, certaines épilepsies et tumeurs frontales ou temporales,
- les affections endocriniennes : hypothyroïdie, exceptionnellement hyperthyroïdie, diabète, maladie d'Addison dominée par une asthénie qui s'aggrave en cours de journée, maladie de Cushing et insuffisances hypophysaires,
- les dépressions de sevrage, notamment alcoolique,
- le cancer du pancréas, plus volontiers révélé par un état dépressif que d'autres néoplasies,
- un déficit en vitamines B12 et/ou en folates.

— Caractéristiques de ces dépressions révélatrices

Les dépressions révélatrices d'une maladie organique sont caractérisées par (53, 67) :

- l'absence d'éléments déclenchants psychologiques,
- l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de dépression, tout en sachant que leur présence n'élimine pas une étiologie somatique,
- l'absence de manifestation névrotique dans l'histoire du sujet,
- la sémiologie qui peut être :
 - . parfois évocatrice : en particulier l'asthénie majeure sans amélioration vespérale ou la perte d'initiative avec ralentissement sans thématique dépressive manifeste,
 - . sémiologie atypique : note confusionnelle, perplexité anxieuse, ralentissement idéatif au premier plan avec douleur morale discrète,
- la présence de signes d'appel : céphalées, bradycardie, crise comitiale, tremblements...

* Dépression au cours d'une affection somatique connue (67)

— **Les affections généralisées, en particulier les néoplasies**, s'accompagnent dans un quart des cas de syndrome dépressif d'origine double, psychogène et organique.

— **Au cours du sida**, la dépression est d'abord psychogène. Elle s'aggrave lors des perturbations organiques.

— **Les affections cardio-vasculaires** induisent des syndromes dépressifs (15 % des infarctus, 18 % des pontages coronariens) qu'il faut traiter comme tels et ne pas attribuer trop hâtivement à la simple "fatigue" liée à l'intervention.

— **Les maladies invalidantes chroniques**, représentées essentiellement par les affections rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde) et les maladies de système (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie) ainsi que les affections hématologiques peuvent également entraîner des dépressions.

Tableau 5 : Iatrogénie et dépression.

Causes d'ordre pharmacologique
Antihypertenseurs : réserpine, alphasédatifs, clonidine, propranolol*, guanéthidine
Hormones : estrogènes, progestatifs
Corticoïdes
Antituberculeux : isoniazide
Interleukines, interférons
Isoptine
Lévodopa
Neuroleptiques : butyrophénones, formes retardées
Indométacine
Baclofène
Psychostimulants et anorexigènes amphotaminiques
Fenfluramine, dexfenfluramine
Anticancéreux : vincristine, vinblastine
Causes d'ordre chirurgical
Transplantations, exérèses, amputations
Causes d'ordre psychiatrique
Psychothérapies mal conduites, indications douteuses, menées sans empathie ou aux objectifs irréalistes.
Dysfonctionnement de la relation médecin-malade

* Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'épisodes dépressifs liés à la prise de propranolol (132) tandis que d'autres infirment cette notion et concluent à la possibilité d'utiliser les β -bloquants en toute sécurité chez des patients déprimés (46). Une étude épidémiologique parue en 1992, ayant porté sur 4302 patients déprimés comparés à une population témoin, conclut à l'absence de relation entre la prise de β -bloquants et la survenue d'un épisode dépressif (30). L'explication de ces différences d'appréciation repose sur la confusion qui a pu être faite en son temps, entre sédation, altération des fonctions cognitives, troubles du sommeil et réels symptômes dépressifs tels qu'ils sont maintenant décrits dans les manuels diagnostiques (DSM-III et IV et ICD-10). L'existence ou la survenue d'un épisode dépressif chez un patient traité par β -bloquant nécessite tout de même, sauf nécessité absolue, que l'on ait recours à une autre classe d'antihypertenseurs (80).

— **Lors des maladies infectieuses**, la dépression initialement psychogène devient mixte, c'est à dire psycho-organique, lors de l'évolution de la maladie.

2.3.3.4. Dépression et anxiété

Le sujet anxieux est tourné vers un avenir qu'il désire affronter tout en craignant une catastrophe prochaine. Le sujet dépressif, pour qui la catastrophe est déjà arrivée, regarde le passé enfermé dans un présent sans avenir. Cette approche phénoménologique paraît marquer la différence entre ces deux pathologies. La notion de comorbidité apparaît la plus adéquate pour expliquer la fréquence de l'association anxiété et dépression, soit simultanément, soit successivement (67).

2.3.3.5. Émoussement affectif des états schizophréniques chroniques et dépression

L'humeur dépressive se distingue de l'émoussement affectif des états schizophréniques par la richesse des affects mobilisés. Le déprimé éprouve des émotions violentes, même lorsqu'il se reproche de ne plus les éprouver, il souffre et se préoccupe en permanence de ses symptômes. En revanche, l'hébétéphrène est habituellement peu concerné par ses symptômes et sa réactivité émotionnelle paraît très amoindrie.

2.4. Les formes cliniques de la dépression

Selon les types de dépression et selon le tempérament et la personnalité des déprimés, la sémiologie dépressive peut varier dans de grandes proportions, tant dans son intensité symptomatique générale - et donc dans son retentissement fonctionnel -, que dans l'importance relative prise par tel ou tel symptôme. Une multitude de formes cliniques ont ainsi été décrites par des générations de cliniciens (68).

2.4.1. Formes cliniques selon l'intensité

Les conséquences de la symptomatologie dépressive sur le fonctionnement psychologique et l'adaptation familiale et socio-professionnelle fournissent les critères habituels de l'estimation du degré de gravité d'un état dépressif (68).

2.4.1.1. Les formes légères

Les formes légères vont de la simple fatigue anormalement durable et inexplicable, à la crise de morosité, en passant par l'irritabilité de caractère épisodique. Elles entravent peu les activités habituelles du sujet. À plus long terme cependant, leur évolution méconnue peut entamer en profondeur les capacités de réadaptation et d'épanouissement de l'individu, entraînant insensiblement des séquelles invalidantes.

2.4.1.2. Les formes sévères

Dans les formes sévères, les symptômes dépressifs sont marqués et entraînent des conséquences immédiatement invalidantes sur le plan de l'adaptation relationnelle et professionnelle.

Une des formes les plus graves sont les dépressions s'accompagnant de symptômes "psychotiques", qui témoignent d'altérations importantes des fonctions cognitives, entravant la participation normale du sujet au système de réalité propre de son milieu socio-culturel.

2.4.2. Formes cliniques symptomatiques

2.4.2.1. Les dépressions atypiques

De nombreux sujets déprimés présentent des particularités sémiologiques que les anglo-saxons résument par l'expression "renversement végétatif".

Il est noté notamment un appétit accru ou une prise de poids, une hypersomnie, une fatigabilité (avec lourdeur des membres et sensation de pseudoparalyse,) une sensibilité au rejet et une hyperactivité. La composante anxieuse peut être importante (53). Certaines études ont montré une efficacité spécifique des IMAO dont la prescription en première intention peut donc être légitime (138).

2.4.2.2. La mélancolie

La mélancolie dans sa forme habituelle, est un syndrome dépressif sévère. Elle constitue en effet, la forme la plus intense et la plus grave des états dépressifs.

Le patient mélancolique souffre d'un pessimisme désespéré et de douleur morale majeure, accompagnés d'idées délirantes caractéristiques dominées par l'auto-accusation. Celle-ci est centrée sur des fautes imaginaires entraînant une culpabilité importante accompagnée d'idées d'indignité, d'incurabilité, de ruine, prégnantes, exprimant l'extrême douleur morale. La demande de châtement pour le rachat de ces fautes alléguées est réitérée.

L'importance de l'anxiété augmente encore le risque suicidaire déjà majeur dans cet univers de fautes et de châtements.

L'importance du ralentissement psychomoteur du patient mélancolique - corps voûté et immobile, accablement, visage pâle, yeux ternes, paupières atones, mimique figée dans une expression de tristesse et de lassitude sans fin, front plissé dessinant au dessus de la racine du nez avec le froncement des sourcils un pli indésirable en forme d'oméga majuscule (oméga mélancolique) - est caractéristique.

Toute mélancolie engage ainsi le pronostic vital et l'hospitalisation en milieu spécialisé s'impose en urgence (66).

2.4.2.3. Autres dépressions symptomatiques

Outre la dépression atypique et la mélancolie, existent des formes de dépression inhibée ou ralentie, de dépression anxieuse, de dépression hostile...

2.4.3. Formes trompeuses

Parmi les formes trompeuses (mélancolies souriantes, formes frustes) il peut être notamment distingué la dépression masquée et les équivalents dépressifs.

2.4.3.1. La dépression masquée

La dépression masquée s'exprime de façon isolée par des troubles somatiques masquant la symptomatologie dépressive, psychique (66).

L'expression sémiologique permanente peut apparaître sous certains signes somatiques précédemment décrits : asthénie, anorexie, insomnie, dyspepsies diverses, troubles neurovégétatifs, neurovasculaires, douleur atypique continue, fixée et rebelle aux antalgiques (dorsalgies, lombalgies, myalgies, rachi-algies, céphalées, douleurs abdominales, précordiales, plaintes gynécologiques etc...) mais aussi insuffisance sexuelle, baisse du désir, frigidity, impuissance.

Ces symptômes ont souvent entraîné des examens complémentaires qui, légitimes au début, devraient, en l'absence de dimension pathologique, évoquer le diagnostic de trouble dépressif.

Le diagnostic de la dépression masquée repose sur :

- l'absence de cause organique,
- la disproportion entre l'absence de signes objectifs associés à la douleur et l'importance de l'incapacité fonctionnelle en résultant,
- la mise à jour d'une symptomatologie dépressive évocatrice reléguée au second plan, qui est :
 - . souvent méconnue par le sujet, ou encore attribuée à tort à la douleur, voire déniée avec acharnement lors des dépressions " hypocondriaques ",
 - . caractérisée par un désintérêt complet, un pessimisme foncier, une anhédonie, un ralentissement psychomoteur, une rétraction des pensées à une seule préoccupation négative, celle de la douleur alléguée, une anorexie et un amaigrissement, des troubles du sommeil,
- l'efficacité de l'épreuve thérapeutique aux antidépresseurs, qui tranche avec l'échec des antalgiques.

2.4.3.2. Les équivalents dépressifs (66)

La symptomatologie dépressive peut aussi être dominée par des troubles du caractère et des conduites dont la dimension sous-jacente est dépressive.

Elle peut consister en :

- une allure névrotique avec idées obsédantes, phobie, préoccupation hypocondriaque,
- des troubles de conduites avec prise de risque inconsidérée, dans le milieu professionnel,
- un comportement toxicomane, notamment d'alcoolisation.

Pour rattacher ces équivalents dépressifs à une dépression, il faut rechercher des éléments symptomatiques, évolutifs, et familiaux qui orientent vers un trouble de l'humeur. Ce type de symptôme apparaît de manière inopinée, isolée et est de survenue récente. Il présente un certain nombre de caractéristiques :

- ne cède pas au traitement symptomatique habituel, notamment aux antalgiques et aux tranquillisants,
- focalise les intérêts et les activités du patient, qui paraît centré sur son trouble et se désintéresse de l'entourage,
- s'accompagne d'un retentissement sur la vie familiale et professionnelle, peu en rapport avec l'intensité de la sémiologie, sauf s'il s'agit de conduite d'alcoolisation,
- coexiste, en filigrane, avec une note dépressive, un ralentissement discret d'activité que le patient ne signale pas, l'attribuant au retentissement du trouble, alors qu'il s'agit d'une inhibition psychomotrice,
- évolue selon un rythme quotidien avec majoration le matin et discrète amélioration le soir et surtout selon une périodicité au cours de l'année, argument majeur pour le diagnostic de dépression masquée ou d'équivalent dépressif.

Enfin, la reconnaissance d'antécédents dépressifs personnels ou familiaux, ou d'accès maniaque, oriente fortement le diagnostic vers des troubles de l'humeur.

Quand le diagnostic reste hésitant, l'épreuve thérapeutique peut, être préconisée, le succès ne représentant toutefois pas une réelle orientation diagnostique. Celle-ci peut être renforcée ultérieurement par une récurrence dépressive typique.

2.4.4. Formes cliniques selon le terrain

2.4.4.1. Formes selon l'âge

* L'enfant

L'existence d'authentiques dépressions chez l'enfant n'est admise que depuis peu.

La dépression peut s'exprimer chez l'enfant avec la même sémiologie fondamentale que chez l'adulte. Cependant, le degré d'évolution psycho-affective, corrélié à l'âge, influence la symptomatologie dépressive en fonction des possibilités d'expression (149).

La dépression se traduit avant tout par un changement récent du comportement, marqué par une agressivité ou une inhibition.

L'agressivité est exprimée sous forme de bouderie, de refus de participer aux jeux, d'opposition aux parents, de provocations, mais aussi de troubles scolaires (défaut de concentration, de mémorisation, fatigabilité rapide, tout trouble entraînant une baisse des performances scolaires).

L'enfant peut aussi présenter des symptômes d'allure névrotique récents, d'anxiété phobique, notamment de difficultés relationnelles avec le milieu familial, qui évoquent un trouble thymique (66). Par ailleurs, des troubles du sommeil récents (insomnie, agitation, cauchemars) peuvent traduire une dépression.

* L'adolescent

— Changement de comportement

Chez l'adolescent, la dépression se traduit comme chez l'enfant par un changement du comportement, marqué par :

- la dévalorisation de soi avec une note sensitive, l'impression de ne pas être à la hauteur, l'insatisfaction de sa propre image corporelle évoluant dans le cadre d'une dysmorphesthésie, un sentiment d'une distorsion esthétique de l'image de soi,
- la baisse de l'efficacité scolaire,
- des troubles des conduites, avec opposition, agressivité, troubles anxio-phobiques, toxicomanies et geste suicidaire, dont la fréquence augmente brutalement à l'adolescence.

Il est difficile de différencier ces troubles de l'humeur avec la crise de l'adolescence : le geste suicidaire est souvent le premier et le seul signe révélateur d'un état dépressif de l'adolescent.

— La dépression atypique

La dépression atypique de l'adolescence peut recouvrir des dépressions suspectées d'être un mode d'entrée dans la schizophrénie, dans la mesure où existent des signes d'allure schizophrénique.

Le diagnostic différentiel est difficile à poser car :

- il est parfois difficile de différencier le ralentissement psychomoteur lié à la dépression de celui lié à la schizophrénie (signes déficitaires),
- un état dépressif authentique peut s'accompagner d'idées délirantes.

Ce n'est souvent que rétrospectivement, devant une schizophrénie installée, qu'il est possible d'affirmer que des signes dépressifs étaient inauguraux.

D'un point de vue thérapeutique, la plus grande prévalence de la dépression plaide en faveur d'un traitement antidépresseur adapté avec une surveillance régulière.

Actuellement, le terme de dépression atypique est plus volontiers utilisé dans les dépressions dont la symptomatologie est dominée par une hyperphagie avec une prise de poids, et une hypersomnie.

* Le sujet âgé

La fréquence de la dépression chez les sujets âgés est considérable. L'idée du caractère inéluctable de la tristesse à l'approche de la fin de la vie doit être fermement combattue. Les sujets âgés déprimés qui reçoivent un traitement adéquat guérissent comme tout adulte, et leur satisfaction après guérison témoigne du bien-fondé de les traiter. Il s'agit d'ailleurs souvent de dépressions sévères, comme en témoigne le taux élevé de suicide chez le sujet âgé (149).

Si le sujet âgé présente souvent un syndrome dépressif typique, des formes moins fréquentes peuvent égarer le diagnostic (66), notamment les dépressions hypochondriaque, anxieuse, confuse ou pseudo-caractérielle.

Deux formes particulières sont à distinguer :

- la **dépression pseudo-démentielle**, dominée par l'affaiblissement intellectuel fonctionnel qui simule une démence (troubles graves de la mémoire, de l'orientation, de la vigilance, du jugement, déficits massifs des performances intellectuelles et régression affective),
- la **dépression délirante**, marquée par une revendication persécutive où l'ingratitude alléguée de l'entourage suppose la négligence volontaire, voire la malveillance visant à déposséder le sujet de son argent, de ses meubles, de son appartement ; ce délire d'interprétation volontiers sthénique peut s'accompagner d'une certaine quérulence et de démarches vers les autorités de police ou de justice (66).

2.4.4.2. Dépression et grossesse

Les irruptions dépressives se manifestent rarement au cours de la grossesse. C'est autour et après l'accouchement que peuvent débuter les troubles dépressifs. Il est distingué trois types de manifestations dépressives au décours d'une grossesse (53).

* Le "post-partum blues"

Le "post-partum blues" est une fluctuation thymique classique du 3^{ème} jour, survenant le plus souvent chez une primipare avec labilité de l'humeur, amplification des difficultés, impression de ne pas y arriver et d'incompétence vis-à-vis des soins à donner à l'enfant.

Ces plaintes sont exprimées dans un contexte d'irritabilité, d'agressivité, de découragement, de mésestime de soi, d'incompréhension alléguée de l'entourage. Cet épisode bref dure quelques jours, régresse spontanément mais évolue cependant, dans 10 % des cas, vers une dépression traînante pendant plusieurs mois (66).

* L'épisode dépressif typique

L'épisode dépressif typique apparaît le plus souvent à la 3^{ème} semaine postnatale. Il peut conduire à des troubles importants chez la mère et chez l'enfant, via une relation mère-enfant pauvre et défectueuse, parfois chaotique. Un an plus tard, près d'un tiers de ces patientes conservent des symptômes résiduels. Ce trouble est souvent non traité du fait de la banalisation des difficultés de la jeune mère par l'entourage, tant familial que médical ou social (53).

* Psychose puerpérale

La psychose puerpérale est un trouble sévère associant hallucinations, idées délirantes, confusion mentale, humeur dépressive et troubles du comportement. Elle est rare. Dans un cas sur deux, il existe des signes de souffrance mentale dès la première semaine suivant la délivrance. Cependant, le début des troubles peut être retardé jusqu'au 3^{ème} mois (53). Ces psychoses puerpérales peuvent soit guérir totalement, soit évoluer vers une forme de psychose chronique, soit récidiver.

2.4.5. Les formes évolutives de la dépression

2.4.5.1. Les dépressions récurrentes brèves

Les dépressions récurrentes brèves d'intensité sévère durent de 2 à 3 jours avec récurrence 1 à 2 fois par mois. Elles représentent de ce fait une pathologie handicapante sans que puisse être porté le diagnostic d'épisode dépressif majeur puisque la durée est inférieure à 15 jours (66).

Ce trouble engendre davantage de tentatives de suicide que les dépressions unipolaires et sa prévalence dans la population générale semble assez élevée. Ces dépressions brèves récurrentes répondraient mieux aux antidépresseurs stimulants et aux IMAO (53).

2.4.5.2. Les dépressions saisonnières

Le caractère saisonnier de certaines dépressions est connu de longue date, notamment la recrudescence automno-hivernale et la guérison spontanée printano-estivale à une date relativement fixe selon les patients.

L'influence de la réduction de lumière sur la survenue de la dépression automno-hivernale a conduit à instaurer une thérapie par la lumière (luxothérapie) dont l'effet bénéfique cesse avec son arrêt. Ce type de dépression présente certaines spécificités : une hypersomnie, une boulimie avec apport sucré, une prise de poids, une asthénie, une tendance au repli sur soi, une prépondérance pour les femmes (9/10) et les sujets jeunes. La nature de ce type de dépression reste discutée.

Il existe, bien que moins fréquemment, des dépressions estivales à symptomatologie classique, modérée, où l'effet de la lumière est négatif (66).

2.4.5.3. Les dépressions chroniques

Il n'y a pas de définition claire et explicite de la dépression chronique. Le DSM-IV la définit implicitement comme la persistance d'une humeur ou d'une symptomatologie dépressive, qui est à l'origine d'une gêne cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement socio-professionnel pendant une durée minimale de deux ans.

La forme la plus fréquente, la dysthymie, a été décrite aux USA comme une "dépression d'intensité légère ou modérée, de durée prolongée, voire chronique et faisant partie du spectre des manifestations plus bruyantes et aiguës des troubles affectifs proprement dits". Elle correspond à la névrose dépressive selon la nomenclature européenne.

3. Échelles d'évaluation de la dépression

En bref

Les échelles d'évaluation globale de la dépression ont pour objectif de fournir une quantification de l'intensité de la symptomatologie. Il est distingué : 1) les questionnaires ou échelles d'auto-évaluation destinés à être remplis par le patient lui-même : inventaire de dépression de Beck (le plus fréquemment utilisé) à 21 ou 13 items, échelle d'auto-évaluation de la dépression de Zung ; 2) les instruments d'hétéro-évaluation, parfois considérés comme plus fidèles, mais nécessitant souvent la présence d'un spécialiste : échelles de Hamilton (la plus largement utilisée), de Montgomery et Asberg, de Raskin, de ralentissement dépressif.

Il est fait appel également à : une auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression (*Hospital anxiety and depression scale*) ; des échelles d'hétéro-évaluation de l'anxiété (Hamilton, Covi) ; une échelle d'auto-évaluation de psychopathologie générale (*Hopkins Symptom Check-list*) ; une échelle d'hétéro-évaluation de psychopathologie générale (Impressions cliniques globales) ; une échelle abrégée d'évaluation des fonctions cognitives (gériatrie : *Brief cognitive rating scale, Mini Mental State Examination*) ; et enfin une échelle d'évaluation des effets indésirables des psychotropes (*Utvalg for kliniske undersogelser*).

3.1. Généralités

Il est fondamental de distinguer les échelles d'évaluation des instruments à visée diagnostique.

Les premières ont pour objectif de fournir une quantification de l'intensité de la symptomatologie, alors que les seconds fournissent des critères opérationnels permettant la classification des patients (16).

Les instruments d'évaluation quantitative sont soumis à différentes exigences communes (dont la continuité du phénomène étudié) et des qualités métrologiques essentielles (validité, fidélité, sensibilité) (78).

Les principaux instruments d'évaluation globale de la dépression appartiennent à deux grandes catégories :

- les questionnaires ou échelles d'auto-évaluation destinés à être remplis par le patient lui-même,
- les échelles d'hétéro-évaluation destinées à être remplies par un observateur.

3.2. Instruments d'auto-évaluation globale de la dépression

3.2.1. Inventaire de dépression de Beck

L'inventaire de dépression de Beck (*Beck Depression Inventory, BDI*) (25) représente l'échelle d'auto-évaluation de la dépression la plus fréquemment utilisée.

3.2.1.1. Description

Sous sa **forme initiale, l'inventaire de dépression de Beck comprend 21 items**, se composant de 4 ou 5 affirmations correspondant à des degrés d'intensité croissante d'un symptôme, parmi lesquelles le patient doit choisir celle qui décrit le mieux ses sentiments. Chaque proposition est cotée de 0 à 3 (16).

De nombreux tableaux plaident en faveur de la validité et de la fidélité de l'inventaire de Beck. Cependant, plusieurs auteurs ont mis en doute la sensibilité de l'échelle en tant que mesure de gravité et de changement. Seuls les degrés de 12 items possèdent des qualités psychométriques satisfaisantes. De plus, l'inventaire de Beck ne paraît pas refléter la gravité de la dépression dans la tranche supérieure de sévérité et devrait donc être utilisé uniquement chez des patients déprimés modérés.

Dans la mesure où les résultats des analyses factorielles de l'inventaire de dépression de Beck sont instables, seule la note totale doit être utilisée (16).

Plus récemment, une **version abrégée à 13 items** a été publiée (27). Cette forme abrégée a retenu les items les plus fortement corrélés à la note totale de l'échelle à 21 items ainsi qu'aux évaluations cliniques globales de la gravité de l'état dépressif (16)

3.2.1.2. Mode de passation

Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer, dans une série, plusieurs numéros si plusieurs propositions lui conviennent.

3.2.1.3. Cotation

Chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme, coté de 0 à 3. Dans le dépouillement, il faut tenir compte de la cote la plus forte choisie pour une même série.

La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée, plus le sujet est déprimé.

3.2.1.4. Applications

L'inventaire de dépression de Beck permet la mesure des cognitions dépressives. Il est destiné à évaluer les aspects subjectifs de la dépression. Il complète l'échelle de dépression de Hamilton et la *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) qui sont des échelles d'évaluation des composantes somatiques ou affectives de la dépression. Il est recommandé de respecter un intervalle de temps d'au moins huit jours entre deux passations de cet inventaire.

3.2.1.5. Intérêts-limites de l'inventaire abrégé

L'inventaire de dépression de Beck constitue la mesure subjective de dépression la plus utilisée.

La forme abrégée permet d'alerter le clinicien qui utilise les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer (27) :

- note totale de 0 à 4 = absence de dépression,
- note totale de 4 à 7 = dépression légère,
- note totale de 8 à 15 = dépression marquée,
- note totale de 16 ou plus = dépression sévère.

Cependant, comme pour l'échelle initiale, le pouvoir de discrimination de l'intensité de la dépression de l'inventaire abrégé a été discuté :

- la capacité du questionnaire de Beck à discriminer, entre 7 stades de gravité, apparaît inférieur à l'échelle d'Hamilton et à la MADRS (75, 103),
- malgré sa corrélation très élevée avec l'inventaire à 21 items, il ne l'a pas remplacé dans les recherches en psychothérapie cognitive.

Il s'agit d'un instrument bien accepté par les patients et facile à gérer du fait de sa brièveté. Il est plus souvent utilisée en psychopharmacologie, en médecine générale et en épidémiologie.

3.2.2 Echelle d'auto-appréciation de la dépression de Zung

L'échelle d'auto-appréciation de la dépression de Zung (*Self Depression Rating Scale*, SDRS ou SDS) est un questionnaire de 20 items, constitué de phrases à la première personne décrivant des symptômes. Le patient doit choisir pour chacune d'entre elles parmi cinq réponses possibles : pas du tout, exceptionnellement, parfois, souvent, le plus souvent (144).

3.3. Instruments d'hétéro-évaluation globale de la dépression

Les instruments d'hétéro-évaluation ont souvent été considérés comme plus fidèles que les instruments d'auto-évaluation (qui peuvent être modifiés par l'appréciation plus subjective que le patient a de son état). Cependant, ils nécessitent souvent un observateur formé à la psychopathologie et entraîné à l'utilisation de l'instrument, et leur mise en œuvre demande plus de temps.

3.3.1. Échelle de dépression de Hamilton

Publiée en 1960, l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS ou HAM-D) (24, 86, 87) est devenue l'échelle de dépression la plus largement utilisée dans le monde (26).

3.3.1.1. Description

L'échelle de dépression de Hamilton représente une façon simple d'évaluer quantitativement la sévérité d'un état dépressif et de montrer des modifications obtenues sous traitement. Elle ne constitue pas un instrument à visée diagnostique (75).

Elle a connu de nombreuses versions différant par le nombre d'items : la version originale à 21 items, la version considérée comme " définitive " par l'auteur et la plus répandue à 17 items, une version à 23 items, une version expérimentale d'origine américaine à 26 items et une version étendue comportant les six items dits de Rosenthal des dépressions atypiques.

3.3.1.2. Mode de passation

L'échelle de dépression de Hamilton est remplie par le clinicien dans les minutes qui suivent un entretien au cours duquel il cherche à mettre en évidence chez son patient d'authentiques symptômes dépressifs et non de simples fluctuations thymiques mineures. Les données cliniques ainsi recueillies peuvent être complétées si besoin par des informations fournies par l'entourage. La durée de l'entretien nécessaire pour couvrir l'ensemble de la sémiologie parcourue par les items de l'échelle est au minimum de trente minutes.

3.3.1.3. Cotation

Chaque item de l'échelle est gradué de 0 à 2 ou de 0 à 4.

La note totale de la version à 17 items va de 0 à 52. Les cotations de 0 à 4 s'appliquent respectivement à des symptômes qualifiés de : 0 = absents, 1 = douteux ou non significatifs, 2 = légers, 3 = moyens, 4 = importants.

Celles allant de 0 à 2 s'appliquent respectivement à des symptômes qualifiés de : 0 = absents, 1 = douteux ou légers, 2 = manifestes ou sévères.

La cotation repose sur les données de l'entretien ainsi que sur les phénomènes rapportés par le patient dans le cadre de l'épisode actuel au cours de la semaine écoulée.

Un guide pour un entretien structuré a été développé.

3.3.1.4. Applications

L'échelle de dépression de Hamilton reste à ce jour l'échelle de dépression la plus utilisée dans le monde. Elle sert le plus souvent à enregistrer la sémiologie dépressive avant traitement et à évaluer l'importance de l'amélioration sous traitement.

De nombreux auteurs utilisent la note totale de l'échelle de dépression de Hamilton comme critère d'inclusion dans les essais cliniques d'antidépresseurs. Cette utilisation sous-entend que cette note totale est un fidèle reflet global de la symptomatologie dépressive (75).

Utilisant l'échelle à 17 items, certains auteurs ont proposé les notes seuils suivantes, bien que l'instrument ne doive pas être considéré comme ayant une visée diagnostique (75) :

- note totale de 0 à 7 = absence de dépression,
- note totale de 8 à 15 = dépression mineure,
- note de 16 ou plus = dépression caractérisée.

3.3.1.5. Intérêts-limites

* Intérêt

La fidélité interjuges et la fidélité test-retest de l'échelle de dépression de Hamilton ont été trouvées élevées dans de nombreuses études.

De même, la sensibilité au changement de l'échelle a été abondamment démontrée dans de très nombreuses études cliniques d'antidépresseurs (16).

* Limites

Bien qu'incontournable pour l'évaluation quantitative de la symptomatologie dépressive, notamment dans les essais cliniques d'antidépresseurs, l'échelle de dépression de Hamilton a cependant été l'objet de très nombreuses critiques (16) :

- les symptômes inclus pour l'évaluation de la gravité de la dépression sont très hétérogènes, allant des symptômes cardinaux jusqu'à des symptômes très peu caractéristiques de l'affection ; ainsi, l'importance accordée dans la cotation aux plaintes somatiques et à l'anxiété fait qu'une amélioration même très significative de la note totale de l'échelle n'est pas obligatoirement indicative d'un effet antidépresseur authentique,
- l'utilisation de l'échelle de dépression requiert le diagnostic préalable de dépression ; l'échelle n'est aucunement capable d'évaluer la dimension dépressive présente dans d'autres affections,
- elle possède une structure factorielle instable,
- elle n'est pas unidimensionnelle : seuls 6 items sont suffisamment corrélés à l'évaluation globale de la dépression (22).

3.3.2. Echelle de dépression de Montgomery et Asberg

3.3.2.1. Description

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) (114) comprend 10 items sélectionnés sur la base de leur sensibilité au traitement, de leur fidélité interjuges et de leur corrélation à l'évolution.

Elle est graduée de 0 à 6. Les degrés 0, 2, 4 et 6 sont définis. Les notes impaires correspondent à des niveaux de gravité intermédiaires (16).

3.3.2.2. Mode de passation

Les consignes générales sont rappelées au début de l'échelle.

Bien qu'il soit indiqué que le cotateur puisse faire appel à toutes les sources d'informations disponibles, la cotation se fait en général après un entretien clinique pour lequel il n'est pas proposé d'entretien structuré ou semi-structuré (75).

3.3.2.3. Cotation

Le cotateur remplit l'échelle après l'entretien en se référant à la fois au contenu général de l'item et à sa formulation. Les degrés non définis sont cotés par interpolation. La note globale résulte de l'addition des scores d'items.

La note seuil de dépression a été fixée à 15 en utilisant les notes d'un groupe de sujets ne présentant pas de critères de dépression, et celles de sujets déprimés guéris. La note de 20-21 est généralement considérée comme la note minimum pour l'inclusion dans un essai, un chiffre supérieur étant quelquefois choisi en fonction des exigences de gravité (75).

3.3.2.4. Intérêts-limites

La MADRS est une échelle relativement simple, courte, de passation assez facile (75).

Les qualités métrologiques de la MADRS apparaissent meilleures que celles de l'échelle de dépression de Hamilton. Sa validité apparente et concurrente et sa consistance interne sont excellentes.

La structure factorielle révèle l'existence d'un facteur général auquel tous les items sont bien corrélés. La fidélité interjuges est bonne.

Cependant, contrairement aux espoirs initiaux des auteurs de l'échelle, sa sensibilité au changement n'apparaît pas supérieure à celle de l'échelle de dépression de Hamilton (16).

Par rapport à l'échelle de Hamilton, la prédominance des items psychiques sur les items somatiques peut favoriser son utilisation chez les patients atteints d'affections somatiques afin d'éviter des interférences (75).

Pour évaluer de façon plus exhaustive la sémiologie des syndromes dépressifs, il paraît souhaitable d'ajouter à la MADRS une échelle d'anxiété et l'échelle de ralentissement (75).

3.3.3. Echelle de dépression de Raskin

3.3.3.1. Description

L'échelle de dépression de Raskin (75, 139) comprend 3 items qui évaluent à l'aide d'une cotation allant de 0 (absent) à 4 (énormément) le discours du sujet, son comportement et les symptômes associés.

À partir de travaux antérieurs, les auteurs ont jugé utile de définir des domaines et non des items précis. Pour chaque domaine, de nombreux exemples sont cités.

3.3.3.2. Mode de passation

L'échelle de dépression de Raskin est cotée par le clinicien après un entretien concernant trois domaines :

- les plaintes rapportées par le malade,
- le comportement observé,
- les symptômes dits "secondaires" des états dépressifs.

Différents symptômes sont cités dans chacun de ces trois domaines. Les passations peuvent être fréquentes puisqu'il s'agit d'une évaluation "instantanée". Cependant, certains symptômes cités ne peuvent être correctement évalués qu'en faisant référence à des temps supérieurs à une journée.

3.3.3.3. Cotation

La présence d'un seul des symptômes cités entraîne une cotation positive, le symptôme le plus sévère définit l'intensité attribuée dans chacun des domaines. La gamme de scores possibles est donc 0 à 12. Les scores supérieurs ou égaux à 6 sont en général considérés comme suffisants pour nécessiter un traitement antidépresseur. Les dépressions dont les scores sont supérieurs ou égaux à 9 sont considérées comme sévères.

3.3.3.4. Applications

Le but de l'échelle de Raskin n'est en aucun cas diagnostique ; cependant sa sensibilité à identifier les cas positifs est bonne (94 % pour une HDRS à 78 %).

Le nombre de faux négatifs est peu élevé tandis que les faux positifs sont nombreux. Ceci peut être en faveur de l'utilisation du score de 6 et plus comme critère d'exclusion lorsqu'il ne faut pas introduire de déprimés dans une étude.

Si au contraire le but est de s'assurer qu'un score minimal garantit une sévérité suffisante, il est conseillé d'utiliser, selon l'objectif, le score de 7 ou de 8.

3.3.3.5. Intérêts-limites

L'échelle de Raskin permet une "évaluation globale" précise et sensible particulièrement adaptée aux protocoles de caractère thérapeutique.

Au total, les populations cibles sont les états dépressifs et les syndromes anxio-dépressifs.

Elle a aussi été proposée pour exclure les sujets déprimés d'une population de sujets anxieux.

Il s'agit d'une échelle facile d'emploi, de passation rapide, sensible et fiable y compris pour évaluer le changement. Elle est fortement corrélée à d'autres échelles de dépression et présente une excellente fidélité interjuges.

3.3.4. Échelle de ralentissement dépressif

3.3.4.1. Description

L'échelle de ralentissement dépressif (ERD) ou *Widlocher's Retardation Rating Scale* (75, 162) essaye d'évaluer le ralentissement psychomoteur, dimension aussi homogène que possible considérée comme centrale dans la pathologie dépressive.

Elle comporte 14 items qui décrivent le comportement moteur, verbal, idéique, hédonique et cognitif des déprimés.

Dans cette échelle, la notion de ralentissement psychomoteur ne se rapporte pas à des symptômes mais concerne l'organisation de la vie psychique.

3.3.4.2. Mode de passation

L'échelle doit être remplie par un observateur, psychiatre ou psychologue.

Elle est appliquée sur les deux ou trois derniers jours et peut être utilisée à des intervalles fréquents (environ 48 heures).

3.3.4.3. Cotation

Chaque item est évalué de 0 à 4. La cotation 1 fait référence au doute sur le caractère pathologique des phénomènes observés ; la cotation 2 correspond à l'observation d'un phénomène pathologique léger, 3 correspond à un ralentissement moyen et 4 à un ralentissement important mais non pas "extrême".

10 à 20 % des sujets selon les populations peuvent atteindre cette note. Des consignes plus détaillées sont fournies avec l'échelle au cotateur.

La présence d'un ralentissement est douteuse pour des notes totales inférieures à 16.

Les patients mélancoliques gravement ralentis présentent des notes totales de 40 ou plus.

3.3.4.4. Application

L'échelle est utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs

3.3.4.5. Intérêts-limites

L'ERD a donné lieu à de nombreux travaux de validation et sa pertinence et de ses qualités métriques sont excellentes. Sa spécificité par rapport à la chimiothérapie en fait une échelle de choix dans les essais cliniques. L'échelle a la même sensibilité au changement thérapeutique que l'échelle de Hamilton ou la MADRS.

3.4. Echelle d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression

Hospital anxiety and depression scale

3.4.1. Description

L'objectif essentiel de la *Hospital anxiety and depression scale* (HAD) (75, 163) est d'évaluer le niveau actuel de la symptomatologie dépressive et anxieuse en éliminant les symptômes somatiques.

La version définitive est composée de 14 items, 7 constituant la sous-échelle évaluant l'anxiété, et les 7 autres la sous-échelle évaluant la dépression.

3.4.2. Mode de passation

La passation de l'échelle est très aisée. Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire afin d'aider son médecin à mieux connaître les émotions ressenties au cours de la semaine écoulée et de souligner les réponses qui semblent le mieux correspondre à l'état éprouvé.

Il est également recommandé de demander au patient de bien lire le préambule avant de remplir l'échelle.

3.4.3. Cotation

Chaque réponse est cotée de 0 à 3 sur une échelle évaluant de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme au cours de la semaine écoulée. Cette intensité est appréciée par un adverbe ou une courte phrase. L'intervalle des notes possibles s'étend pour chaque sous-échelle de 0 à 21. Les scores les plus élevés correspondant à la présence d'une symptomatologie plus sévère. La présentation de l'échelle, avec dans la colonne de gauche les notes correspondant à chaque item, facilite grandement le calcul rapide des scores de chaque échelle.

Pour les deux scores (dépression et anxiété), des valeurs seuils ont été déterminées :

- un score inférieur ou égal à 7 = absence de cas,
- un score entre 8 et 10 = cas douteux,
- un score supérieur ou égal à 11 = cas certain.

3.4.4. Application

L'échelle HAD est un instrument rapide d'évaluation clinique des dimensions anxieuses et dépressives et peut être utilisée dans des travaux de recherche clinique ou thérapeutique visant, d'une part, à dépister les patients anxieux et/ou déprimés, mais également à apprécier les changements d'état de ces sujets.

3.4.5. Intérêts-limites

L'échelle HAD est aisée à remplir par des sujets de niveau culturel très varié.

Plus qu'un indicateur des troubles dépressifs et anxieux, au sens des classifications actuelles (DSM-IV et ICD-10), elle évalue un indice de sévérité symptomatique.

Elle ne permet donc pas d'effectuer à elle seule le diagnostic de syndrome dépressif ou anxieux, mais au-delà d'un certain seuil, elle est considérée comme un signal d'alarme.

3.5. Instruments d'hétéro-évaluation de l'anxiété

3.5.1. Echelle d'anxiété de Hamilton

3.5.1.1. Description

L'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) (75, 85) a été et est toujours très utilisée au cours d'essais cliniques d'anxiolytiques et d'antidépresseurs.

La HAMA comprend 14 items. Ceux-ci ne sont pas à proprement parler définis ; à chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemple et aboutissant à leur définition par extension.

3.5.1.2. Mode de passation

Le clinicien doit choisir, en fonction de son expérience, pour chaque symptôme, l'intensité qui lui paraît le mieux correspondre à l'état du patient.

L'entretien est libre, mais la liste des symptômes proposés constitue un guide utile et un mémento sémiologique.

3.5.1.3. Cotation

Les items sont évalués à l'aide de 5 degrés de gravité. La note globale va de 0 à 60. Il existe une note d'anxiété psychique (items 1 à 6 et 14) et une note d'anxiété somatique (items 7 à 13). La note d'inclusion pour un essai thérapeutique est généralement au minimum de 20.

3.5.1.4. Application

La HAMA a été et est toujours très utilisée essentiellement au cours d'essais cliniques d'anxiolytiques et d'antidépresseurs. Elle a constitué l'échelle de référence pour de nombreux travaux de validité concourante et de psychopathologie quantitative.

3.5.1.5. Intérêts-limites

La HAMA est très largement connue et utilisée. Elle permet de comparer les études cliniques entre elles. La sensibilité au changement a été validée et son aptitude à distinguer différents degrés de gravité lors d'une évaluation globale est satisfaisante. Il n'existe pas de travaux concernant sa spécificité ni sa consistance interne.

La présence d'un item dépressif nuit à la pureté de l'instrument et l'accent porté sur les symptômes somatiques est trop important.

Son intérêt pour les échantillons de patients dont l'expressivité anxieuse est surtout somatique (du fait de facteurs ethniques par exemple) est donc limité.

3.5.2. Échelle de gravité de l'anxiété de Covi

3.5.2.1. Description

L'échelle de gravité de l'anxiété de Covi (45, 75) est composée de 3 items qui décrivent l'anxiété à travers le discours du sujet, son comportement et les plaintes somatiques exprimées.

3.5.2.2. Mode de passation

L'échelle est cotée par un clinicien après un entretien portant sur les plaintes rapportées par le malade et la présence de symptômes somatiques de l'anxiété, et après observation du patient.

Les passations peuvent être fréquentes du fait du caractère instantané de l'évaluation. Cependant il faut tenir compte des fluctuations habituelles de l'anxiété au cours d'une journée et des biais liés à l'absence d'exposition à des *stimuli* anxiogènes (ou à la surexposition).

3.5.2.3. Cotation

Chaque item est coté de 0 (absent) à 4 (énormément), le score total de l'échelle varie donc de 0 à 12. Chez les sujets présentant un trouble anxieux, le score moyen est habituellement compris entre 6 et 8 (si l'absence de pathologie est cotée 0 ; certaines publications présentent des scores de 9 à 11 car l'absence de pathologie est parfois cotée 1 pour chacun des 3 items). Les sujets déprimés présentent des scores moyens compris entre 4 et 6 voire un peu plus élevés chez les mélancoliques.

3.5.2.4. Applications

* Sélection de sujets anxieux

L'existence de scores ≥ 6 garantit l'existence d'une anxiété susceptible de s'améliorer sous traitement mais ne garantit en aucun cas l'existence d'un trouble anxieux. Des scores ≤ 3 permettent de ne pas introduire des sujets anxieux dans un protocole.

* Évaluation du changement

Selon les protocoles, l'échelle de Covi peut remplacer une évaluation globale ou des échelles plus longues comme celle de Hamilton. Elle permet de situer le niveau moyen d'anxiété d'une population car elle est employée dans de nombreuses études. Sa sensibilité à une amélioration du patient permet de l'utiliser pour évaluer l'efficacité thérapeutique.

3.5.2.5. Intérêts-limites

Une bonne sensibilité, un emploi rapide et facile, la possibilité de répéter fréquemment la mesure, sont des avantages certains de l'échelle de Covi dont les résultats ont l'avantage de la pertinence du jugement clinique synthétique.

La sensibilité au changement sous traitement est à peine inférieure à celle de l'échelle d'anxiété de Hamilton qui comporte un plus grand nombre d'items. Par contre, son caractère trop global ne permet pas de recueillir une information qualitative ; elle ne présente aucune validité diagnostique.

3.6. Échelle d'auto-évaluation de psychopathologie générale

———— Hopkins Symptom Check-list ————

3.6.1. Description

La *Hopkins Symptom Check-list* (HSCL) ou SCL-90 R (57 75) est un questionnaire global d'auto-évaluation des symptômes psychiatriques.

La SCL-90 R est formée de 90 phrases courtes composées de mots simples, décrivant des plaintes ou des symptômes divers pour lesquels le sujet doit choisir une des cinq réponses possibles : non - oui un peu - oui moyennement - oui beaucoup - oui extrêmement, définissant des degrés 0-1-2-3-4.

3.6.2. Mode de passation

Le patient doit remplir le questionnaire en fonction de ce qui l'a ennuyé ou préoccupé au cours de la semaine précédente et du jour même.

La passation dure en principe environ un quart d'heure. Elle est plus longue chez les sujets âgés ou déprimés. La lecture des items par un tiers pour des sujets temporairement incapables de lire n'introduit semble-t-il pas de biais appréciable.

3.6.3. Cotation

Les scores d'échelles sont calculés par sommation des notes d'items (degrés 0, 1, 2, 3, 4) divisés par le nombre d'items du facteur (ce qui sur le plan méthodologique peut être critiquable). Les indices globaux sont également calculés suivant les formules consacrées. Les scores sont ensuite portés sur une feuille comportant les profils établis pour les échantillons de référence adolescents, adultes normaux, homme ou femme, adultes suivis en psychiatrie, afin de leur être comparés.

3.6.4. Applications

La SCL-90 R a été utilisée dans de nombreux travaux : études cliniques d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, études cliniques dans le domaine des troubles affectifs, des troubles sexuels et du sommeil, des réactions au stress, au cours de la prise en charge des alcooliques chroniques. En médecine, elle a été employée surtout en oncologie pour l'évaluation de profils d'échantillon de population.

3.6.5. Intérêts-limites

La SCL-90 R est un instrument assez largement validé, très utilisé, ce qui permet donc des comparaisons. L'instrument est long et difficile à passer en cas de dépression par exemple. La supériorité de la SCL-90 R sur la *Hopkins Symptom Check-list* (HSCL 58) est établie pour certaines pathologies.

3.7. Échelle d'hétéro-évaluation de psychopathologie générale

———— Impressions cliniques globales ————

3.7.1. Description

Les impressions cliniques globales (*clinical global impressions*, CGI) (75, 82) consistent en 3 échelles globales dites universelles, en ce sens qu'elles peuvent s'utiliser quel que soit le psychotrope étudié aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

3.7.2. Mode de passation et cotation

La première impression (item 1) concerne la gravité de la maladie. Elle est cotée de 0 à 7 en sachant que la cotation 1 correspond à l'état normal. Le coteur doit coter la gravité de la maladie en fonction de l'impression clinique qu'il a du patient inclus dans la recherche en cours.

La deuxième impression (item 2) concerne l'amélioration globale. Elle n'est cotée qu'à partir de la 2^{ème} cotation et propose à l'investigateur d'évaluer l'amélioration globale du patient par comparaison à son état lors de l'admission dans la recherche. Comme précédemment, cette impression comporte 7 degrés quantifiés, la valeur 0 correspondant à une non-évaluation.

La troisième impression (item 3) concerne l'index thérapeutique et nécessite une seule cotation croisant l'effet thérapeutique et les effets indésirables.

3.7.3. Application

Les impressions cliniques globales trouvent leur application dans la majorité des recherches concernant les psychotropes. La première impression est la seule qui soit cotée à l'inclusion du patient dans la recherche, les 2 autres étant remplies à partir de la 2^{ème} visite.

3.7.4. Intérêts-limites

La première impression est une bonne mesure globale de l'état actuel du patient et permet, dans la majorité des essais de psychotropes, de se faire une idée précise de l'état du patient aux différentes visites.

La deuxième impression globale est moins souvent employée car elle apparaît comme moins sensible que la mesure précédente.

La troisième impression clinique est un très bon résumé des effets thérapeutiques bénéfiques et des effets indésirables du psychotrope étudié. Elle est particulièrement utilisée dans les recherches des nouveaux psychotropes qui sont caractérisés par de bons effets thérapeutiques et moins d'effets indésirables que les psychotropes classiques.

3.8. Échelle abrégée d'évaluation des fonctions cognitives (gériatrie)

3.8.1. Brief cognitive rating scale

3.8.1.1. Description

L'échelle *brief cognitive rating scale* (BCRS) (75, 141) a été conçue afin d'apprécier l'ampleur du déclin intellectuel des patients et des modifications cognitives sous l'effet de médicaments, dans toutes sortes de pathologie.

Elle est constituée de 5 axes, évaluant respectivement la concentration et le calcul mental (axe I), la mémoire des faits récents (axe II), la mémoire du passé (axe III), l'orientation (axe IV), l'activité et les soins personnels (axe V).

3.8.1.2. Mode de passation

L'échelle doit être remplie par un clinicien expérimenté, avant et après traitement. L'intervalle entre les différentes évaluations est laissé à l'appréciation de l'investigateur.

La cotation des axes 1 à 4 peut être faite plusieurs fois dans la journée si nécessaire. La cotation de l'axe 5, qui apprécie l'autonomie, doit être réalisée à des intervalles plus espacés.

3.8.1.3. Cotation

La BCRS est une échelle nominale à 7 degrés. La correspondance présumée avec la sévérité d'une atteinte varie de 1 à 7, 1 étant l'absence de trouble sur l'axe considéré et 7 la gravité la plus élevée.

3.8.1.4. Intérêts-limites

Aucune précision n'est fournie sur la technique de cotation des items et leur valeur ordinale n'a pas encore été explicitement démontrée.

Dans le cas où la passation de tests psychométriques se trouve irréalisable, cette échelle peut constituer un moyen substitutif pour apprécier un déclin du patient.

3.8.2. Mini Mental State Examination

3.8.2.1. Description

Le *Mini Mental State Examination* (MMSE ou MMS) (69, 75) constitue un moyen de quantification clinique rapide de l'état cognitif, n'exigeant ni un évaluateur spécialisé ni des circonstances d'examen particulières. Il a connu une très large diffusion internationale dans les travaux de psychogériatrie.

Le MMSE comporte une série de questions et de consignes réparties en 2 sections. La première appelle des réponses verbales uniquement et concerne l'orientation, la mémoire et l'attention. La deuxième section apprécie l'aptitude à dénommer des objets, à exécuter une consigne verbale et écrite, à écrire spontanément une phrase et à recopier une figure géométrique complexe. Aucune question embarrassante ne vient réduire la coopération du patient.

3.8.2.2. Mode de passation

Les 2 sections comprennent 11 épreuves ou tâches à réaliser. Il faut 5 à 10 minutes pour faire passer le MMSE mais le temps de passation n'est pas comptabilisé. L'évaluateur peut être spécialisé ou non. L'entraînement nécessaire est très léger : une séance suffit. Une liste d'instructions est jointe à l'instrument.

3.8.2.3. Cotation

Un point est attribué à chaque tâche réussie, le score global variant de 0 à 30. La première section est cotée de 0 à 21, la deuxième de 0 à 9. Les auteurs ont fixé un seuil à 23 à partir duquel une pathologie est certaine : un score global de 23 ou moins chez un sujet ayant reçu au moins 8 années d'éducation indique un déficit cognitif.

3.8.2.4. Applications

Le MMSE peut être utilisé pour dépister un déficit cognitif et faire une évaluation de sa gravité, mais ne préjuge pas de la nature de celui-ci.

Il sert à dépister et à mesurer les changements dans le temps des états confusionnels ou démentiels chez les malades psycho-gériatriques mais aussi chez les sujets âgés suivis pour des troubles physiques.

Il est particulièrement utile comme critère d'inclusion ou d'exclusion pour des essais thérapeutiques ou bien des études de terrain.

3.8.2.5. Intérêts-limites

La rapidité de passation du MMSE rend son utilisation facile dans des populations très vastes et auprès de sujets incapables d'une attention et d'une coopération prolongées. Sa simplicité autorise un personnel non spécialisé à s'en servir dans toutes les institutions médico-sociales.

Le MMSE n'est pas un instrument de diagnostic et un score bas peut traduire aussi bien un état démentiel, confusionnel ou pseudo-démentiel, de dépression avec troubles cognitifs et anxieux, d'oligophrénie, qu'un niveau d'éducation bas.

3.9. Échelle d'évaluation des effets indésirables des psychotropes

Utvalg for kliniske undersøgelser

3.9.1. Description

L'*utvalg for kliniske undersøgelser* (UKU) (75, 106) est une échelle construite sur la base d'un répertoire des différents effets indésirables cliniques possibles des médicaments psychotropes (classés en quatre grandes catégories : effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs et divers).

L'échelle a été traduite en français par P. Pichot.

Une révision-adaptation a été effectuée par JD Guelfi, en tenant compte de la terminologie préconisée par l'Organisation Mondiale de la santé dans ce domaine (*WHO Adverse Reaction Terminology*) (1).

L'échelle est constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définie et en 3 degrés d'imputabilité. Après chaque groupe de symptômes, un emplacement est prévu pour noter d'autres effets éventuels, non prévus dans l'échelle.

3.9.2. Mode de passation

Un entretien semi-structuré est la base essentielle de l'évaluation des symptômes. Il permet de parcourir l'ensemble des domaines explorés par l'échelle (pas nécessairement dans l'ordre indiqué). L'entretien est complété par les observations cliniques disponibles et toutes les informations recueillies (auprès du personnel infirmier, dans les dossiers cliniques des malades...). Pour chaque effet indésirable, les degrés d'intensité et d'imputabilité sont conjointement évalués.

Enfin, une évaluation globale est effectuée par le médecin et par le patient et les conséquences des effets constatés sont consignées.

3.9.3. Cotation

Pour chaque signe, symptôme ou plainte, la note d'intensité peut aller, de 0 = absente ou doute, à 1 = léger, 2 = moyen et 3 = grave.

Les 3 degrés d'imputabilité sont : important, possible ou probable.

L'évaluation globale du degré d'interférence des effets indésirables avec le comportement du patient dans sa vie de tous les jours est appréciée de 0 à 4.

En règle générale, la plupart des symptômes doivent être évalués au cours des 3 jours précédents.

Lorsqu'un symptôme ne peut être évalué, cela doit être indiqué.

3.9.4. Application

L'échelle UKU peut être utilisée au début puis au cours d'une thérapeutique par psychotropes pour dépister l'apparition et étudier l'évolution des effets indésirables cliniques sous traitement.

3.9.5. Intérêts-limites

L'échelle UKU est un procédé commode pour explorer de façon suffisamment complète les effets indésirables observés sous traitement psychotrope. Cette échelle a l'inconvénient, comme toutes les listes pré-établies qui doivent être remplies à la suite d'un entretien semi-structuré, d'induire chez certains patients suggestibles des plaintes somatiques. Une autre limitation est le temps nécessaire pour faire correctement l'évaluation (30 à 40 minutes pour l'entretien et l'examen physique).

Un dernier inconvénient marque les limites de l'instrument : certains effets indésirables rares, cliniques, peuvent ne pas être dépistés ainsi que l'ensemble des effets biologiques. C'est la raison pour laquelle le remplissage de l'échelle doit toujours être complété par la recherche et le signalement d'autres troubles, non prévus dans l'inventaire. L'évaluation des effets indésirables des traitements psychotropes ne doit jamais se limiter au remplissage de listes pré-établies systématiques, mais doit comprendre aussi :

- le recueil soigneux des notifications spontanées,
- un examen clinique attentif, à la recherche d'un trouble inattendu,
- et des examens biologiques au moindre doute.

3.10. Conclusion : intérêts et limites

Les instruments d'évaluation enregistrent l'intensité des symptômes à partir d'une codification préétablie formant un langage commun pour les différents cotateurs permettant donc la comparaison de groupes de patients dans différentes études (67).

Ces instruments sont habituellement employés pour suivre l'évolution des patients selon différentes modalités :

- évolution spontanée,
- traitements médicamenteux,
- traitements psychologiques avec possibilité de comparaison intergroupes (67).

Dans une perspective de recherche symptomatique et nosographique, l'utilisation des études statistiques multivariées appliquée aux instruments d'évaluation permet de dégager les principales dimensions dépressives symptomatiques et de définir des typologies de groupes de patients. Ces données ont une incidence sur les remaniements nosographiques. Cependant, il existe des difficultés non encore parfaitement résolues pour établir une classification des troubles psychiatriques à partir de données statistiques car les diagnostics clinique et statistique ne sont pas toujours congruents (68).

Les qualités métrologiques auxquelles doit répondre un instrument idéal d'évaluation quantitative de la dépression sont (16) :

- des items clairement définis,
- un choix d'items regroupant les symptômes caractéristiques,
- une faible représentation d'items d'anxiété,
- entre 4 et 7 niveaux de gravité,
- des niveaux de gravité bien définis,
- un objectif de mesurer le changement,
- une utilisation à partir d'un entretien libre afin que diverses échelles puissent être combinées,
- une large diffusion, une validation suffisante et une bonne sensibilité aux traitements médicamenteux.

La psychopathologie quantitative n'est qu'un éclairage particulier de la clinique. Elle a ses propres limites et ses difficultés théoriques. Son apport complémentaire pour le clinicien ne doit en rien écarter la subtilité des autres approches dans l'abord singulier des patients.

4. Critères de guérison

En bref

Les principales phases évolutives des troubles de l'humeur sont : 1) l'épisode : phase de traitement aigu ; 2) la rémission partielle : le traitement n'est pas indispensable dans ce cas ; 3) la rémission complète ; 4) la guérison ou rémission sans symptômes majeurs : lorsqu'un traitement est en cours, il peut être interrompu ; 5) la rechute correspond à la réapparition de symptômes : nécessite la reprise d'un traitement ou une modification du traitement préalable ; 6) la récurrence (ou récurrence) correspond à l'apparition d'un nouvel épisode après guérison : nécessite la mise en œuvre d'un traitement.

La réponse au traitement se définit par la réduction de 50 % du score à une échelle quantitative d'évaluation de dépression ; l'utilisation de notes minimales permet de définir un score seuil synonyme de rémission. L'utilisation d'échelles globales d'évaluation de l'état clinique est une autre possibilité.

En 1989, à l'instigation de la fondation Mac ARTHUR, s'est constituée aux Etats-Unis une *Task Force* dont l'objectif est de préciser et redéfinir les principales phases évolutives des troubles de l'humeur en proposant des critères opérationnels pour des concepts tels que "réponse" (au traitement), "rémission", "guérison", "rechute" et "récurrence" (70). Ce projet résultait du constat selon lequel la grande diversité des définitions utilisées pour caractériser l'évolution des dépressions était devenu un obstacle considérable à l'interprétation des travaux consacrés au traitement et au devenir de ces pathologies.

Ces définitions s'intègrent dans un schéma proposé par Kupfer en 1991 (Figure 3).

4.1. Épisode

Un épisode est une période de temps supérieure à x jours durant laquelle le patient présente de façon constante un ensemble suffisant de symptômes pour remplir les critères de la maladie.

Pour le clinicien cela conduit normalement à la décision de traiter (phase de traitement aigu).

Pour le chercheur, cela signifie que le patient peut être inclus dans un groupe d'individu présentant la même affection.

4.2. Réponse et rémission partielle

La période de **rémission partielle** est la période durant laquelle est observée une amélioration suffisante pour que l'individu ne soit plus entièrement symptomatique (il ne remplit plus les critères de la maladie), tout en continuant cependant de présenter des symptômes plus que minimales.

Un traitement n'est pas indispensable dans ce cas, la rémission partielle pouvant être spontanée.

La période de **réponse** correspond à l'instant où débute la rémission partielle. Contrairement à la rémission partielle, la réponse implique la mise en œuvre d'un traitement et présuppose que celui-ci est à l'origine du changement (cette présomption pouvant être exacte ou erronée).

4.3. Rémission complète

La période de rémission complète est la période relativement brève (> y jours et < à z jours) durant laquelle est observée une amélioration d'une durée suffisante pour que le sujet soit considéré comme asymptomatique (il ne remplit plus les critères de la maladie et ne présente au maximum que des symptômes minimales).

Une rémission complète peut s'observer en l'absence de tout traitement (rémission spontanée). Lorsqu'un traitement est en cours, le début de la rémission complète correspond au début de la phase de consolidation ; à ce stade, aucune augmentation de l'intensité du traitement n'est requise, une réduction pouvant même dans certains cas être envisagée.

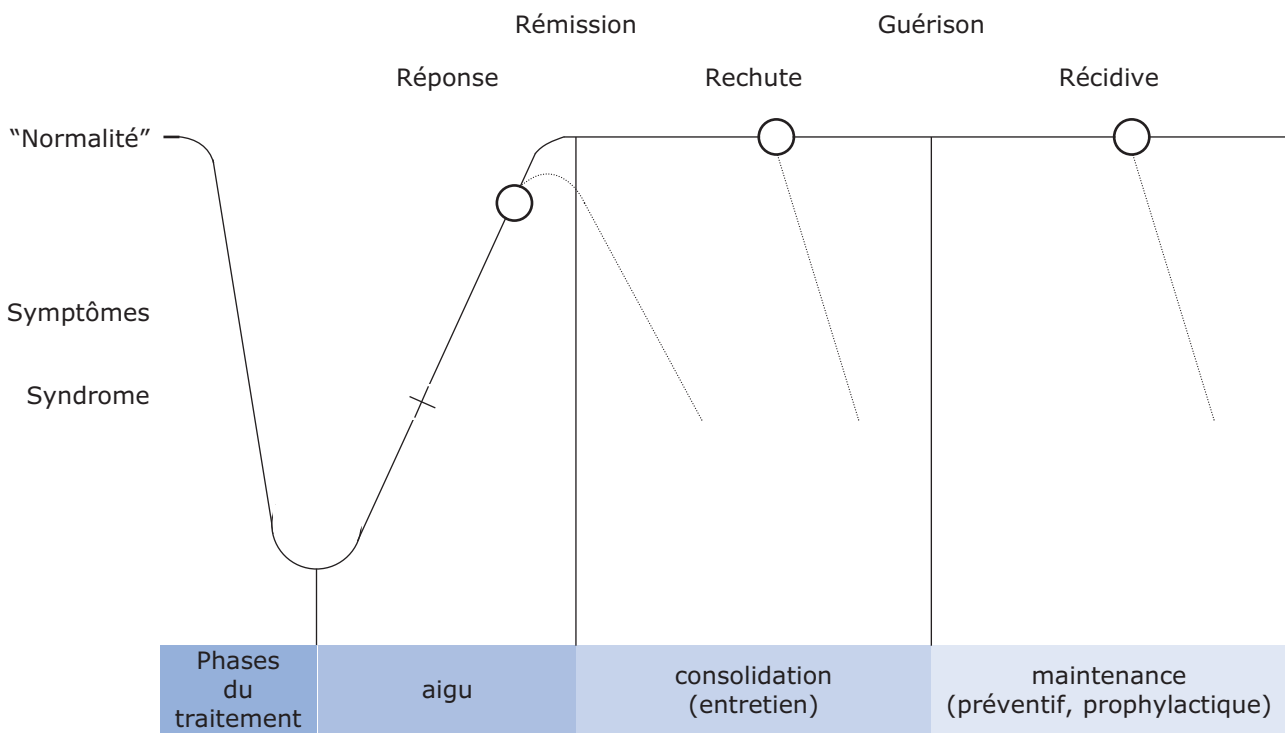


Figure 3 : Réponse, rémission, rechute, guérison, récurrence

4.4. Guérison

La guérison est une rémission ("période durant laquelle n'existent que des symptômes minimes" - Kupfer, 1991) qui dure au moins 2 jours.

La guérison peut être spontanée et peut durer un temps variable. Elle s'applique au dernier épisode dépressif, et non pas à la maladie elle-même.

La durée de rémission complète pour aboutir à la notion de guérison reste l'objet de discussions.

A titre d'exemples, suivant les critères utilisés, il y a guérison après huit semaines (critères RDC : *Research Diagnostic Criteria*), quatre mois (inventaire de dépression de Beck) ou six mois (échelle de dépression de Hamilton) (70).

En cas de guérison, lorsqu'un traitement est en cours, celui-ci peut être interrompu. Cette interruption doit se faire très progressivement sous surveillance clinique régulière du patient. Si le traitement est poursuivi, son objectif devient la prévention d'un épisode ultérieur.

Pour le chercheur, la guérison signifie que la recherche se focalise sur le maintien de l'état de bien-être sous traitement ou de l'amélioration sous traitement.

4.5. Rechute

La rechute correspond à la réapparition de symptômes satisfaisant l'ensemble des critères d'un épisode, au cours de la période de rémission (partielle ou complète) mais avant la guérison.

La rechute nécessite la reprise d'un traitement ou une modification du traitement en cours.

4.6. Récidive (ou récurrence)

La récurrence (ou récurrence) correspond à l'apparition d'un nouvel épisode après guérison (c'est à dire après 4 à 6 mois de rémission sous traitement en moyenne).

La récurrence nécessite la mise en œuvre d'un traitement et l'intégration de ce nouvel épisode dans l'histoire de la maladie, ce qui n'est pas sans implications pronostiques et thérapeutiques.

Remarques

- Les critères de guérison actuellement proposés font exclusivement référence à la guérison de l'accès dépressif (Tableau 6) (70). Cette conceptualisation paraît d'autant moins adaptée au cadre de la maladie dépressive que près de 20 % des dépressions ont une évolution chronique et, surtout, que 75 à 80 % d'entre elles connaissent une évolution récurrente.

- Les multiples travaux réalisés dans le domaine des facteurs de vulnérabilité dépressive permettent d'espérer qu'il sera possible de mieux identifier parmi les déprimés ceux qui sont susceptibles de faire un jour un nouvel épisode et ceux dont le risque de récurrence n'est pas supérieur à la moyenne de la population.

Tableau 6 : Critères de guérison*

Critères de diagnostic pour la recherche de dépression majeure**Niveaux de gravité**

asymptomatique	présence de ≤ 2 symptômes
complètement symptomatique	présence de ≥ 5 symptômes

Durées

épisode	symptomatique ≥ 4 semaines
rémission complète	asymptomatique ≥ 2 semaines à < 8 semaines
guérison	asymptomatique ≥ 8 semaines

Échelle de dépression de Hamilton à 17 items**Niveaux de gravité**

asymptomatique	note ≤ 7
complètement symptomatique	note ≥ 15

Durées

épisode	complètement symptomatique ≥ 2 semaines
rémission complète	asymptomatique ≥ 2 semaines à < 6 mois
guérison	asymptomatique ≥ 6 mois

Inventaire de dépression de Beck à 21 items**Niveaux de gravité**

asymptomatique	note ≤ 8
complètement symptomatique	note ≥ 15

Durées

épisode	complètement symptomatique ≥ 4 semaines
rémission complète	asymptomatique ≥ 3 semaines à < 4 mois
guérison	asymptomatique ≥ 4 mois

* Exemples de systèmes de critères opérationnels proposés (adapté de Frank E, Prien RF, Jarret RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatr 1991 ; 48 : 851-5. Copyright 1991, American Medical Association). Cité par Anseau 1995.

4.7. Intérêt des critères de guérison dans les essais cliniques (71)

Dans les essais cliniques, la réponse au traitement se définit actuellement de différentes manières.

4.7.1. Utilisation d'une échelle quantitative

Dans le cas d'un épisode de dépression majeure, la réponse clinique est généralement considérée comme acquise à partir d'une réduction de 50 % du score à une échelle quantitative d'évaluation de dépression après 4 à 8 semaines de traitement.

Cette définition en pourcentage d'amélioration a l'avantage de la simplicité mais présente des limites évidentes : un patient répondeur à un traitement peut demeurer authentiquement déprimé ; la diminution de 50 % du score total ne donne pas d'indication quant à la réalité du nombre de malades guéris à l'issue de l'essai clinique.

L'utilisation de notes minimales permet de définir un score seuil synonyme de rémission :

- score à la MADRS < 12 ,
- score à l'HAM-D < 7 ,
- score à l'autoquestionnaire de Beck < 8 .

Mais ces échelles contiennent un certain nombre de symptômes non spécifiques des états dépressifs ; de plus elles sont peu adaptées pour l'évaluation de dépressions survenant sur des terrains particuliers (sujet âgé, affection somatique associée...).

En pratique, il est possible d'admettre comme critères de guérison une réduction du score supérieure à 60 % et un score absolu en fin d'essai inférieur à 10.

4.7.2. Utilisation d'une échelle globale

L'utilisation d'échelles globales d'évaluation de l'état clinique est une autre possibilité.

La CGI (*clinical global impressions*) est la plus utilisée : le score de 1 ou 2 signifie amélioré ou très amélioré.

4.8. Recherche des critères psychobiologiques de guérison (71)

Devant la difficulté de définir des critères cliniques objectifs de guérison, la tentation était grande d'essayer de mettre en évidence des paramètres psychobiologiques de guérison.

Authentifier une apparente guérison clinique par la normalisation d'anomalies biologiques contemporaines de l'accès dépressif pourrait, par exemple, contribuer au choix d'une thérapeutique antidépressive.

La multitude de travaux sur le sujet dans les vingt dernières années a permis de constater des anomalies dans des sous-groupes de déprimés, mais à l'heure actuelle, il faut bien admettre qu'il n'existe pas de marqueur spécifique de l'accès dépressif ou de la maladie dépressive (71).

4.9. Les facteurs de risque de rechute dépressive (47)

Parmi les facteurs de risque de rechute dépressive, il peut être retenu :

- le sexe féminin,
- l'âge, supérieur à 40 ans (incidence de la dépression croissante avec l'âge),
- l'existence d'une personnalité pathologique ou d'une comorbidité psychiatrique ou organique,
- des difficultés socio-économiques (absence de conjoint, faiblesse du réseau social et familial, bas niveau économique, transplantation récente),
- la survenue d'événements de vie stressants, qu'ils soient jugés "heureux" ou "malheureux" vus de l'extérieur ; il semble que le poids des événements de la vie dans le déclenchement des épisodes dépressifs soit plus important au début de l'évolution, et qu'il s'atténue au fur et à mesure de leur répétition : la dépression peut alors survenir en réponse à des événements de moins en moins marquants,
- les antécédents familiaux de dépressions d'où les recherches en génétique psychiatrique.

5. Biologie de la dépression

En bref

Les théories biologiques de la dépression les plus communément admises impliquent un dysfonctionnement des systèmes mono-aminergiques centraux. À l'hypothèse initiale d'un hypofonctionnement noradrénergique, sont venus se substituer des modèles où une hyperactivité du *locus coeruleus* est mise en cause, parallèlement à une dérégulation de l'axe hypothalamo-corticosurrénalien. L'hypothèse d'un déficit en sérotonine semble établie (baisse des concentrations de la sérotonine et de son métabolite dans diverses structures cérébrales de sujets déprimés), d'autant que bon nombre d'antidépresseurs sont des stimulants de l'activité sérotoninergique. Certains états dépressifs pourraient correspondre à un hypofonctionnement dopaminergique. Cependant, ni la physiopathologie des troubles de l'humeur ni le mécanisme d'action des antidépresseurs ne peuvent être entièrement expliqués par les modifications d'un seul système mono-aminergique.

5.1. Théorie mono-aminergique

5.1.1. Introduction

Les liens entre les aspects biochimiques et cliniques de la dépression sont difficiles à établir en raison de la complexité du fonctionnement cérébral.

Les théories biologiques de la dépression les plus communément admises impliquent un dysfonctionnement des systèmes mono-aminergiques centraux, en particulier noradrénergiques et sérotoninergiques.

Il faut tenir compte des inter-relations existant en permanence entre ces divers systèmes (73, 84, 90).

Devant l'impossibilité d'accéder *in vivo* aux structures cérébrales, des mesures de l'activité de différents neurotransmetteurs ont été effectuées au niveau :

- des liquides biologiques (liquide céphalorachidien ou LCR, plasma, urines),
- d'éléments figurés du sang, considérés comme modèles neuronaux (plaquettes, hématies, lymphocytes).

L'existence de la barrière hémato-encéphalique risque d'induire de grandes différences entre la réalité biologique périphérique et la réalité cérébrale (126).

Le rôle exact des différents systèmes mono-aminergiques dans la physiopathologie de la dépression reste encore mal établi. Le système noradrénergique serait impliqué dans la survenue des symptômes psychomoteurs et le système sérotoninergique dans l'apparition des troubles thymiques proprement dits (84).

5.1.2. Dépression et noradrénaline

5.1.2.1. Généralités

La noradrénaline (Na) est un neuromédiateur ou neuromodulateur du système nerveux central et périphérique, voire une neuro-hormone lorsqu'elle est sécrétée par la médullosurrénale (Figure 4). Elle est impliquée dans de multiples processus physiologiques en particulier les mécanismes attentionnels, le contrôle de l'éveil, la régulation du sommeil, le comportement sexuel et alimentaire.

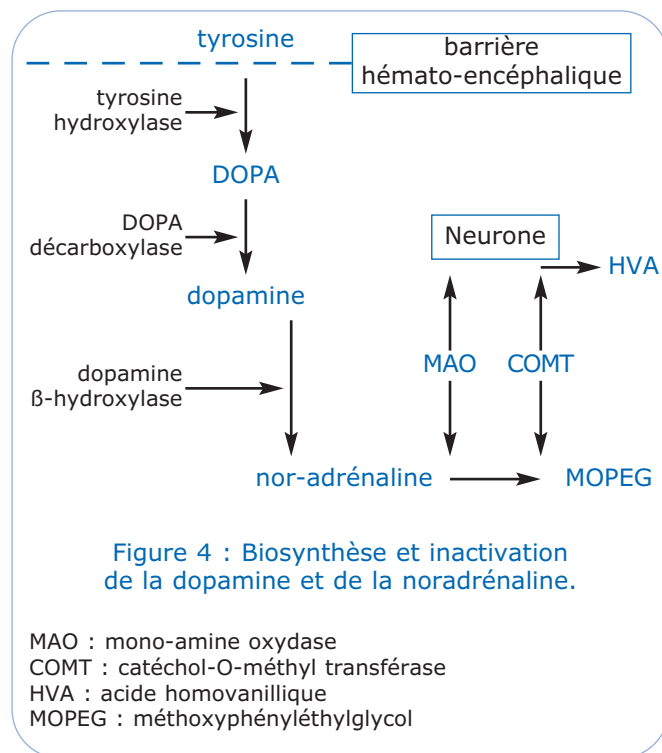
Les corps cellulaires adrénérgiques et noradrénérgiques sont concentrés au niveau du tronc cérébral dans 2 régions principales, la région du pont avec le *locus coeruleus* et le *subcoeruleus*, et la région du bulbe avec les noyaux réticulaires latéraux et le noyau du tractus solitaire.

Les neurones noradrénérgiques, peu nombreux (40 000 chez l'homme), possèdent un réseau de collatérales axonales particulièrement développé (300 000 boutons terminaux par neurone du *locus coeruleus*). L'ensemble de ces réseaux se projette dans de nombreuses zones cérébrales, en particulier l'hippocampe, l'amygdale et le cortex cérébral (72).

5.1.2.2. Implications de la noradrénaline dans la dépression

* Données expérimentales

L'implication de la noradrénaline dans la dépression repose sur des données expérimentales (104) :



- la réserpine (alcaloïde extrait de *Rauwolfia serpentina*) induit des épisodes dépressifs ; or, elle provoque une déplétion en catécholamines par inhibition du mécanisme actif de concentration vésiculaire dans les terminaisons neuronales,

- la plupart des antidépresseurs augmentent la durée de vie de la noradrénaline intra-synaptique par inhibition de sa dégradation (IMAO inhibiteurs de la monoamine oxydase) ou inhibition de sa recapture (antidépresseurs imipraminiques),

- des modifications des concentrations de la noradrénaline et de ses métabolites, ainsi que de la densité des récepteurs noradrénergiques ont été décrites dans le liquide céphalorachidien, le plasma et les urines de sujets déprimés ; cependant, les résultats sont parfois contradictoires,

- l'exploration des effets de la déplétion provoquée en noradrénaline (inhibition de la synthèse par l' α -méthylparatyrosine) montre une rechute dépressive précoce chez le sujet en voie de rémission.

* Mesure des concentrations urinaires de 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol (MHPG)

Le système noradrénergique a été exploré le plus fréquemment par la mesure du 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol (MHPG) urinaire, principal métabolite de la noradrénaline, dont 20 à 40 % sont d'origine centrale. Les données de la littérature évoquent une réduction modérée de l'excrétion urinaire du MHPG chez les sujets déprimés par rapport aux contrôles.

Chez les déprimés unipolaires, les résultats sont variables. Ils montreraient une diminution en chiffres absolus des concentrations de MHPG urinaire chez les déprimés primaires endogènes (147). Cette réduction serait indépendante de l'état clinique.

Chez les bipolaires, les concentrations de MHPG urinaires seraient plus élevées en période maniaque et abaissées en période dépressive comparativement à des sujets témoins (126).

Des études de prédiction de la réponse à un traitement antidépresseur en fonction de la concentration de MHPG urinaire ont été menées. Une concentration basse de MHPG assurerait une meilleure réponse à un traitement antidépresseur noradrénergique. Ces résultats n'ont pas été confirmés.

* Mesures des concentrations de noradrénaline

Récemment, il a été montré une augmentation significative du fonctionnement noradrénergique dans son ensemble avec la mesure de la noradrénaline et de tous ses métabolites, reflétant une augmentation du renouvellement global chez les sujets déprimés.

Il y aurait une altération de la régulation de la sécrétion périphérique de noradrénaline chez les sujets déprimés.

Les mesures réalisées dans le LCR apportent peu d'information supplémentaire en raison de la permanence de l'influence de l'activité sympathique périphérique.

La distinction entre l'activité noradrénergique centrale et périphérique reste difficile en raison notamment des liens étroits entre les 2 systèmes.

* Exploration des récepteurs noradrénergiques

L'exploration des récepteurs noradrénergiques est limitée chez l'homme aux mesures périphériques, notamment sur les éléments figurés du sang.

Les résultats vont dans le sens de :

- une altération du fonctionnement des récepteurs α_2 associée à une augmentation de leur densité,

- un dysfonctionnement inconstamment retrouvé des récepteurs β -adrénergiques,

- une altération de la réponse neuro-endocrine à un agoniste partiel α_2 telle que la clonidine.

* Conclusion

Il existe ainsi des controverses sur la nature des perturbations noradrénergiques voire sur l'existence même d'un réel dysfonctionnement (104).

L'hypothèse initiale d'un hypofonctionnement noradrénergique est actuellement supplantée par d'autres modèles qui mettent en évidence une hyperactivité du *locus coeruleus* associée à une perturbation neuro-endocrine qui affecte en particulier l'axe hypothalamo-cortico-surrénal (104).

5.1.3. Dépression et sérotonine

5.1.3.1. Généralités

La sérotonine (5HT) (Figure 5) module diverses fonctions biologiques : le comportement alimentaire et sexuel, l'endormissement, l'apprentissage. Elle intervient dans diverses pathologies en particulier la dépression (55, 128).

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont concentrés dans le tronc cérébral, l'ensemble constituant les noyaux du raphé.

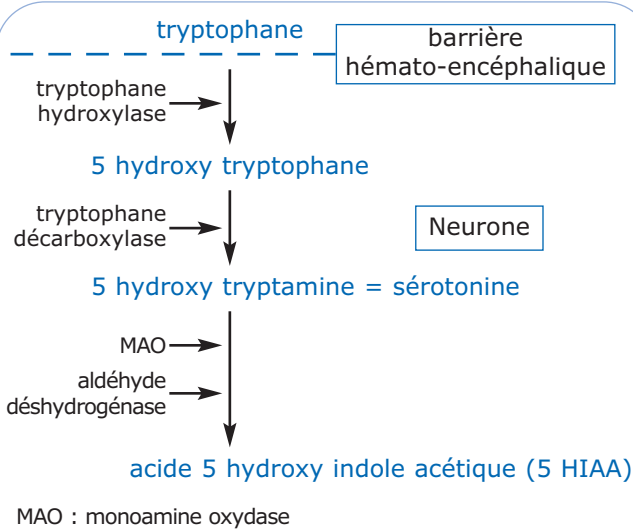


Figure 5 : Biosynthèse et inactivation de la sérotonine.

Le réseau issu de ces centres est extrêmement diffus. Il se projette dans l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière. Un grand nombre de récepteurs ont été répertoriés (7 familles et 14 sous-types) sans que l'ensemble de leurs rôles soient clairement définis (84).

Il est distingué d'une part ceux qui sont couplés à une protéine G, et appartiennent aux familles 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, et d'autre part, le récepteur 5-HT₃ qui est un canal ionique (figure 6).

Les autorécepteurs sont de deux types : d'une part les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} qui sont localisés sur les corps cellulaires et les dendrites, et dont l'activation par un agoniste exerce une influence inhibitrice sur la décharge (émission de potentiels d'action) des neurones sérotoninergiques ; d'autre part les autorécepteurs terminaux 5-HT_{1B} qui sont situés au niveau des terminaisons, et dont la stimulation déclenche un frein de la libération de sérotonine. En outre, des récepteurs de mêmes types, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, existent aussi sur les cibles postsynaptiques des neurones sérotoninergiques (88).

5.1.3.2. Implications de la sérotonine dans la dépression

L'implication de la sérotonine dans la dépression est étayée par le mode d'action commun à de nombreux antidépresseurs qui conduit à stimuler l'activité sérotoninergique. Les hypothèses d'un hypofonctionnement sérotoninergique reposent sur certains faits qui sont assez bien établis.

Figure 6 : Pluralité des récepteurs de la sérotonine dans le système nerveux central

* Données expérimentales

Le rôle de la sérotonine dans la dépression a été évoqué lors de la mise en évidence de :

- dépressions induites par la réserpine qui diminue la libération de ce neuromédiateur,
- l'étude des cerveaux de sujets suicidés au cours d'une dépression montrant une diminution des concentrations en 5-HT et en 5-HIAA (5 hydroxy indole acétique) (107).

* Mesures des concentrations de 5-HIAA

De nombreux travaux rapportent une baisse (de l'ordre de 30 %) des concentrations de 5-HIAA dans le LCR de sujets déprimés. Or, les concentrations de 5-HIAA dans le LCR pourraient constituer un bon reflet du métabolisme sérotoninergique central.

Le groupe de déprimés présentant des concentrations basses de 5-HIAA serait davantage susceptible d'un comportement suicidaire voire même agressif ou impulsif que le groupe présentant des concentrations de 5-HIAA normaux (19). Ces études sont discutées à la lumière de résultats plus récents ne retrouvant aucune différence entre déprimés ayant effectué une tentative de suicide et les autres déprimés (130).

* Mesures des concentrations de tryptophane

La diminution de la concentration de tryptophane (acide aminé précurseur de la sérotonine) plasmatique retrouvée chez certains déprimés pourrait expliquer l'hypofonctionnement sérotoninergique. Il existerait une relation entre la concentration périphérique de tryptophane et l'apparition d'un syndrome dépressif. La baisse du rapport tryptophane sur acides aminés neutres dans le plasma serait prédictive de la réponse de certains épisodes dépressifs au traitement par apport de cet acide aminé.

La déplétion de tryptophane dans l'alimentation, modifie très modérément l'humeur chez le volontaire sain. Par contre elle engendre une rechute précoce du sujet en rémission ; la restauration de l'état thymique est obtenue lors de sa réintroduction dans le régime alimentaire (90).

* **L'étude des marqueurs périphériques** montre une diminution du nombre de sites de liaison à l'imipramine sur les plaquettes sanguines chez les déprimés (35). Il se produirait une normalisation progressive et retardée du nombre de récepteurs par rapport à l'amélioration clinique.

* Récepteurs sérotoninergiques

Certains récepteurs sérotoninergiques semblent impliqués dans la dépression. Le nombre de récepteurs 5-HT₂ au niveau cortical est significativement augmenté chez les suicidés déprimés non traités, ce qui démontre l'existence d'un phénomène adaptatif à l'hypofonctionnement sérotoninergique.

* Modifications circadiennes

Il existerait des modifications circadiennes ou saisonnières chez les sujets déprimés avec notamment une diminution de l'amplitude du rythme du tryptophane et du 5-HIAA, du nombre de sites de liaison plaquettaire à l'imipramine tritiée, du tryptophane libre et de la capture plaquettaire de sérotonine (avec 2 minima particulier au printemps et à l'automne) (84).

* Conclusion

L'hypo-activité des systèmes sérotoninergiques sous-tend certains épisodes dépressifs, mais l'existence d'une relation directe entre pathologie dépressive et sérotonine n'est pas pour autant clairement démontrée.

La stimulation de la transmission sérotoninergique est une composante importante de l'action des antidépresseurs toutes classes confondues.

L'intégrité du système sérotoninergique serait indispensable à la désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques par les antidépresseurs.

Se pose la question du rôle des autorécepteurs dans la pathogénie de la maladie et le mode d'action des antidépresseurs (jouent-ils un rôle dans la latence de réponse habituellement observée au début d'un traitement ?) (84).

5.1.4. Dépression et dopamine

5.1.4.1 Généralités (84)

La dopamine est un intermédiaire métabolique de la noradrénaline. Son rôle central dans la dépression (Figure 4) n'a été reconnu qu'en 1958.

Les neurones dopaminergiques, au nombre de quelques millions, s'organisent en groupes cellulaires, de localisation assez diffuse, en dehors de l'existence d'un groupe important au niveau du striatum.

Les transmissions dopaminergiques participent à de nombreuses fonctions physiologiques (thermorégulation, satiété, thymie, éveil, attention, cognition, mémoire, motricité).

Les dysfonctionnements dopaminergiques sous-tendent un grand nombre d'affections.

5.1.4.2. Implications de la dopamine dans la dépression

Certains états dépressifs pourraient correspondre à un hypofonctionnement dopaminergique. À l'inverse, des accès maniaques seraient secondaires à une hyperactivité dopaminergique.

Certains symptômes dépressifs seraient d'origine dopaminergique, notamment le ralentissement psychomoteur, la perte d'initiative voire, pour certains, l'anhédonie (bien qu'elle ne semble pas se réduire à un déficit en dopamine).

Les agonistes dopaminergiques produisent une levée de l'indifférence affective, une stimulation de l'élan vital sur le plan cognitif, un effet pro-hédonique voire pro-addictif.

5.1.5. Interrelations des systèmes mono-aminergiques (84)

Les systèmes dopaminergiques seraient complémentaires des systèmes noradrénergiques et en opposition avec les systèmes d'inhibition, notamment sérotoninergiques.

Les systèmes mono-aminergiques joueraient un rôle important dans la pathogénie des troubles de l'humeur et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs (figure 8).

Figure 7 : Mode d'action des antidépresseurs au niveau de la synapse neuronale affectant la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine (84)

Ils interviennent en tant que filtres et modulateurs des *stimuli* externes et internes et permettent une réponse adaptative du système nerveux central en fonction des situations rencontrées par l'individu.

Il apparaît aujourd'hui clairement que ces systèmes sont interconnectés et que l'intervention sélective sur un système est susceptible de modifier un autre système. Ainsi tous les antidépresseurs induisent une désensibilisation des récepteurs bêta-1 corticaux.

La stimulation du système sérotoninergique va entraîner une modification de la transmission noradrénergique permettant sa réactivation et aboutissant à l'effet antidépresseur escompté qui passe, semble-t-il, d'abord par la normalisation du fonctionnement noradrénergique. Selon certains auteurs, il existerait une altération progressive du fonctionnement des systèmes mono-aminergiques dont la désactivation qui aboutit finalement à la dépression.

5.2. Conclusion

Les trois systèmes mono-aminergiques semblent liés à la dépression. Cependant, ni la physiopathologie des troubles de l'humeur ni le mécanisme d'action des antidépresseurs ne peuvent être entièrement expliqués par les modifications d'un seul système (84).

6. Traitement de la dépression : généralités

En bref

Le choix d'un antidépresseur dépend essentiellement de la sémiologie de l'état pathologique et tout particulièrement de la nature et de l'intensité des symptômes d'accompagnement. Un certain nombre de critères peuvent guider le choix de l'antidépresseur le plus adapté : la recherche d'un effet stimulant ou sédatif, les antécédents du malade, l'expérience du thérapeute, le suivi du malade, les voies d'administration et la posologie usuelle et la tolérance du médicament, la surveillance du traitement. En cas de dépression sévère et/ou de risque suicidaire, le traitement d'attaque doit être entrepris à l'hôpital, sinon la cure antidépressive est entreprise en ambulatoire.

Après disparition des symptômes dépressifs, un traitement d'entretien est instauré à la même posologie. La rémission complète conduit à l'arrêt progressif du traitement avec réduction progressive des doses. L'objectif du traitement de maintenance est de prévenir les récives. La monothérapie antidépressive est à privilégier. une psychothérapie de soutien peut être conseillée. La sismothérapie est indiquée dans les formes sévères et/ou résistantes. La résistance au traitement antidépresseur est difficile à évaluer.

6.1. Modalités de prescription des antidépresseurs

6.1.1. Choix du médicament

Le choix d'un antidépresseur ne dépend pas de l'étiologie réelle ou supposée de la dépression en cause. Il dépend essentiellement de la sémiologie de l'état pathologique et tout particulièrement de la nature et de l'intensité des symptômes d'accompagnement (troubles du sommeil, de l'alimentation, de l'activité, de l'appréciation de son état par le patient et des causes alléguées, auto-accusations, idées suicidaires...). Un certain nombre de critères peuvent guider le choix de l'antidépresseur le plus adapté (41).

6.1.1.1. Effets stimulants ou sédatifs (41)

Suivant les cas, le retentissement de l'antidépresseur sur la vigilance et la psychomotricité peut représenter un effet indésirable ou au contraire un effet bénéfique.

Les antidépresseurs stimulants sont réservés aux états dépressifs avec ralentissement ; ils doivent être prescrits le matin ou au cours de la première moitié de la journée. Il peut être utile, surtout au début du traitement, d'y associer un tranquillisant afin de favoriser le sommeil du soir.

Les antidépresseurs sédatifs sont surtout prescrits en cas de dépression anxieuse marquée par une forte tension émotionnelle et un certain "degré d'agitation" ; l'antidépresseur est alors prescrit dans la seconde moitié de la journée ou à dose vespérale unique. L'effet sédatif ayant un effet d'induction du sommeil, il est rarement utile d'associer un hypnotique.

Le choix d'un antidépresseur doit prendre en considération l'âge et le poids du malade, son type d'activité, ses conditions de vie et son environnement ainsi que son effet sur la vigilance.

6.1.1.2. Antécédents du malade (41)

Il est fréquent que le malade dépressif ait été traité antérieurement pour un ou plusieurs états dépressifs. Dans ce cas, il semble préférable de prescrire le même médicament s'il a été bien toléré et efficace, en expliquant au malade les raisons de ce choix afin d'éviter une éventuelle déception de ne pas recevoir "le nouveau médicament".

Si le patient présente des antécédents d'intoxication médicamenteuse volontaire, il se verra plus volontiers proposer un antidépresseur dont l'innocuité est assurée en cas de risque de tentative de suicide. Les antidépresseurs à privilégier sont alors les ISRS, pour les plus impulsifs, les ISRN, les IMAO réversibles, voire la miansérine, si le patient est amené à être traité en ambulatoire.

6.1.1.3. Expérience du thérapeute (41)

En général, le thérapeute - généraliste ou spécialiste - prescrit 5 à 6 antidépresseurs retenus d'après sa propre expérience et répartis suivant leurs différents mécanismes d'actions.

6.1.1.4. Suivi du malade (41)

La thérapeutique médicamenteuse antidépressive nécessite toujours une surveillance très étroite surtout au début du traitement. Les recherches actuelles se poursuivent concernant les marqueurs biologiques et les tests prédictifs qui permettront peut-être ultérieurement de disposer de critères de choix plus précis et plus fiables.

6.1.1.5. Voies d'administration et posologies usuelles (41)

* Voies d'administration

La voie parentérale est surtout utilisée à l'hôpital. Aucune étude contrôlée n'a montré qu'elle assure une efficacité d'action plus marquée ou plus rapide que la voie orale.

Les avantages psychologiques des perfusions intraveineuses (surveillance et environnement attentif) semblent plus importants que d'éventuels avantages d'ordre pharmacologique.

La perfusion lente (trois heures environ) entraîne habituellement un état de bien-être et un effet sédatif pouvant aller jusqu'au sommeil. Dans certains cas, lorsque la voie intraveineuse n'est pas disponible, le recours à la voie intramusculaire est envisageable.

La voie orale est la plus fréquemment employée, soit à l'hôpital pour prendre le relais du traitement initial par voie parentérale, soit d'emblée dans les cures ambulatoires.

* Posologie

L'obtention de la posologie optimale est le meilleur gage d'efficacité d'un antidépresseur. Il est donc essentiel de prescrire la posologie appropriée à chaque malade.

Quelle que soit la voie d'administration choisie, la posologie est généralement progressive pour apprécier et améliorer la tolérance individuelle.

La dose d'efficacité est ainsi atteinte en 6 à 8 jours. La posologie quotidienne est variable en fonction des médicaments utilisés, mais également pour un même médicament d'un patient à l'autre.

L'insuccès de nombreux traitements est souvent imputable à une posologie inadaptée.

6.1.1.6. Tolérance (41)

La tolérance apparaît comme un facteur déterminant, notamment chez les patients suivis en ambulatoire, poursuivant leurs occupations familiales et professionnelles.

6.1.1.7. Surveillance du traitement (41)

L'efficacité thérapeutique des antidépresseurs ne se manifeste généralement qu'après une douzaine de jours de traitement. Le patient doit en être averti.

Pour une bonne observance de son traitement, il doit être informé de la possibilité d'effets indésirables souvent bénins mais parfois gênants.

Si aucun effet favorable n'apparaît au bout de quatre à six semaines, il peut être envisagé de changer d'antidépresseur et de recourir à un antidépresseur d'un mécanisme d'action différent, ou d'envisager un effet potentialisateur par l'association de sels de lithium ou de carbamazépine.

Le contrôle des concentrations sanguines existe pour certains antidépresseurs, ce qui est intéressant en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ou de polymédication. Ce contrôle permet d'ajuster au mieux le traitement en fonction des caractéristiques individuelles, en particulier de poids et de métabolisme et de vérifier l'observance.

6.1.2. Les différentes étapes du traitement antidépresseur

Cf figure 8.

6.1.2.1. Le traitement d'attaque

En cas de dépression sévère et/ou de risque suicidaire, le traitement antidépresseur doit être entrepris à l'hôpital.

En l'absence de menace suicidaire ou d'autre risque, la cure antidépressive est entreprise en ambulatoire. Le patient doit être suivi régulièrement, notamment en début de traitement. Elle est commencée aussi rapidement que possible, après qu'ait été vérifiée l'absence de contre-indications, au besoin en effectuant un bilan clinique et paraclinique minimal (144).

L'objectif d'un traitement d'attaque est d'obtenir la rémission de l'épisode dépressif majeur. La posologie optimale est instaurée d'emblée ou progressivement selon le type d'antidépresseur (42).

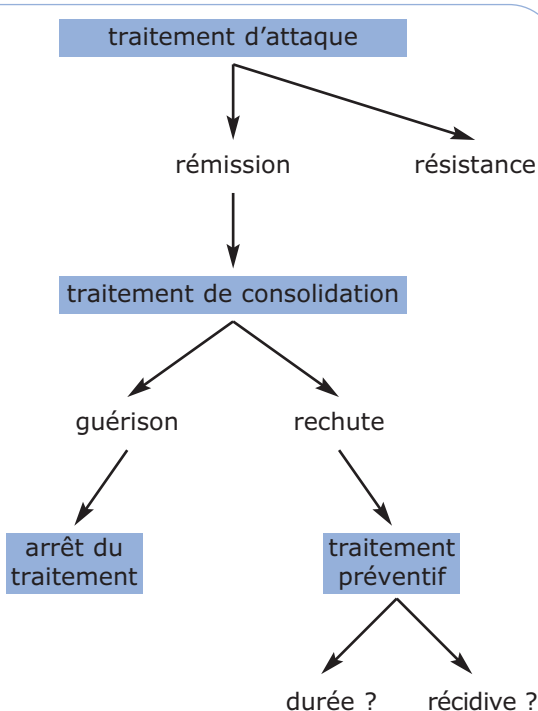


Figure 8 : les différentes étapes du traitement antidépresseur

6.1.2.2. Le traitement de consolidation

Le traitement de consolidation, ou traitement d'entretien, a pour objectif de réduire le risque de rechute. Il existe un consensus pour considérer qu'un traitement de 4 mois (en moyenne) se justifie après disparition des symptômes dépressifs, c'est à dire après la phase initiale de traitement. La posologie conseillée durant la phase de consolidation est la même que celle de la phase de traitement d'attaque (42, 144).

La rémission complète (ou "guérison") conduit à l'arrêt progressif du traitement à l'issue des 24 semaines. Cette diminution progressive de la dose permet de dépister tout symptôme prémonitoire d'une récurrence. La perspective thérapeutique éventuelle devient alors préventive (42).

6.1.2.3. Le traitement de maintenance

L'objectif d'un traitement de maintenance (ou traitement prophylactique), chez les patients ayant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés, est de prévenir les récurrences. Son efficacité préventive a été prouvée par de nombreux travaux. Elle dépend de nombreux facteurs dont la posologie, l'observance et le recours à une psychothérapie associée.

La durée du traitement varie en fonction du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (en moyenne 4 à 5 ans, pour des patients dont les épisodes antérieurs sont séparés par un intervalle de moins de 2,5 ans). La posologie conseillée est la même que celle qui a été utilisée durant la phase de traitement d'attaque (41).

6.1.2.4. Associations médicamenteuses

Les associations médicamenteuses doivent être justifiées et non systématiques. L'idéal demeure néanmoins la **monothérapie antidépressive**. C'est vers elle qu'il faut tendre dès que le trouble dépressif est bien contrôlé par le traitement (144).

Les troubles du sommeil sont fréquents dans la dépression et se corrigent spontanément avec l'amélioration de l'humeur ; toutefois, la prescription d'un **hypnotique** peut se justifier, surtout au début du traitement, lorsque l'insomnie est marquée et gênante pour le patient (144).

Les anxiolytiques et notamment les benzodiazépines ont longtemps été de pratique systématique, afin de pallier les effets désinhibiteurs et le risque suicidaire des premiers jours. L'existence d'antidépresseurs sédatifs ne rend plus obligatoire cette pratique, qui reste toutefois nécessaire dans les dépressions anxieuses à fort risque de passage à l'acte suicidaire. Certains auteurs recommandent alors la prescription de neuroleptiques.

Les neuroleptiques ont pour indication préférentielle les dépressions délirantes et les dépressions chez le psychotique (42).

6.1.2.5. Psychothérapie

Au décours de l'accès, une psychothérapie de soutien ou analytique ou cognitivo-comportementale est, suivant les cas, conseillée.

Elle influence le pronostic à long terme et les rechutes ultérieures éventuelles (144). La synergie de la chimiothérapie et de la psychothérapie est un élément essentiel du pronostic (43).

6.1.2.6. Sismothérapie (électro-convulsivothérapie)

Selon une conférence de consensus les indications de la sismothérapie sont les suivantes (2) :

- les dépressions sévères avec risque vital d'ordre psychiatrique (idées suicidaires majeures) ou d'ordre somatique (grande dénutrition), les dépressions résistantes à 2 cures d'antidépresseurs administrés à une posologie correcte et pendant une durée suffisante,
- les dépressions majeures lorsque les antidépresseurs sont contre-indiqués.

La cure d'électrochocs comporte habituellement 8 à 12 séances, parfois davantage, à raison d'une séance tous les deux ou trois jours. Le rythme d'application et le nombre de chocs varient en fonction du syndrome clinique et des réactions au traitement (144).

6.1.3. Facteurs favorables aux effets thérapeutiques des antidépresseurs

Les facteurs prédictifs de la réponse aux antidépresseurs sont encore l'objet de nombreuses recherches, notamment pour les facteurs biologiques.

Il existe peu d'études prospectives, mais les études rétrospectives tendent à mettre en évidence un certain nombre de facteurs prédictifs favorables (94) :

- la présence de signes endogènes de la dépression (ralentissement psychomoteur, insomnie matinale, anorexie et absence de réactivité de l'humeur) d'une part et le caractère bipolaire du trouble thymique d'autre part,
- l'apparition récente de l'accès dépressif,
- l'amélioration clinique précoce sous traitement,
- l'absence de maladie somatique associée,
- l'absence de troubles de la personnalité,
- l'insertion socioprofessionnelle correcte,
- l'entourage conjugal et familial satisfaisant,
- la bonne coopération et bonne observance au traitement.

6.2. Résistance au traitement antidépresseur

6.2.1. Définitions

La résistance au traitement antidépresseur est difficile à évaluer. Sa fréquence serait de 10 à 30 % selon les auteurs et serait à l'origine de 30 % des dépressions chroniques (81).

Selon certains auteurs, la résistance se définirait par une absence de réponse à deux traitements antidépresseurs différents, prescrits pendant 4 à 6 semaines, dans des conditions optimales de posologie, c'est à dire équivalente à 150 mg ou plus d'un imipraminique (41).

Avant de poser le diagnostic de dépression résistante, il convient de vérifier(41) :

- la pertinence du traitement proposé : un nouveau bilan somatique doit s'assurer de l'absence de facteurs organiques méconnus, susceptibles d'entraîner une inefficacité des antidépresseurs (insister sur le bilan thyroïdien et neurologique),
- l'absence de médicaments et de substances à potentiel dépressogène,
- l'observance du traitement,
- la posologie, qui doit être suffisante,
- la durée du traitement : il est parfois nécessaire d'attendre 6 semaines pour obtenir des effets thérapeutiques,
- la nécessité de recourir à un deuxième antidépresseur, en cas d'inefficacité d'un premier antidépresseur.

6.2.2. Facteurs de résistance

Les facteurs de résistance sont de nature diverse. Outre les **facteurs somatiques**, un certain nombre **d'indices cliniques** apparaissent comme des facteurs de résistance (41) :

- **l'association de la dépression à une autre pathologie psychiatrique** : notamment à des troubles anxieux avec ou sans attaque de panique,
- **certaines expressions cliniques** : les dépressions délirantes répondent moins favorablement aux antidépresseurs ; à l'opposé, les dépressions légères (Hamilton < 13) répondraient mieux à un traitement psychothérapique,
- **les dépressions chroniques** (dysthymies) qui répondraient moins bien au traitement médicamenteux, de même que les dépressions "doubles" (dépression majeure au cours d'une dysthymie),
- **les facteurs socio-démographiques et environnementaux** se révèlent décisifs dans l'évolution de la dépression,
- enfin, **l'interaction entre troubles de personnalité et évolution dépressive** reste très discutée : pour certains, une pathologie de la personnalité aggraverait le pronostic à long terme de la dépression et le risque de chronicisation.

Il est donc difficile de distinguer la résistance au traitement médicamenteux des résistances correspondant aux limites d'activité du traitement médicamenteux.

6.2.3. Traitement de la dépression résistante

Le traitement de la dépression résistante comprend plusieurs étapes.

6.2.3.1. Remplacement de l'antidépresseur inefficace (41)

En cas de dépression résistante, une attitude classique, bien qu'empirique, est de choisir un antidépresseur de mécanisme d'action différent. Cette stratégie est limitée par le fait que les antidépresseurs dits sélectifs auraient, en administration chronique, des effets neurochimiques comparables entre eux.

6.2.3.2. Association de l'antidépresseur à une substance potentialisatrice

- **Le lithium, associé à un antidépresseur**, peut jouer un rôle de "starter" dans un certain nombre de dépressions résistantes. L'association montre une efficacité supérieure au lithium utilisé seul et à l'antidépresseur utilisé seul. Des concentrations plasmatiques relativement basses de lithium (0,4 mol/l) semblent suffisantes pour potentialiser l'effet thymo-analéptique. Le lithium agirait par facilitation du système sérotoninergique. L'amélioration apparaît entre 48 heures et 2 semaines. Toutefois, selon certains auteurs, le maintien de cette amélioration serait discutable (11, 140).

- **L'association antidépresseurs-hormones thyroïdiennes** a été proposée avec des résultats variables (30 à 90 % de bons répondeurs). La T3 serait plus efficace que la thyroxine T4, prescrite à des doses quotidiennes de 25 à 50 µg après 4 à 6 semaines de traitement antidépresseur (41, 89).

- **Les associations d'antidépresseurs entre eux** sont largement utilisées en pratique.

La plus ancienne est l'association tricycliques-IMAO, interdite en France du fait du risque de complications hypertensives.

L'efficacité de l'association de deux antidépresseurs non IMAO, de mécanisme d'action différent, demande à être confirmée par des études contrôlées (140).

- **L'association antidépresseur tricyclique-neuroleptique** est plus efficace que les antidépresseurs utilisés en monothérapie dans les dépressions délirantes. L'adjonction de lithium majorerait l'efficacité de cette association. Cependant, la sismothérapie reste le traitement le plus actif dans ce type de dépression (140).

- **D'autres associations** ont pu être proposées dont l'association antidépresseur-carbamazépine, qui est déjà utilisée avec succès dans la prévention des troubles maniaco-dépressifs (41).

6.2.3.3. Recours à la sismothérapie

En dehors de certaines dépressions graves ou de certains cas de contre-indication des antidépresseurs, la sismothérapie est le plus souvent indiquée après échec de la chimiothérapie.

Il semble exister un profil de bons répondeurs caractérisés par la présence de symptômes endogènes de dépression (réveil matinal précoce, amaigrissement, variations circadiennes de l'humeur avec aggravation matinale).

Les conditions de réalisation de la sismothérapie (quantité de courant, nombre de séances) sont également importantes et les recommandations actuelles sont de réaliser un minimum de 12 séances (41).

Remarque

Il existe :

- des références médicales opposables relatives au traitement du patient déprimé (5),

- des recommandations spécifiques aux essais cliniques conduits dans le traitement de la dépression (d'après l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments) (6),

- et des recommandations ANAES sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un premier épisode dépressif caractérisé chez l'adulte.

Elles figurent respectivement en annexes 1, 2 et 3.

7. Traitement par le milnacipran

DCI	Chlorhydrate de milnacipran	
Nom déposé	IXEL®	
Laboratoire	Pierre Fabre Médicament	
Classification Thériaque	Antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	
Classe ATC / EphMRA	N06AX17 / N06A	
Indication	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte	
Présentation	IXEL® gélules 25 mg boîte de 56 gélules	IXEL® gélules 50 mg boîte de 56 gélules
Renseignements administratifs		
AMM	341 977-4 (1996)	341 985-7 (1997)
Remboursement SS	65 %	65 %
Agrément aux collectivités	oui	oui
Réservé à l'usage hospitalier	non	non
Liste	I	I
ASMR	Pas d'ASMR	Pas d'ASMR

7.1. Renseignements généraux et galéniques (165)

En bref

Le milnacipran inhibe puissamment et de façon équilibrée la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline mais n'a pas d'action sur celle de la dopamine. Après administration par voie orale, il est largement et rapidement absorbé. Il est faiblement métabolisé. Il n'interagit pas avec le système enzymatique du cytochrome P450. La demi-vie d'élimination autorise une administration en 2 prises par jour. L'élimination est essentiellement urinaire. Les effets indésirables sont surtout notés durant les deux premières semaines de traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif. Ils sont généralement bénins et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement. Le milnacipran est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte. Il est contre-indiqué en cas d'ypersensibilité connue au milnacipran, chez l'enfant de moins de 15 ans, et en cas d'association avec les IMAO non sélectifs, les IMAO sélectifs B et le sumatriptan.

7.1.1. Présentation

- **Gélules** imprimées, conditionnées en plaquettes de 14, thermoformées, en PVC, scellées par une feuille d'aluminium.
- **Dosages** : 25 et 50 mg.
- **Excipients** : hydrogène-phosphate de calcium, carmellose calcique, polyvidone K30, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.
- **Composition de l'enveloppe** : dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, gélatine.

7.1.2. Conservation

Durée de conservation : 2 ans.

7.2. Renseignements physicochimiques (165)

Dénomination scientifique :

chlorhydrate de (Z)-1-phényl-1-N, N-diéthylamino-carbonyl-2 aminoéthyl cyclopropane.

Racémique (F2207) - **Énantiomères** (F2695 et F2696).

Masse moléculaire relative : 282,8.

7.3. Renseignements pharmacologiques

7.3.1. Pharmacologie

Le milnacipran inhibe puissamment et de façon équilibrée la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le milnacipran n'a pas d'action sur le site de recapture de la dopamine (121).

Il n'a pas d'affinité *in vitro* pour les récepteurs post-synaptiques muscariniques, adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques et histaminergiques. L'administration répétée de milnacipran ne conduit pas à une désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques (20, 36, 121), liés ou non à une activité adényl cyclase (123), ni à celle des autorécepteurs sérotoninergiques (31, 119) et noradrénergiques (120).

L'administration répétée de milnacipran conduit à une désensibilisation des hétérorécepteurs α_2 présents sur les neurones sérotoninergiques (31).

NB : l'énantiomère F2695 semble avoir une efficacité antidépressive supérieure à celle de l'énantiomère F2696 (137).

7.3.2. Pharmacocinétique

7.3.2.1. Absorption et biodisponibilité

Après administration par voie orale, le milnacipran est largement et rapidement absorbé.

La biodisponibilité absolue est de 85 %, la variabilité interindividuelle est faible ($F = 0,85 \pm 0,14$) (136).

Le Tmax est de 30 minutes à 2 heures et la Cmax est comprise entre 100 et 300 ng/ml (après une prise unique de 50 mg).

L'absorption n'est pas modifiée par les aliments.

Il existe une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration plasmatique dans une gamme de doses de 25 à 200 mg en doses uniques ou répétées.

7.3.2.2. Distribution

Le volume de distribution est de l'ordre de 5 l/kg ($5,3 \pm 0,4$ l/kg) (136).

La liaison aux protéines plasmatique est faible (environ 13 %) et non saturable.

7.3.2.3. Métabolisme

L'effet de premier passage hépatique est limité.

Le milnacipran est faiblement métabolisé.

Le métabolite principal est un glucuroconjugué, inactif. Le milnacipran et son glucuroconjugué sont présents dans le plasma à des concentrations similaires. La partie restante est constituée essentiellement d'un métabolite N-déalkylé inactif (F2800), inchangé et conjugué, présent à des concentrations très basses.

Le milnacipran n'interagit pas avec le système enzymatique du cytochrome P450.

7.3.2.4. Élimination

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 8 heures, ce qui autorise une administration en 2 prises par jour.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire (90 % de la dose administrée), avec une sécrétion tubulaire du produit inchangé (50 à 60 % de la dose).

Le métabolite principal est retrouvé à 20 à 30 % de la dose dans les urines. La clairance rénale est de $23,7 \pm 2,1$ l/h. L'élimination fécale ≤ 5 % (136).

7.3.2.5. Terrains particuliers

* L'insuffisant hépatique

La pharmacocinétique du milnacipran (dont la biodisponibilité) n'est pas modifiée chez l'insuffisant hépatique, quel que soit le degré d'insuffisance (évaluation après administration d'une dose unique de 50 mg par voie orale ou en perfusion de milnacipran à 11 sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique avec et sans ascite et à 6 volontaires sains).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (135).

* L'insuffisant rénal

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du milnacipran a été évaluée après administration d'une dose unique de 50 mg à 8 sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine de 85 à 9 ml/min) et à un groupe témoin de 6 volontaires sains.

L'élimination du produit est retardée chez les sujets insuffisants rénaux par rapport aux sujets sains. Les concentrations plasmatiques du produit inchangé et du conjugué augmentent parallèlement (multiplication par 2 ou 4), proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. Il existe une corrélation significative entre les paramètres de clairance (apparente, totale et rénale) et le statut rénal représenté par la clairance de la créatinine (plus marquée pour l'énantiomère F2696 que pour l'énantiomère F2695) ; la vitesse d'élimination diminue en parallèle avec le degré de l'insuffisance rénale, les demi-vies terminales se situent entre 8,6 et 24,6 h, comparées à $8,3 \pm 0,9$ h dans le groupe témoin. Le volume de distribution reste inchangé.

Un ajustement posologique et/ou de la fréquence des administrations, fonction de la clairance à la créatinine et chez les hémodialysés est donc nécessaire (137).

* Le sujet âgé

Après administration de 50 mg de milnacipran en prise unique, la pharmacocinétique chez les sujets âgés de plus de 60 ans (68 à 91 ans, $n = 20$) n'est pas modifiée par rapport au sujet jeune. Une adaptation de posologie n'est donc pas nécessaire chez les sujets âgés présentant une fonction rénale normale.

7.4. Études cliniques

Tableau 7 pages 41 à 48.

7.5. Effets indésirables (165)

Les effets indésirables observés durant le traitement par le milnacipran sont surtout notés durant les deux premières semaines de traitement et s'estompent par la suite, parallèlement à l'amélioration de l'épisode dépressif. Ils sont généralement bénins et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement.

- **Les plus communément rapportés** en monothérapie ou lors d'associations avec d'autres psychotropes lors des essais cliniques et survenant moins souvent chez les patients traités par *placebo* sont : vertiges, hypersudation, anxiété, bouffées de chaleur et dysurie.

- **Les moins communément rapportés** sont : nausées, vomissements, sécheresse buccale, constipation, tremblements et palpitations.

(suite page 47)

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (1).

Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients – 1989 (18).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance du milnacipran à 2 posologies (50 et 100 mg/j) à celles de l'amitriptyline, dans le traitement de l'EDM chez des sujets hospitalisés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 10 centres en Belgique. 144 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de wash-out sous placebo : 4 à 7 jours. 2) Traitement : 4 semaines.</p> <p>* Bras 1 = milnacipran 50 mg/j (n = 49) : - 12,5 mg à J1, - 25 mg à J2 et J3, - 50 mg/j à partir de J4.</p> <p>* Bras 2 = milnacipran 100 mg/j (n = 46) : - 25 mg à J1, - 50 mg à J2, - 75 mg à J3 et J4, - 100 mg/j à partir de J5.</p> <p>* Bras 3 = amitriptyline 150 mg/j (n = 49) : - 50 mg à J1, - 75 mg à J2, - 100 mg à J3, - 125 mg à J4 - 150 mg/j à partir de J5 (en deux prises par jour).</p> <p>Traitements concomitants autorisés : lorazépam (jusqu'à 10 mg/j) et nitrazépam (jusqu'à 5 mg/j) dès la période de wash-out.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients hospitalisés. - EDM (RDC). - Score ≥ 25 sur la MADRS. - Score ≥ 4 à l'item " sévérité de la maladie " de la CGI. - Score sur l'échelle de dépression de Raskin \geq score sur l'échelle d'anxiété de Covi. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication aux antidépresseurs imipraminiques. - Pathologie organique sévère ou non stabilisée. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité (hebdomadaire) : . MADRS, . HAM-D, . CGI. - Tolérance : . TESS (hebdomadaire), . FC, PAs (hebdomadaire), . ECG (avant le traitement et 2 semaines après), . paramètres biologiques (avant le traitement et à la fin du traitement). 	<p>Patients analysés = 131 (13 patients non analysés pour cause d'abandon avant J14 ou de non respect du protocole) : bras 1 = 5, bras 2 = 4, bras 3 = 4.</p> <p>Sorties d'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorties d'étude entre J14 et J28 pour manque d'efficacité ou intolérance : bras 1 = 10 (24 %), bras 2 = 5 (11 %), bras 3 = 7 (16 %). <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> * Diminution du score MADRS et HAM-D : . à S1 et S2 : bras 3 > bras 1 et 2 (p = 0,03), . sur l'ensemble des 4 semaines, pas de différence significative entre les 3 bras. * CGI - Diminution du score CGI (items " sévérité de la maladie ", " amélioration globale ") : . à S1 et S2 : bras 3 > bras 1 et 2 (p = 0,02 et p = 0,03 respectivement), . sur l'ensemble des 4 semaines, pas de différence significative entre les 3 bras. - CGI : item " index thérapeutique " : pas de différence significative entre les 3 bras. <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> * Somnolence : bras 2 = 5 % versus bras 3 = 24 % à J14 (p = 0,01). * Sécheresse de la bouche : - à J14 : . bras 1 = 24 % versus bras 3 = 71 %, . bras 2 = 30 % versus bras 3 = 71 %, (p = 0,0001 respectivement), - à J28 : bras 1 = 16 % versus bras 3 = 71 %, bras 2 = 28 % versus bras 3 = 74 % , (p = 0,0001 respectivement). * Constipation à J14 : bras 1 = 29 %, bras 2 = 30 %, bras 3 = 44 % (différence non significative). * PAs allongé : diminution significative dans les 3 groupes entre J0 et J7 (p = 0,03). * PAs debout : diminution significative dans les 3 groupes entre J0 et J28 (p = 0,03). * Augmentation de poids : bras 3 = + 2,1 kg, (p = 0,0006), bras 1 et 2 : pas de modification. * ECG et paramètres biologiques : pas de modification quel que soit le bras.
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. Cette étude montre une meilleure efficacité antidépressive du milnacipran à 100 mg/j versus milnacipran 50 mg/j. Cependant, le fait qu'une posologie plus élevée de milnacipran puisse améliorer la réponse thérapeutique chez ce type de patients doit être confirmé par d'autres études.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM. Dans cette étude, il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre le milnacipran à 100 mg/j et à 50 mg/j (NB : posologie recommandée par l'AMM = 100 mg/j). La supériorité initiale de l'amitriptyline est peut être due à son meilleur effet anxiolytique-sédatif. La tolérance du milnacipran est meilleure que celle de l'amitriptyline (moins d'effets anticholinergiques, pas de prise de poids). D'après les recommandations de l'EMEA l'absence de bras placebo gêne l'interprétation des résultats.</p>		

CGI : clinical global impressions ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : the european agency for the evaluation of medicinal products ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; MADRS : Montgomery and Asberg depression rating scale ; PAs : pression artérielle systolique ; RDC : Research Diagnostic Criteria ; TESS : target emergent signs and symptoms.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (2).

Double-blind placebo-controlled study of milnacipran in hospitalized patients with major depressive disorders - 1989 (109).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer l'efficacité du milnacipran.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle. 2 centres. 58 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 1 semaine. 2) Traitement : 5 semaines. * Bras 1 = milnacipran (n = 29) : - 50 mg à J1, - puis 100 mg. * Bras 2 = <i>placebo</i> (n = 29) (en deux prises par jour).</p> <p>Remarque : possibilité d'interrompre le traitement à J14 en cas d'inefficacité et à J10 en cas d'aggravation.</p> <p>Traitement concomitant autorisé : - alimémazine, jusqu'à 50 mg/j, - les autres psychotropes sont exclus ainsi que la guanéthidine et la clonidine.</p>	<p>Inclusion - Age : 18 à 70 ans. - EDM (critères du DSM-III), avec ou sans mélancolie, avec ou sans caractéristiques psychotiques. - Score ≥ 25 sur la MADRS. - Hospitalisations durant au moins les 2 premières semaines de traitement.</p> <p>Exclusion - Anxiété majeure et /ou risque suicidaire. - Non répondeurs aux ECT ou à un traitement antidépresseur administré pendant 4 semaines à doses efficaces, pour l'épisode en cours. - Pathologie organique sévère ou non stabilisée.</p> <p>Évaluation * Évaluation de l'efficacité (à l'inclusion puis hebdomadaire) - MADRS. - HAM-D à 24 items. - WRRS. - Item 3 de la CGI. - Évaluation par le clinicien de l'amélioration globale du patient (1 = beaucoup mieux à 5 = pire) et du délai d'action (à la fin du traitement). * Évaluation de la tolérance - Notification spontanée . - Check-list de 52 symptômes (à la pré-inclusion puis à chaque visite). - Paramètres biologiques et ECG (à la pré-inclusion).</p>	<p>Patients analysés : 58.</p> <p>Sorties d'étude (essentiellement pour inefficacité) : bras 1 = 7 (24,13 %) <i>versus</i> bras 2 = 21 (72,3 %) (p = 0,0003).</p> <p>Efficacité En raison du grand nombre de sorties d'étude après J14, les résultats obtenus dans le bras <i>placebo</i> sont extrapolés à partir de J14 et les résultats sont présentés avant et après J14. * Avant J14 - Amélioration score MADRS : bras 1 > bras 2 (p = 0,003). - Amélioration score HAM-D : bras 1 > bras 2 (p = 0,009). - Amélioration score WRRS : bras 1 > bras 2 à J7 (p = 0,05) et à J14 (p = 0,04). * Après J14 - Amélioration score MADRS à J28 : bras 1 > bras 2 (p = 0,002). - Amélioration score HAM-D à J28 : bras 1 > bras 2 (p = 0,0009). - Amélioration score WRRS à J28 : bras 1 > bras 2 à J7 (p = 0,002).</p> <p>La différence significative d'efficacité entre le milnacipran et le <i>placebo</i> n'est statistiquement pas modifiée en fonction du sous-type de dépression considéré (mélancolique ou non).</p> <p>Tolérance Check-list - Fréquence des réveils (seule différence significative): bras 1 = 3,45 %, bras 2 = 24,14 % (p = 0,02). - Effets anticholinergiques et troubles digestifs : l'absence de différence significative entre les deux bras est particulièrement remarquable.</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs.

Le milnacipran est significativement plus efficace que le *placebo* dans le traitement de l'EDM et sa tolérance n'est pas différente de celle du *placebo*.

Conclusion du CNHIM.

Le milnacipran est significativement plus efficace que le *placebo* dans le traitement de l'EDM. En revanche, l'effet est trop faible pour pouvoir mettre des différences significatives de tolérance entre le milnacipran et le *placebo*.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode de dépression majeur ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; WRRS : *Widlocher's retardation rating scale*.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (3).

Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression - 1994 (17).		
Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer si le milnacipran possède un spectre d'activité différent de celui de la fluoxétine (définir le profil d'activité et de tolérance de ces antidépresseurs).</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, groupe parallèles. 16 centres en Belgique. 190 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 4-7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = milnacipran (n = 97) 100 mg/j. * Bras 2 = fluoxétine (n = 93) 20 mg/j (en une prise le soir).</p> <p>Traitement concomitant : - les traitements en cours pour une maladie somatique sont autorisés sauf : les anti-arythmiques, les digitaliques, les antihypertenseurs alpha-bloquants et les anorexigènes qui doivent être arrêtés au moins une semaine avant l'étude, - les bêta-bloquants devaient être utilisés à dose stable pendant au moins deux mois avant l'étude, - les psychotropes sont interdits durant l'étude sauf de faibles doses occasionnelles de lorazépam en tant qu'anxiolytique ou hypnotique.</p>	<p>Inclusion - Patients ambulatoires. - EDM (critères du DSM-III-R). - Échelle MADRS : score total \geq 25. - Score minimum de 4 à l'item "sévérité de la maladie" de la CGI. - Score sur l'échelle de dépression de Raskin supérieur à celui de l'échelle d'anxiété de Covi.</p> <p>Exclusion - Pathologie organique sévère ou non stabilisée. - Anxiété majeure, agitation, risque suicidaire. - Résistance à au moins 2 antidépresseurs à doses efficace pendant au moins 3 semaines pour l'EDM en cours. - Abus de substances psychoactives, dépendance. - Lithium, IMAO, neuroleptiques à longue durée d'action durant le mois précédent l'étude.</p> <p>Évaluation Toutes les 2 semaines. - MADRS. - CGI. - HAM-D à 17 items. - Check-list de symptômes et d'effets indésirables. - Notification spontanée des effets indésirables. - Poids, paramètres biologiques (avant l'inclusion et à la fin du traitement). - Compliance évaluée par le décompte des comprimés.</p>	<p>Sorties d'étude Pour inefficacité et perte de vue : bras 1 = 16 <i>versus</i> bras 2 = 8 (p = 0,05).</p> <p>Efficacité * MADRS : - bras 1 < bras 2 (p = 0,01) , - taux de répondeurs : à S2 : bras 1 = 4,7 % <i>versus</i> bras 2 = 15,0 % (p = 0,03), à S6 : bras 1 = 40,0 % <i>versus</i> bras 2 = 61,3 % (p = 0,009). * HAM-D : - bras 1 < bras 2 (p = 0,002). * CGI : - item " sévérité de la maladie " : bras 1 < bras 2 (p = 0,01), - item " index thérapeutique " : bras 1 < bras 2 (p = 0,002), - item " amélioration globale " : pas de différence significative. * Échelles visuelles analogiques : - item " effet psychostimulant " : bras 1 < bras 2 (p = 0,0008) , - autres items : pas de différence significative.</p> <p>Tolérance - Arrêts de traitement : bras 1 = 4 ; bras 2 = 1. - Fréquence : pas de différence significative, sauf pour les vertiges, plus fréquents dans le bras 1 (p = 0,01). - Effets sévères dans le bras 2 : 1 rash cutané généralisé avec syndrome asthmatiforme ayant conduit à une hospitalisation, 2 tentatives de suicide. - Poids et paramètres biologiques : pas de changements significatifs.</p>
<p>Conclusions</p> <p>Conclusion des auteurs. La fluoxétine à la dose de 20 mg/j a une meilleure efficacité que le milnacipran à la dose de 100 mg/j. Cette différence d'efficacité peut s'expliquer par le choix d'une dose de milnacipran inférieure à la dose efficace optimale pour le type de patients considérés ou par l'administration du milnacipran en une prise alors que la demi-vie est de 7 heures. Ces pièges méthodologiques ne permettent pas d'exclure la possibilité qu'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline est potentiellement plus efficace qu'un inhibiteur de la sérotonine. La tolérance des deux traitements est similaires à l'exception des vertiges qui sont significativement plus fréquents sous milnacipran.</p> <p>Conclusion du CNHIM. La fluoxétine est significativement plus efficace que le milnacipran. Le choix de la dose n'est pas à remettre en cause puisqu'il s'agit de la posologie recommandée dans le traitement de l'EDM. En revanche, comme le milnacipran a une demi-vie de 7 heures et n'a pas de métabolite actif, le schéma d'administration recommandé est une prise le matin et une prise le soir ; l'administration en une prise unique le soir peut donc effectivement constituer un biais à l'évaluation. D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p> <p>NB : évaluation du profil clinique de chaque patient à l'inclusion au moyen de 4 échelle visuelles analogiques (humeur dépressive, ralentissement psychomoteur, anxiété, insomnie) et du profil clinique de l'antidépresseur au moyen de 7 échelles visuelles analogiques (effets : psychostimulant, anxiolytique, anticholinergique, sédatif, hypotenseur et digestifs).</p>		

DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; EDM : épisode de dépression majeure ; EMA: *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; CGI : *clinical global impressions* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale*.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (4).

A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder – 1997 (155).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement à long terme par le milnacipran comparé à la clomipramine chez des patients déprimés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles 10 centres aux Pays-Bas. 62 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 3-7 jours. 2) Traitement : 6 semaines + extension de 20 semaines.</p> <p>* Bras 1 = milnacipran (n = 30) : - S1 : augmentation progressive des doses jusqu'à 200 mg/j, - S2 à S10 : 200 mg/j, - S11 à S26 : 100, 150 ou 200 mg/j.</p> <p>* Bras 2 = clomipramine (n = 32) - S1 : augmentation progressive des doses jusqu'à 150 mg/j, - S2 à S10 : 150 mg/j, - S11 à S26 : 75, 100 ou 150 mg/j (en deux prises par jour).</p> <p>Traitement concomitant autorisé : les benzodiazépines.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients hospitalisés ou ambulatoires. - Âge : 18 à 70 ans. - EDM (simple ou récurrent), EDM dans le cadre d'un trouble bipolaire (critères du DSM-III-R). - Score ≥ 18 sur l'échelle HAM-D à 17 items. - Au moins modérément malade sur l'échelle CGI à la fin de la période de <i>wash-out</i>. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autre diagnostic psychiatrique. - Pathologie organique. - Anomalies à l'ECG. - Contre-indication à la clomipramine. - Dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives. - Antécédents de pathologie cérébrale organique. - Antécédents d'allergies médicamenteuses. - Traitement par IMAO, lithium, fluoxétine, ECT, neuroleptiques à action prolongée durant les 3 semaines précédents l'entrée dans l'étude. - Risque suicidaire. - Anomalies des paramètres biologiques cliniquement significatives. 	<p>Sorties d'étude bras 1 = 70 % <i>versus</i> bras 2 = 59 % (différence non significative).</p> <p>Efficacité Posologies moyennes : bras 1 : 100 mg/j = 44,5 % des patients, bras 2 : 75 mg/j = 64,3 % des patients. Patients analysés : 55, bras 1 = 28, bras 2 = 27.</p> <p>* HAMD : bras 1 <i>versus</i> bras 2 = pas de différence significative, - diminution du score total d'au moins 50 % : bras 1 = 18 % <i>versus</i> bras 2 = 33 % (différence non significative), - diminution du score total modeste pour les 2 bras (de - 9 points au maximum).</p> <p>* MADRS : bras 1 <i>versus</i> bras 2 = pas de différence significative.</p> <p>* CGI - item "sévérité de la maladie" : . bras 1 <i>versus</i> bras 2 = pas de différence significative, . absence de modification de score : bras 1 = 50 %, bras 2 = 26 %.</p> <p>- item "impression globale" : . bras 1 <i>versus</i> bras 2 = pas de différence significative, . patients se disant améliorés ou très améliorés : bras 1 = 21 %, bras 2 = 47 %.</p> <p>* GU : bras 1 <i>versus</i> bras 2 = pas de différence significative, - traitement jugé "utile" par l'investigateur : bras 1 = 25 %, bras 2 = 46 %, - traitement jugé "utile" par le patient : bras 1 = 30 %, bras 2 = 50 %.</p> <p>* SIP : - item "comportement émotionnel" : bras 1 < bras 2 (p = 0,0072), - item "interaction sociale" : bras 1 < bras 2 (p = 0,0283).</p>
<p>Évaluation (à la pré-inclusion, à l'inclusion, à S1, S2, S3, S4, S6, puis mensuellement et à la fin du traitement)</p> <p>* Efficacité - HAM-D à 17 items. - MADRS. - CGI. - SIP (à l'inclusion, S6, S14 et à la fin du traitement). - GU (à la fin du traitement).</p> <p>* Tolérance - Notification spontanée. - Check-list de symptômes. - Classification des effets indésirables : légers, modérés, sévères. - Paramètres biologiques (à la pré-inclusion, S2, S4, S6, S14 et S26 ou à la fin du traitement) : PA, FC, poids (à la pré-inclusion, l'inclusion et à chaque visite), ECG (à la pré-inclusion, S2, S6, S14 et S26).</p>		

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; FC : fréquence cardiaque ; GU : *Global usefulness scales* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; NR : non renseigné ; PA : pression artérielle ; NR : non renseigné ; SIP : *sickness impact profile*.

(suite du tableau page suivante)

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (suite 4).

A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder – 1997 (155).
(suite)

Tolérance

* Caractéristiques des patients

- 62 patients analysés.

- Sorties :

bras 1 = 1 patient, après 6 jours de traitement (nausées, vomissements, malaise),

bras 2 : 5 dans les 2 premières semaines.

* Effets indésirables les plus souvent rencontrés durant les 6 premières semaines de traitement :

- bras 1 : constipation = 40,0 %, augmentation de la transpiration = 37 %, nausées = 30 %,
dyspnée = 27 % (p = 0,02) et céphalées = 27 %,

- bras 2 : sécheresse de la bouche = 44 % (p = 0,0001), vertiges = 44 % (p = 0,017), augmentation de la
sudation = 38 %, nausées = 31 % et constipation = 28 %.

* Incidence cumulée des effets indésirables évalués à S₆ et S₂₆ :

plus importante dans le groupe 2 : augmentation de la sudation (p = 0,042), vertige (p = 0,0079), tremblements (p = 0,0015), somnolence (p = 0,0074) et sécheresse de la bouche (p = 0,0058) ; seules les dyspnées sont plus importantes dans le groupe 1 (p = 0,0048).

* Troubles de la vision : plus fréquents dans le bras 2 (p = 0,006).

* Hypertension artérielle : bras 1 = 20 % versus bras 2 = 9 %.

* Hypotension orthostatique : bras 1 = 56 % versus bras 2 = 63 %.

* Bradycardie (< 50 battements/min) : 1 patient dans le bras 2.

* Tachycardie (> 100 battements/min) : 1 patient dans le bras 1.

* Augmentation du débit cardiaque (≥ 25 battements/min) : bras 1 = 20 % versus bras 2 = 13 %.

* ECG : pas de différence significative entre les 2 bras.

* Paramètres biologiques : 1 cas de leucopénie et d'hépatite médicamenteuse dans le bras 2 (normalisation après l'arrêt du traitement).

* Observance : 6 patients (3 dans chaque groupe) non observants.

Conclusions

Conclusion des auteurs.

Dans cette étude, la clomipramine ne montre pas d'efficacité cliniquement significative dans le traitement de l'EDM. Il n'est donc pas possible de dresser des conclusions concernant l'efficacité du milnacipran.

La tolérance est significativement différente entre les 2 groupes : les vertiges, les troubles de la vision et la sécheresse de la bouche sont plus fréquents sous clomipramine, les dyspnées sont plus fréquentes sous milnacipran.

Conclusion du CNHIM.

Cette étude ne montre pas d'efficacité de l'un ou l'autre des 2 traitements ; à noter que le pourcentage très élevé de sorties d'étude dans chacun des groupes associé au faible nombre de patients inclus rend tout conclusion difficile. La posologie moyenne de la clomipramine est faible. Les effets indésirables sont significativement plus importants sous clomipramine.

Il est à noter que la posologie moyenne de clomipramine est relativement faible (75 mg/j).

D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

ECG : électrocardiogramme ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products*.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (5).

A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients - 1998 (76).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de milnacipran et de la fluoxétine dans le traitement de l'EDM chez des patients hospitalisés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, groupes parallèles. 47 centres en France, 13 en Belgique. 300 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 4-7 jours. 2) Traitement : 12 semaines. * Bras 1 = milnacipran (n = 100) 100 mg/j (en deux prises). * Bras 2 = milnacipran (n = 100) 200 mg/j (en deux prises). * Bras 3 = fluoxétine (n = 100) 20 mg/j (en une prise le matin).</p> <p>Traitement concomitant : les psychotropes ne sont pas autorisés sauf l'oxazépam (≤ 50 mg/j) et l'hydrate de chloral (< 2 g/j) en cas d'anxiété et/ou d'insomnie.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18-70 ans. - Patients hospitalisés lors des 2 premières semaines de traitement. - EDM (critères du DSM-III-R) depuis moins de 3 mois. - Score ≥ 22 sur l'échelle HAM-D à la fin de la période de <i>wash-out</i>. - Critères d'endogénéité : score ≥ 6 sur l'échelle de Newcastle ou score ≥ 8 aux critères d'endogénéité de la HAM-D. - Modérément ou sévèrement malade d'après le premier item de la CGI.</p> <p>Exclusion - Pathologie organique sévère ou non stabilisée. - Absence de rémission entre les EDM. - Autre diagnostic psychiatrique. - Absence de réponse à 2 anti-dépresseurs. - Nécessité d'ECT ou de neuroleptiques. - Risque suicidaire. - Dépendance à des substances psycho-actives durant les 6 derniers mois. - IMAO 2 semaines avant l'inclusion, fluoxétine ou thymo-régulateurs 4 semaines avant l'inclusion, neuroleptique à action prolongée ou ECT 3 mois avant l'inclusion.</p> <p>Évaluation à J0, S1, S2, S3, S4, S6, S8, S12 - Critère principal : HAM-D à 17 items. - Critères secondaires : MADRS, CGI - Tolérance : notification spontanée + dictionnaire WHOart.</p>	<p>Analyse en intention de traiter, méthode LOCF (n = 289, exclus : NR).</p> <p>Efficacité :</p> <p>* HAM-D, MADRS, CGI globalement : bras 1 <i>versus</i> bras 2 <i>versus</i> bras 3 : pas de différence significative.</p> <p>* MADRS à J28 : bras 1 > bras 3 (p = 0,04).</p> <p>* CGI " index thérapeutique " : bras 1 > bras 3 (p = 0,01).</p> <p>* CGI " impression globale " : bras 1 > bras 3 (p = 0,03).</p> <p>Tolérance</p> <p>* Arrêts de traitement : bras 1 = 2 (2,2 %) ; bras 2 = 5 (5,2 %) ; bras 3 = 6 (6 %).</p> <p>* Effets les plus fréquents : - bras 1 : douleur abdominale (13 %), constipation (10 %), céphalées (9 %), - bras 2 : céphalées (8 %), douleur abdominale (7 %), nausées et vomissements (7 %), - bras 3 : douleur abdominale (11 %), nausées (11 %), anxiété (10 %), insomnie (10 %).</p> <p>* Tachycardie : bras 1 = 3 % ; bras 2 = 6 % ; bras 3 = 0, (p = 0,03).</p> <p>* Diminution de poids à J56 : bras 1 = pas de changement ; bras 2 = - 0,3 kg (p = 0,03), bras 3 = - 1,4 kg.</p> <p>* Effets sérieux (tentative de suicide, suicide, aggravation de la dépression et de l'anxiété) : bras 1 = 14 ; bras 2 = 10 ; bras 3 = 13.</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. Le milnacipran à la dose de 100 et 200 mg/j en deux prises, est au moins aussi efficace et bien toléré que la fluoxétine à 20 mg/j dans le traitement de l'EDM. Même s'il n'y a pas de différence significative entre les traitements, le milnacipran à 100 mg/j semble meilleur en terme d'efficacité et de tolérance que le milnacipran à 200 mg/j et que la fluoxétine à 20 mg/j.

Conclusion du CNHIM. Cette étude constitue la première étude comparative entre le milnacipran et la fluoxétine administrés selon les posologies et les schémas d'administration recommandés. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 traitements et il n'y a pas dans cette étude de bénéfice apparent à augmenter la posologie de milnacipran.

D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; WHOart : *World Health Organization adverse reactions terminology*.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (6).

Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode - 1998 (156).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi du milnacipran (100 mg/j) et de l'imipramine (100 mg/j) dans le traitement de l'EDM (critères du DSM-III-R) chez des sujets âgés (65 à 90 ans).</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles 36 centres (32 centres en France et 4 centres en Espagne). 221 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 4-7 jours. 2) Traitement : 8 semaines. * <u>Bras 1</u> = milnacipran (n = 112). * <u>Bras 2</u> = imipramine (n = 109). Augmentation progressive des posologies durant la première semaine de traitement pour atteindre une posologie de 100 mg/j dans les 2 groupes. Durant la deuxième semaine de traitement, évaluation de la posologie finale : 75 ou 100 mg/j dans les 2 groupes (en deux prises par jour). Posologie fixe à partir de S2. Traitement concomitant - Ne sont pas autorisés : les antiarythmiques, les antihypertenseurs, les sympathomimétiques, l'adrénaline, la noradrénaline, les morphinomimétiques, les antagonistes H₁. - Psychotropes : non renseigné.</p>	<p>Inclusion - Ambulatoires ou hospitalisés. - Âge : 65 à 90 ans. - EDM (critères du DSM-III-R). - Scores totaux : HAM-D ≥ 17, MADRS ≥ 25, MMS ≥ 20.</p> <p>Exclusion - Répondeurs au <i>placebo</i>. - Autre diagnostic psychiatrique. - Absence de réponse à 2 antidépresseurs (traitement d'au moins 1 mois pour chacun). - Pathologie organique. - Contre-indication aux antidépresseurs imipraminiques. - Poids ≤ 45 kg. - Anomalies des paramètres biologiques cliniquement significatives. - Antécédents de consommation de psychotropes (sauf si des périodes de <i>wash-out</i>, fonction de la demi-vie, ont été réalisées). - Anxiolytiques et hypnotiques à posologies élevées pendant plus de 3 mois (posologies faibles acceptées). - ECT durant les 3 mois précédents l'inclusion.</p> <p>Évaluation * <u>Efficacité</u> - Critère principal : HAM-D à 17 items (à la pré-inclusion, inclusion et hebdomadaire). - Critères secondaires : . à la pré-inclusion, inclusion et hebdomadaire : MADRS et CGI, . à pré-inclusion, inclusion, J14 et J28 : échelle d'anxiété de Covi, . à l'inclusion, à J14 et J28 : DSST et mots appariés), . à J14 et J28 : WAIS, . à pré-inclusion, à J14 et J28 : MMS, . à l'inclusion et à J56 : FSQ (28-30). * <u>Tolérance</u> . À l'inclusion et hebdomadaire : notification spontanée (WHOart), PA et FC, . À la pré-inclusion et à J56 : poids. . À la pré-inclusion, à J14 et J56 : ECG et paramètres biologiques.</p>	<p>Patients analysés : 219 (2 exclus dans le groupe imipramine : 1 pour absence de données et 1 pour non compliance).</p> <p>Caractéristiques des patients analysés Analyse en intention de traiter. - Âge : 65 à 93 ans (m = 74,1). - Posologies moyennes à 100 mg/j : . bras 1 = 88 % des patients, . bras 2 = 76 % des patients.</p> <p>Efficacité : * <u>Sorties d'étude</u> - 72 patients sortis d'étude : bras 1 = 39 ; bras 2 = 33. - Raisons principales : . manque d'efficacité : bras 1 = 16/112 ; bras 2 = 8/107, . effets indésirables : bras 1 = 7/112 ; bras 2 = 17/107, . effets indésirables sérieux : bras 1 = 8/112 ; bras 2 = 6/107, (1 patient peut avoir plusieurs raisons de sorties d'étude). * <u>HAM-D</u> : - bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative, - répondeurs : bras 1 = 67 %, bras 2 = 64 %. * <u>MADRS</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>CGI</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>Échelle d'anxiété de Covi</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>WAIS</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>Mots appariés</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>MMS</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative. * <u>FSQ</u> : bras 1 <i>versus</i> bras 2 : pas de différence significative.</p>

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; DSST : Digit Symbol Substitution Test ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; FC : fréquence cardiaque ; FSQ : *functional status questionnaire scale* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; MMS : *mini mental state* ; PA : pression artérielle ; WAIS : *Wechsler adult intelligence scale*, WHOart : World Health Organization adverse reactions terminology.

(suite du tableau page suivante)

Tableau 6 : Milnacipran - Études cliniques (suite 6).

Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode - 1998 (156). (suite)

Tolérance

- * Sorties d'étude pour effets indésirables :
bras 1 = 7/112 patients (6,3 %) *versus* bras 2 = 17/107 patients (15,9 %) (p = 0,02).
- * Effets indésirables :
 - effets sérieux :
bras 1 = 8/112 (7,1 %) *versus* bras 2 = 6/107 (5,6 %) (non imputés au traitement),
 - patients présentant au moins un effet indésirable : bras 1 = 58 % *versus* bras 2 = 75 %,
 - nombre total d'effets indésirables = 210 : bras 1 = 80, bras 2 = 130,
 - effets les plus fréquents dans le bras 1 : nausées et dysurie,
 - effet significativement le plus fréquent dans le bras 2 : sécheresse de la bouche (p = 0,002).
 - Nombre d'effets : bras 1 : 9 effets chez 7 patients *versus* bras 2 : 29 effets chez 17 patients (p = 0,02).
- * CGI - score de l'item "index thérapeutique" de J14 à J42 et à la fin de l'étude : en faveur du bras 1 (p = 0,03).
- * Paramètres cardiovasculaires : pas de différence significative.
- * Paramètres biologiques : anomalies cliniquement significatives : bras 1 = 5 cas, bras 2 = 11 cas.

Conclusions

Conclusion des auteurs.

Cette étude confirme l'activité antidépressive du milnacipran chez les patients âgés. Le milnacipran semble préférable à l'imipramine dans le traitement de l'EDM des sujets âgés car il combine la même efficacité et une meilleure tolérance que l'imipramine (absence d'effets anticholinergiques, cardiovasculaires et cognitifs).

Conclusion du CNHIM.

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre le milnacipran et l'imipramine dans le traitement de l'EDM chez le sujet âgé. Le milnacipran est mieux toléré que l'imipramine. La posologie de milnacipran utilisée dans cette étude chez le sujet âgé est la même que chez l'adulte ; au vu des résultats, une adaptation posologique chez l'adulte n'est pas nécessaire (recommandations de l'AMM : pas d'adaptation de posologie chez le sujet âgé sauf en cas d'insuffisance rénale).

D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products.*

(suite de la page 39)

- **Exceptionnellement**, il peut être observé :
 - . un syndrome sérotoninergique*, en cas d'association avec d'autres médicaments prosérotoninergiques,
 - . une élévation modérée des transaminases, sans traduction clinique.

* Syndrome sérotoninergique : certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité, éventuellement coma),
- végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- digestifs (diarrhées).

- **Certains effets indésirables sont liés à la nature même de la maladie dépressive** :

- . la levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire,
- . l'inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques,
- . la réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques.

7.6. Renseignements thérapeutiques (136, 165)

7.6.1. Indications

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte.

Tableau 7 : Milnacipran - Études cliniques (7).

Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor : a comparison with fluvoxamine – 2001 (38).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance du milnacipran et de la fluvoxamine dans l'EDM d'intensité modérée à sévère.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles. 13 centres. 113 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = milnacipran (n = 57) 100 mg/j (en deux prises). * Bras 2 = fluvoxamine (n = 56) 200 mg/j.</p> <p>Période de titration sur 4 jours (pour éviter les troubles gastro-intestinaux dus à la fluvoxamine) : à J₁ milnacipran 25 mg/j et fluvoxamine 50 mg/j puis augmentation de 25 mg/j pour le milnacipran et 50 mg/j pour la fluvoxamine.</p> <p>Traitements concomitants autorisés : nitrazépam (jusqu'à 5 mg/j), lorazépam (jusqu'à 10 mg/j) et hydrate de chloral.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge compris entre 18 et 70 ans. - Patients hospitalisés ou ambulatoires. - EDM (critères de l'<i>American Psychiatric Association</i>), avec ou sans mélancolie ou caractéristiques psychotiques. - Score ≥ 25 sur la MADRS. - Score sur l'échelle de dépression de Raskin > score sur l'échelle d'anxiété de Covi. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dysthymie, schizophrénie. - Idées suicidaires. - Anxiété de grande intensité. - Dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire traité par lithium dans les 3 mois précédents l'étude. - Pathologie organique sévère. - Traitement connu pour interagir avec la fluvoxamine ou le milnacipran. <p>Évaluation (à l'inclusion puis hebdomadaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> * Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - MADRS, - HAM-D à 24 et à 17 items, - CGI. * Tolérance <ul style="list-style-type: none"> - Notification spontanée. - Check-list de 31 items. - FC, PA. - ECG (à la pré-inclusion et à J₁₄). 	<p>Analyse en intention de traiter, méthode LOCF (n = 113).</p> <p>Sorties d'étude bras 1 = 15 (26,3 %), bras 2 = 17 (30,4 %) . pour mauvaise réponse au traitement : bras 1 = 10/15, bras 2 = 7/17, . pour effets indésirables : bras 1 = 1/15 (confusion), bras 2 = 4/17 (nausées, vomissements) (p = 0,03).</p> <p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Diminution du score MADRS <ul style="list-style-type: none"> - à J₄₂ : bras 1 = 65,4 % <i>versus</i> bras 2 = 49,9 % (p = 0,007), - à J₇ : bras 1 > bras 2 (p = 0,04), - à J₂₈ : bras 1 > bras 2 (p = 0,03), - taux de réponse à J₄₂ : bras 1 = 78,9 % (n = 45) <i>versus</i> bras 2 = 60,7 % (n = 34) (p = 0,04). * Diminution du score HAM-D à 24 items à J₄₂ : <ul style="list-style-type: none"> - bras 1 = 62,1 % <i>versus</i> bras 2 = 49,3 %, (p = 0,05), - taux de réponse : bras 1 = 70,2 % <i>versus</i> bras 2 = 57,1 % (NS). * Diminution du score HAM-D à 17 items à J₄₂ : <ul style="list-style-type: none"> - bras 1 = 61,1 % <i>versus</i> bras 2 = 49,7 %, (p = 0,07). * Amélioration du score CGI à J₄₂ de 0 ou 1 (amélioration considérable ou marquée) : <ul style="list-style-type: none"> - bras 1 = 77,2 % <i>versus</i> bras 2 = 60,7 % (NS) <p>Tolérance Les 2 traitements sont bien tolérés.</p> <ul style="list-style-type: none"> * Notification spontanée : tremblements et somnolence : bras 1 = 1,7 % <i>versus</i> bras 2 = 10,7 % (p < 0,05). * Check-list : irritabilité bras 1 = 33,3 % <i>versus</i> bras 2 = 14,3 % (p < 0,05). * DC et PA : pas de modification.
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. Cette étude suggère que le milnacipran offre des avantages en terme d'efficacité par rapport à la fluvoxamine dans le traitement de l'EDM d'intensité modérée à sévère et que les deux traitements sont aussi bien tolérés.</p> <p>Conclusion du CNHIM. Dans cette étude, le milnacipran est significativement plus efficace que la fluvoxamine dans l'EDM d'intensité sévère à modérée pour MADRS mais pas HAM-D et CGI. Toutefois, la posologie de la fluvoxamine ne correspond pas à celle recommandée dans l'EDM d'intensité modérée à sévère puisqu'elle peut aller jusqu'à 300 mg/j. Les tremblements et la somnolence sont significativement supérieurs sous fluvoxamine et l'irritabilité est significativement plus fréquente sous milnacipran. D'après les recommandations de l'EMEA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>		

NB : traitements par tranquillisants ou hypnotiques arrêtés au moins 3 jours avant la mise sous traitement de l'étude, traitement par antidépresseurs arrêté 7 jours avant l'étude (15 jours pour les IMAO), traitement par neuroleptiques arrêté 7 jours avant l'étude (1 mois pour les neuroleptiques à action prolongée).

CGI : *clinical global impressions* ; DC : débit cardiaque ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : *The european agency for the evaluation of medicinal products* ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; NS : non significatif ; PA : pression artérielle.

7.6.2. Posologies et mode d'administration (136)

Adulte : la dose recommandée est de 100 mg/j, répartie en 2 prises de 50 mg, 1 gélule le matin et 1 gélule le soir à prendre de préférence au cours des repas.

Sujet âgé : une adaptation posologique n'est pas nécessaire tant que la fonction rénale est normale.

Insuffisant rénal : l'adaptation posologique suivante est recommandée :

Clairance créatinine (Clcr) (ml/min)	Posologie/24 h (mg)
Clcr ≥ 60	50 x 2
60 > Clcr ≥ 30	25 x 2
30 > Clcr ≥ 10	25

Durée de traitement

Le traitement par antidépresseur est symptomatique. Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Traitements psychotropes associés

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'anxiété. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

7.6.3. Contre-indications

7.6.3.1. Contre-indications absolues

- Hypersensibilité connue au milnacipran.
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence de données cliniques.
- Association avec les IMAO non sélectifs, les IMAO sélectifs B et le sumatriptan.

7.6.3.2. Contre-indications relatives

- En association avec l'adrénaline et la noradrénaline par voie parentérale, la clonidine et apparentés, la digoxine et les IMAO sélectifs A.
- En cas d'obstacle à l'évacuation vésicale (principalement hypertrophie prostatique).
- Grossesse et allaitement

7.6.4. Mises en garde et précautions d'emploi

- Comme lors de tout traitement par antidépresseur, le risque suicidaire chez les patients déprimés persiste en début de traitement, la levée d'inhibition psychomotrice pouvant précéder l'action antidépressive proprement dite du médicament.
- Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier un traitement transitoire symptomatique.

- En cas de virage maniaque franc, le traitement par le milnacipran sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

- Bien qu'aucune interaction n'ait été mise en évidence avec l'alcool, la consommation en est déconseillée, comme avec tout médicament psychotrope.

- Le milnacipran doit être utilisé avec prudence :

. chez les insuffisants rénaux : la posologie devra éventuellement être réduite en raison d'un allongement de la durée d'élimination,

. chez les patients présentant un obstacle à l'évacuation vésicale (principalement hypertrophie prostatique), en raison de la composante noradrénergique de son mode d'action (surveillance de l'apparition de troubles mictionnels),

. chez les patients hypertendus ou atteints de cardiopathies ; il est recommandé de renforcer la surveillance clinique, le milnacipran étant susceptible d'augmenter légèrement la fréquence cardiaque chez certains patients.

7.6.5. Interactions médicamenteuses RCP (165)

7.6.5.1. Associations contre-indiquées

— IMAO non sélectif (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf page 47). Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par le milnacipran, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du milnacipran et le début du traitement par l'IMAO.

— IMAO sélectif B (sélégiline)

Risque d'hypertension paroxystique. Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO-B et le début du traitement par milnacipran, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du milnacipran et le début du traitement par l'IMAO-B.

— Agonistes 5HT_{1D} (sumatriptan...)

Par extrapolation avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets sérotoninergiques. Respecter un délai d'une semaine entre l'arrêt du milnacipran et l'instauration du traitement par sumatriptan.

7.6.5.2. Associations déconseillées

— **Adrénaline, noradrénaline** (sympathomimétiques alpha et bêta). Dans le cas d'une action systémique par voie parentérale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme.

— **Clonidine et apparentés** : inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine (antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques).

— **Digoxine** : risque de potentialisation des effets hémodynamiques, notamment par voie parentérale.

— **IMAO sélectif A** (moclobémide, toloxatone) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf page 47).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

7.6.5.3. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

— **Adrénaline, noradrénaline** (sympathomimétiques alpha et bêta). Dans le cas d'action hémostatique par injections sous-cutanée ou gingivale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme). Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure, chez l'adulte.

— **Lithium** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique régulière.

Remarque : le lithium a été administré à la dose de 375 mg en 3 prises par jour pendant 20 jours chez 12 volontaires sains, qui ont également reçu du milnacipran de J1 à J13. La cinétique du milnacipran a été comparée à celle mise en évidence après une administration unique. Aucune modification de la pharmacocinétique du lithium ou du milnacipran n'a été décelée au niveau du plasma ou des hématies (136).

— **Lorazépam** : au cours d'un essai en *cross-over*, les effets de la co-administration d'une dose unique de lorazépam (1,5 mg) et de milnacipran (50 mg) ont été étudiés chez neuf volontaires sains et comparés à ceux de chaque substance médicamenteuse administrée seule. La pharmacocinétique des deux médicaments demeure inchangée, quel que soit le mode d'administration (136).

— **Lévomépromazine** : la lévomépromazine a été administrée pendant 14 jours chez 12 volontaires sains. Ces sujets ont également reçu du milnacipran (100 mg en deux prises par jour) de J12 à J14, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec le milnacipran administré seul pendant 3 jours. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués pour chaque substance médicamenteuse administrée seule ou en association. Une légère élévation (20 %) de la concentration plasmatique du milnacipran est observée ainsi qu'une légère élévation de celles de la lévomépromazine et de son sulfoxyde (10 à 20 %), sans modification de la pharmacocinétique de son métabolite actif. Pour autant, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque le milnacipran est administré en même temps que la lévomépromazine (136).

— **Carbamazépine** : une étude croisée analogue à celle utilisée pour examiner les interactions milnacipran-lévomépromazine a été effectuée pour la carbamazépine (400 mg, en deux prises par jour). Cette dernière a été administrée pendant 32 jours, en association avec du milnacipran (100 mg, en deux prises par jour) pendant 7 jours. La pharmacocinétique du milnacipran (seul ou en combinaison) a été évaluée après administration de doses multiples. Les concentrations plasmatiques de milnacipran sont diminuées de 20 % environ durant la co-prescription et celles du métabolite N-déalkylé sont 50 % plus élevées. Aucune modification de la concentration de la carbamazépine ni de son métabolite actif n'est mise en évidence.

Comme la diminution de la concentration de milnacipran est seulement modérée et que son métabolite est inactif, il n'est donc probablement pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque le milnacipran et la carbamazépine sont utilisés en co-traitement. Néanmoins, une surveillance régulière des taux sanguins est recommandée si le traitement est administré à long terme (136).

7.6.6. Grossesse et allaitement

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du milnacipran lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le milnacipran pendant la grossesse.

En raison d'un faible passage du milnacipran dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

7.6.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bien qu'il n'ait pas été observé chez le volontaire sain d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices, ce médicament peut affranchir les facultés mentales et physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la manipulation d'appareils ou la conduite de véhicules à moteur.

7.6.8. Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été observés sous milnacipran : ils n'ont jamais entraîné le décès du patient. Aux doses élevées, l'effet émétisant peut limiter considérablement le risque du surdosage.

— **A la dose de 200 mg** ont été observés très fréquemment (> 10 %) : nausées, hypersudation et constipation.

— **Aux doses de 800 mg à 1 g et en monothérapie**, les principaux symptômes observés sont : vomissement, troubles respiratoires et tachycardie.

— **A dose massive** (1,9 à 2,8 g), en association avec d'autres médicaments (notamment des benzodiazépines) s'y ajoutent les signes suivants : somnolence, hypercapnie et trouble de la conscience. Aucune cardiotoxicité n'a été constatée.

— Traitement en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du milnacipran. Le traitement est symptomatique, avec lavage gastrique dès que possible après ingestion orale. La surveillance médicale devra être maintenue pendant au moins 24 heures.

Pour plus de précisions sur les RCP de IXEL®, vous pouvez consulter la banque de données Thériaque : www.theriaque.org

8. Traitement par la venlafaxine

DCI	chlorhydrate de venlafaxine		
Nom déposé	EFFEXOR®		
Laboratoire	Wyeth Lederle		
Classification Thériaque	Antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)		
Classe ATC / EphMRA	N06AX16 / N06A		
Indication	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés.		
Présentation	comprimés 25 mg boîte de 30	comprimés 50 mg boîte de 30	gélules LP 37,5 mg boîte de 30
Renseignements administratifs			
AMM	337 360.6	337 364.1	346 563.3
Remboursement SS	65 %	65 %	65 %
Agrément aux collectivités	oui	oui	oui
Réservé à l'usage hospitalier	non	non	non
Liste	I	I	I
ASMR	Pas d'ASMR	Pas d'ASMR	Pas d'ASMR

En bref

La venlafaxine et son métabolite actif sont de puissants inhibiteurs de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline, et inhibent faiblement la recapture de la dopamine.

La venlafaxine est bien absorbée après administration orale. Elle subit un fort effet de premier passage hépatique. Elle est presque totalement métabolisée au niveau hépatique. Elle n'entraîne pas d'induction enzymatique et est faiblement inhibiteur du cytochrome P450-2D6. L'élimination est essentiellement urinaire.

L'incidence effets indésirables - nausées, constipation, anorexie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypersudation, troubles de l'éjaculation - diminue en générale au cours du traitement.

La venlafaxine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés. Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la venlafaxine, chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans et en cas d'association aux IMAO non sélectif.

- Dosages : 25 et 50 mg.

- Excipients : cellulose microcristalline (50,00 %), lactose (18,30 %), carboxyméthylamidon sodique (3,00 %), stéarate de magnésium (0,30 %), oxyde de fer jaune (E 172) (0,08 %), oxyde de fer brun (E 172) (0,04 %).

* Gélules LP

- Boîte de 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / ACLAR / Aluminium).

- Dosage : 37,5 mg.

- Excipients : cellulose microcristalline, hypromellose 2208, 3 cps, hypromellose 2910, 6 cps, éthylcellulose, gélatine, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer noir (E 172), dioxyde de titane (E 171).

8.1.2. Conservation

À conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

8.1. Renseignements généraux et galéniques (165)

8.1.1. Présentation

* Comprimés

- Comprimés pentagonaux, de couleur pêche, gravés sur une face "W25" ou "W50" pour les comprimés dosés respectivement à 25 mg ou 50 mg, l'autre face présentant une rainure. Boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC / ACLAR / Aluminium).

8.2. Renseignements physicochimiques (165)

Dénomination scientifique : chlorhydrate de (R/S)-1-(2-(diméthyl-amino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl)cyclohexanol.

Formule brute C₁₇H₂₇NO₂, HCl.

Masse moléculaire relative : 313,87.

8.3. Renseignements pharmacologiques

8.3.1. Pharmacologie

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-desméthylvenlafaxine (ODV), sont de puissants inhibiteurs de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline, et inhibent faiblement la recapture de la dopamine (32, 37, 58, 65, 98, 122, 165).

Il existe un effet dose-réponse ; à doses élevées, les effets adrénergiques sont augmentés (65).

La venlafaxine et son métabolite actif ont une très faible affinité *in vitro* pour les récepteurs muscariniques, H1-histaminiques et α -adrénergiques ; ils n'ont pas non plus d'activité inhibitrice de la monoamine oxydase A ou B (58, 98, 122, 165).

La venlafaxine n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs centraux sérotoninergiques 5-HT₁ et 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, adrénergiques α -1, α -2, β et les récepteurs aux benzodiazépines (165).

Par ailleurs, la venlafaxine et son métabolite entraînent une diminution de la densité des récepteurs β -adrénergiques après une dose unique et après administration répétée, ce qui, bien que non encore démontré, pourrait expliquer le délai d'action rapide de la venlafaxine (122).

8.3.2. Pharmacocinétique

8.3.2.1. Absorption et biodisponibilité

- La venlafaxine est bien absorbée après administration orale ($\geq 92\%$). Elle subit un fort effet de premier passage hépatique. Les gélules à libération prolongée sont absorbées plus lentement. Toutefois, à doses égales, la quantité absorbée est la même qu'avec la forme à libération immédiate (165).

- Quand des doses équivalentes de comprimés à libération immédiate et de gélules à libération prolongée de venlafaxine sont administrées, l'exposition (l'AUC) à la venlafaxine et à l'ODV, sont similaires pour les deux traitements (165).

- Après administration unique, les pics de concentration plasmatique de la venlafaxine et de l'ODV, sont respectivement atteints en 2,4 heures et 4,3 heures pour la forme à libération immédiate et en $6,0 \pm 1,5$ heures et $8,8 \pm 2,2$ heures pour la forme à libération prolongée (165).

- Après administration unique, les C_{max} (25 à 75 mg) sont respectivement pour la venlafaxine et l'ODV de : 37 ± 14 à 102 ± 41 ng/ml et 61 ± 14 à 168 ± 38 ng/ml (165).

- La prise d'aliments ralentit la vitesse d'absorption, mais n'affecte pas le pic de concentration ni la quantité totale absorbée (158).

- La venlafaxine passe de façon importante la barrière hémato-encéphalique : le rapport concentration cérébrale / concentration plasmatique est supérieur à 1 (165).

8.3.2.2. Distribution

- Aucune accumulation tissulaire n'est observée (165).

- Le volume de distribution est important : $7,5 \pm 3,7$ l/kg pour la venlafaxine et $5,7 \pm 1,8$ l/kg pour l'ODV (165).

- Le passage de la barrière placentaire ainsi que le passage dans le lait maternel ne sont pas connus (165).

- Les taux de liaison protéique de la venlafaxine et de l'ODV sont faibles. Le taux de liaison de la venlafaxine aux protéines sériques chez l'homme est de $27 \pm 2\%$ (à des concentrations variant de 2,5 à 2215 ng/ml) et est de $30 \pm 12\%$ pour l'ODV (à des concentrations variant de 100 à 500 ng/ml). Cette faible liaison aux protéines plasmatiques limite les risques d'interactions médicamenteuses (165).

8.3.2.3. Métabolisme

- La venlafaxine est presque totalement métabolisée au niveau hépatique ; son seul métabolite actif est la ODV, qui a une activité antidépressive équivalente à celle de la molécule mère. La formation de l'ODV est médiée par le CYP-2D6, voie principale du métabolisme de la venlafaxine. Il n'y a pas de conséquence en terme d'effets pharmacologiques de la venlafaxine chez les métaboliseurs lents ou rapides pour le CYP 2D6 (37, 62, 127).

- La venlafaxine n'est pas susceptible d'entraîner une induction enzymatique interférant avec d'autres traitements (165).

- Contrairement aux ISRS, la venlafaxine est un faible inhibiteur du cytochrome P450-2D6 (responsable du métabolisme de la plupart des antipsychotiques, antiarythmiques et antidépresseurs tricycliques) (165).

8.3.2.4. Élimination

- **Forme à libération immédiate** : la demi-vie moyenne de la venlafaxine est de 5 ± 2 heures ; celle de l'ODV est de 11 ± 2 heures (165).

- **Forme à libération prolongée** : la demi-vie moyenne de la venlafaxine est de 15 ± 6 heures (165).

- L'élimination de la venlafaxine et de ses métabolites se fait essentiellement par excrétion urinaire. Dans une étude destinée à caractériser la métabolisation de la [14C] venlafaxine, 10 volontaires sains ont reçu une dose unique de 50 mg de venlafaxine. Environ 87 % de cette dose unique sont retrouvés dans les urines dans les 48 heures suivant l'administration, soit sous forme inchangée (5 %), soit sous forme métabolisée : ODV non conjuguée (29 %), ODV conjuguée (26 %) ou autre métabolite inactif (27 %) (165).

8.3.2.5. Profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre

- Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 72 heures ; les clairances plasmatiques moyennes sont de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg pour la venlafaxine et $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg pour l'ODV (165).

- La cinétique est linéaire aux doses de 75 à 450 mg/j (62).

- Le rythme d'administration au cours d'une journée (2 prises à 75 mg ou 3 prises à 50 mg) ne modifie pas les AUC et les fluctuations des taux plasmatiques de la venlafaxine et de l'ODV sont comparables (165).

8.3.2.6. Terrains particuliers

* Le sujet âgé

- L'analyse des données pharmacocinétiques de volontaires sains âgés de plus de 60 ans montre que la clairance de l'ODV à l'état d'équilibre est réduite de 15 %. Cette faible réduction ne nécessite pas d'adaptation de posologie (165).

- Une analyse du profil cinétique de 404 patients traités par venlafaxine montre que l'âge ne modifie pas la pharmacocinétique du produit (165).

* L'insuffisant rénal

Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine est augmentée de 50 %, celle de l'ODV de 40 % ; la clairance rénale de la venlafaxine est réduite de 24 % ; celle de l'ODV inchangée).

Chez les dialysés, les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV sont augmentées de 180 % et de 142 %.

Les patients dialysés ont également une réduction de 57 % de la clairance de la venlafaxine et de 56 % de celle de l'ODV par rapport aux sujets sains. De grandes variations interindividuelles ont été relevées. L'existence d'une insuffisance rénale doit entraîner une adaptation de la posologie. Celle-ci sera réduite de 50 % si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min (165).

* Pathologie hépatique

La pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV a été modifiée chez 9 patients atteints de cirrhose hépatique compensée.

La demi-vie d'élimination de la venlafaxine est prolongée de 30 % par rapport au volontaire sain et celle de l'ODV de 60 %.

La clairance rénale de la venlafaxine est diminuée de 50 % et celle de l'ODV de 30 % chez les cirrhotiques. Il existe de larges variations interindividuelles. Par conséquent, une adaptation de la posologie est nécessaire chez ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la posologie sera réduite de 50 % (165).

8.3.2.7. Variations interindividuelles

Les variations pharmacocinétiques interindividuelles de la venlafaxine étant très faibles, la prédiction de la relation dose-concentration plasmatique chez un sujet donné est donc fiable. La variabilité des concentrations plasmatiques est légèrement plus faible avec des gélules à libération prolongée et favorise une meilleure tolérance (165).

8.4. Études cliniques

Tableau 8 pages 54 à 67.

8.5. Effets indésirables

8.5.1. Nausées

L'incidence et la sévérité de survenue des nausées est évaluées à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Ils sont été réduites par 2 ou 3 avec la prise de venlafaxine forme à libération prolongée en comparaison avec la forme à libération immédiate, chez le volontaire sain et au cours des essais cliniques (165).

8.5.2. Effets les plus fréquents

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents sont à type de : nausées, constipation, anorexie, étourdissements, sécheresse de la bouche, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypersudation, troubles de l'éjaculation et de l'orgasme.

L'incidence de ces manifestations diminue en général au cours du traitement, et leur survenue apparaît dépendante de la dose pour la plupart d'entre elles (165).

Une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique peut être observée sous venlafaxine. Discrète à des doses inférieures à 200 mg par jour, l'incidence de sa survenue est alors similaire à celle observée avec les antidépresseurs tricycliques ; aux doses supérieures, en particulier de 300 à 375 mg par jour, cette élévation est plus sensible.

Par contre, en cas d'hypertension pré-existante, il ne semble pas que la prescription de venlafaxine expose à une aggravation du risque tensionnel. Quoiqu'il en soit, il est recommandé de contrôler la pression artérielle des malades traités par venlafaxine à des doses égales ou supérieures à 200 mg/j (165).

8.5.3. Effets moins fréquents

Les effets indésirables observés à une moindre fréquence et non nécessairement imputables à la venlafaxine sont :

- douleurs abdominales, troubles dyspeptiques, diarrhée, flatulence, vomissements, prise de poids, augmentation de l'appétit,
- céphalées, anxiété, agitation, tremblements, paresthésies, rêves anormaux, troubles de l'accommodation,
- diminution de la libido, impuissance, pollakiurie. Palpitations, poussées de vasodilatation (165).

Les effets indésirables biologiques rares concernent quelque cas d'élévation des transaminases hépatiques, réversibles à l'arrêt du traitement (30).

8.6. Renseignements thérapeutiques (165)

8.6.1. Indications

— Comprimés à 25 mg et 50 mg, gélules LP 37,5 mg : épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) y compris les épisodes sévères chez les patients hospitalisés (165).

— Gélules LP 37,5 mg : anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois (165).

(suite page 53)

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (1).

Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression - 1994 (124).

Méthodologie**Objectif**

Évaluer un nouvel antidépresseur, la venlafaxine, dans la prise en charge thérapeutique de la dépression unipolaire résistante à plusieurs traitements.

Type d'étude

Étude ouverte, non contrôlée.
Deux centres d'étude.
84 patients inclus.

Schéma posologique

1) Période de *wash-out* sous *placebo* : 1 semaine.

2) Traitement : 8 à 12 semaines.

Venlafaxine :

- 25 mg/j à J1,
- 50 mg/j de J2 à J4,
- 75 mg/j jusqu'à J7,
- puis augmentation de la posologie jusqu'à 150 mg/j.

Les doses n'étaient ensuite augmentées que pour améliorer la réponse clinique, avec un maximum de 375 à 450 mg/j.

Si les patients se montraient répondeurs au traitement ou s'ils ne manifestaient qu'une réponse partielle, ils pouvaient bénéficier du médicament pendant au moins 3 ans.

Au cours des 3 premières semaines, les patients étaient autorisés :

- à prendre du lorazépam, à raison de 1 à 3 mg/j, pour traiter l'agitation, l'anxiété ou l'insomnie,
- à poursuivre un traitement par benzodiazépines à faibles doses, à condition que la posologie du produit soit stable depuis 3 mois.

Résultats

Patients analysés (patients ayant continué à participer à l'étude au-delà de la première semaine de traitement et qui ne sont pas sortis d'essai pour raisons administratives) : 70.

Sorties d'étude

au cours des 6 premières semaines : 14 (16,9 %), essentiellement :

- . pour raisons administratives (n = 5),
- . manque d'efficacité (n = 4).

Inclusion/Exclusion/Évaluation**Inclusion**

- Âge \geq 18 ans.
- EDM (critères du DSM-III).
- Score \geq 20 à l'HAM-D à 21 items.
- Patients non améliorés par un traitement administré à doses thérapeutiques adéquates et pendant des périodes suffisamment longues, malgré une bonne observance :
 - . [1] 3 antidépresseurs différents appartenant à 2 des 4 classes suivantes : tricycliques, IMAO, ISRS, atypiques comme la trazodone ou le bupropion, dont l'un devait être un tricyclique, plus une tentative de potentialisation de l'effet antidépresseur par du lithium, des hormones thyroïdiennes ou de la carbamazépine,
 - . [2] une cure d'ECT plus l'essai de 2 antidépresseurs différents, dont l'un devait être un tricyclique, plus une tentative de potentialisation du traitement, selon les modalités précisées plus haut.

Exclusion

- Patients précédemment traités par venlafaxine.
- IDM dans les 6 mois précédents.
- Pathologie organique sévère.
- Antécédents de troubles psychotiques.
- Traitement par un autre médicament en cours d'évaluation ou par un traitement antipsychotique ou par la fluoxétine au cours des 30 jours précédents, traitement par un IMAO ou par ECT au cours des 14 jours précédents ou encore par un autre antidépresseur quel qu'il soit pendant les 4 jours ayant précédé le début de l'étude.
- Antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme pendant l'année ayant précédé l'inclusion.
- Anomalies significatives pendant l'examen clinique, l'ECG ou les examens biologiques.
- Diminution de plus de 20 % de la note à l'échelle HAM-D21 entre l'état initial et le 1er jour de l'étude
- A la fin de la période d'inclusion, si les patients avaient des antécédents de manie, ils étaient autorisés à participer à l'étude à condition de recevoir une dose stable de lithium depuis au moins un mois avant l'inclusion.

Évaluation

* **Efficacité** (état initial, hebdomadaire pendant les 4 1ères semaines puis mensuelle) :

- HAM-D-21,
- MADRS,
- CGI : items sur la sévérité de la maladie et l'amélioration.

* **Tolérance** (lors des visites de suivi)

- ECG, paramètres biologiques et examen clinique (à la fin de l'étude ou au moment de la sortie d'essai).
- Observance : décompte des comprimés.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IDM : infarctus du myocarde ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale*.

(suite du tableau page suivante)

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (suite 1).

Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression – 1994 (124) (suite).

Efficacité

Posologie moyenne de venlafaxine : 245,2 mg/j.

* Scores HAM-D, MADRS CGI : pas de diminution sensible avant 4 à 8 semaines de traitement :

- HAM-D : diminution du score total moyen de 41,7 % à S8,
- MADRS : diminution du score total moyen de 38,7 % à S8.

* HAM-D, MADRS, CGI " amélioration " :

- répondeurs complets + répondeurs partiels : pourcentages maximum à S8, stables jusqu'à S12,
- à S12 : taux de répondeurs en moyenne \geq 30 % : 32,9 % sur l'HAM-D, 30 % sur la MADRS, 40 % sur la CGI,
- 46 % des patients répondeurs complets ou partiels à S12 ont maintenu la même réponse thérapeutique à S24.

* Aucune différence entre les répondeurs et les non répondeurs concernant :

l'âge moyen, l'âge du 1er épisode dépressif, le délai écoulé depuis le début de l'affection, la durée de l'épisode en cours ni la sévérité de la dépression au moment de l'évaluation basale.

* Patients non améliorés par la sismothérapie : ont tendance à ne pas être répondeurs à la venlafaxine.

Tolérance Effets indésirables les plus fréquents : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, insomnie, constipation, sensations vertigineuses, somnolence.

Conclusions

Conclusion des auteurs. La venlafaxine est un antidépresseur efficace chez une population peu nombreuse mais significative de patients dépressifs chroniques, résistants à plusieurs traitements selon une définition rigoureuse. La moitié des répondeurs a bénéficié d'une rémission des symptômes pendant les trois premiers mois du traitement d'entretien.

Conclusion du CNHIM. L'intérêt de cette étude réside dans la population cible : les patients déprimés résistants. Si les résultats de cette étude sont intéressants, ils doivent être confirmés par une étude double aveugle versus comparateur ou placebo pour s'affranchir du problème de la rémission spontanée.

CGI : *clinical global impressions* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IDM : infarctus du myocarde ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale*

(suite de la page 53)

8.6.2. Posologies et mode d'administration (165)

8.6.2.1. Épisodes dépressifs majeurs

En traitement ambulatoire, la posologie initiale est habituellement de 75 mg/j. Après deux semaines, si nécessaire, elle peut être élevée jusqu'à 150 mg/j. Dans les dépressions sévères, la posologie quotidienne recommandée est de 150 à 225 mg.

Avec la forme comprimé à libération immédiate, la posologie sera administrée en 3 prises quotidiennes et l'augmentation des doses se fera par palier tous les 2 ou 3 jours en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

Avec la forme gélule à libération prolongée, la posologie est administrée en 1 prise quotidienne et l'augmentation des doses se fait par palier de 2 semaines ou plus, en respectant un minimum de 4 jours, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement. Pour des posologies supérieures à 225 mg/j la forme à libération immédiate sera utilisée.

Dans les dépressions sévères, chez le malade hospitalisé, la posologie peut être élevée jusqu'à 350 mg/j. Dans ce cas, la posologie sera administrée en 3 prises quotidiennes et l'augmentation des doses se fera par paliers tous les 2 à 3 jours, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

Après obtention de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement pourra être progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale compatible avec le maintien de l'efficacité et une bonne tolérance. La posologie maximale autorisée est de 375 mg/j.

8.6.2.2. Anxiété généralisée

La posologie habituellement recommandée est de 75 mg/j, atteinte en 1 à 2 jours. Cette posologie pourra être augmentée après deux semaines de traitement, en fonction de la réponse clinique, par exemple par paliers de 37,5 mg par semaine, et pourra, si nécessaire, être élevée à 150 mg par jour et jusqu'à 225 mg par jour.

8.6.2.3. Précautions particulières

Les patients utilisant des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent prendre des gélules à libération prolongée à la même posologie journalière. Dans certains cas, un ajustement de posologie peut être nécessaire.

Les gélules à libération prolongée sont à prendre en une seule prise. Après obtention de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement pourra être progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale compatible avec le maintien de l'efficacité et une bonne tolérance. La posologie maximale autorisée pour la forme à libération prolongée est de 225 mg par jour.

(suite page 68)

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (2).

A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia -1994 (39).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance à court-terme de la venlafaxine et de la fluoxétine dans le traitement de l'EDM avec mélancolie chez des patients hospitalisés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. Centres en France et en Belgique 68 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 4 jours. 2) Traitement : 6 semaines + 6 jours permettant de diminuer la posologie. * Bras 1 = venlafaxine (n = 34) 200 mg/j j (100 mg/j à J1 et J2). * Bras 2 = fluoxétine (n = 34) 40 mg/j (20 mg/j à J1 et J2). Traitement concomitant : non renseigné.</p>	<p>Inclusion - Âge ≥ 18 ans. - EDM avec mélancolie (critères du DSM-III-R). - Symptômes depuis plus d'1 mois. - Score à la pré-inclusion et à l'inclusion ≥ 25 à la MADRS. - Psychothérapie et ECT durant l'étude ne sont pas autorisés - Patients sains physiquement.</p> <p>Exclusion Non renseigné.</p> <p>Évaluation * Efficacité (à l'inclusion, à J4, J7, J11, J14, J21, J28 and J42) Critères principaux : - MADRS, - HAM-D à 21 items, - CGI. * Tolérance (à l'inclusion, à J4, J7, J11, J14, J21, J28 and J42).</p>	<p>Patients analysés : 67 (exclu : NR).</p> <p>Sorties d'étude - Sorties d'étude : bras 1 = 18 % (6/34), <i>versus</i> bras 2 = 35 % (12/34) : . pour manque d'efficacité : bras 1 = 9 % <i>versus</i> bras 2 = 18 %, . pour effets indésirables : bras = 3 % <i>versus</i> bras 2 = 15 %).</p> <p>Efficacité Analyse en intention de traiter (LOCF). * MADRS et HAM-D à S4 : score total significativement plus faible dans le bras 1. * CGI (items "sévérité de la maladie " et " amélioration") à S4 : différence significative en faveur du bras 1. * MADRS - taux de répondeurs : - à S4 : bras 1 = 76 % <i>versus</i> bras 2 = 47 % (p = 0,024), - à S6 : bras 1 = 70 % <i>versus</i> bras 2 = 50 % (différence non significative). * HAM-D - taux de répondeurs : - à S4 : bras 1 = 76 % <i>versus</i> bras 2 = 41 % (p = 0,006), - à S6 : bras 1 = 73 % <i>versus</i> bras 2 = 50 % (différence non significative). * CGI - taux de répondeurs : - à S4 : bras 1 = 76 % <i>versus</i> bras 2 = 47 % (p = 0,024), - à S6 : bras 1 = 73 % <i>versus</i> bras 2 = 53 % (différence non significative).</p> <p>Tolérance : effets indésirables * Effets signalés par plus de 3 patients : - nausées : bras 1 = 9 % <i>versus</i> bras 2 = 12 %, - sécheresse de la bouche : bras 1 = 12 % <i>versus</i> bras 2 = 3 %, - insomnies : bras 1 = 9 % <i>versus</i> bras 2 = 9 %, - céphalées : bras 1 = 3 % <i>versus</i> bras 2 = 9 %. * Au moins un effet anticholinergique : bras 1 = 7 patients <i>versus</i> bras 2 = 4. * Paramètres biologiques, signes vitaux, ECG : pas de modification.</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. La venlafaxine est plus efficace que la fluoxétine dans le traitement de l'EDM avec mélancolie chez des patients hospitalisés. Les profils de tolérance sont similaires entre les deux traitements.</p> <p>Conclusion du CNHIM. La venlafaxine est significativement plus efficace que la fluoxétine dans le traitement de l'EDM avec mélancolie à S4 mais ne l'est plus à S6, même si le taux de répondeurs reste plus élevé sous venlafaxine. Il n'est pas précisé si les répondeurs au <i>placebo</i> durant la phase de <i>wash-out</i> sont exclus ou non. D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>		

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale*, NR : non renseigné.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (3).

Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia – 1995 (79).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi à court terme de la venlafaxine à celles d'un placebo chez des patients hospitalisés pour un EDM de type mélancolique, défini selon les critères du DSM-III-R.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo, en groupes parallèles. 6 centres en France. 93 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de wash-out sous placebo : 4 jours. 2) Traitement : 4 semaines. * <u>Bras 1</u> = venlafaxine (n = 46) : - 150 à 300 mg/j pendant les 7 premiers jours, - posologies maintenues constantes à partir de J8 (de 150 à 375 mg/j). * <u>Bras 2</u> = placebo (n = 47).</p> <p>Traitements concomitants autorisés : hydrate de chloral (jusqu'à 2000 mg/j) et médicaments à visée somatique ayant ou non des effets psychotropes et dont la posologie est stable depuis plus d'1 mois.</p>	<p>Inclusion - Âge ≥ 18 ans. - EDM de type mélancolique (critères du DSM-III-R). - Score total sur la MADRS ≥ 25. - Symptômes de dépression depuis plus d'1 mois.</p> <p>Exclusion - Pathologie somatique ou mentale significative. - IDM dans les 6 mois précédents. - Antécédents de troubles épileptiques, de troubles psychotiques ne s'accompagnant pas de dépression, d'alcoolisme ou de toxicomanie. - Score ≥ 4 à l'item "idées suicidaires" de la MADRS. - Répondeurs au placebo.</p> <p>Évaluation * <u>Évaluation de l'efficacité</u> - MADRS. - HAM-D. - CGI. * <u>Évaluation de la tolérance</u> - Notification spontanée. - Paramètres vitaux. - Poids. - Paramètres biologiques, examen clinique et ECG (avant l'étude et à J28).</p>	<p>Sorties d'étude Bras 1 = 24 % versus bras 2 = 57 % (p = 0,001) (motif principal = réponse insuffisante).</p> <p>Efficacité Analyse en intention de traiter (LOCF). Posologies moyennes de venlafaxine : 350 mg/j après la première semaine.</p> <p>* <u>MADRS</u> : supériorité du bras 1 dès le 4^{ème} jour.</p> <p>* <u>HAM-D</u> : supériorité du bras 1 dès la 1^{ère} semaine.</p> <p>* <u>CGI : items "amélioration de la maladie" et "sévérité de la maladie"</u> : supériorité du bras 1 respectivement à partir de S1 et à partir de S2.</p> <p>* <u>Nombre de patients répondeurs</u> : supériorité du bras 1 à l'issue des 3^{èmes} et 4^{èmes} semaines de traitement, d'après les scores totaux de la MADRS et de l'item "amélioration de la maladie" de la CGI.</p> <p>Tolérance : effets indésirables * <u>Effets rapportés par au moins 5 % des patients du bras 1 et au moins deux fois plus souvent que dans le groupe placebo</u> : - nausées : bras 1 = 17 % versus bras 2 = 2 % (p = 0,015), - hypersudation : bras 1 = 15 % versus bras 2 = 2 % (p = 0,03), - sensations vertigineuses : bras 1 = 9 % versus bras 2 = 2 %, - rash : bras 1 = 11 % versus bras 2 = 0 % - nervosité : bras 1 = 7 % versus bras 2 = 0 %.</p> <p>* <u>Bras 1</u> : - un patient a présenté un rash avec des lésions muqueuses, une chute des cheveux et des déformations unguéales, accompagnés d'une élévation des enzymes hépatiques, d'un prurit et d'une hypersudation, - 1 patient a présenté une crise d'épilepsie tonico-clonique.</p> <p>* <u>Paramètres biologiques, paramètres des fonctions vitales, ECG</u> : - quelques patients ont présenté des modifications isolées dans chaque bras, - cholestérolémie : augmentation ≥ 0,5 g/l chez 5 patients du bras 2 et chez 10 patients du bras 1, - PA : augmentation chez 3 patients du bras 1 et 2 du bras 2, - hypotension orthostatique chez 2 patients du bras 1.</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. Les résultats de cette étude montrent que la venlafaxine est un traitement rapide et efficace chez les patients hospitalisés pour un EDM de type mélancolique. De plus, le traitement à court terme par la venlafaxine a été bien toléré par cette population.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM. Cette étude est particulièrement intéressante puisqu'elle constitue la première étude contrôlée contre placebo de la venlafaxine menée auprès de patients hospitalisés pour EDM de type mélancolique. Dans cette étude, la venlafaxine a une efficacité significativement supérieure à celle du placebo et est bien tolérée. Les nausées et l'hypersudation sont les deux seuls événements indésirables significativement plus fréquents sous venlafaxine que sous placebo.</p>		
<p>CGI : clinical global impressions ; DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : the european agency for the evaluation of medicinal products ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IDM : infarctus du myocarde ; LOCF : last observation carried forward ; MADRS : Montgomery and Asberg depression rating scale.</p>		

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (4).

A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients - 1996 (59).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine à une posologie initiale (75 mg/j) et à une posologie augmentée (150 mg/j) comparativement à une posologie fixe de la fluoxétine dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. 314 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : durée non renseignée. 2) Traitement : 8 semaines + 6 jours permettant de diminuer la posologie.</p> <p>* Bras 1 = venlafaxine (n = 153) : 75 mg/j en deux prises de J1 à J14. * Bras 2 = fluoxétine (n = 161). 20 mg/j, en une prise de J1 à J14. * A la fin de J14 : - si le score à l'HAM-D est < 12, la posologie des 2 traitements n'était pas modifiée, - si le score à l'HAM-D est ≥ 12, la posologie de venlafaxine pouvait être augmentée à 150 mg/j (en 2 prises), la posologie de fluoxétine restant constante.</p> <p>Toutes les prises de traitement se font pendant le repas.</p>	<p>Inclusion - EDM (critères du DSM-III-R). - Score ≥ 20 à l'HAM-D à 21 items. - Patients ambulatoires. - Patients sains physiquement. - Patients dont le score à l'HAM-D ne diminue pas de plus de 20 % entre la pré-inclusion et l'inclusion.</p> <p>Exclusion - Antécédents de pathologie organique notable. - Anomalies à l'examen physique, l'ECG ou aux paramètres biologiques. - Risque suicidaire. - Antécédents d'épilepsie. - Pathologie organique cérébrale. - Dépression bipolaire. - Trouble sévère de la personnalité. - Antécédent trouble psychotique. - Hypersensibilité à l'un ou l'autre médicament ou utilisation des 2 médicaments dans les 2 mois précédant l'étude. - Antipsychotiques, IMAO, ECT dans les 14 jours précédant l'étude, antidépresseurs dans les 7 jours précédant l'étude, anxiolytiques, médicaments non psychotropes (bêta-bloquants) sauf si la posologie est stable depuis plus d'1 mois. - Antécédents d'abus d'alcool ou d'autres substances dans les 2 années précédant l'étude.</p> <p>Évaluation * Évaluation de l'efficacité Critères principaux (Score final à J56). - HAM-D (à la pré-inclusion, à l'inclusion, à J7, J14, J21, J28 et J56) - MADRS (à l'inclusion, J7, J14, J28 et J56). - CGI (à l'inclusion, J7, J14, J28 et J56). - Évaluation post-étude. * Évaluation de la tolérance - Notification spontanée (J7 à J56). - TESS (J7 à J56). - Signes vitaux (J7 à J56). - Poids (à l'inclusion, à J56). - Paramètres biologiques (à la pré-inclusion, à J56). - ECG (à la pré-inclusion, à J56). - Relevé des traitements concomitants (J7 à J56).</p>	<p>Sorties d'étude Bras 1 = 25 % (38) <i>versus</i> bras 2 = 25 % (n = 40), essentiellement : - pour effets indésirables : bras 1 = 9 % (n = 14) <i>versus</i> bras 2 = 4 % (n = 7), - pour manque d'efficacité : bras 1 = 6 % <i>versus</i> bras 2 = 9 %.</p> <p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF). - Patients analysés pour efficacité : 307 (7 exclus pour absence de données données sur l'évaluation de l'efficacité). - Posologie moyenne de venlafaxine de J15 à J56 : 109 à 112 mg/j. * HAM-D à S6 : - score total : supériorité bras 2 (p = 0,049), - taux de répondeurs : bras 1 = 72 % <i>versus</i> bras 2 = 60 % (p = 0,023), - analyse par sous-groupe en fonction de la posologie de venlafaxine : - 75 mg/j : pas de différence significative . - 150 mg/j : score total plus faible à S3 à S8 dans le bras 1 (p < 0,05). * MADRS et CGI : pas de différence significative.</p> <p>Tolérance (Patients analysés : 314) * Patients signalant au moins un effet : bras 1 = 63 % (96/153) <i>versus</i> bras 2 = 56 % (90/161). * Nausées (effet le plus fréquent) : bras 1 = 28 % (n = 43) <i>versus</i> bras 2 = 14 % (n = 23) (p = 0,003). * Effets anticholinergiques : bras 1 = 15 % (n = 23) <i>versus</i> bras 2 = 7 % (n = 11). * Signes vitaux, FC, PA, paramètres biologiques : pas de modification.</p> <p>Conclusions</p> <p>Conclusion des auteurs. Les résultats de cette étude suggèrent que la venlafaxine à la posologie de 75 mg/j a une efficacité comparable à celle de la fluoxétine et qu'en augmentant la posologie de venlafaxine, on améliore la réponse au traitement. Les profils de tolérance des 2 traitements sont comparables.</p> <p>Conclusion du CNHIM. Cette étude suggère un effet dose-réponse de la venlafaxine, comparativement à la fluoxétine. D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (5).

Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression – 1998 (44)

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la fluoxétine dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles Centres en Argentine, Colombie, Uruguay, au Brésil, au Chili et au Venezuela. 382 patients.</p> <p>Schéma posologique Traitement : 8 semaines.</p> <p>* Bras 1 = venlafaxine (n = 196) : 75 mg/j en deux prises.</p> <p>* Bras 2 = fluoxétine (n = 186) : 20 mg/j, en une prise.</p> <p>A partir de J22, les posologies pouvaient être doublées : - venlafaxine 150 mg/j en 2 prises, - fluoxétine : 40 mg/j en 2 prises.</p> <p>Traitement concomitant : psychotropes interdits sauf la zopiclone (7,5 mg/j au coucher).</p> <p>- CGI : <i>clinical global impressions</i> ; DSM : <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> ; ECG : <i>électrocardiogramme</i> ; ECT : <i>électroconvulsivothérapie</i> ; EDM : <i>épisode de dépression majeur</i> ; FC : <i>fréquence cardiaque</i> ; EMEA : <i>the european agency for the evaluation of medicinal products</i> ; HAM-D : <i>échelle de dépression de Hamilton</i> ; IMAO : <i>inhibiteur de la mono-amine oxydase</i> ; LOCF : <i>last observation carried forward</i> ; MADRS : <i>Montgomery and Asberg depression rating scale</i> ; SCL : <i>Symptom check list de John Hopkins</i>.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18-60 ans. - Patients ambulatoires. - EDM (critères du DSM-III-R). - Score \geq 20 sur l'échelle HAM-D à 21 items avec une diminution du score de moins de 20% entre la pré-inclusion et l'inclusion. - EDM depuis au moins 1 mois avant l'étude.</p> <p>Exclusion - Hypersensibilité à la venlafaxine ou à la fluoxétine. - Pathologie organique. - Anomalies à l'examen physique, à l'ECG ou aux paramètres biologiques. - Risque suicidaire. - Antécédents d'épilepsie, de troubles psychotiques. - Dépendance à l'alcool ou à d'autres substances durant la dernière année. - Utilisation de venlafaxine, fluoxétine, neuroleptique ou ECT dans les 30 jours, IMAO ou paroxétine dans les 14 jours, autre antidépresseur, anxiolytique, hypnotique (sauf zopiclone), médicament ou substance ayant des effets psychotropes durant les 7 derniers jours, médicament non psychotrope mais ayant des effets psychotropes sauf si la posologie est stable depuis plus d'1 mois. - Introduction ou changement d'intensité de la psychothérapie.</p> <p>Évaluation: à l'inclusion, J7, J14, J21, J28, J42 et J56 * Évaluation de l'efficacité - HAM-D. - MADRS. - CGI : items " sévérité de la maladie " et " amélioration " (HAM-D, MADRS, CGI = critères principaux). - Check-list de symptômes de Hopkins (SCL-61 ou SCL-90) (à l'inclusion, J28 et J56). * Évaluation de la tolérance - Notification spontanée. - Signes vitaux, poids. - ECG. - Paramètres biologiques.</p>	<p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF). - Patients analysés : 382. * HAM-D, MADRS, CGI, SCL-61, SCL-90 : - pas de différence significative d'efficacité entre les deux bras, - patients chez qui la posologie a été doublée : supériorité de la venlafaxine (significatif avec l'item " amélioration " de la CGI).</p> <p>* Taux de rémission : bras 1 = 48,8 % <i>versus</i> bras 2 : 35,2 % (différence non significative).</p> <p>Tolérance : effets indésirables * Arrêt de traitement : bras 1 = 7,4 % <i>versus</i> bras 2 : 3,8 %.</p> <p>* Effets les plus fréquents : - bras 1 : nausées = 28,9 %, céphalées = 11,3 %, tremblements = 8,3 %, vertiges = 8,3 %, somnolence = 8,3 %, - bras 2 : nausées = 18,9 %, insomnie = 8,1%, céphalées = 7,0 %, anxiété = 4,3 %, diminution de l'appétit. Ces effets diminuent avec le temps sauf l'anxiété et les céphalées qui restent constantes ou augmentent avec la fluoxétine.</p> <p>* Paramètres biologiques signes vitaux, ECG : pas de changements significatifs.</p> <p>Conclusions</p> <p>Conclusion des auteurs. La venlafaxine et la fluoxétine ont une efficacité et une tolérance comparables dans le traitement de l'EDM. Toutefois, chez les patients nécessitant des posologies plus élevées, une meilleure réponse est observée avec la venlafaxine.</p> <p>Conclusion du CNHIM. Concernant l'efficacité chez les patients traités par de plus fortes posologies, les résultats semblent certes en faveur de la venlafaxine mais sont à confirmer : significatifs que pour un seul critère, sous-groupes de patients non prévus dans la méthodologie, absence de période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> permettant d'éliminer les répondeurs au <i>placebo</i>. Il est à noter que 2 effets secondaires persistent au cours du traitement sous fluoxétine : les céphalées et l'anxiété. D'après les recommandations de l'EMEA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (6).

A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression - 1998 (145).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité antidépressive à la phase aiguë ainsi que la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme de trois posologies différentes de venlafaxine avec celles d'un placebo.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles Centres = cliniques de psychiatrie ambulatoire et cabinets privés de psychiatrie. 358 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous placebo : 4 à 7 jours (30 jours en cas de prise de médicaments expérimentaux, d'antipsychotiques et de préparations d'hormones thyroïdiennes, 14 jours pour tous les antidépresseurs). 2) Traitement : 45 jours. * Bras 1 = venlafaxine 75 mg/j (n = 89). * Bras 2 = venlafaxine 225 mg/j (75 à 150 mg/j les 7 premiers jours ; 150 mg/j les 3 derniers jours) (n = 89). * Bras 3 = venlafaxine 375 mg/j (150 et 225 mg/j les 7 premiers jours ; 225 mg/j les 3 derniers) (n = 88) * Bras 4 = placebo (n = 92). Après stabilisation à la dose randomisée (J8 à J42), la posologie pouvait être réduite une seule fois, de 75 mg/j dans les bras 2 et 3 afin d'améliorer l'acceptabilité du traitement (en 3 prises par jour). Traitement concomitant non autorisé : tout médicament à visée psychiatrique ou tout médicament ou substance doté d'une activité psychotrope - autre que le produit à l'étude et l'hydrate de chloral comme hypnotique. La psychothérapie est également interdite pendant la durée de l'étude.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 65 ans. - Patients ambulatoires. - EDM (critères du DSM-III). - Symptômes dépressifs présents depuis au moins un mois avant l'inclusion. - Score ≥ 20 sur l'HAM-D à 21 items à la pré-inclusion et à l'inclusion.</p> <p>Exclusion Trouble thymique bipolaire, schizophrénie ou autres troubles psychotiques.</p> <p>Évaluation * Évaluation de l'efficacité (à l'inclusion, S1, S2, S3, S4 et S6) Critères principaux - HAM-D à 21 items. + l'item "dépression" - MADRS. - CGI. * Évaluation de la tolérance (à intervalles réguliers) - Notification spontanée. - Examen clinique. - Signes vitaux. - Paramètres biologiques. - ECG. * Observance : décompte des comprimés. * Effet le plus fréquent : <u>nausées</u> ; la relation entre incidence et augmentation des doses de venlafaxine est statistiquement significative ($p \leq 0,05$) ; diminution après S1. * Paramètres biologiques, ECG : absence de modifications. * Poids : bras 1, 2 et 3 = diminution dose-dépendante. * FC et PA en décubitus : augmentation avec le temps notamment dans le bras 3 (à S6 : FC + 7,7 batts/min, PAs + 7,3 mm Hg, PAD + 7,2 mm Hg). Augmentation des valeurs moyennes en décubitus de la FC et de la PAD bras 3 > bras 1 et 2 ($p \leq 0,01$ et $p \leq 0,001$, respectivement) et bras 4 ($p \leq 0,05$). Variation de la PAs moyenne en décubitus : bras 3 > bras 1 et 4 ($p \leq 0,05$).</p>	<p>Patients analysés = 323 (35 exclus pour absence d'évaluation de l'efficacité) : bras 1 = 77, bras 2 = 79, bras 3 = 75, bras 4 = 92)</p> <p>Sorties d'étude : 129, essentiellement pour effets indésirables.</p> <p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF). - Posologies moyennes : bras 1 = 71 à 72 mg/j, bras 2 = 194 à 211 mg/j, bras 3 = 322 à 356 mg/j. * HAM-D : - bras 1, 2 et 3 > bras 4 à S6 et à l'évaluation finale ($p \leq 0,05$), - bras 3 > bras 4 dès S1 ($p \leq 0,05$), - relation dose-réponse à S6 ($p \leq 0,01$). * Diminution score MADRS : - bras 3 > bras 4 ($p = 0,003$), bras 3 > bras 1 ($p = 0,005$), - diminution du score à S6/score initial : . bras 1, 2 et 3 > bras 4 ($p \leq 0,05$), . bras 3 > bras 1 ($p \leq 0,05$). * Diminution CGI - item "Sévérité de la maladie" à S6/note initiale : bras 3 > bras 1 ($p = 0,028$), bras 2 > bras 1 ($p = 0,0031$), bras 3 > bras 4 ($p \leq 0,05$), bras 2 > bras 4 ($p \leq 0,05$). Tolérance : effets indésirables (n = 358) * Effets plus fréquemment rencontrés dans bras 1, 2 et 3 par rapport bras 4 : nausées, étourdissements, somnolence et anorexie.</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs.

Cette étude a clairement démontré l'efficacité antidépressive de la venlafaxine et sa bonne tolérance au cours du traitement aigu. Cette efficacité antidépressive s'est manifestée dès la fin de la première semaine de traitement, et ce de manière statistiquement significative dans les bras 2 et 3. Une relation dose-réponse significative a été mise en évidence aussi bien pour l'efficacité que pour les effets indésirables.

Conclusion du CNHIM.

Ces résultats ont été confirmés par la suite et ont permis de déterminer le schéma posologique de l'AMM.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAs : pression artérielle systolique.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (7).

A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression - 1998 (146).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la clomipramine dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. 17 centres en France. 102 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 4 à 10 jours. 2) Traitement : 43 jours. * Bras 1 = venlafaxine (n = 52) - dose initiale = 50 mg/j, - augmentée à 100 mg/j durant la première semaine, - à partir de J8, la posologie peut être augmentée à 150 mg/j, - à partir de J15, la posologie est maintenue sauf si le traitement est mal toléré. (en 2 ou 3 prises par jour après les repas). * Bras 2 = clomipramine : même schéma posologique (n = 50). A partir de J43, la posologie est diminuée sur une période de 3 jours. - Traitement concomitant autorisé : témazépam (30 mg/j au maximum).</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ambulatoires. - Âge > 18 ans. - EDM (critères du DSM-III-R). - Score > 24 sur la MADRS. - Symptômes depuis plus d'1 mois. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la venlafaxine ou à la clomipramine ou utilisation de ces 2 traitements dans les 6 mois précédant l'étude. - Pathologie organique pouvant interférer avec l'étude. - Répondeurs au <i>placebo</i>. - Risque suicidaire. - Antécédents de troubles psychotiques ou de personnalité antisociale. - Patients prenant d'autres psychotropes, des médicaments non psychotropes avec des effets sur le système nerveux central (bêta-bloquants). - Patients sous ECT ou suivant une psychothérapie. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> * Évaluation de l'efficacité (à l'inclusion, J8, J15, J22, J29 et J43) <ul style="list-style-type: none"> - HAM-D, MADRS (critères principaux). - CGI. - HAD (à l'inclusion, J21 et J43). * Évaluation de la tolérance <ul style="list-style-type: none"> - Notification spontanée. - Examen physique (pré-inclusion, J43). <ul style="list-style-type: none"> . Signes vitaux, poids et une liste de 6 symptômes anticholinergiques (inclusion, J8, J15, J22, J29, J43, 4 et 7 jours après l'arrêt du traitement). . ECG (inclusion, J15, J43) . Paramètres biologiques (pré-inclusion, J43). 	<p>Sorties d'étude Bras 1 = 35 % (18/52) <i>versus</i> bras 2 = 36 % (18/50), essentiellement pour effets indésirables : bras 1 = 13 % (7/52) <i>versus</i> bras 2 = 20 % (10/50).</p> <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse en intention de traiter (LOCF). - Posologies moyennes de venlafaxine et de clomipramine, après la période de titration = 105 mg/j. * MADRS, HAM-D : pas de différence significative entre les 2 bras. * MADRS- taux de réponse : bras 1 = 62 %, bras 2 = 54 %. * HAM-D - taux de réponse : bras 1 = 59 %, bras 2 = 43 %. * CGI et HAD : : pas de différence significative entre les 2 bras. * CGI - taux de réponse : bras 1 = 60 %, bras 2 = 61 %. <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> * Effets les plus fréquents : sécheresse de la bouche (bras 1 = 37 %, bras 2 = 54 %), constipation (bras 1 = 31 %, bras 2 = 40 %), troubles de l'accommodation (bras 1 = 15 %, bras 2 = 24 %), céphalées (bras 1 = 17 %, bras 2 = 10 %), nausées (bras 1 = 19 %, bras 2 = 6 %) et tachycardie (bras 1 = 19 %, bras 2 = 10 %). * Fréquence des effets anticholinergiques : bras 1 = 60 % / bras 2 = 68 % ; pourcentage de patients signalant plus d'un effet anticholinergique : bras 1 = 19 % / bras 2 = 42 % (p = 0,043). * PAs allongé et debout et Pad à S2, S3 et S4 : diminution dans le bras 2 (p ≤ 0,05) ; pas de changement significatif dans le bras 1. * FC : augmentation de 8 batts/min sous clomipramine et diminution de 0,4 batts/min sous venlafaxine (p = 0,003). * ECG, signes vitaux, poids, paramètres biologiques : pas de modification.

Conclusions

Conclusion des auteurs. La venlafaxine est aussi efficace que la clomipramine dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires, lorsque les 2 traitements sont utilisés à des posologies moyennes. La venlafaxine semble mieux tolérée que la clomipramine.

Conclusion du CNHIM. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les 2 traitements. La fréquence des effets de type anticholinergique est du même ordre de grandeur entre la clomipramine et la venlafaxine qui est utilisée dans cette étude à une posologie moyenne.

D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; FC : fréquence cardiaque ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAD : *hospital anxiety and depression scale* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; PAD : pression artérielle diastolique.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (8).

Once-daily venlafaxine extended release compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety - 1999 (150).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine à libération prolongée, de la fluoxétine et du placebo dans le traitement de l'EDM avec anxiété chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 368 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de wash-out sous placebo : 7 à 10 jours. 2) Traitement : 12 semaines. * Bras 1 = venlafaxine LP (n = 128) - 75 mg/j ; - augmentation possible à 150 mg/j à J14, et à 225 mg/j à J28. * Bras 2 = fluoxétine (n = 121) : - 20 mg/j, - augmentation possible à 40 mg/j à J14, et 60 mg/j à J 28. * Bras 3 : placebo (administration en 1 prise le matin, au cours d'un repas) (119). Pour les patients recevant 150 à 225 mg/j de venlafaxine LP, la posologie est diminuée progressivement à la fin de l'étude sur une durée de 4 à 8 jours. Traitements concomitants autorisés : hydrate de chloral 1000 mg/j ou zopiclone 7,5 mg/j au coucher cisapride en cas de nausées.</p>	<p>Inclusion - Patients ambulatoires. - Âge ≥ 18 ans. - EDM (critères du DSM-IV), d'une durée ≥ 1 mois. - Score aux 17 items de l'HAM-D à 21 items ≥ 20. - Score total sur l'échelle de Covi ≥ 8.</p> <p>Exclusion - Répondeurs au placebo. - Antécédents de pathologie organique sévère. - Anomalies cliniquement significatives à l'examen physique, aux paramètres biologiques et à l'ECG lors de la pré-inclusion. - Risque suicidaire. - Antécédents d'épilepsie. - Pathologie organique cérébrale. - Trouble bipolaire. - Antécédents de manie, ou de troubles psychotiques. - Prise de psychotropes^(a). - Antécédents de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psycho-actives durant les 2 dernières années ou d'abus de substance durant les 6 derniers mois.</p> <p>Évaluation * <u>Évaluation de l'efficacité</u> (J7, J14, J21, J28, J42, J56 et J84). HAM-D, HAM-A, CGI = critères principaux (score final) ; échelle de Covi ; HAD. * <u>Évaluation de la tolérance</u>. Notification spontanée, signes vitaux, poids, ECG. Paramètres biologiques.</p>	<p>9 patients exclus pour absence d'évaluation. 359 patients analysés.</p> <p>Efficacité Analyse en intention de traiter (LOCF). - Posologies moyennes . à S2 : bras 1 = 74,8 mg/j, bras 2 = 20,1 mg/j, . à S4 : bras 1 = 111,2 mg/j, bras 2 = 30,7 mg/j, . à S12 : bras 1 = 140,8 mg/j, bras 2 = 39,9 mg/j.</p> <p>* <u>Diminution de HAM-D de S2 à S12</u> : - bras 1 et 2 > bras 3 (p < 0,05), - item " humeur dépressive " à S2 : bras 1 > bras 3 (p = significatif). - taux de réponse à S12 : bras 1 = 67 % , bras 2 = 62 % et bras 3 = 43 % (p < 0,05), - taux de rémission : : bras 1 > bras 3 à S3, S4, S6, S8 et S12 (p = S), bras 2 > bras 3 à S8 et S12 (p < 0,05). * <u>HAM-A - taux de réponse à S12</u> : bras 1 > bras 2 (p < 0,05). * <u>Diminution du score CGI de S2 à S12</u> : bras 1 et 2 > bras 3 (p < 0,05). * <u>Amélioration HAD et Covi à S8 et S12</u> : bras 1 et 2 > bras 3 (p < 0,05).</p> <p>Tolérance * <u>Sorties d'étude</u> : bras 1 = 10 % (n = 13), bras 2 = 7 % (n = 8), bras 3 = 5 % (n = 6) (nausées, céphalées anxiété et vertige essentiellement). * <u>Effets significativement plus fréquents bras 1 versus bras 2</u> : - vertiges : bras 1 = 38 % versus bras 2 = 18 % (p < 0,001), - sudation : bras 1 = 28 % versus bras 2 = 17 % (p = 0,05). * <u>Effets significativement plus fréquents bras 1 versus bras 3</u> (p < 0,05) : - vertiges : bras 1 = 38 %, bras 3 = 17 %, - insomnie : bras 1 = 32 %, bras 3 = 10 %, - sudation : bras 1 = 28 %, bras 3 = 10 %, - nervosité : bras 1 = 18 %, bras 3 = 7 %, - anorexie : bras 1 = 10 %, bras 3 = 3 %. * <u>Effets significativement plus fréquents bras 2 versus bras 3</u> : - insomnie : bras 2 = 25 % versus bras 2 = 10 % (p < 0,001), * <u>Nausées</u> : bras 1 = 41 %, bras 2 = 32 %, bras 3 = 28 %, (incidence plus élevée durant première semaine traitement). * <u>Poids, ECG, paramètres biologiques</u> : pas de modification inattendue. * <u>PAd allongé</u> : - augmentation significative : bras 1 = 3 %, bras 2 = 2 %, bras 3 = 2 % (non significatif), - à S12 : bras 1 = + 0,6 mmHg, bras 2 - 2,4 mmHg (par rapport à l'inclusion) (p = 0,042).</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. La venlafaxine LP en une prise par jour est efficace et bien tolérée dans le traitement de l'EDM associé à l'anxiété associée à la dépression et semble supérieure à la fluoxétine en terme d'efficacité. Après une semaine de traitement, le profil de tolérance de la venlafaxine LP et celui de la fluoxétine sont comparables.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM. En fin d'étude, la venlafaxine LP est significativement plus efficace que la fluoxétine dans le traitement de l'anxiété mais pas dans le traitement de l'EDM lui même.</p>		
<p>(a) Venlafaxine ou ECT durant les 30 derniers jours précédant l'inclusion, fluoxétine durant les derniers 28 jours, IMAO ou paroxétine durant les 14 derniers jours, autres antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques ou psychotropes durant les 7 derniers jours, médicaments non psychotropes ayant des effets psychotropes durant les 7 derniers jours sauf si la posologie est stable depuis plus d'un mois.</p>		
<p>DSM : <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; HAD : <i>hospital anxiety and depression scale</i> ; HAM-A : échelle d'anxiété de Hamilton ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : <i>last observation carried forward</i> ; LP : libération prolongée ; PAD : pression artérielle diastolique ; S : significatif.</p>		

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (9).

Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression – 1999 (131).		
Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la paroxétine dans le traitement d'un EDM résistant au traitement antidépresseur.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. Centres en France. 123 patients.</p> <p>Schéma posologique Traitement : 4 semaines.</p> <p>* Bras 1 = venlafaxine (n = 61) - J1 et J2 : 75 mg/j, - J3 et J4 : 150 mg/j, - J5 à J7 : 200 mg/j, - J8 et J9 : 200 ou 250 mg/j, - J10 à J28 : 200 ou 300 mg/j.</p> <p>* Bras 2 = paroxétine (n = 62) - J1 à J4 : 20 mg/j, - J5 à J7 : 30 mg/j, - J8 à J28 : 30 ou 40 mg/j.</p> <p>Après J28, le traitement est maintenu ou diminué progressivement sur une semaine.</p> <p>Les anxiolytiques ou les médicaments ayant des effets psychotropes sont autorisés si la posologie est stable depuis plus d'1 mois.</p>	<p>Inclusion - Âge : entre 18 et 60 ans. - Hospitalisés ou ambulatoires. - EDM (critères du DSM-III-R). - EDM d'une durée < 8 mois. - Score > 18 sur HAM-D à 17 items. - Antécédents de non réponse à deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits pour l'EDM en cours ; les patients devaient avoir au plus, une amélioration minimale après le deuxième traitement (amélioration du score de 3 sur la CGI).</p> <p>Exclusion - Venlafaxine ou paroxétine reçues pour l'EDM en cours. - Hypersensibilité aux traitements de l'étude. - Antipsychotiques ou IMAO reçus dans le mois précédant, anticoagulants, lithium, phénytoïne, régulateurs de l'humeur, ou des ECT. - Pathologie mentale autre qu'un trouble affectif. - Score > 3 à l'item " idées suicidaires " de l'HAM-D. - Antécédents de pathologie organique en cours reconnue comme facteur de résistance au traitement antidépresseur. - Antécédents d'épilepsie. - Alcoolisme ou abus de substances psycho-actives. - Pathologie cardiaque, rénale ou hépatique interférant avec le bon déroulement de l'étude.</p> <p>Évaluation (hebdomadaire) * Évaluation de l'efficacité Critère principal = HAM-D, CGI. * Évaluation de la tolérance - Signes vitaux. - Notification spontanée.</p>	<p>Sorties d'étude - Pour manque d'efficacité : . bras 1 = 3/61 (4,9 %), . bras 2 = 3/62 (4,8 %), - Pour effets indésirables : bras 1 = 5, bras 2 = 3.</p> <p>Efficacité Analyse en intention de traiter (LOCF : 122 patients analysés) et en "cas-observé" (107 patients analysés). - Posologies moyennes . bras 1 = 269,0 ± 46,7 mg/j, . bras 2 = 36,3 ± 4,9 mg/j.</p> <p>* HAM-D et CGI - taux de réponse : - LOCF : bras 1 = 45 %, bras 2 = 36 %, - cas-observés : bras 1 = 52 %, bras 2 = 33 % (p = 0,044). . HAM-D - taux de rémission : - LOCF : bras 1 = 37 %, bras 2 = 18 % (p = 0,02), - cas-observés : bras 1 = 42 %, bras 2 = 20 % (p = 0,01). - diminution de score entre J0 et J28 (LOCF et cas-observés) : pas de différence significative. * CGI (LOCF et cas-observés) : pas de différence significative.</p> <p>Tolérance * Patients signalant au moins un effet : bras 1 = 69 % (42/61), bras 2 = 63 % (39/62). Aucune incidence d'effet indésirable n'est significativement plus importante dans un bras). * Nausées (effet le plus fréquent) : bras 1 = 14,3 %, bras 2 = 15,6 %. * Effets plus fréquents dans le bras 1 : - sécheresse de la bouche : bras 1 = 8,6 %, bras 2 = 4,2 %, - insomnie : bras 1 = 4,8 %, bras 2 = 1 %. * Effet le plus fréquent dans le bras 2 : - somnolence : bras 1 = 2,9 %, bras 2 = 9,4 %. * FC, PA, poids : pas de différence significative.</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. La venlafaxine se montre plus efficace que la paroxétine chez ce type de patients, difficiles à traiter. La tolérance des 2 traitements est comparable.

Conclusion du CNHIM. Il s'agit de la première étude randomisée, double-aveugle, comparative, de la venlafaxine chez des patients résistants au traitement antidépresseur pour l'EDM en cours. En ne considérant que l'analyse en ITT avec LOCF, la seule différence statistiquement significative entre les 2 traitements en terme d'efficacité est le taux de rémission. Or, le taux de rémission est défini dans cette étude comme un score < 10 sur l'HAM-D à la dernière évaluation alors qu'il est défini comme un score < 7 sur l'HAM-D à la dernière évaluation d'après les critères de Frank, 1991.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ITT : intention de traiter ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating symptoms scale* ; PA : pression artérielle.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (10).

Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder – 2000 (111).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la sertraline dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 147 patients.</p> <p>Schéma posologique Traitement : 8 semaines.</p> <p>* Bras 1 = venlafaxine (n = 75) : - 75 mg/j, - à J15 doublement possible : 150 mg/j (en 2 prises).</p> <p>* Bras 2 = Sertraline (n = 72) : - 50 mg/j (en 1 prise le matin), - à J15 doublement possible : 100 mg/j (en 2 prises).</p> <p>Traitements concomitants autorisés : - oxazépam : 30 à 75 mg/j, - témazépam : jusqu'à 20 mg/j (au coucher).</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 65 ans. - EDM (critères du DSM-IV). - Score \geq 18 sur l'HAM-D à 21 items avec une diminution du score entre la pré-inclusion et l'inclusion \leq 20 %. - Symptômes dépressifs, depuis au moins 14 jours.</p> <p>Exclusion - Hypersensibilité au traitement. - Pathologie organique. - Risque suicidaire, antécédents ou présence de symptômes psychotiques, antécédents d'épilepsie, de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances durant les 2 dernières années. - Utilisation de venlafaxine, sertraline, neuroleptiques, ECT durant les 30 derniers jours ; fluoxétine durant les 21 derniers jours ; IMAO ou autre antidépresseur durant les 14 derniers jours ; benzodiazépine (sauf oxazépam ou témazépam) ou autres anxiolytiques ou hypnotiques durant les 7 derniers jours ; médicament non psychotrope mais ayant des effets psychotropes sauf si la posologie est stable depuis plus d'un mois.</p> <p>Évaluation (à l'inclusion, J7, J14, J28, J42 et J56) * Évaluation de l'efficacité : Critères principaux : HAM-D, MADRS, CGI. * Évaluation de la tolérance . UKU. Notification spontanée . Signes vitaux, poids, ECG . Paramètres biologiques.</p>	<p>Efficacité Analyse en intention de traiter (LOCF) : Patients analysés : 147. * HAM-D, MADRS, item " sévérité de la maladie " de la CGI : pas de différence significative. * HAM-D - taux de répondeurs : - à S4 : bras 1 = 74 % versus bras 2 = 59 % (p = 0,04), - à S8 : bras 1 = 83 % versus bras 2 = 68 % (p = 0,05), - taux de rémission à S8 : bras 1 = 68 % versus bras 2 = 45 % (p = 0,008), . posologie doublée : bras 1 = 67 % versus bras 2 = 36 % (p < 0,05). * MADRS, CGI : pas de différence significative.</p> <p>Tolérance * Arrêt de traitement : bras 1 = 12/75 (16 %), bras 2 = 5/72 (7 %). bras 1 : nausées (8 %), bras 2 : anxiété (4 %). * Effets les plus fréquents : - bras 1 : nausées (36,0 %), céphalées (28,0 %), sudation (18,7 %), - bras 2 : nausées (29,2 %), céphalées (29,2 %), diarrhées (13,9 %), - pas de différence significative entre les 2 bras pour les effets indésirables. * Modifications PAd : bras 1 = - 0,1 à 2,1 mmHg, bras 2 = -2,0 à - 0,9 mmHg. * Pouls et poids : pas de différence significative. * UKU : - diminution significative du score/nausées/diarrhées/sudation dans le bras 2 (p < 0,05), - augmentation significative du score concentration/sommeil/tension dans le bras 1 (p < 0,05).</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. Les résultats de cette étude suggèrent que la venlafaxine est plus efficace que la sertraline. En particulier, le nombre de patients en rémission est plus élevé sous venlafaxine à la fois dans le groupe total de patients et dans le sous-groupe de patients ayant reçu une posologie plus élevée. Ces résultats confirment l'effet dose-réponse de la venlafaxine.

Conclusion du CNHIM. Il s'agit de la première étude randomisée, double-aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la sertraline. Seuls les taux de répondeurs et de rémission avec l'HAM-D sont significativement supérieurs dans le groupe venlafaxine ; la diminution des scores avec chacune des 3 échelles qui constitue le critère principal, ne montre pas de différence entre les 2 groupes. Par ailleurs, l'absence de période de wash-out sous placebo gêne l'interprétation des résultats.

D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras placebo gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; EDM : épisode dépressif majeur ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; FC : fréquence cardiaque ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; NR : non renseigné ; PAd : pression artérielle diastolique ; UKU : *utvalg for kliniske undersøgelser*.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (11).

The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia - 2000 (21).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance, à long terme, de la venlafaxine et de la paroxétine dans le traitement des EDM légers à modérés ou des troubles dysthymiques chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 84 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> : 1 semaine sans traitement. 2) Traitement : 24 semaines. * Bras 1 = venlafaxine (n = 41) : - 75 mg/j (en 2 prises), - après 4 semaines, augmentation possible à 150 mg/j (en 2 prises). * Bras 2 = paroxétine (n = 43) : - 20 mg/j (en 1 prise le matin), - après 4 semaines, augmentation possible à 40 mg/j (en 2 prises).</p> <p>Il est recommandé de maintenir les patients à la dose la plus élevée jusqu'à la fin de l'étude.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 70 ans. - EDM léger à modéré ou trouble dysthymique (critères de l'ICD 10). - Score ≥ 17 sur HAM-D à 21 items.</p> <p>Exclusion - Diminution ≥ 20 % sur HAM-D entre la pré-inclusion et l'inclusion. - Hypersensibilité à la venlafaxine ou à la paroxétine. - Pathologie organique sévère. - Anomalies à l'examen physique, à l'ECG, aux paramètres biologiques. - Insuffisance rénale modérée à sévère (Cl < 30 ml/min). - Pathologie mentale organique, risque suicidaire, antécédents d'épilepsie. - Antécédents ou présence de manie ou de troubles psychotiques. - Antécédents de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances dans les 2 ans précédant. - Venlafaxine, fluoxétine, neuroleptiques ou ECT durant les 30 derniers jours ; IMAO durant les 14 derniers jours ; autres antidépresseurs durant les 7 derniers jours ; benzodiazépine (sauf lormétazépam) ou autre anxiolytique.</p> <p>Évaluation (à l'inclusion, à J7, J14, J28, J42, J56, S12, S16 et S24) * Évaluation de l'efficacité : HAM-D (et à la pré-inclusion), HAM-A, MADRS, CGI. * Évaluation de la tolérance : Notification spontanée, TESS, signes vitaux, poids, ECG, paramètres biologiques.</p>	<p>Sorties d'étude bras 1 : n = 12 (22 %), bras 2 : n = 12 (22 %) ; essentiellement pour : - effets indésirables : bras 1 : n = 3 ; bras 2 : n = 5, - mauvaise réponse : bras 1 : n = 4 ; bras 2 : n = 4.</p> <p>Efficacité * HAM-D, MADRS, CGI : pas de différence significative ; - taux de répondeurs : . plus élevé dans bras 1 à chaque évaluation mais la différence n'est statistiquement pas significative ; . à l'évaluation finale, : bras 1 = 65 % versus bras 2 = 58 %. * CGI : amélioration du score de 1 (très grande amélioration) à l'évaluation finale : bras 1 = 51 % versus bras 2 = 32 % (p = 0,018) * HAM-D : un score ≤ 7 (patient asymptotique), a été atteint chez 40,7 % des patients sous venlafaxine versus 35,8 % des patients sous fluoxétine</p> <p>Tolérance : . Pourcentage de patients déclarant au moins un effet indésirable : venlafaxine : 49,1 %, fluoxétine : 46,3 % . Effet indésirable le plus fréquent sous venlafaxine : insomnie (12,7 %) et sous fluoxétine : nausées (14,8 %) . Effets indésirables sévères : 4 sous venlafaxine et 6 sous fluoxétine . Signes vitaux, paramètres biologiques, poids : pas de modification</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. La venlafaxine est efficace et bien tolérée dans le traitement de l'EDM et des troubles dysthymiques. En terme de taux de rémission, la venlafaxine est significativement supérieure à la paroxétine et tend à l'être en terme de taux de réponse.

Conclusion du CNHIM. La taille de l'échantillon (n = 83) et les taux de sorties d'étude (39 % dans le groupe venlafaxine et 26 % dans le groupe paroxétine) rendent l'interprétation des résultats de cette étude très difficile. Par ailleurs, la tolérance globale de la venlafaxine semble moindre que celle de la paroxétine bien qu'il y ait plus d'effets secondaires sévères rapportés avec la paroxétine. D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras placebo gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical global impressions* ; Cl : clairance ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; FC : fréquence cardiaque ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-A : échelle d'anxiété de Hamilton ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; ICD : *international classification of diseases* ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; PA : pression artérielle, TESS : *target emergent signs and symptoms*.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (12).

Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia – 2000 (28).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine <i>versus</i> amitriptyline dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle, groupes parallèles. 116 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 1 semaine. 2) Traitement : 8 semaines. * Bras 1 = venlafaxine (n = 57) : - 75 mg/j durant S₁ et S₂, - 150 mg/j possible à partir de S₃, (en 2 prises par jour). * Bras 2 = amitriptyline (n = 59) : - 50 mg/j durant S₁ (en 1 prise le matin), - 75 mg durant S₂ (en 2 prises par jour), - à partir de S₃, augmentation possible à 150 mg/j (en 2 prises par jour). Traitements concomitants autorisés : zopiclone et lorazépam.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18-55 ans. - Patients ambulatoires. - EDM (critères du DSM-IV), d'une durée ≥ 1 mois. - HAM-D 21 : score total ≥ 20.</p> <p>Exclusion - Répondeurs au <i>placebo</i>. - Antécédents de pathologie organique sévère. - Risque suicidaire. - Antécédents d'épilepsie. - Troubles psychotiques. - Troubles de la personnalité ou troubles bipolaires. - Sensibilité connue à la venlafaxine ou à l'amitriptyline. - Venlafaxine, amitriptyline, anti-psychotiques ou ECT durant les 30 jours précédant la pré-inclusion. - IMAO durant les 14 jours précédents la pré-inclusion. - Autres antidépresseurs, anxiolytiques (excepté le lorazépam), hypnotiques (excepté le zopiclone), autres psychotropes durant les 7 jours précédant l'inclusion. - Antécédents d'abus d'alcool ou d'autres substances durant l'année précédant le début de l'étude.</p> <p>Évaluation (à l'inclusion, à J7, J14, J21, J28, J42, J56) * Évaluation de l'efficacité : - Critères principaux : HAM-D à 21 items, MADRS, CGI. - SCL-90 (à l'inclusion, J28 et J56) * Évaluation de la tolérance (à chaque visite) - Notification spontanée - Signes vitaux - Poids - Paramètres biologiques, ECG, examen physique (à la pré-inclusion et à J56).</p>	<p>Analyse en intention de traiter (LOCF). Patients analysés : 115 (1 sortie bras 2 pour effet indésirable à la première semaine).</p> <p>Sorties d'étude Bras 1 = 9 (16 %, dont 10 % pour effets indésirables) ; bras 2 = 7 (12 %, dont 5 % pour effets indésirables).</p> <p>Efficacité Posologie moyenne (J15 à J56) : bras 1 = 103,3 mg/j ; bras 2 = 103,1 mg/j. * HAM-D, MADRS, CGI, SCL-90 : - amélioration du score total dans chaque bras (p < 0,001), - pas de différence significative entre les 2 bras, - taux de réponse : bras 1 = 75 % <i>versus</i> bras 2 = 76 % : pas de différence significative. - taux de rémission : bras 1 = 58 % <i>versus</i> bras 2 = 55 % : pas de différence significative.</p> <p>Tolérance * Patients reportants au moins un effet : bras 1 = 66,7 % <i>versus</i> bras 2 = 86,4 % (p = 0,012). * Effets plus fréquents dans le bras 2 <i>versus</i> bras 1 (p < 0,05) : constipation, sécheresse de la bouche, somnolence. * Modification de poids : bras 1 = - 1,4 kg <i>versus</i> bras 2 = + 2,9 kg (p < 0,05). * Paramètres biologiques : pas de différence significative. * PAd allongé à J28 : bras 1 = augmentation de 75,8 à 79,2 mmHg) * PAd debout : - à J28 : bras 1 = augmentation de 75,9 à 79,2 mmHg, - à J56 : bras 1 = augmentation de 75,9 à 79,1 mmHg, - à J7 : bras 2 = diminution de 77,9 à 76 mmHg. * FC à J56 : bras 2 = augmentation de 70 à 80,6 Batts/min (p = significatif).</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les 2 traitements. En revanche, le nombre de patients ayant reporté au moins un effet secondaire est significativement supérieur sous amitriptyline (p < 0,05).

Conclusion du CNHIM. Dans le traitement de l'EDM avec ou sans mélancolie, il n'y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les 2 traitements. Les 2 profils de tolérance sont différents : effets type anticholinergiques, prise de poids et sédation pour l'amitriptyline ; nausées, céphalées, perte de poids et insomnie transitoire pour la venlafaxine ; le taux de sorties d'étude pour effets indésirables est supérieur dans le groupe venlafaxine. D'après les recommandations de l'EMEA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; FC : fréquence cardiaque ; EMEA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; NR : non renseigné ; PAd : pression artérielle diastolique. ; SCL : *Symptom check list de John Hopkins*.

Tableau 8 : Venlafaxine - Études cliniques (13).

Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia - 2000 (159).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine et de la fluoxétine aux posologies optimales chez des patients hospitalisés souffrant d'un EDM avec mélancolie.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. Centres en Grèce et en Italie. 109 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = venlafaxine (n = 55) - J1 à J4 : 75 mg/j, - J5 à J10 : 150 mg/j, - J11 à J42 : 225 mg/j (en 2 prises par jour). * Bras 2 = fluoxétine (n = 54) - J1 à J4 : 20 mg/j (le matin), - J5 à J10 : 40 mg/j (en deux prises), - J11 à J42 : 60 mg/j (40 mg le matin et 20 mg le soir). A la fin des 6 semaines de l'étude, les posologies sont progressivement diminuées sur une durée d'une semaine.</p>	<p>Inclusion - Âge : entre 18 et 64 ans. - Hospitalisés ou hôpital de jour. - EDM avec mélancolie (critères du DSM-IV) - Score > 25 sur la MADRS. - Symptômes > 1 mois avant d'entrer dans l'étude.</p> <p>Exclusion - Répondeurs au <i>placebo</i>. - Hypersensibilité à la venlafaxine ou à la fluoxétine. - Antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents, d'insuffisance hépatique ou rénale. - Anomalies à l'examen clinique, à l'ECG, aux paramètres biologiques. - Risque suicidaire. - Antécédent d'épilepsie. - Antécédent ou présence de troubles psychotiques non associés à 1 EDM. - Antécédent d'abus d'alcool ou d'autres substances dans les 2 dernières années. - Traitement par : venlafaxine, neuroleptiques, ECT dans les 30 derniers jours ; fluoxétine dans les 21 derniers jours, IMAO ou autres antidépresseurs dans les 14 derniers jours, benzodiazépines (sauf oxazépam et téma-zépam), anxiolytiques ou hypnotiques dans les 7 derniers jours, médicaments non psychotropes mais ayant des effets psychotropes. (sauf si posologie stable depuis plus d'1 mois).</p>	<p>Sorties d'étude Bras 1 : n = 12 (22 %), bras 2 : n = 12 (22 %), essentiellement pour : . effets indésirables : bras 1 : n = 3, bras 2 : n = 5, . mauvaise réponse : bras 1 : n = 4, bras 2 : n = 4.</p> <p>Efficacité * HAM-D, MADRS, CGI : - pas de différence significative, - taux de répondeurs : . à chaque évaluation : bras 1 > bras 2 mais différence non significative ; . à l'évaluation finale : bras 1 = 65 % <i>versus</i> bras 2 = 58 %. * Amélioration du score CGI de 1 (très grande amélioration) à l'évaluation finale : bras 1 = 51 % <i>versus</i> bras 2 = 32 % (p = 0,018). * Score HAM-D ≤ 7 (patient asymptomatique) à l'évaluation finale : bras 1 = 40,7 % <i>versus</i> bras 2 = 35,8 %.</p> <p>Tolérance * Pourcentage de patients déclarant au moins un effet indésirable : bras 1 = 49,1 % <i>versus</i> bras 2 = 46,3 %. * Effet indésirable le plus fréquent : - bras 1 : insomnie (12,7 %), - bras 2 : nausées (14,8 %). * Nombre d'effets indésirables sévères : - bras 1 = 4 <i>versus</i> bras 2 = 6. * Signes vitaux, paramètres biologiques, poids : pas de modification.</p>
<p>Évaluation (à l'inclusion, à J7, J14, J21, J28, J42) * Évaluation de l'efficacité : - Critères principaux : HAM-D à 21 items, MADRS, CGI. * Évaluation de la tolérance : notification spontanée, poids, signes vitaux, ECG, paramètres biologiques.</p>		

Conclusions

Conclusion des auteurs. La venlafaxine est efficace et bien tolérée dans le traitement de l'EDM avec mélancolie chez des patients hospitalisés. La venlafaxine induit significativement plus de rémissions que la fluoxétine.

Conclusion du CNHIM. La venlafaxine n'est significativement pas plus efficace que la fluoxétine. Le pourcentage de patients en rémission est un critère secondaire d'évaluation et ne constitue pas l'objectif de l'étude ; le pourcentage de répondeurs et les diminutions de score avec l'HAM-D ne sont pas significativement différents.

D'après les recommandations de l'EMEA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

A noter qu'il s'agit d'une étude des laboratoires Wyeth.

L'augmentation de la posologie de la fluoxétine ne devrait être justifiée que par l'échec à S4 ou S6 de la dose inférieure.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; PAD : Pression artérielle diastolique

(suite de la page 55)

8.6.2.4. Durée de traitement

Le traitement des épisodes dépressifs majeurs et de l'anxiété généralisée nécessitant généralement une prescription médicamenteuse continue de plusieurs mois, il convient d'en réévaluer périodiquement et au cas par cas les modalités.

La venlafaxine LP a démontré son efficacité comme traitement à long terme, jusqu'à 12 mois dans la dépression et jusqu'à 6 mois dans l'anxiété généralisée.

8.6.2.5. Mode d'administration

* Comprimés à 25 et 50 mg

Le traitement est administré en 2 ou 3 prises par jour. A la dose de 350 mg/j, le traitement doit être administré en 3 prises par jour. La prise du traitement interviendra toujours au cours d'un repas.

* Gélules LP à 37,5 mg

La prise du traitement se fait toujours au cours d'un repas, une seule fois par jour, à heure régulière, indifféremment le matin ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières.

8.6.2.6. Insuffisance rénale et/ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, la posologie devra être réduite. Cette réduction sera de 50 % si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, ou si l'insuffisance hépatique est modérée. Il peut être nécessaire d'instaurer le traitement avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

8.6.2.7. Âge, sexe

Le sort du médicament ne diffère pas significativement selon l'âge ou le sexe.

8.6.2.8. Enfant de moins de 18 ans

Il n'est pas recommandé d'utiliser la venlafaxine chez le sujet de moins de 18 ans, son efficacité et son innocuité n'ayant pas été établies pour cette population.

8.6.2.9. Arrêt du traitement

Malgré l'absence de symptômes de sevrage caractérisés à l'arrêt du traitement, il est recommandé, afin d'en prévenir la survenue éventuelle, de procéder à une décroissance progressive de la posologie : ainsi, au-delà d'un traitement de 6 semaines, celle-ci se fera en une semaine. Il sera conseillé au patient de ne pas interrompre de lui-même son traitement.

8.6.3. Contre-indications

8.6.3.1. Contre-indications absolues

- Hypersensibilité connue à la venlafaxine.
- Enfants ou adolescents de moins de 18 ans.
- Association aux IMAO non sélectifs.
- Allaitement.

8.6.3.2. Contre-indications relatives

Associations à l'adrénaline et à la noradrénaline par voie parentérale, aux IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone).

8.6.4. Mises en garde et précautions d'emploi

- Une élévation tensionnelle peut survenir sous traitement par la venlafaxine, d'où la nécessité d'une surveillance de la pression artérielle en cours de traitement, notamment à des doses égales ou supérieures à 200 mg.

- Le suicide constitue un risque inhérent à l'état dépressif ; la venlafaxine ne sera donc prescrite qu'en quantité réduite pour limiter le risque de surdosage intentionnel mais suffisante pour assurer une bonne prise en charge du malade.

- Quelques cas d'épisodes convulsifs ayant été rapportés en cours d'études cliniques réalisées avec la forme à libération immédiate, l'indication d'un traitement par venlafaxine sera envisagée avec prudence chez les malades ayant des antécédents convulsifs.

- La venlafaxine pouvant provoquer des éruptions cutanées, les malades mis sous traitement seront incités à prévenir leur médecin en cas de survenue d'éruption cutanée ou autres phénomènes probablement allergiques.

- En cas d'antécédents de pharmacodépendance, il importera de surveiller attentivement la survenue de manifestations évocatrices d'un abus ou d'un mésusage.

- Chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère ou d'une cirrhose hépatique, une réduction de la posologie ou de la fréquence des prises peut être nécessaire en raison de l'augmentation de la demi-vie de la venlafaxine et de l'ODV.

8.6.5. Interactions médicamenteuses RCP (165)

La venlafaxine a été évaluée dans des études cliniques qui ont démontré qu'elle a un faible (voire négligeable) potentiel d'interactions médicamenteuses liées aux CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A3/4 (7, 8, 9, 10, 61, 62, 142).

8.6.5.1. Associations contre-indiquées

— IMAO non sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.

* Syndrome sérotoninergique : certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement. Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique (agitation, confusion, hypomanie),
- moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité, éventuellement coma),
- végétatif (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- digestifs (diarrhées).

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par la venlafaxine, et d'au moins une semaine entre l'arrêt de la venlafaxine et le début du traitement par l'IMAO. Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

8.6.5.2. Associations déconseillées

— **Adrénaline, noradrénaline, dopamine** (sympathomimétiques alpha et bêta).

Dans le cas d'une action systémique par voie parentérale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme.

— **IMAO sélectif A** (moclobémide, toloxatone)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf page précédente). Si l'association s'avère réellement nécessaire, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

8.6.5.3. Association faisant l'objet de précautions d'emploi

— **Adrénaline, noradrénaline** (sympathomimétiques alpha et bêta).

Dans le cas d'une action hémostatique par injections sous-cutanée et gingivale : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme. Limiter l'apport, par exemple moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en une heure, chez l'adulte.

— **Lithium**

L'association de la venlafaxine avec le lithium ou avec le diazépam n'a entraîné, chez le volontaire sain, aucune modification du profil pharmacocinétique des produits associés.

— **Alcool**

Sur le plan pharmacocinétique comme sur le plan pharmacodynamique, aucune interaction significative n'a été observée entre la venlafaxine, l'ODV d'une part et l'alcool d'autre part, en cas de prise simultanée chez le volontaire sain.

8.6.6. Grossesse et allaitement

* Grossesse

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœto-toxique de la venlafaxine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la venlafaxine pendant la grossesse (165).

* Allaitement

Le passage dans le lait maternel a été mis en évidence chez l'animal mais n'a pas été évalué chez la femme.

En conséquence, l'allaitement est à éviter (165).

Des taux détectables de ODV ont été retrouvés chez 3 enfants allaités par des mères traitées par venlafaxine. Le calcul des concentrations de venlafaxine et d'ODV dans le lait maternel et dans le plasma des enfants a montré que la venlafaxine et l'ODV sont concentrées dans le lait (ratio lait/plasma = 4/1 pour la venlafaxine et 3/1 pour l'ODV). La dose totale moyenne à laquelle l'enfant est exposé correspond à 7,6 % de la dose totale maternelle après ajustement par rapport au poids de la mère. Aucun effet secondaire n'a été observé chez ces enfants (93).

8.6.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez le volontaire sain, la venlafaxine n'a entraîné aucune modification psycho-comportementale. Cependant, comme avec tous les psychotropes, il sera conseillé au patient de s'assurer que le traitement est bien supporté avant d'exécuter certaines tâches telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

8.6.8. Surdosage

Episodes dépressifs majeurs

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Ils étaient asymptomatiques pour la plupart. Les manifestations le plus fréquemment observées ont été la somnolence et une tachycardie légère. A l'occasion d'un cas de surdosage accidentel associant la prise de 2,75 g de venlafaxine à celle de naproxène et de thyroxine, on a observé un état comateux avec convulsions généralisées, suivi d'une guérison sans séquelles (165).

Anxiété généralisée

Deux cas de surdosage ont été rapportés dans les essais cliniques évaluant la venlafaxine dans l'anxiété généralisée. Un patient a pris une association de 750 mg de venlafaxine avec 200 mg de paroxétine et 50 mg de zolpidem. Ce patient a conservé son niveau de vigilance, il était capable de communiquer et était légèrement somnolent. Il a été hospitalisé, a reçu du charbon activé et a récupéré sans séquelles. L'autre patient a pris 1200 mg de venlafaxine. Ce patient a présenté un étourdissement modéré, des nausées, un engourdissement des mains et des pieds et des sensations de " froid-chaud ". Cinq jours après le surdosage, le patient a récupéré (165).

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la venlafaxine. En cas de surdosage, le traitement comporte une évacuation digestive pouvant être complétée par l'administration de charbon activé. Une surveillance cardiovasculaire, respiratoire et neurologique s'impose. La venlafaxine et son métabolite, la O-desméthylvenlafaxine, ne sont pas dialysables (165).

Pour plus de précisions sur les RCP de EFFEXOR®, vous pouvez consulter la banque de données Thériaque : www.theriaque.org

9. Traitement par la mirtazapine

DCI	Mirtazapine
Nom déposé	NORSET®
Laboratoire	ORGANON
Classification Thériaque	antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique (NaSSA), ; Antidépresseur sédatif ; Alpha-2 bloquant adrénergique ; Antihistaminique H ₁ .
Classe ATC / EphMRA	N06AX11 / N06A
Indication	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés)
Présentation	comprimés pelliculés 15 mg boîte de 30 comprimés
Renseignements administratifs	
AMM	344 541.2
Remboursement SS	65 %
Agrément aux collectivités	oui
Réservé à l'usage hospitalier	non
Liste	I
ASMR	niveau III

9.1. Renseignements généraux et galéniques (165)

En bref

Le mécanisme d'action de la mirtazapine implique à la fois une augmentation de la neurotransmission noradrénergique et de la neurotransmission sérotoninergique spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁. Elle a une très faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques et muscariniques mais une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁.

Après administration orale, la mirtazapine est rapidement et largement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le métabolisme est majoritairement hépatique. Une étude *in vitro* a montré que la mirtazapine est un faible inhibiteur compétitif des CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4. L'élimination est essentiellement urinaire.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : une augmentation de l'appétit et une prise de poids ainsi qu'une somnolence/sédation survenant généralement pendant les premières semaines de traitement.

La mirtazapine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la mirtazapine ou aux autres constituants du produit et déconseillée en cas d'association à l'alcool.

9.1.1. Présentation

* **Comprimés** ovales biconvexes, pelliculés, de couleur jaune, conditionnés en plaquettes de 10, thermoformées en PVC scellée par une feuille d'aluminium.

* **Dosage** : 15 mg.

* Excipients

— Cœur du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre,

— Enrobage : hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

9.1.2. Conservation

3 ans (aucune condition particulière de conservation n'a été retenue par l'AMM).

9.2. Renseignements physicochimiques (63, 165)

Classe chimique : pipérazinoazépine.

Dénomination scientifique : 1, 2, 3, 4, 10, 14b-hexahydro-2 méthylpyrazino [2, 1-a] pyrido [2, 3-c] [2] benzazépine.

Racémique : énantiomères R (-) et S (+).

Formule brute : C₁₇H₁₉N₃.

Masse moléculaire relative : 265,36.

9.3. Renseignements pharmacologiques

9.3.1. Pharmacologie

Le mécanisme d'action de la mirtazapine implique à la fois une augmentation de la neurotransmission noradrénergique et de la neurotransmission sérotoninergique spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁ (49) (figure 8).

Figure 9 : mécanisme d'action de la mirtazapine.

* Augmentation de la neurotransmission noradrénergique

Des expériences *in vitro* ont montré que la mirtazapine, en bloquant les autorécepteurs α -2 adrénergiques présynaptiques :

- inhibe leur rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de noradrénaline,
- n'inhibe pas la recapture de la noradrénaline, contrairement aux imipraminiques (91, 98, 143, 165).

Ceci conduit à une augmentation de la libération de noradrénaline et par conséquent à une augmentation de la neurotransmission noradrénergique (50).

NB : la mirtazapine a montré :

- une affinité 10 fois supérieure pour les récepteurs α 2 adrénergiques présynaptiques que pour les α 2 adrénergiques postsynaptiques ou périphériques,
- une affinité 30 fois supérieure pour les récepteurs α 2 adrénergiques que pour les récepteurs α 1 adrénergiques centraux ou périphériques (143, 165).

* Augmentation de la transmission sérotoninergique

La noradrénaline ainsi libérée potentialise la libération de sérotonine en augmentant l'émission de potentiels d'action des neurones sérotoninergiques via la stimulation des récepteurs α 1 -adrénergiques situés sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé (53, 99). Ceci est possible car la mirtazapine a une très faible affinité pour les récepteurs α 1-adrénergiques.

La mirtazapine bloque également les hétérorécepteurs α 2 -adrénergiques qui sont situés sur les terminaisons des neurones sérotoninergiques localisés

dans l'hippocampe et qui ont un effet inhibiteur sur la libération de sérotonine (51, 99).

Ainsi, la mirtazapine augmente la neurotransmission sérotoninergique, médiée en particulier par les récepteurs 5-HT₁ postsynaptiques (sous-type 5-HT_{1A}) puisque qu'elle est antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ postsynaptiques (49).

Ces hypothèses ont été confirmées par des études de microdialyse et des études neurophysiologiques (52, 83).

Le mécanisme par lequel la mirtazapine augmente la neurotransmission sérotoninergique pourrait laisser supposer que son délai d'action est plus rapide que celui des ISRS.

* Activité associée *via* les autres récepteurs

La mirtazapine a une très faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques et muscariniques mais une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁. Toutefois, il semblerait que son activité noradrénergique intrinsèque contrebalance ses effets histaminergiques (48, 49, 91, 97, 98, 165).

Remarques :

- en antagonisant les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, la mirtazapine a théoriquement des propriétés anxiolytiques, améliore les troubles du sommeil et est dépourvue des effets indésirables types des ISRS (agitation, nausées, vomissements, troubles sexuels, céphalées et nervosité),

- il semblerait que les deux énantiomères de la mirtazapine interviennent dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S(+) en bloquant les α 2 auto- et les α 2 hétérorécepteurs et les récepteurs 5-HT₂ et l'énantiomère R(-) en bloquant les α 2 hétérorécepteurs et les récepteurs 5-HT₃ (49, 165).

9.3.2. Pharmacocinétique

9.3.2.1. Absorption et biodisponibilité

Après administration orale, la mirtazapine est rapidement et largement absorbée par le tractus gastro-intestinal (165).

La biodisponibilité absolue est d'environ 50 % ($49,7 \pm 9,8$ % après une prise unique et $47,8 \pm 6,9$ % à l'état d'équilibre). La biodisponibilité incomplète est essentiellement due à un effet de premier passage hépatique (157).

La Cmax après une dose unique de 30 mg chez l'homme sain est comprise entre 56,1 et 74,5 µg/l et entre 55 et 89 µg/l à l'équilibre avec une posologie de 30 mg/j (157).

Le Tmax est d'environ 2 heures (1 à 2,1 heures après administration d'une dose unique et 1,1 à 2,9 heures après administrations répétées) (157).

L'absorption et la demi-vie d'élimination ne sont pas modifiées par la prise alimentaire (40, 165).

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après administration orale d'une prise par jour sont obtenues après 4 jours chez l'adulte et 6 jours chez le sujet âgé (157).

La pharmacocinétique est linéaire dans et au delà de l'intervalle de posologie recommandée (15 à 80 mg/j) (157).

9.3.2.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 85 % ; elle est aspécifique et réversible (64, 98, 165). A l'état d'équilibre, le volume de distribution est de 339 ± 125 litres soit en moyenne 4,5 l/kg (58, 157).

9.3.2.3. Métabolisme

Le métabolisme est majoritairement hépatique.

Les principales voies de biotransformation sont la 8-hydroxylation (40 %), la N-déméthylation (25 %), la N-oxydation (10 %) et les 25 % restants sont directement glucuronoconjugués (157).

Les données *in vitro* à partir des microsomes hépatiques humains montrent que les enzymes CYP2D6 et CYP1A2 du cytochrome P450 sont impliqués dans la formation du métabolite 8-hydroxylé tandis que l'enzyme CYP3A4 est considéré responsable de la formation des métabolites N-déméthylé et N-oxydé (36, 97).

Une étude *in vitro* a montré que la mirtazapine est un faible inhibiteur compétitif de ces iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2 (Ki) = 159 µmol/l, CYP2D6 (Ki) = 41 µmol/l, CYP3A4 (Ki) = 210 µmol/l) mais des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la mirtazapine n'affecte pas le métabolisme des médicaments métabolisés par ces mêmes iso-enzymes dont les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et quelques ISRS (91, 97, 127, 142).

Le métabolite 8-hydroxylé est majoritairement glucuronoconjugué (157). Le métabolite déméthylé est pharmacologiquement actif (3 à 4 fois moins actif que la mirtazapine ; il contribue pour 5 à 10 % à l'activité anti-dépressive de la mirtazapine).

Il semble avoir le même profil pharmacocinétique que la substance mère (36). Il est conjugué avec l'acide sulfurique (157).

Le ratio de l'AUC de la mirtazapine sur l'AUC du métabolite déméthylé est de $2,0 \pm 0,52$ (n = 8) (157). Il n'y a pas de différence entre les paramètres pharmacocinétiques de la mirtazapine racémique ou de son métabolite déméthylé, que le métabolisme soit important ou faible (165).

Les profils plasmatiques des métabolites de chaque énantiomère sont qualitativement identiques chez les métaboliseurs lents ou rapides (165). Seuls, la mirtazapine et le dérivé N-déméthylé traversent la barrière hémato-encéphalique et sont donc probablement responsables de l'activité anti-dépressive (165).

9.3.2.4. Élimination

L'élimination se fait essentiellement par le rein (≤ 85 %) et faiblement par les fèces (≤ 15 %) (92, 99). Dans les urines le pourcentage de la dose retrouvée inchangée est inférieur à 4 % (157).

La demi-vie d'élimination moyenne est de 20 à 40 heures, ce qui autorise une administration unique quotidienne (64, 91, 98, 157, 165). Elle est fonction de l'âge et du sexe (plus importante chez les femmes et chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes) (157).

La clairance totale, obtenue chez des hommes jeunes, à l'état d'équilibre est de $31,2 \pm 4,3$ l/h (157).

9.3.2.5. Terrains particuliers

* Le sexe et l'âge

Les effets du sexe et de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques de la mirtazapine ont été étudiés chez 4 groupes de sujets : adulte (25 à 48 ans) femmes et hommes et sujets âgés (65 à 74 ans) femmes et hommes.

Les hommes de moins de 48 ans ont une demi-vie d'élimination plus faible et une AUC plus petite que les femmes du même âge et que les sujets âgés quel que soit le sexe.

Cependant, lors du développement clinique de la mirtazapine, il n'y a pas eu de différence d'efficacité et de tolérance en fonction du sexe et de l'âge, un ajustement de posologie n'est donc pas nécessaire (157).

* Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la dose recommandée est la même que chez l'adulte.

L'augmentation de la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale exige une surveillance étroite. Le traitement doit être instauré à la posologie la plus faible et l'augmentation des doses, si nécessaires, sera très progressive (165).

* L'insuffisant hépatique

Une étude a été menée en parallèle sur 2 groupes de patients âgés (n total = 8) : 1 groupe de sujets sains (âge moyen = 68 ± 5 ans) et 1 groupe d'insuffisants hépatiques légers à modérés (âge moyen = 67 ± 5 ans).

Chaque groupe a reçu une dose unique de 15 mg de mirtazapine. Dans le groupe d'insuffisants hépatiques, la clairance orale diminue de 33 % et la demi-vie d'élimination augmente de 39 %. Un ajustement posologique est donc nécessaire chez l'insuffisant hépatique (98, 157).

* L'insuffisant rénal

Une étude a été menée chez des volontaires sains et chez des patients insuffisants rénaux (léger, modéré et sévère). Chaque groupe était constitué de 10 patients (5 femmes et 5 hommes) et recevait une dose unique de 15 mg de mirtazapine.

Chez les insuffisants rénaux modérés, la clairance orale diminue de 33 % et chez les insuffisants rénaux sévère de 50 %. Elle n'est pas affectée chez les insuffisants rénaux légers.

La diminution de la clairance orale entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination de la mirtazapine est augmentée chez les insuffisants rénaux sévères ($42,1 \pm 10,7$ h *versus* $32,8 \pm 6,7$ h). Un ajustement de posologie est donc nécessaire chez l'insuffisant rénal (98, 157).

* L'appartenance ethnique

La clairance moyenne de la mirtazapine à l'état d'équilibre est de 29 % inférieure chez les japonais comparativement aux caucasiens (18 % après ajustement par rapport au poids). Les demi-vies d'élimination sont identiques chez les caucasiens et les japonais. Les différences de concentration plasmatiques observées sont considérées comme sans conséquences cliniques (157).

* Stéréosélectivité

Les concentrations plasmatiques et la demi-vie d'élimination de l'énantiomère (R)-(-) sont supérieures à celles de l'énantiomère (S)-(+).

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 affecte différemment les 2 énantiomères : les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère (R)-(-) ne sont pas modifiés chez les métaboliseurs lents ou rapides.

En revanche, l'AUC de l'énantiomère (S)-(+) est plus élevée de 79 % chez les métaboliseurs lents comparativement aux métaboliseurs rapides, ce qui conduit à une augmentation de la demi-vie ($18,8 \pm 4,7$ heures et $13,2 \pm 4,3$ heures respectivement) (157).

9.3.2.6. Relation effet-concentration

Même s'il n'a pas été établi de corrélation entre l'effet obtenu et la concentration plasmatique, il a été montré qu'avec des posologies de mirtazapine comprises entre 15 et 45 mg/j, les concentrations plasmatiques sont comprises entre 5 et 100 µg/l (157).

9.4. Études cliniques

Tableau 9 pages 74 à 80.

9.5. Effets indésirables (117)

9.5.1. Effets les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (fréquence ≥ 10 % et au moins 2 fois plus importante que dans le groupe *placebo*) sont : une augmentation de l'appétit et une prise de poids ainsi qu'une somnolence/sédation survenant généralement pendant les premières semaines de traitement. Une diminution de la posologie ne conduit généralement pas à une réduction de l'effet sédatif mais peut compromettre l'efficacité du traitement antidépresseur (98, 165).

La somnolence est attribuée aux propriétés antagonistes des récepteurs H₁ de la mirtazapine. Elle semble plus importante à faibles doses et donc en début de traitement car à doses plus élevées cet effet est contrebalancé par les effets dus à l'activation du système noradrénergique (64, 91, 97, 98).

L'augmentation de l'appétit et la prise de poids sont les 2 seuls effets rencontrés plus fréquemment sous mirtazapine que sous l'antidépresseur comparateur (91).

9.5.2. Effets plus rares

Plus rarement, des élévations des enzymes hépatiques (2 % des patients), une augmentation du cholestérol total (3-4 % des patients) ainsi qu'une atteinte hématologique réversible à type de leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie ont été rapportées (98, 165).

Dans de rares cas, hypotension orthostatique, accès maniaque, convulsions, myoclonies, œdème avec prise de poids associée, exanthèmes (165), sécheresse de la bouche ont été rapportés. De très exceptionnels cas de bradycardie ou de tachycardie ont été observés en tout début de traitement (165).

9.5.3. Effets liés à la dépression

Certains effets indésirables peuvent être aussi liés à la nature même de la maladie dépressive : levée de l'inhibition psychomotrice avec risque suicidaire, inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques, réactivation d'un délire chez les psychotiques, manifestations paroxystiques d'angoisse (165).

9.5.4. Effets chez le sujet âgé

La tolérance chez le sujet âgé est bonne (91).

9.5.5. Autres effets

- La mirtazapine n'a pas montré d'effets indésirables au niveau du système cardiovasculaire ni d'induction de crises d'épilepsie (1 cas de grand mal chez une patiente de 60 ans avec des antécédents de crises d'épilepsie sous traitement par la clomipramine sur 2700 patients traités) (64).

(suite page 81)

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (1).

A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression - 1995 (33).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité clinique, la tolérance et la sécurité d'emploi de la mirtazapine, de l'amitriptyline et du placebo dans le traitement de l'EDM modéré à sévère chez des patients ambulatoires.</p> <p>Type d'étude Étude randomisée, double aveugle, dose titration de la mirtazapine. 150 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de wash-out sous placebo : 7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = mirtazapine (n = 50) : - J0 à J7 : 5-10 mg/j, - J8 à J14 : 5-20 mg/j, - J15 à J42 : 5-35 mg/j. * Bras 2 = amitriptyline (n = 50) : - J0 à J7 : 40-80 mg/j, - J8 à J14 : 40-160 mg/j, - J15 à J42 : 40-280 mg/j. * Bras 3 = placebo (n = 50) : - J0 à J7 : 1-2 capsules/j, - J8 à J14 : 1-4 capsules/j, - J15 à J42 : 1-7 capsules/j (en une prise au coucher). Traitement concomitant : seul psychotrope autorisé, l'hydrate de chloral (500 mg/j). A l'inclusion score total moyen sur l'échelle HAM-D \geq 25 dans chaque groupe ce qui signifie que la majorité des patients étaient sévèrement déprimés au début de l'étude.</p>	<p>Inclusion - EDM modéré à sévère (critères du DSM-III). - Patients ambulatoires, \geq 18 ans. - Score \geq 18 sur l'HAM-D à 17 items. - Capable de remplir le SDS.</p> <p>Exclusion - Autre diagnostic psychiatrique. - Pathologie organique. - Hypersensibilité aux imipraminiques et à la mirtazapine - Anomalies cliniquement significatives à l'EEG. - Traitement par benzodiazépines et ECT durant les 3 mois précédant l'inclusion, médicaments de l'étude durant les 30 jours précédant l'étude, IMAO durant les 14 jours précédant l'inclusion, autres psychotropes durant les 7 jours précédant l'inclusion. - Répondeurs au placebo durant la période de wash-out.</p> <p>Évaluation * Efficacité (hebdomadaire) . HAM-D à 17 items. . MADRS. . CGI "sévérité de la maladie". . SDS. * Tolérance . Notification spontanée, signes vitaux et poids (hebdomadaire) . Examen physique (pré-inclusion et à S6). . Paramètres biologiques (pré-inclusion, inclusion, S3 et S6) . Test de grossesse et ECG (pré-inclusion, S3 et S6).</p>	<p>Efficacité Posologies moyennes : bras 1 : 22 mg/j, bras 2 : 133 mg/j, bras 3 : 4,9 capsules/j.</p> <p>* HAM-D : - réduction du score total : bras 1 = bras 2, bras 1 et 2 > bras 3 ($p \leq 0,05$), - taux de répondeurs à S6 : bras 1 = bras 2, bras 1 = 70 %, bras 2 = 58 %, bras 3 = 33 %.</p> <p>* Diminution score total MADRS : - à S2, S5 et S6 : bras 1 > bras 3 ($p \leq 0,05$), - à S2 et S6 : bras 2 > bras 3 ($p \leq 0,05$).</p> <p>* Diminution scores CGI à S5 et S6 : bras 1 et 2 > bras 3 ($p = S$).</p> <p>* SDS : bras 1 = bras 3 ; bras 2 > bras 3 à S3 ($p = S$).</p> <p>Tolérance : effets indésirables * Sorties d'étude (pour effets indésirables seuls \pm manque d'efficacité) : bras 1 = 3, bras 2 = 5, bras 3 = 2. * Effets anticholinergiques bras 2 > bras 1, $p \leq 0,05$: - bouche sèche : bras 1 = 54 %, bras 2 = 80 %, - constipation : bras 1 = 8 %, bras 2 = 24 %. - La sécheresse de la bouche est responsable de : . diminution de posologie : bras 1 = 10 %, bras 2 = 20 %, bras 3 = 24 % des patients, . arrêt de traitement : bras 2. * Somnolence : - bras 1 = 46 %, bras 2 = 56 %, bras 3 = 22 % (bras 1 et 2 $p \leq 0,05$ versus bras 3), - Sortie d'étude : bras 1 = 1, bras 2 = 1. - Diminutions de posologie : bras 1 = 12 %, bras 2 = 30 %, bras 3 = 10 % des patients (cet effet diminue à partir de la 1ère semaine dans le bras 1 pour disparaître à la fin de S4 mais reste constant dans le bras 2). * Autres effets : bras 2 > bras 1, sauf pour céphalées et fatigue (NS). * Effets recueillis dans le seul groupe 2 : dyspepsie = 20 %, amblyopie = 8 %, impuissance = 8 % et rash = 6 %. * Augmentation de poids : bras 1 = + 1,9 kg, bras 2 = + 1,2 kg. * Paramètres biologiques : élévation des ASAT (3N) à S3 : bras 2 = 1. * Augmentation FC (≥ 15 batts/min) : bras 2 = 8 %.</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. Dans cette étude, la mirtazapine est significativement plus efficace que le placebo et a une efficacité comparable à celle de l'amitriptyline dans le traitement de la dépression. Par ailleurs, la mirtazapine a un meilleur profil de tolérance que l'amitriptyline, notamment en terme d'effets anticholinergiques et de tolérance cardiaque.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM. Les résultats obtenus dans cette étude furent confirmés par la suite. L'administration de la mirtazapine en une prise favorise l'observance.</p>		

ASAT : aspartate amino transférase ; CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; EDM : épisode dépressif majeur ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EEG : électro-encéphalogramme ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; NS : non significatif ; SDS : *Self depression rating scale de Zung*.

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (2).

A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients-1996 (92).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine et de l'amitriptyline chez des patients âgés, modérément ou sévèrement déprimés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 6 centres en Norvège et 2 centres au Royaume-Uni. 115 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 3 à 7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = mirtazapine (n = 56) : 15 à 45 mg/j. * Bras 2 = amitriptyline (n = 59) : 30-90 mg/j (en une prise au coucher).</p> <p>Les doses sont progressivement augmentées durant les 3 premières semaines de traitement et sont fixes durant les 3 dernières semaines de traitement (diminution possible si problèmes de tolérance). Traitement concomitant : les patients traités par benzodiazépines depuis plus de 4 mois avant la pré-inclusion à dose fixe sont autorisés à poursuivre le même traitement. Autres psychotropes non autorisés excepté l'hydrate de chloral (maximum 2000 mg/j) et les benzodiazépines à demi-vie courte durant les 2 premières semaines de l'étude (administration au coucher).</p>	<p>Inclusion - Âge : 60 à 85 ans. - Hospitalisés ou ambulatoires. - EDM simple ou récurrent (critère du DSM III). - HAM-D 21 : score total \geq 18. - EDM en cours d'une durée comprise entre 2 semaines et 6 mois.</p> <p>Exclusion - Autre diagnostic psychiatrique (dont alcoolisme, abus de substance psycho-active, risque suicidaire). - Déficit cognitif sévère (score \geq 5 aux items 1-4 de la BCRS). - Pathologie organique sévère ou non stabilisée. - Traitement par ECT durant les 3 mois précédant la pré-inclusion, par antidépresseurs à dose efficace durant le mois précédant la pré-inclusion. - Répondeurs au <i>placebo</i>.</p> <p>Évaluation * Efficacité - Critères principaux : HAM-D 21 (à pré-inclusion, inclusion et bihebdomadaire), MADRS (à pré-inclusion et bihebdomadaire) et CGI, item "sévérité de la maladie". - CGI item "amélioration globale" (hebdomadaire). - BCRS (à la pré-inclusion, inclusion et à S6). * Tolérance - Notification spontanée (hebdomadaire). - Paramètres biologiques, ECG (à la pré-inclusion, S2 et S6). - Signes vitaux : poids et température (à la pré-inclusion, l'inclusion et hebdomadaire).</p>	<p>Sorties d'étude Bras 1 = 13, bras 2 = 11, principalement pour : . mauvaise observance : bras 1 = 6, bras 2 = 4 . manque d'efficacité : bras 1 = 6, bras 2 = 5.</p> <p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF) : patients analysés : 115. - Posologies moyennes à S6 : bras 1 = 37,3 mg/j, bras 2 = 73,8 mg/j. * HAM-D, MADRS, CGI (item "sévérité de la maladie"), BCRS : pas de différence significative. * CGI, item "amélioration globale" : diminution du score : bras 2 > bras 1 (p \leq 0,05), - taux de répondeurs : bras 1 = 74 %, bras 2 = 81 %.</p> <p>Tolérance Les 2 traitements sont bien tolérés * Sortie d'étude : bras 1 = 1, bras 2 = 1. * Effets sévères : - bras 1 : 1 AIT et 1 épisode bref d'auto-agressivité, - bras 2 : 1 cas de tachycardie sévère. * Tachycardies non sévères : bras 2 = 4. * Effets les plus fréquents : anticholinergique, sédation (fatigue, somnolence et sédation), vertiges, (bras 1 = bras 2). * PA et FC : - bras 1 : pas de modification, - bras 2 (<i>versus</i> bras 1) : diminution significative de la PAS à S2, S4 et en point final, augmentation significative de la FC. * Anomalies à l'ECG : bras 1 = 2, bras 2 = 5. * Poids : pas d'effet sensible (bras 1 et 2). * Paramètres biologiques : bras 2 : augmentation des phosphatases prostatiques (2 patients), augmentation des gamma-GT (5N), des ALAT et des phosphatases alcalines (1 patient).</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. La mirtazapine et l'amitriptyline sont aussi efficaces et aussi bien tolérées. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer davantage l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine au sein de cette population de patients.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM. Il s'agit de la seule étude publiée évaluant l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine chez des patients déprimés âgés. La posologie de la mirtazapine est la même chez l'adulte et chez le sujet âgé contrairement à celle de l'amitriptyline (1/2 de la posologie adulte). Le nombre de patients évalués semble peu important pour mettre en évidence des différences significatives d'efficacité ou de tolérance (puissance de l'essai non précisée). Par ailleurs l'incidence des effets indésirables recueillis dans le groupe amitriptyline est faible comparée à d'autres études sur cette même population (absence d'utilisation d'échelle spécifique pour le relevé des effets secondaires, posologies variables et relativement basses). D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>		

AIT : accident ischémique transitoire ; ALAT : alanine amino transférase ; BCRS : *brief cognitive rating scale* ; CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECG : électrocardiogramme ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale*.

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (3).

Mirtazapine : efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder – 1998 (161).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine et de la fluoxétine dans le traitement de l'EDM chez des patients ambulatoires et hospitalisés.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 8 centres au Royaume-Uni, 7 centres en Belgique, 5 centres aux pays bas. 133 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 3 à 7 jours (2 prises par jour). 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = mirtazapine (n = 66) : - J1-J4 : 15 mg/j, - J5-J7 : 30 mg/j, - J8-J28 : 45 mg/j, - J29-J42 : 45 à 60 mg/j (une prise le soir). * Bras 2 = fluoxétine (n = 67) : - J1-J28 : 20 mg/j, - J29-J42 : 20 à 40 mg/j (une prise le matin).</p> <p>Traitements non autorisés : antihypertenseurs (guanéthidine, clonidine, bêta-bloquant, alpha-méthyl-dopa ; benzodiazépine plus de 4 jours par semaine durant les 3 mois précédant l'étude ; psychotropes sauf témazépam (20 mg/j), oxazépam (15 mg/j) et nitrazépam (5 mg/j).</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 75 ans. - EDM (critères du DSM-III-R). - Échelle HAM-D 17 : score \geq 21. - Score \geq 2 à l'item "humeur dépressive" sur l' HAM-D, au début et à la fin de la période de <i>wash-out</i>. - EDM d'une durée d'au moins 2 semaines à la pré-inclusion.</p> <p>Exclusion - EDM d'une durée > 12 mois au moment de la pré-inclusion. - Autre diagnostic psychiatrique, épilepsie, alcoolisme ou abus de substances psycho-actives durant les 12 derniers mois, risque suicidaire. - Pathologie organique sévère non stabilisée. - Non répondeurs au traitement antidépresseur. - Traitement par antidépresseur à dose efficace durant la semaine précédant l'inclusion, IMAO durant les 2 semaines précédant l'inclusion, fluoxétine pour l'épisode en cours, ECT durant les 3 mois précédant l'inclusion. - Répondeurs au <i>placebo</i>. - Psychothérapie en cours.</p> <p>Évaluation * Efficacité (à l'inclusion, J7, J14, J28, J42) - HAM-D à 17 items. - CGI "sévérité de la maladie". - 6 items de la VAMRS. - QLESQ. * Tolérance - Notification spontanée + WHOart. - Signes vitaux.</p>	<p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF) : bras 1 = 60, bras 2 = 63, exclus = NR. - Posologies moyennes : bras 1 = 39,8 mg/j, bras 2 = 23,8 mg/j. * HAM-D à S1 et S2, S3 et S6 : - diminution du score total : bras 1 > bras 2, non significatif à S1 et S2, $p < 0,05$ à S3 et S4 et $p = 0,054$ à S6), - taux de répondeurs : bras 1 > bras 2, $p = 0,006$ à J28, - diminution item "humeur dépressive": bras 1 > bras 2, $p = 0,04$ à J28. * CGI - taux de répondeurs à S6 : bras 1 = 63,3 % versus bras 2 = 54,0 % (NS). * VAMRS : bras 1 > bras 2 pour 3/6 items à J7 ($p =$ significatif). * QLESQ : bras 1 et 2 : amélioration de la qualité de vie ; pas de différence significative.</p> <p>Tolérance : effets indésirables * Arrêt de traitement : bras 1 = 7 (10,6 %), bras 2 = 9 (13,4 %). * Effets les plus fréquents dans bras 1 : - bouche sèche : bras 1 = 18,2 %, bras 2 = 4,5 %, - vision trouble : bras 1 = 7,6 %, bras 2 = 1,5 %. * Effets les plus fréquents dans bras 2 : - céphalées : bras 1 = 9,1 %, bras 2 = 17,9 %, - nausées : bras 1 = 3,0 %, bras 2 = 10,4 %. * Effets indésirables "types" - "stimulants" (insomnie, anxiété, agitation, nervosité, tremblements et palpitations) : bras 1 = 18,2 %, bras 2 = 25,4 %, - "sédatifs" (sommolence, asthénie) : bras 1 = 18,2 %, bras 2 = 13,4 %. * Signes vitaux : pas de modification. * Poids : bras 1 = + 1,84 \pm 2,52 kg versus bras 2 = - 0,54 \pm 2,32 kg ($p = 0,0001$).</p>

Conclusions

Conclusion des auteurs. La mirtazapine est aussi bien tolérée que la fluoxétine et est significativement plus efficace après 3 et 4 semaines de traitement.

Conclusion du CNHIM. Il s'agit de la première étude comparant la mirtazapine et un ISRS. Il n'y a pas de différence significative en terme de tolérance exceptée la prise de poids sous mirtazapine ; la taille de l'échantillon ne permet toutefois pas de détecter des différences subtiles entre les deux profils de tolérance. La différence d'efficacité observée à S3, S4 et S6 sur l'échelle HAM-D est du même ordre de grandeur que celle observée entre un traitement actif et un *placebo*. D'après les recommandations de l'EMEA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

CGI : *clinical Global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; ECT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; LOCF : *last observation carried forward* ; NR : non renseigné ; NS : non significatif ; QLESQ : *quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire* ; VAMRS : *visual analogue mood rating scale*, WHOart : *world health organization adverse reactions terminology*.

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (4).

*Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram :
a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder - 1999 (101).*

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer l'efficacité antidépressive et anxiolytique, la tolérance et les effets sur la qualité de vie de la mirtazapine et du citalopram dans le traitement de l'EDM.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. 4 centres en Finlande, 5 centres au Danemark, 7 centres en Norvège, 5 centres en Suisse. 270 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 3 à 7 jours (2 prises par jour). 2) Traitement : 8 semaines. * Bras 1 = mirtazapine (n = 137) 15-60 mg/j (prise unique le soir). * Bras 2 = citalopram (n = 133) 20-60 mg/j (prise unique le matin). Augmentation progressive des doses par paliers de 15 mg/j pour la mirtazapine et 20 mg/j pour le citalopram. Traitements concomitants autorisés : . zopiclone : 7,5 mg/j maximum durant les 3 premières semaines de traitement, . poursuite du traitement en cours d'une pathologie organique autorisée.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 65 ans. - Hospitalisés ou ambulatoires. - EDM (critères du DSM-IV). - Score total sur l'échelle MADRS \geq 22 au début et à la fin de la phase <i>placebo</i>. - Durée de l'EDM < 12 mois au moment de l'inclusion.</p> <p>Exclusion - Autre diagnostic psychiatrique, épilepsie. - Alcoolisme ou abus de substances psycho-actives durant les 12 derniers mois. - Risque suicidaire. - Pathologie organique sévère ou non stabilisée. - Paramètres biologiques perturbés. - Non-répondeurs au traitement antidépresseur. - Traitement antérieur par IMAO (2 semaines), fluoxétine (4 semaines), citalopram (EDM en cours), ECT (3 mois), benzodiazépines (2 semaines), autres psychotropes (1 semaine). - Répondeurs au <i>placebo</i>.</p> <p>Évaluation * Efficacité (hebdomadaire) : MADRS, HAM-A + facteurs "anxiété psychique" et "anxiété physique", CGI : items "sévérité de la maladie" et "qualité de vie", LSEQ, QLESQ. * Tolérance - A l'inclusion : notification spontanée + WHOart, signes vitaux, paramètres biologiques, - A J7, J14, J21, J28, J42, J56 : notification spontanée + WHOart.</p>	<p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF) (1 patient bras 1 non analysé, NR). - Posologies moyennes : bras 1 = 35,0 \pm 6,9 mg/j, bras 2 = 36,6 \pm 9,7 mg/j. * Diminutions scores MADRS à S8 : - score : bras 1 = 9,1 <i>versus</i> bras 2 = 8,9 (NS), - taux répondeurs : bras 1 = 85,3 %, bras 2 = 88,0 %. * HAM-A, facteurs "anxiété psychique" et "anxiété organique", CGI à S8 : pas de différence significative. * MADRS, HAM-A et CGI à J14 : bras 1 > bras 2 (p < 0,002, p < 0,033, p < 0,007 respectivement). * LSEQ : amélioration significativement plus rapide du sommeil, de la qualité du sommeil et du réveil dans le bras 1 <i>versus</i> bras 2. * QLESQ : bras 1 et 2 : amélioration de la qualité de vie ; pas de différence significative.</p> <p>Tolérance * Arrêt de traitement : bras 1 = 5 (3,6 %), bras 2 = 4 (3,0 %). * Effets les plus fréquents dans bras 1 : - augmentation de l'appétit : bras 1 = 8,8 %, bras 2 = 1,5 % (p \leq 0,05), - prise de poids : bras 1 = 15,3 %, bras 2 = 4,5 % (p \leq 0,05), - augmentation objective du poids : bras 1 = 1,9 \pm 3,0 kg <i>versus</i> bras 2 = - 0,6 \pm 2,5 kg (p \leq 0,001). * Effets les plus fréquents dans bras 2 : - nausées : bras 1 = 10,2 %, bras 2 = 20,3 % (p \leq 0,05), - augmentation de la sudation : bras 1 = 2,2 %, bras 2 = 15 % (p \leq 0,05). * Signes vitaux et paramètres biologiques : pas de modification.</p>
<p>Conclusions</p>	<p>Conclusion des auteurs. La mirtazapine et le citalopram ont la même efficacité antidépressive et anxiolytique et sont bien tolérés. Cependant, la mirtazapine est significativement plus efficace que le citalopram après 2 semaines de traitement sur les échelles MADRS, HAM-A et les items "sévérité de la maladie" et "qualité de vie" de la CGI. Ces résultats, présents pour tous les critères majeurs d'efficacité, suggèrent un délai d'action de la mirtazapine plus rapide que celui du citalopram.</p> <p>Conclusion du CNHIM. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les 2 traitements. La différence potentielle de délais d'action en faveur de la mirtazapine pourrait être un avantage dans la prise en charge des EDM sévères ; toutefois, même si la définition de la méthodologie correcte pour évaluer le délai d'action des antidépresseurs fait l'objet de nombreux débats, une étude ayant pour objectif d'évaluer ce délai d'action semble nécessaire pour confirmer les résultats obtenus avec la mirtazapine. Il est à noter que cette étude prend en compte l'anxiété, les troubles du sommeil et la qualité de vie des patients. Les effets indésirables recueillis sont en accord avec la différence de profil pharmacologique des 2 traitements (citalopram : nausées, sudation ; mirtazapine : augmentation de l'appétit et prise de poids). D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras <i>placebo</i> gêne l'interprétation des résultats.</p>	

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; LSEQ : *Leeds sleep evaluation questionnaire* ; LOCF : *last observation carried forward* ; NR : non renseigné ; QLESQ : *quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire* ; WHOart : *world health organization adverse reactions terminology*.

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (5).

Mirtazapine compared with paroxetine in major depression - 2000 (29).

Méthodologie	Inclusion/Exclusion/Évaluation	Résultats
<p>Objectif Démontrer l'équivalence d'efficacité antidépressive et anxiolytique et comparer la tolérance de la mirtazapine et de la paroxétine dans le traitement de l'EDM.</p> <p>Type d'étude Étude multicentrique, randomisée, double aveugle. 50 centres en Allemagne. 275 patients.</p> <p>Schéma posologique 1) Période de <i>wash-out</i> sous <i>placebo</i> : 3 à 7 jours. 2) Traitement : 6 semaines. * Bras 1 = mirtazapine (n = 139) : - J1 et J2 : 15 mg/j, - J3 : 30 mg/j, - la dose de 45 mg/j est permise après 2 semaines de traitement chez les non répondeurs (en une prise le soir). * Bras 2 = paroxétine (n = 136) : - 20 mg/j, - la dose de 40 mg/j est permise après 2 semaines de traitement chez les non répondeurs (en une prise le matin).</p> <p>Traitements concomitants non autorisés : - psychotropes et antihypertenseurs (guanéthidine, guanoxan, clonidine, prazosine, a-méthyl dopa), - exception : l'hydrate de chloral (1 g/j jusqu'à 3 jours consécutifs par semaine) est autorisé en cas d'insomnie.</p>	<p>Inclusion - Âge : 18 à 70 ans . - Patients ambulatoires. - EDM (critères du DSM-IV). - Score total sur l'échelle HAM-D à 17 items \geq 18 au début et à la fin de la période de <i>wash-out</i>.</p> <p>Exclusion - EDM supérieur à 12 mois. - Absence de réponse à au moins 2 traitements antidépresseurs bien conduits pour l'EDM en cours. - Plus de 3 EDM n'ayant pas répondu au traitement. - Répondeurs au <i>placebo</i> durant la phase de <i>wash-out</i>. - Risque suicidaire. - Autre diagnostic psychiatrique. - Alcoolisme, abus de substances, épilepsie. - Pathologie organique. - Paramètres biologiques perturbés. - Traitements non arrêtés dans l'intervalle indiqué avant le début de l'étude : ECT (3 mois), neuroleptiques (2 mois), fluoxétine (4 semaines), benzodiazépines (2 semaines), IMAO (2 semaines), paroxétine (EDM en cours), autre psychotrope (1 semaine). - Psychothérapie arrêtée dans les 4 semaines précédant l'étude.</p> <p>Évaluation : à la pré-inclusion, l'inclusion, S1, S2, S3, S4 et S6 - Efficacité : HAM-D à 17 items, HAM-A, CGI, BDI, WKFS, SF-36 - Tolérance : notification spontanée (+ WHOart), échelle UKU, item " indexe thérapeutique " de la CGI, examen physique, signes vitaux, paramètres biologiques, ECG.</p>	<p>Efficacité - Analyse en intention de traiter (LOCF) (n = 250, exclus NR). - Posologies moyennes : bras 1 = 32,7 mg/j, bras 2 = 22,9 mg/j. * HAM-D : - bras 1 = bras 2, - diminution du score total à S1 : bras 1 > bras 2 (p = 0,0032), - taux de réponse à S1 : bras 1 = 23,2 % versus bras 2 = 8,9 % (p = 0,002), - taux de rémission : bras 1 = 8,8 % versus bras 2 = 2,4 % (p = 0,03). * HAM-A : - bras 1 = bras 2, - diminution du score total à S1 : bras 1 = - 5,1 versus bras 2 = - 3,5, (p = 0,04).</p> <p>Tolérance : effets indésirables (n = 269) * Arrêts de traitement : 22/275 bras 1 = 12 (8,6 %), bras 2 = 10 (7,4 %). * Effets les plus fréquents dans bras 1 : - prise de poids : bras 1 = 1,1 \pm 2,0 kg versus bras 2 = - 0,2 \pm 1,7 kg (p \leq 0,0001), - syndrome pseudogrippal. * Effets les plus fréquents dans bras 2 : effets type ISRS (nausées, vomissements, tremblements, sudation). * Échelle UKU : les troubles sexuels sont moins importants dans le bras 1 : - augmentation de la libido : bras 1 = 5,5 % versus bras 2 = 2,4 % (NS), - troubles de l'orgasme : bras 1 = 3,1 % versus bras 2 = 13,5 % (p = 0,048). * FC, PA, ECG, paramètres biologiques : pas de modification.</p>
Conclusions		

Conclusion des auteurs. Après 6 semaines de traitement, la mirtazapine et la paroxétine ont la même efficacité antidépressive et anxiolytique et sont bien tolérées. Toutefois, la mirtazapine est significativement plus efficace que la paroxétine à la première semaine de traitement ce qui suggère un délai d'action plus rapide de la mirtazapine. Par ailleurs, le profil de tolérance est différent : nausées, vomissements, tremblements et sudation sont plus fréquents dans le groupe paroxétine, syndrome pseudo-grippal et prise de poids sont plus fréquents dans le groupe mirtazapine.

Conclusion du CNHIM. La différence de profil pharmacologique entre les deux traitements pourrait expliquer la différence de profil de tolérance et la différence de délai d'action entre les deux traitements. Toutefois, même si la définition de la méthodologie correcte pour évaluer le délai d'action des antidépresseurs fait l'objet de nombreux débats, une étude ayant pour objectif d'évaluer ce délai d'action semble nécessaire pour confirmer les résultats obtenus avec la mirtazapine. Il serait intéressant de connaître les résultats obtenus avec les échelles BDI, WKFS, SF-36, UKU qui seront publiés dans un autre article ! D'après les recommandations de l'EMA, l'absence de bras *placebo* gêne l'interprétation des résultats.

BDI : Beck depression inventory ; CGI : clinical global impressions ; DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders ; ECG : électrocardiogramme ; CT : électroconvulsivo-thérapie ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMA : the european agency for the evaluation of medicinal products ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-A : échelle d'anxiété de Hamilton ; ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine ; LOCF : last observation carried forward ; NR : non renseigné ; NS : non significatif ; PA : pression artérielle ; SF-36 : Short-Form 36 ; a mesure of quality of life ; UKU : utvalg for kliniske undersogelser ; WKFS : Welzel-Kohnen Colored Scales ; WHOart : world health organization adverse reactions terminology.

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (6).

Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features – 2001 (77).

Méthodologie

Objectif

Comparer l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine et de la venlafaxine dans le traitement de l'EDM d'intensité sévère avec des caractéristiques mélancoliques chez des patients hospitalisés.

Type d'étude

Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle. 23 centres en France, 4 en Belgique, 2 au Danemark, 4 aux Pays-Bas. 157 patients.

Schéma posologique

1) Période de *wash-out* sous *placebo* : 3 à 7 jours.

2) Traitement : 8 semaines.

* *Bras 1* = mirtazapine (n = 78)

- J₁ et J₂ : 15 mg/j,
- J₃ à J₅ : 30 mg/j,
- J₆ à J₈ : 45 mg/j.
- augmentation possible à 60 mg/j à partir de J₉ (en une prise le soir).

* *Bras 2* = venlafaxine (n = 79) :

- J₁ à J₂ : 75 mg/j (en deux prises),
- J₃ à J₅ : 150 mg/j (en deux prises),
- à partir de J₆ : 225 mg/j,
- augmentation possible à 300 ou 375 mg/j de J₉ à J₅₆.

- Traitements concomitants non autorisés : guanéthidine, guanoxan, clonidine, prazosine, alpha-méthyl dopa ; psychotropes, sédatifs dont les antihistaminiques, anticholinergiques, sympathomimétiques dont l'épinéphrine, psychothérapie.

- Traitements concomitants autorisés : traitement somatique, zolpidem (20 mg/j maximum), benzodiazépine à demi-vie courte (oxazépam : 50 mg/j maximum, pas plus de 3 fois par semaine et pas la veille d'une évaluation).

Inclusion/Exclusion/Évaluation

Inclusion

- Patients hospitalisés.
- Âge : entre 18 et 65 ans.
- EDM d'intensité sévère (critères du DSM-IV) avec caractéristiques mélancoliques.
- Score ≥ 25 sur l'HAM-D à 17 items en début et fin de la période de *wash-out* sous *placebo*.

Exclusion

- EDM en cours d'une durée ≥ 12 mois.
- Plus de 2 EDM antérieurs n'ayant pas répondu à un traitement antidépresseur bien conduit.
- Une diminution ≥ 25 % du score à l'HAM-D au cours de la période de *wash-out* sous *placebo*.
- Risque suicidaire majeur.
- Présence d'un trouble bipolaire.
- Autres formes cliniques d'EDM.
- Trouble anxieux, alimentaire.
- Epilepsie ou antécédents de convulsions.
- Intoxication alcoolique ou abus de substances.
- Schizophrénie ou autres troubles psychotiques.
- Pathologie organique sévère non stabilisée, anomalies cliniques ou biologiques.
- Les traitements suivants devaient être interrompus dans l'intervalle indiqué avant le début de l'étude : ECT (3 mois et aucun pour l'EDM en cours), neuroleptiques (2 mois), neuroleptiques utilisés à des fins anxiolytiques (4 jours), fluoxétine (4 semaines), benzodiazépines, IMAO (2 semaines), moclobémide (3 jours), mirtazapine (EDM en cours), venlafaxine (EDM en cours), autres psychotropes (1 semaine).

Évaluation

* Efficacité

(pré-inclusion, inclusion, S₁, S₂, S₄, S₆ et S₈)

- MADRS.
- HAM-D-17.
- CGI (items " sévérité de la maladie " et " amélioration globale ").
- QLESQ (S₂, S₄, S₈).
- QLDS (S₂, S₄, S₈).

* Tolérance

(inclusion, S₁, S₂, S₄, S₆, S₈)

- UKU.
- Notification spontanée.
- Signes vitaux.
- Paramètres biologiques (inclusion et dernière visite)
- Codification des effets indésirables.

CGI : *clinical global impressions* ; DSM : *diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; EDM : épisode dépressif majeur ; EMEA : *the european agency for the evaluation of medicinal products* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IMAO : inhibiteur de la mono-amine oxydase ; QLDS : *quality of life in depression scale* ; QLESQ : *quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire* ; UKU : *utvalg for kliniske undersogelser*.

(suite du tableau page suivante)

Tableau 9 : Mirtazapine - Études cliniques (suite 6).

Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features – 2001 (77).

(suite)

Résultats**Efficacité**

- Analyse en intention de traiter (LOCF).
- 152 patients analysés (exclus NR).
- Posologies moyennes : bras 1 = 49,5 ± 8,3 mg/j, bras 2 = 255,0 ± 59,8 mg/j.

Sorties d'étude

- bras 1 = 18, bras 2 = 28.
- pour effets indésirables : bras 1 = 4, bras 2 = 12 (p = 0,037).
- * **MADRS** : pas de différence significative entre les deux traitements à chaque évaluation.
- * **HAM-D-17** : pas de différence significative entre les deux traitements à chaque évaluation.
- * **Pourcentages de patients répondeurs et en rémission à chaque évaluation** : pas de différence statistiquement significative entre les 2 traitements (% exacts : NR).
- . **CGI** : la sévérité de la maladie diminue de façon plus importante dans le bras 1.
- * **QLESQ et QLDS** : amélioration de la qualité de vie dans les 2 bras.

Tolérance : effets indésirables

- * **Nombre de patients reportant au moins un effet** : bras 1 = 58 (74,4 %), bras 2 = 52 (65,8 %).
- * **Notification spontanée** :
 - Effets les plus fréquents dans bras 1 : prise de poids (10,3 % des patients), sécheresse de la bouche (9,0 %), céphalées (7,7 %), torpeur (7,7 %), nausées (6,4 %), nervosité (5,1 %), sédation (5,1 %) et troubles de l'accommodation (5,1 %).
 - Effets les plus fréquents dans bras 2 : augmentation de la sudation (19,0 %), constipation (15,2 %), céphalées (11,4 %), nausées (10,1 %), hypotension orthostatique (6,3 %), diminution de la salivation (6,3 %).
- * **UKU : effets dont l'incidence diffère de plus de 10 % entre le bras 1 et le bras 2** :
 - nausées : bras 1 = 15,8 % versus bras 2 = 27,0 %,
 - constipation : bras 1 = 17,1 % versus 31,1 % (p = 0,056),
 - vertiges orthostatiques : bras 1 = 14,5 % versus, bras 2 = 27,7 %,
 - augmentation de la transpiration : bras 1 = 15,8 % versus bras 2 = 35,1 % (p ≤ 0,05),
 - perte de poids : bras 1 = 21,1 % versus bras 2 = 39,2 % (p ≤ 0,05),
 - prise de poids : bras 1 = 57,9 % versus bras 2 = 36,5 % (p ≤ 0,05).
- * **PA, FC, paramètres biologiques** : pas de modification.
- **Poids** : bras 1 = + 2,0 ± 3,7 kg ; bras 2 = - 0,5 ± 2,9 kg (p = 0,001, entre les 2 traitements).

Conclusions

Conclusion des auteurs. Cette étude montre que la venlafaxine et la mirtazapine sont efficaces dans le traitement de l'EDM d'intensité sévère avec caractéristiques mélancoliques chez des patients hospitalisés. La mirtazapine est mieux tolérée comme l'atteste le taux de sorties d'étude pour effets secondaires significativement supérieur dans le groupe venlafaxine.

Conclusion du CNHIM. Il s'agit de la première étude comparant l'efficacité et la tolérance de la mirtazapine et de la venlafaxine dans le traitement de l'EDM d'intensité sévère avec caractéristiques mélancoliques chez des patients hospitalisés. Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les 2 traitements. On aurait aimé connaître les pourcentages exacts des taux de patients répondeurs et en rémission. Même si le taux de sorties d'étude pour effets indésirables est significativement supérieur dans le groupe venlafaxine, le nombre de patients rapportant au moins un effet secondaire est supérieur dans le groupe mirtazapine. L'intérêt de cette étude réside dans le type de patients évalués puisque peu d'études sont conduites chez ce type de patients. A noter : l'évaluation détaillée des effets indésirables et la prise en compte de la qualité de vie.

CGI : *clinical Global impressions* ; EDM : épisode de dépression majeur ; FC : fréquence cardiaque ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; LOCF : *last observation carried forward* ; MADRS : *Montgomery and Asberg depression rating scale* ; PA : pression artérielle ; QLDS : ; QLESQ : *quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire* ; UKU : *utvalg for kliniske undersogelser*.

(suite de la page 73)

- Les effets sérotoninergiques types des ISRS tels que nausées, vomissements, diarrhées, insomnies et troubles sexuels apparaissent moins sous mirtazapine que sous *placebo*.

Ceci pourrait s'expliquer par les propriétés antagonistes de la mirtazapine pour les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃ (97, 99, 125).

Ont également été rapportés : constipation, vertiges et dyspepsie ; ces effets sont moins fréquents qu'avec les imipraminiques (affinité moindre de la mirtazapine pour les récepteurs cholinergiques) (91).

9.6. Renseignements thérapeutiques (165)

9.6.1. Indications

Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).

9.6.2. Posologies et mode d'administration

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 2 à 4 semaines de traitement effectif. En l'absence de réponse après 2 à 4 semaines, arrêter le traitement. Adultes : le traitement devra débuter à 15 mg/j. Il sera généralement nécessaire d'augmenter la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 et 45 mg.

Sujets âgés : la dose recommandée est la même que chez l'adulte. L'augmentation de la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale exige une surveillance étroite. Le traitement sera instauré à la posologie la plus faible et l'augmentation des doses, si nécessaire, sera très progressive.

Enfants : la tolérance et l'efficacité de la mirtazapine n'ont pas été établies chez l'enfant. La mirtazapine n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisant rénal ou hépatique : la posologie devra être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Mode d'administration : avaler les comprimés sans les croquer au cours d'un repas, de préférence le repas du soir. L'administration de la dose journalière de mirtazapine est possible en une seule prise. Si nécessaire, la dose journalière pourra être administrée en deux prises, matin et soir.

Durée de traitement : le traitement par antidépresseurs est symptomatique. Le traitement d'un épisode de dépression majeure est de plusieurs mois (environ 6) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif. L'arrêt du traitement sera progressif.

Traitements psychotropes associés : l'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée d'inhibition.

9.6.3. Contre-indications

9.6.3.1. Contre-indications absolues

Hypersensibilité à la mirtazapine ou aux autres constituants du produit.

- Relatives : association à l'alcool, allaitement.

9.6.3.2. Contre-indications relatives

- Alcool (cf Interactions).

- Femme qui allaite.

9.6.4. Mises en garde et précautions d'emploi

9.6.4.1. Mises en garde

- Des perturbations sanguines habituellement réversibles de la lignée blanche telles que agranulocytoses, leucopénies et granulocytopénies ont été rapportées avec la mirtazapine.

L'apparition de symptômes tels que fièvre, angine, stomatite ou autres signes d'infection impose l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération-formule sanguine. Il appartient au prescripteur d'informer les patients de la possible survenue de ces symptômes et de l'importance de signaler leur apparition à leur médecin.

- En cas d'ictère, le traitement sera arrêté.

- Comme lors de tout traitement par antidépresseurs, le risque suicidaire chez les patients déprimés persiste en début du traitement, la levée de l'inhibition psychomotrice pouvant précéder l'action antidépressive proprement dite.

- Bien que les antidépresseurs n'entraînent pas de toxicomanies, l'arrêt brutal d'un traitement prolongé peut provoquer de rares cas de syndrome de sevrage avec des céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil. Il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.

9.6.4.2. Précautions particulières d'emploi

- En cas de virage maniaque franc, le traitement par la mirtazapine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif prescrit.

- Une aggravation des symptômes psychotiques peut s'observer en cas d'administration d'antidépresseurs aux patients atteints de schizophrénie ou d'autres psychoses ; la symptomatologie paranoïde peut être majorée.

- L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

- La mirtazapine doit être utilisée avec prudence : en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale en raison du risque de surdosage ; chez les sujets atteints de certaines affections cardiovasculaires, à type de troubles de la conduction, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde récent ou d'hypotension artérielle, chez qui les précautions habituelles s'imposent.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie. Il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.

- Comme pour d'autres antidépresseurs, la prudence s'impose également chez :

- . le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- . les sujets atteints de glaucome aigu à angle fermé ou d'augmentation de la pression intra-oculaire,
- . les diabétiques.

9.6.5. Interactions médicamenteuses

9.6.5.1. Interactions RCP (165)

* Association déconseillée

Alcool :

Il y a majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la mirtazapine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

* Association à prendre en compte

Autres dépresseurs du SNC :

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, carbamates, captodiame, étifoxine, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide.

Il y a majoration de la dépression centrale en cas d'association. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

9.6.5.2. Autres interactions

* Interactions de nature pharmacocinétique

Les données *in vitro* suggèrent que la mirtazapine est un faible inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 et les interactions cliniquement significatives sont peu probables avec la mirtazapine (64, 97, 98, 142, 165).

— **Lithium.** Une éventuelle interaction entre la mirtazapine et le lithium a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée contre *placebo* et en *cross-over* chez 12 volontaires sains traités pendant 10 jours par du carbonate de lithium (600 mg/j, en une prise le matin) ou du *placebo* et par une prise unique de 30 mg de mirtazapine par voie orale à J10 (en une prise le soir). Les résultats ont montré que les paramètres pharmacocinétiques (AUC, C_{max} et T_{max}) de la mirtazapine et du lithium n'étaient pas modifiés. Par ailleurs, l'association mirtazapine-lithium semble bien tolérée (152, 157).

— **Cimétidine.** Une éventuelle interaction entre la mirtazapine et la cimétidine a été évaluée dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée contre *placebo* et en *cross-over* chez 12 volontaires hommes sains traités pendant 14 jours par cimétidine (800 mg, en 2 prises) ou *placebo* et par mirtazapine à J6 et J12 (30 mg/j). Les résultats montrent, à l'état d'équilibre, une augmentation significative de la C_{max} et de l'AUC de la mirtazapine (22 % et 54 % respectivement). Cette interaction est probablement due à l'inhibition du CYP3A3/4. Les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine ne sont pas modifiés. Compte tenu de la variabilité des concentrations plasmatiques de la mirtazapine, ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs (151, 157).

— **Paroxétine.** Une éventuelle interaction entre la mirtazapine et la paroxétine a été évaluée dans une étude randomisée et en *cross-over* chez 24 volontaires sains (12 femmes et 12 hommes) traités par de la paroxétine (40 mg/j) et de la mirtazapine (30 mg/j). Les résultats montrent une augmentation des concentrations plasmatiques de la mirtazapine (17 %), expliquées par le pouvoir inhibiteur de la paroxétine sur le CYP2D6. Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. Les paramètres pharmacocinétiques de la paroxétine ne sont pas modifiés (157, 160).

— **Carbamazépine.** Une étude simple aveugle, contrôlée contre *placebo* chez les hommes jeunes, a montré que les concentrations plasmatiques de mirtazapine (30 mg/j) sont diminuées de 60 % par l'addition à l'état d'équilibre de carbamazépine (400 mg, en 2 prises par jour). Cette diminution des concentrations plasmatiques est due au puissant pouvoir inducteur de la carbamazépine. Lorsque les 2 traitements sont instaurés simultanément, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la mirtazapine sont initialement atteintes puis diminuent quand le processus d'induction se met en place. Les paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine ne sont pas modifiés (60, 157).

— **Amitriptyline.** L'interaction entre mirtazapine et amitriptyline a été évaluée dans une étude réalisée chez 24 volontaires sains (12 femmes et 12 hommes) traités par 30 mg/j de mirtazapine associée à 75 mg/j d'amitriptyline ou par mirtazapine seule ou par amitriptyline seule. Les C_{max} de la mirtazapine et de l'amitriptyline augmentent chez les hommes (36 % et 23 % respectivement) et diminuent chez les femmes (10 % et 23 % respectivement). Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs (113, 157).

— **Rispéridone.** L'interaction entre la mirtazapine et la rispéridone a été évaluée dans une étude pilote, non randomisée, ouverte, chez des patients hospitalisés, traités pendant 4 semaines par rispéridone (1 à 3 mg/j, en 2 prises) ou par mirtazapine (30 mg/j, en une prise le soir) puis pendant 2 à 4 semaines par l'association des 2 à la même posologie. L'addition de mirtazapine ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la rispéridone à l'état d'équilibre (108, 157).

— **Fluoxétine.** Une étude a été réalisée chez 40 patients non répondeurs ou intolérants à la fluoxétine (20 à 40 mg/j) et mis sous mirtazapine sans période de *wash-out*.

Elle montre que les concentrations plasmatiques de mirtazapine à S1 sont supérieures de 32 % par rapport aux concentrations à S8. L'explication serait une inhibition du CYP2D6 et 3A4 par le métabolite actif de la fluoxétine, la norfluoxétine encore détectable dans le plasma 6 semaines après l'arrêt de la fluoxétine. Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs (134, 157).

9.6.6. Grossesse et allaitement

9.6.6.1. Grossesse

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal et de données cliniques pertinentes, il est préférable par mesure de précaution, de ne pas utiliser la mirtazapine chez la femme enceinte.

9.6.6.2. Allaitement

Les études animales ont montré que la mirtazapine est excrétée dans le lait en très faible quantité. En l'absence de données chez l'homme, la mirtazapine devra être évitée chez la femme qui allaite.

9.6.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention devra être attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence, de troubles de la concentration et de la vigilance attachés à l'emploi de ce médicament.

9.6.8. Surdosage

La tolérance clinique du surdosage en mirtazapine n'a pas été établie (165). Il convient de pratiquer un lavage gastrique accompagné d'un traitement symptomatique approprié assurant le maintien des fonctions vitales (165).

D'après une étude rapportant 6 cas confirmés d'intoxication à la mirtazapine, (quantités ingérées 10 à 30 fois supérieures à la dose maximale recommandée), il a été montré que la mirtazapine avait un index thérapeutique large puisqu'aucun effet sérieux n'a été observé. Les principaux symptômes observés étaient : désorientation, somnolence, troubles de la mémoire et tachycardie (34, 64, 97, 98, 117, 125).

Pour plus de précisions sur les RCP de NORSET®, vous pouvez consulter la banque de données Thériaque : www.theriaque.org

10. Stratégie thérapeutique

Place du milnacipran, de la venlafaxine et de la mirtazapine dans le traitement de la dépression

— **Les antidépresseurs imipraminiques** constituent le traitement médicamenteux classique de la dépression et la référence traditionnellement utilisée pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements. Leur action pharmacologique considérée comme la plus importante d'un point de vue thérapeutique est l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine au niveau du neurone présynaptique.

— De nombreux médicaments antidépresseurs d'actions diverses ont été mis sur le marché durant les 20 dernières années, mais seule l'introduction des **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** est venue ébranler les anciens antidépresseurs imipraminiques dans leur position de traitement de première intention de la dépression. Pour que les ISRS soient employés comme tel, il suffit qu'ils soient au moins aussi efficaces que les antidépresseurs imipraminiques, et que leurs avantages en termes de tolérance et de sécurité d'emploi l'emportent sur leur prix plus élevé.

Il est amplement prouvé que les ISRS sont plus efficaces qu'un *placebo* pour traiter les états dépressifs (23, 74, 965). Un grand nombre d'études ont permis de comparer l'efficacité des ISRS et des antidépresseurs imipraminiques, et plusieurs méta-analyses de ces études concluent globalement à l'équivalence d'efficacité de ces deux catégories d'antidépresseurs (12, 14, 95, 153).

Ces deux classes d'antidépresseurs étant relativement comparables en terme d'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi jouent un rôle prédominant dans le choix de la thérapeutique. Le succès des antidépresseurs sérotoninergiques doit beaucoup à l'amélioration de la tolérance.

En effet, les ISRS sont moins souvent interrompus durant la phase aiguë du traitement du fait d'effets indésirables que les antidépresseurs imipraminiques (13, 14, 116).

Du point de vue de la sécurité d'emploi, un autre avantage majeur des antidépresseurs sérotoninergiques est leur quasi innocuité en cas de surdosage (115). Ceci a d'importantes implications pour la santé des patients mais aussi en terme de coût global du traitement. Un surdosage avec un des ISRS ne nécessitera pas systématiquement une hospitalisation pour surveillance et traitement des effets toxiques du produit. Un surdosage en antidépresseurs tricycliques requiert en revanche fréquemment une hospitalisation de 48 heures avec surveillance cardiaque. Cette différence importante permet d'expliquer en partie l'augmentation des coûts d'hospitalisation pour les antidépresseurs imipraminiques et contribue à l'augmentation globale du coût d'un traitement par cette classe pharmacologique (148).

Même si les ISRS ont une efficacité globalement comparable aux antidépresseurs imipraminiques, les deux méta-analyses concernant l'efficacité des ISRS, publiées par l'équipe de Manchester (12, 14), mettent en évidence un effet significativement plus marqué des antidépresseurs imipraminiques (clomipramine et amitriptyline) chez les patients hospitalisés.

La sélectivité des ISRS pour la recapture d'un seul neurotransmetteur pourrait être à l'origine de cette moindre efficacité dans les dépressions sévères nécessitant une hospitalisation. Dans ce contexte, est apparue une nouvelle classe d'antidépresseurs avec une dualité d'action pharmacologique NA/5-HT censée avoir l'efficacité des imipraminiques et ce, avec une tolérance comparable à celle des ISRS. Il s'agit des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)**, actuellement au nombre de deux : le **milnacipran** et la **venlafaxine**. Plusieurs études ont comparé le milnacipran aux antidépresseurs imipraminiques (imipramine, clomipramine, amitriptyline).

— Une méta-analyse des principaux essais *versus* tricycliques (96), a montré que le **milnacipran** à la dose optimale (50 mg deux fois par jour) atteint un taux de réponse qui n'est statistiquement pas significativement différent de celui obtenu avec les antidépresseurs imipraminiques. Par ailleurs, 7,6 % des patients traités par milnacipran ont arrêté leur traitement pour cause d'effets indésirables contre 14,8 % des patients traités par antidépresseurs imipraminiques (118).

— Pour les patients ambulatoires, l'efficacité de la **venlafaxine** est comparable à celle d'autres antidépresseurs. Par contre, chez les patients hospitalisés sévèrement déprimés, l'efficacité de la venlafaxine à la dose quotidienne de 225 mg s'accompagne d'un taux de réponse supérieur à celui observé avec la fluoxétine (38, 159).

— La **mirtazapine** est le seul représentant de la dernière classe des nouveaux antidépresseurs actuellement sur le marché : les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (NaSSA). Une méta-analyse de 5 essais randomisés, double-aveugle, mirtazapine *versus* amitriptyline, a démontré une efficacité thérapeutique de la mirtazapine comparable à celle de l'amitriptyline (164). Une autre méta-analyse de 8 essais randomisés, double aveugle, mirtazapine *versus* antidépresseurs tricycliques, a démontré une efficacité thérapeutique de la mirtazapine comparable à celle des antidépresseurs tricycliques (64). Par ailleurs, le pourcentage d'arrêts de traitement pour cause d'effets secondaires est significativement plus élevé sous amitriptyline que sous mirtazapine (117).

11. Conclusion

La venlafaxine, le milnacipran et la mirtazapine représentent des alternatives aux antidépresseurs antérieurement commercialisés, mais ils ne sont globalement pas plus efficaces ni mieux tolérés que les ISRS.

— **Le milnacipran** a une efficacité comparable à celle des ISRS. Un seul essai a montré une efficacité significativement supérieure du milnacipran en comparaison à la fluvoxamine. Aucune donnée ne laisse supposer un délai d'action plus rapide du milnacipran.

Le profil d'effets indésirables du milnacipran est similaire à celui des ISRS et se caractérise essentiellement par des effets tels que : nausées, constipation, céphalées, anxiété, vertiges auxquels se surajoute la dysurie, effet adrénergique périphérique.

— Pour les patients ambulatoires, l'efficacité de la **venlafaxine** est comparable à celle d'autres antidépresseurs.

En revanche, un essai montre que chez les patients hospitalisés sévèrement déprimés, l'efficacité de la venlafaxine à la dose quotidienne de 200 mg s'accompagne d'un taux de réponse supérieur à celui observé avec la fluoxétine. L'efficacité dose-dépendante de la venlafaxine peut représenter un avantage en terme de facilité de maniement pour les cliniciens.

Cliniquement, lorsque la venlafaxine est administrée à hautes doses (375 mg/j), un effet antidépresseur rapide a pu être mis en évidence. Il n'est toutefois pas encore formellement établi que cet antidépresseur possède réellement un délai d'action plus court que les autres agents actuellement à disposition des prescripteurs, mais la venlafaxine est peut-être l'agent qui accumule le plus d'indices allant dans ce sens. Les mêmes conclusions peuvent être données en ce qui concerne l'efficacité de la venlafaxine chez les patients résistants.

Le profil d'effets indésirables de la venlafaxine est voisin de celui des ISRS à l'exception des nausées, des étourdissements, et de la sécheresse buccale plus fréquents sous venlafaxine contrairement aux diarrhées. Il faut également tenir compte du risque d'élévation de la pression artérielle systolique et diastolique pour des posologies supérieures à 300 mg.

— **La mirtazapine** a une efficacité comparable à celle des imipraminiques et des ISRS et s'est montrée significativement plus efficace que la fluoxétine à la troisième et quatrième semaine de traitement dans un essai chez des patients ambulatoires ou hospitalisés, modérément à sévèrement déprimés.

La rapidité d'action de la mirtazapine est encore un sujet de discussions. Durant les premières et deuxièmes semaines de traitement, elle serait plus efficace que la paroxétine ou le citalopram, mais ceci résulterait d'une amélioration du sommeil et des symptômes anxieux quantifiés dans les échelles de dépression. Son effet anxiolytique et sédatif peut être mis à profit pour le traitement des patients dépressifs anxieux et/ou ayant des troubles du sommeil.

Le profil d'effets indésirables de la mirtazapine est différent de celui des ISRS. Il est noté plus ou moins fréquemment une sécheresse buccale (33, 162), un effet sédatif ainsi qu'une augmentation de l'appétit, favorisant la prise de poids. En revanche, la fréquence des nausées induites par la mirtazapine est faible ainsi que celle des troubles sexuels.

— De par leur profil d'effets indésirables, les nouveaux antidépresseurs peuvent représenter une option thérapeutique pour les patients ne supportant pas les ISRS.

Même si ces trois derniers antidépresseurs ont un mécanisme d'action plus adapté aux théories actuelles de la physiopathologie de la dépression, l'efficacité - notamment chez le patient sévèrement déprimé et chez le patient résistant - et la rapidité du délai d'action demeurent actuellement les limites des traitements antidépresseurs, toutes classes confondues.

Par conséquent, à efficacité équivalente rapportée dans les études cliniques, le profil d'effets indésirables constitue un critère de choix majeur du traitement.

Il conditionne la bonne observance du traitement et l'utilisation de posologies réellement efficaces. Par ailleurs, ils présentent moins de risque d'interactions médicamenteuses que les ISRS ce qui est un atout notamment chez les patients ayant des traitements somatiques concomitants.

Enfin, il faut garder à l'esprit que la conduite du traitement d'un patient déprimé associe idéalement toujours la prescription d'un antidépresseur à une prise en charge psychologique.

Annexe 1 : Références médicales opposables (5)

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé, n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales,...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème : les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique,
- ou un hypnotique,
- ou un thymo-régulateur,
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur, lors de la mise en route d'un traitement d'un état dépressif.

3. Il n'y a pas lieu de poursuivre, sans le réévaluer, un traitement antidépresseur plus de six mois après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

Annexe 2 : Recommandations spécifiques aux essais cliniques conduits dans le traitement de la dépression

(d'après l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments) (6)

1. Considérations spécifiques au développement d'un traitement antidépresseur

1.1. L'utilisation d'un placebo

Dans la dépression, il est difficile de comparer le traitement à l'essai et le traitement de référence puisqu'il y a une forte et variable réponse au placebo. Ainsi, des essais cliniques à 3 bras dont un bras placebo et un bras traitement de référence sont recommandés.

1.2. Rechutes et récurrences

* Rechutes

Pour l'AMM, il devrait être montré qu'un effet à court-terme peut être maintenu durant la totalité de l'épisode dépressif (environ 6 mois).

* Récurrences

Évaluer la prévention des récurrences n'est pas obligatoire pour l'obtention de l'AMM.

* Extrapolations

- La démonstration d'un rapport bénéfice/risque chez des patients modérément malades est considérée comme suffisante pour obtenir l'AMM dans l'indication "traitement de l'épisode dépressif majeur".

- Des études supplémentaires, notamment chez les patients sévèrement malades, peuvent conduire à des revendications supplémentaires.

1.3. Patients résistants

- Même si aucune recommandation ne peut être donnée actuellement, les éléments suivants devraient être considérés : la résistance au traitement doit être bien définie et il devrait être montré, de façon prospective que le patient est résistant au traitement.

- La durée de l'étude doit être suffisamment longue pour montrer un effet et montrer que l'effet est maintenu.

- La rémission semble plus pertinente qu'un changement moyen de score sur une échelle, quelle qu'elle soit.

- Des considérations sur le traitement insuffisamment actif devraient être données ainsi que sur les autres modalités de traitement disponibles.

2. Evaluation des critères d'efficacité

2.1. Les essais à court-terme

- L'amélioration devrait être documentée en terme de différence de score entre la symptomatologie à l'inclusion dans l'essai et à l'arrêt du traitement mais devrait également être exprimée en taux de répondants. Dans l'épisode dépressif majeur, une amélioration de 50 % à l'échelle d'évaluation est acceptée comme une réponse cliniquement pertinente.

2.2. Les essais à long-terme

- L'aggravation des symptômes ou la rechute doivent être définis dans le protocole et devraient être cliniquement pertinents.

- Dans le cas d'essais évaluant la prévention des récurrences, la récurrence doit être définie dans le protocole.

3. Méthodes d'évaluation de l'efficacité

- L'efficacité devra être évaluée par des échelles.
- Les échelles acceptables pour déterminer l'amélioration symptomatique sont la "Hamilton rating scale of depression", à 17 items de préférence, et la "Montgomery Asberg depression rating scale".
- Des évaluations globales de l'amélioration (l'item 2 des *clinical global assessment scale*) peuvent être utilisés en critères secondaires.

4. Caractéristiques méthodologiques

4.1. Population étudiée

- La classification internationale du DSM-IV est recommandée pour déterminer les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur. Le même système de classification doit être utilisé pour l'ensemble du développement du traitement à l'essai.
- Une échelle seule est insuffisante et ne permet pas d'établir le diagnostic.
- Plusieurs paramètres descriptifs, comme la sévérité de l'épisode, les antécédents détaillés, la durée de la dépression et de l'épisode en cours, le nombre d'épisodes par intervalle de temps, les traitements précédents doivent être documentés.
- Des scores seuil sur des échelles appropriées sont conseillés comme critères d'inclusion.
- Même si certaines des premières études sont faites chez des patients hospitalisés, la majorité doit être faite chez des patients ambulatoires.
- Lorsque la prévention des récurrences est étudiée, les patients inclus devraient remplir le critère de dépression majeure en rémission soutenue. Pour distinguer la rechute de la récurrence, les patients doivent être stables et sans traitement.

4.2. Design de l'étude

- Généralement, une période de *wash-out* sous *placebo* pour exclure les répondeurs au *placebo* n'est pas utile et pourrait compromettre la généralisation des résultats. Lorsque les patients sont déjà traités avec un antidépresseur, une période de *wash-out* est nécessaire. Les raisons pour exclure les répondeurs au *placebo* doivent être discutées.
- Les investigateurs doivent être entraînés à l'évaluation du patient.
- Les traitements importants doivent faire l'objet d'une période de *wash-out*. Si nécessaire, un traitement de secours peut être fourni.
- Si les traitements anxiolytiques et hypnotiques ne peuvent être évités en début de traitement, une stratification semble utile et l'effet sur l'efficacité du traitement doit être analysé.
- Si nécessaire, des psychothérapies standardisées, une psycho-éducation ou des conseils peuvent être donnés en supplément du traitement mais cela devrait être défini prospectivement et en détail dans le protocole. L'effet sur le traitement devrait être analysé et un effet centre potentiel doit être évalué.

5. Effets indésirables et sécurité d'emploi

- Les observations cliniques devraient être complétées par des examens biologiques et des enregistrements cardiaques. Des échelles spécifiques d'évaluation sont préférées lorsqu'elles sont pertinentes.
- Une attention toute particulière doit être portée aux risques de suicide et au syndrome sérotoninergique.
- Des efforts doivent être faits pour évaluer les effets indésirables potentiels qui sont caractéristiques de la classe thérapeutique du traitement étudié et qui dépendent de l'action du traitement sur différents récepteurs comme les récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, noradrénergiques, cholinergiques ou histaminergiques.

Remarque. L'analyse statistique des résultats fait souvent appel au LOCF (*last observation carried forward*). Cette analyse inclut les patients ayant reçu au moins une dose du traitement randomisé et ayant eu au moins une évaluation de l'efficacité. En cas de sortie d'étude ou si le patient est perdu de vue, la dernière évaluation d'efficacité disponible est reportée aux évaluations postérieures manquantes.

Annexe 3 : Recommandations ANAES

Cf site ANAES : <http://www.anaes.fr>

Les recommandations proposées portent sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un premier épisode dépressif caractérisé chez l'adulte.

Elles précisent :

- le contexte faisant envisager le recours à un psychiatre ou à l'hospitalisation,
- la place respective des antidépresseurs et de la psychothérapie,
- les modalités de suivi du patient pendant la phase initiale de traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes dépressifs et pendant la phase de consolidation.

Elles confirment l'intérêt d'un traitement poursuivi plusieurs mois après l'amélioration des symptômes pour réduire le risque de rechute. L'intérêt d'une information complète du patient afin d'établir avec lui une véritable alliance thérapeutique y est souligné.

Références bibliographiques

- 1** - Anonyme. WHO International classification of disease, 9th ed., World Health Organization, Geneva, 1975.
- 2** - Consensus Conference. Electroconvulsive therapy. JAMA 1985 ; **15** : 2103-8.
- 3** - Anonyme. CIM 10/ICD 10. Chapitre V (F). Troubles mentaux et troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Coordination CB Pull. Paris : Masson, 1992, 305 p.
- 4** - Anonyme. DSM IV : American Psychiatric Association. In : Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) DSM IV Washington DC, 1994 (traduction française de JD Guelfi, Paris, Masson, 1996).
- 5** - Références Médicales Opposables. J.O. du 5 décembre 1998
- 6** - Anonyme. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. The European Agency for the Evaluation Of Medicinal Products, Londres, 26 avril 2001.
- 7** - Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. Psychopharmacol Bull 1998 ; **34** (2) : 211-9.
- 8** - Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of terfenadine. Psychopharmacol Bull 1998 ; **34** (3) : 383-9.
- 9** - Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine. J Clin Pharmacol 1999 ; **39** (3) : 252-9.
- 10** - Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol 1999 ; **39** (3) : 297-309.
- 11** - Amsterdam JD. Refractory depression. Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, New York, Raven Press, 1991, vol 2.
- 12** - Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression : a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacol 1994 ; **8** : 238-49.
- 13** - Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared to tricyclic antidepressants : a meta-analysis. Br Med J 1995 ; **310** : 1433-8.
- 14** - Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants : a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000 ; **58** : 19-36.
- 15** - Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness ? In : Long-term treatment of depression. S.A. Montgomery et F. Rouillon eds, John Wiley and Sons, Chichester 1992 : 1-13.
- 16** - Anseau M. Echelles d'évaluation. In Les maladies dépressives. Editions Médecine-Sciences Flammarion, 1995, Paris.
- 17** - Anseau M, Papart P, Troisfontaines B, Bartholome F, Bataille M, Charles G et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. Psychopharmacology 1994 ; **114** (1) : 131-7.
- 18** - Anseau M, von Frenckell R, Mertens C, de Wilde J, Botte L, Devoitille JM et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. Psychopharmacology 1989 ; **98** : 163-8.
- 19** - Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid - A biochemical suicide predictor ? Arch Gen Psychiatry 1976 ; **33** : 1193-7.
- 20** - Assie MB, Charveron M, Palmier C, Puozzo C, Moret C, Briley M. Effects of prolonged administration of milnacipran, a new antidepressant, on receptors and monoamine uptake in the brain of the rat. Neuropharmacology 1992 ; **31** : 149-55.
- 21** - Ballus C, Quiros G, De Flores T, de la Torre J, Palao D, Rojo L et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol 2000 ; **15** (1) : 43-8.
- 22** - Bech P, Gram LF, Dein E et al. Quantitative rating of depressive states : correlation between clinical assessment, Beck's self rating scale and Hamilton's objective rating scale. Acta Psychiatr Scand 1975 ; **51** : 161-70.
- 23** - Bech P. A meta-analysis of the antidepressant properties of serotonin reuptake inhibitors. Int Rev Psychol 1990 ; **2** : 207-11.
- 24** - Bech P, Coppen A. The Hamilton Scales, Berlin, Springer, 1990, 94 pages.

- 25** - Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961 ; **4** : 561-71.
- 26** - Bech P. A meta-analysis of the antidepressant properties of serotonin reuptake inhibitors. *Int Rev Psychol* 1990 ; **2** : 207-11.
- 27** - Beck AT, Beamesderfer A. - Assessment of Depression : The Depression Inventory. *Psychological Measurements in Psychopharmacology. Mod. Probl. in Pharmacopsychiatry*, 7, 151 - 159, ed. P. Pichot, Paris, Karger, Basel, 1974.
- 28** - Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000 ; **14** (1) : 61-6.
- 29** - Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000 ; **61** (9) : 656-63.
- 30** - Bright RA, Everitt DE. β -blockers and depression. *JAMA* 1992 ; **267** : 1783-7.
- 31** - Blier P, Weiss M, de Montigny C. Effects of sustained administration of milnacipran on serotonin and noradrenaline neurotransmissions in rat hippocampus [abstract]. In *Symposium on The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders*, Castres, 1992 : 9. Castres : Pierre Fabre Research Centre.
- 32** - Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly developed antidepressant of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993 ; **52** : 1023-9.
- 33** - Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995 ; **56** (11) : 519-25.
- 34** - Bremner JD, Wingard P, Walshe TA. Safety of mirtazapine in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** (5) : 233-5.
- 35** - Briley M, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 1980 ; **209** : 303-5.
- 36** - Briley M, Prost JF, Moret C. Preclinical pharmacology of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; **11** (suppl 4) : 10-4.
- 37** - Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998 ; **34** (4) : 281-302.
- 38** - Clerc G, Milnacipran/Fluvoxamine Study Groupe. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor : a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 ; **16** (3) : 145-51.
- 39** - Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillès J, the Venlafaxine French Inpatient Study Group. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 ; **9** : 139-43.
- 40** - Cohen M, Panagides J, Timmer CJ, Huisman JA. Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets influence of a high-fat meal. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997 ; **22** (2) : 103-10.
- 41** - Colonna L. Antidépresseurs. In : *Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte*. Ed Médecine-Sciences Flammarion Paris 1996.
- 42** - Colonna L. Traitements biologiques de la dépression. *Rev Prat* 1999 ; **48** : 733-8.
- 43** - Colonna L, Zann M. Diagnostic et traitement des états dépressifs. In *Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte*. Ed Médecine-Sciences Flammarion Paris 1996.
- 44** - Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** (7) : 352-7.
- 45** - Covi L, Lipman R, McNair DM, Crezlinisky T. Symptomatic volunteers in multicenter drug trials. *Progr Neuropsychopharmacol* 1979 ; **3** : 521.
- 46** - Cruick Shank JM, Prichard BNC. Adverse reactions. In *betablockers in clinical practice*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988 : 792.
- 47** - D'Amato T, Dumas P. Dépressions – Pour la pratique. *Rev Prat* 1999 ; **7** : 745-8.
- 48** - De Boer T. The effects of mirtazapine in central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 ; **10** (4) : 19-24.
- 49** - De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996 ; **57** (Suppl 4) : 19-26.
- 50** - De Boer T, Maura G, Raiteri M De Vos CJ, Wieringa J, Pinder RM. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1988 ; **27** (4) : 399-408.
- 51** - De Boer T, Ruigt GSF. The selective α 2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT1A-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs* 1995 ; **4** (suppl 1) : 29-38.
- 52** - De Boer Th, Ruigt GSF, Berendsen HHG. The IS-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron®) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 1995 ; **10** : 107s-118s.
- 53** - De Carvalho W, Cohen D. États dépressifs chez l'adulte. In : *Les maladies dépressives* Ed Médecine-sciences Flammarion , Paris 1995.
- 54** - Delay J. *Les dérèglements de l'humeur*. PUF. Paris. 1946.
- 55** - Delgado PI, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; **47** : 411-8.
- 56** - Deniker P. *La dépression, fin du tunnel* ; Ed Plon, Paris 1987.
- 57** - Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins symptom checklist (HSCL) : a self-report symptom inventory. *Behav Sci* 1974 ; **19** : 1-15.
- 58** - De Vane CL. Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** (Suppl.20) : 85-93.
- 59** - Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1996 ; **20** : 57-71.
- 60** - Ebes F, Van Lookeren-Campagne AM, Hartmans HLA, et al. A phase I, single center, single-blind, placebo-controlled multiple dose study of the interaction between Org 3770 and carbamazepine in healthy male volunteers [Study 22514, Report No. NL 0003854]. Oss : N.V. Organon, 1998.
- 61** - Esreshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants : focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996 ; **16** (3 Suppl. 2) : 37S-50S.
- 62** - Ereshefsky L, Dugan D. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants : focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000 ; **12** (Suppl. 1) : 30-44.
- 63** - Fawcett J. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** : 123-7.
- 64** - Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998 ; **51** (3) : 267-85.
- 65** - Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 1999 ; **60** (Suppl. 4) : 4-11 ; discussion 12-3.
- 66** - Ferreri M. Les dépressions. *Impact médecin* 1992 ; **148** : 3-16.
- 67** - Ferreri M. Les dépressions. *Impact médecin* 1992 ; **150** : 3-22.
- 68** - Ferreri M, Bottero A, Alby JM. *Sémiologie des états dépressifs de l'adulte*. Editions techniques Ency Med Chir (Paris-France), Psychiatrie, 37-110-A-10, 1993.

- 69** - Folstein MF, Folstein SE, Mac Hugh PR. - Mini-Mental State : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; **12** : 189-98.
- 70** - Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualisation and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; **48** : 851-5.
- 71** - Gallarda T. Guérison de l'accès dépressif. In *Dépression et l'avenir du déprimé* Editions Pil et Ardix 1995, Neuilly sur Seine.
- 72** - Gaspar P. Noradrénaline. In *Neuropeptides et neuromédiateurs*. Sandoz ed. Paris, 1995.
- 73** - Ginestet D, Kapsambelis V. Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte. Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris, 1996.
- 74** - Grimsley SR, Jann MW. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine : new selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharm* 1992 ; **11** : 930-56.
- 75** - Guelfi JD. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Boulogne : Editions Médicales Pierre Fabre, 1996.
- 76** - Guelfi JD, Anseau M, Corruble E, Samuelian JC, Tonelli I, Tournoux A, Pletan Y. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 ; **13** (3) : 121-8.
- 77** - Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Korsgaard S, Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; **21** (4) : 425-31.
- 78** - Guelfi JD, Bobon D. Echelles d'évaluation en psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie*, 37200 A10, 10-1989, 10 p.
- 79** - Guelfi JD, White C; Hackett D, Guichoux J Y, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995 ; **56** : 450-8.
- 80** - Gury C. Progrès en hypertension. La dépression, ses traitements et la pression artérielle. *Act Med Int. - Hypertension* (11) 1999 ; **10** : 278-82.
- 81** - Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression : a review for the clinician. *Am J Psychiatry* 1991 ; **148** : 695-704.
- 82** - Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Rockville MD, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Branch 1976.
- 83** - Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission : acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 ; **10** (Suppl 4) : 11-7.
- 84** - Haffen E, Sechter D. Neurobiologie de la dépression. *Rev Prat* 1999 ; **49** : 707-12.
- 85** - Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 1959 ; **32** : 50-5.
- 86** - Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 ; **23** : 56-62.
- 87** - Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychiat* 1967 ; **6** : 278-96.
- 88** - Hamon M. Nouvelles perspectives de traitement " sérotoninergique " de la dépression. *Thérapie* 1995 ; **50** : 505-9.
- 89** - Hatterer JA, Stanley M. Thyroid function in refractory depression. In : SP Roose, AH Glassman. *Treatment strategies for refractory depression*. Washington, American Psychiatric Press 1990 : 169-192.
- 90** - Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression : a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 1996 ; **29** : 2-11.
- 91** - Holm KJ, Markham A. Mirtazapine : a review of its use in major depression. *Drugs* 1999 ; **57** (4) : 607-31.
- 92** - Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordal E, Ekdahl P, Ose E, Moksnes KM, Sennef C. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; **93** (3) : 184-90.
- 93** - Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ, Roberts MJ, Kristensen JH, Paech M, Groves A, Yapp P. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; **45** (5) : 459-62.
- 94** - Joyce PR, Paykel ES. Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiat* 1989 ; **46** : 89-99.
- 95** - Kasper S, Fuger J, Moller HJ. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992 ; **43** (Suppl. 2) : 11-22 ; discussion 22-3. Review.
- 96** - Kasper S, Pletan Y, Solles A et al. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression : a summary of clinical trial results. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; **11** (Suppl. 4) : 35-9. Review.
- 97** - Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, Wolf R. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Saf* 1997 ; **17** (4) : 251-64.
- 98** - Kent JM. SnRIs, NaSSAs, and NaRIs : new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000 ; **355** : 911-8.
- 99** - Klint T, Helsdingen JT, Kremer CME et al. Lack of typical SSRI-related adverse events and sexual dysfunction with mirtazapine is related to specific blockade of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 ; **6** (Suppl 4) : 62.
- 100** - Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorin P, Bonora I, KH Sheehan et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview : reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997 ; **12** : 224-31.
- 101** - Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram : a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Nordic Antidepressant Study Group. Int Clin Psychopharmacol* 1999 ; **14** (6) : 329-37.
- 102** - Lejoyeux M, Leon E, Rouillon F. Prevalence and risk factors of suicide and attempted suicide. *Encéphale* 1994 ; **XX** : 495-503.
- 103** - Lemperière T, Lépine JP, Rouillon F, Hardy P, Adès J, Luauté JP, Ferrand I. Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg. *Ann Médico-Psychol* 1984 ; **142** : 1206-12.
- 104** - Leonard BE. The role of noradrenaline in depression : a review. *J Psychopharmacol* 1997 ; **11** (S) : S39-S47.
- 105** - Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997. CREDES, Bulletin d'information en économie de la santé n° 21, septembre 1999.
- 106** - Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. - The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side-effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 1987 ; **76** (suppl. 334).
- 107** - Lloyd KG, Farley IJ, Deck JHN, Hornykiewicz O. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974 ; **11** : 387-97.
- 108** - Loonen AJ, Doorschot CH, Oostelbos MC, Sitsen JM. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients : a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 ; **10** (1) : 51-7.
- 109** - Macher JP, Sichel JP, Serre C, von Frenckell R, Huck JC, Demarez JP. Double-blind placebo-controlled study of milnacipran in hospitalized patients with major depressive disorders. *Neuropsychobiology* 1989 ; **22** : 77-82.

- 110** - Mattila M, Mattila MJ, Vrijmoed-de Vries M et al. Actions and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood : single doses of Org 3770, amitriptyline and diazepam [Study 85148, Report No. 2468]. Oss : N.V. Organon, 1989.
- 111** - Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000 ; **61** (2) : 95-100.
- 112** - Mercer AJ. The effects of ethanol alone and its interactions with other compounds on the dynamics of the saccadic eye movement system [thesis]. Cardiff : Department of Medicine, University of Wales, 1992 : 202-55.
- 113** - Mink L, Heftink N, Jonkman JGH et al. Pharmacokinetics of mirtazapine in combination with amitriptyline. 11 th European College of Neuropsychopharmacology Congress ; 1998 Oct 31-Nov 4 ; Paris, 1.039.
- 114** - Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 ; **134** : 382-9.
- 115** - Montgomery SA, Bebbington P, Cowen P, et al. Guidelines for treating depressive illness with antidepressants : a statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 1992 ; **7** : 19-23.
- 116** - Montgomery SA, Henry J, McDonald G, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors : meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 ; **9** (1) : 47-53.
- 117** - Montgomery SA. Safety of mirtazapine : a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 ; **10** (Suppl. 4) : 37-45.
- 118** - Montgomery SA, Prost JF, Solles A, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran : an overview. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; **11** (Suppl. 4) : 47-51.
- 119** - Moret C, Briley M. Serotonin autoreceptor subsensitivity and antidepressant activity. *Eur J Pharmacol* 1990 ; **180** : 351-6.
- 120** - Moret C, Briley M. Effect of milnacipran and desipramine on noradrenergic alpha 2-autoreceptor sensitivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994 ; **18** : 1063-72.
- 121** - Moret C, Charveron M, Finberg JPM, Couzinier JP, Briley M. Biochemical profile of milnacipran (F2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug. *Neuropharmacology* 1985 ; **24** : 1211-9.
- 122** - Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986 ; **35** (24) : 4493-97.
- 123** - Neliat G, Bodinier MC, Panconi E, Briley M. Lack of effect of repeated administration of milnacipran, a double noradrenaline and serotonin reuptake inhibitor, on the -adrenoceptor-linked adenylate cyclase system in the rat cerebral cortex. *Neuropharmacology* 1996 ; **35** (5) : 589-93.
- 124** - Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994 ; **14** (6) : 419-23.
- 125** - Nutt D. Mirtazapine : pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr Scand* 1997 ; **96** (Suppl 391) : 31-7.
- 126** - Olié JP, Poirier MF, Loô H. Les maladies dépressives. Flammarion Médecine-Sciences ed . Paris, 1995.
- 127** - Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system : focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998 ; **7** (Suppl 1) : 24-32.
- 128** - Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression : focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994 ; **40** (2) : 288-95.
- 129** - Pichot P, Guelfi JD, Pull CB. Sémiologie de la dépression. *Ency Med Chir (Paris-France), Psychiatrie*, 37110-A, 12-1980, 12 pages.
- 130** - Poirier MF. Implications du métabolisme de la sérotonine dans la dépression. *Psychiatr Psychobiol* 1990 ; **5** : 179-85.
- 131** - Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. *Br J Psychiatr* 1999 ; **175** : 12-6.
- 132** - Pollack MH, Rosenbaum JF et al. Propranolol and depression revisited : three cases and a review. *J Nerv Ment Disease* 1985 ; **173** : 118-9.
- 133** - Prien RF, Kupfer DJ. Contribution drug therapy for major depressive episodes : how long should it be maintained ? *Am J Psychiatry* 1986 ; **143** : 18-23.
- 134** - Preskorn SH, Omo K, Magnus R, et al. Immediate crossover from fluoxetine to mirtazapine. *Biol Psychiatry* 1997 ; **41** : 96S.
- 135** - Puozzo C, Albin H, Vincon G, Deprez D, Raymond JM, Amouretti M. Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998 ; **23** (2) : 273-9.
- 136** - Puozzo C, Leonard BE. Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; **11** (Suppl 4) : 15-27.
- 137** - Puozzo C, Pozet N, Deprez D, Baille P, Ung HL, Zech P. Pharmacokinetics of milnacipran in renal impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998 ; **23** (2) : 280-6.
- 138** - Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW et al. Response to phenelzine and imipramine in placebo non responders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatr* 1991 ; **48** : 319-23.
- 139** - Raskin A, Schultebrant J, Reatig N et al. Replication of factors of psychopathology in interview, ward behavior and self-report ratings of hospitalized depressives. *J Nerv Ment Dis* 1969 ; **148** : 87-98.
- 140** - Raucoules D, Azorin JM. Dépressions résistantes. In : Les maladies dépressives. Editions médecine-Sciences Flammarion 1995, Paris.
- 141** - Reisberg B, Schneck MK, Ferris SH, Schwartz GE, De Leon MJ. - The Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) : Findings in primary degenerative dementia (PDD). *Psychopharmacol. Bull* 1983 ; **19** : 47-50.
- 142** - Richelson E. Pharmacokinetic interactions of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** (Suppl. 10) : 22-6.
- 143** - Rick D, Wilde MI. Mirtazapine, a review of its Pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs* 1996 ; **5** (5) : 359-402.
- 144** - Rouillon F. Les troubles dépressifs. John Libbey Eurotext ed., Montrouge, 1997.
- 145** - Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** : 116-22.
- 146** - Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998 ; **12** (3) : 273-8.
- 147** - Schildkraut JJ. Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment : preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1973 ; **130** (6) : 695-8.
- 148** - Sclar DA, Robinson LM, Skaer TL, et al. Antidepressant pharmacotherapy : economic outcomes in health maintenance organization. *Clin Ther* 1994 ; **16** (4) : 715-30.
- 149** - Scotto JC, Farisse J. Expressions cliniques de la dépression. *La revue du praticien* 1999 ; **49** : 701-6.
- 150** - Silverstone PH, Ravindran A, for the Venlafaxine XR 360 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999 ; **60** (1) : 22-8.
- 151** - Sitsen JM, Maris FA, Timmer CJ. Concomitant use of mirtazapine and cimetidine : a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; **56** (5) : 389-94.
- 152** - Sitsen JM, Voortman G, Timmer CJ. Pharmacokinetics of mirtazapine and lithium in healthy male subjects. *J Psychopharmacol* 2000 ; **14** (2) : 172-6.

153 - Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors : meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J* 1993 ; **306** : 683-7.

154 - Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria : rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978 ; **35** : 773-82.

155 - Steen A, Den Boer JA. A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 ; **12** (5) : 269-81.

156 - Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Léger JM, Plétan Y, Tonelli I, Tournoux A, Pezous N. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998 ; **97** : 157-65.

157 - Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; **38** (6) : 461-74.

158 - Troy SM, Parker VP, Hicks DR, Pollack GM, Chiang ST. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. *J Clin Pharmacol* 1997 ; **37** (10) : 954-61.

159 - Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zisis NP. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 ; **15** : 29-34.

160 - Van Lookeren-Campagne AM, Hartmans HLA, Ruwe FJL et al. A phase I, single center, randomized, partially double-blind, multiple dose, three-way crossover study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of Org 3770 (mirtazapine) and paroxetine in healthy volunteers [Study 22511, Report No NL 00101].

161 - Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine : efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998 ; **59** (6) : 306-12.

162 - Widlocher D. Psychomotor Retardation: Clinical, Theoretical and Psychometric Aspects. *Diagnosis and Treatment of Affective Disorders. Psychiatric Clinics of North America*, 1983, Vol. 6, N°1, 27-40.

163 - Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; **67** : 361-70.

164 - Zivkov M, Roes KC, Pols AG. Efficacy of Org 3770 (mirtazapine) vs. Amitriptyline in patients with major depressive disorder : a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 1995 ; S135-S145.

165 - Documentation fournie par les laboratoires fabricants.66]. Oss : N.V. Organon, 1998.

www.theriaque.org

www.cnhim.org

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Évaluation pharmaco-économique

Isabelle Chartrin¹, Marie-Christine Woronoff-Lemsi²
et la participation du comité de rédaction

1. Service Pharmacie - Hôpital Bretonneau CHU Tours
2. Service Pharmacie - Hôpital Minjoz CHU Besançon

Introduction

La découverte des antidépresseurs à la fin des années cinquante a marqué une véritable révolution thérapeutique dans le monde de la neuropsychiatrie, avec les antidépresseurs tricycliques (ATC) - dits imipraminiques -, puis les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) tel l'iproniazide.

Ces familles présentant de nombreux effets indésirables, de nouvelles familles d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure tolérance sont apparues :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), fluoxétine, fluvoxamine, sertraline par exemple,
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) représentés par le milnacipran et la venlafaxine,
- et les antidépresseurs noradrénergique et sérotoninergique spécifiques (NaSSA), dont le seul représentant actuellement est la mirtazapine.

Depuis la fin des années 80 et l'arrivée de nouveaux antidépresseurs plus coûteux, de très nombreuses études pharmaco-économiques ont été menées, un grand nombre d'entre elles publiées, et des publications dans le contexte français sont disponibles.

Il semble important de positionner les coûts liés aux traitements médicamenteux au regard du coût global de la maladie.

1. Coût de la maladie

Les études économiques qui évaluent les coûts directs et indirects du traitement de la dépression mettent en évidence l'énorme impact de cette pathologie sur la société, la dépression constituant un véritable problème de santé publique.

Les données de prévalence de la maladie sont très variables (de 0,9 à 25,3 %).

Les données disponibles sur le coût de la maladie en 1990 estiment le coût mondial du traitement annuel à 43,7 millions de dollars (13, 16). Il est à noter que le diagnostic n'est pas souvent posé et que bon nombre de patients ne sont pas traités.

Les dépenses consacrées aux antidépresseurs ont connu une hausse marquée au cours des dernières années. Les antidépresseurs représentaient en 1998 3,7 % du marché mondial des grands groupes pharmaceutiques, avec une croissance de 20 % entre 1997 et 1998, ce qui les place parmi les trois classes thérapeutiques les plus prescrites.

En France, le nombre de prescriptions d'antidépresseurs, lithium inclus, est passé de 12 500 000 en 1992 à 16 400 000 en 1998. Cette augmentation est parallèle à l'utilisation des ISRS, sensiblement plus coûteux que les ATC.

Les études pharmaco-économiques - notamment celle de Kind en 1993 (13) - concluent généralement que les coûts indirects sont majoritaires par rapport aux coûts directs (ratio de 7 pour 1). Le coût d'acquisition des médicaments ne représenterait que 10-12 % des coûts directs et moins de 1 à 2 % des coûts totaux de prise en charge de la maladie.

L'impact économique de la dépression sur la collectivité est en grande partie lié aux pertes de productivité, et notamment aux arrêts de travail. La reprise rapide des activités professionnelles est donc susceptible de réduire le coût de la maladie, notamment le coût global.

2. Évaluation des antidépresseurs

Une étude pharmaco-économique canadienne (Einarson) a développé un modèle pour évaluer les ratios coût-efficacité de quatre familles d'antidépresseurs (7).

2.1. Méthodologie

L'étude de Einarson a été réalisée à partir d'une méta-analyse de 34 études thérapeutiques comparant différentes familles d'antidépresseurs : les IRSNa/NaSSA, les ATC, les ISRS et les antidépresseurs hétérocycliques. Il s'agit d'études prospectives, randomisées et en double aveugle, réalisées chez des adultes (plus de 18 ans).

L'efficacité thérapeutique est affirmée en cas de réduction de 50 % du score de l'échelle HAM-D.

Le point de vue retenu est celui du payeur.

L'analyse coût-efficacité est effectuée en retenant comme critère d'efficacité le nombre de jours sans visites médicales ni hospitalisations. Elle étudie à la fois les patients hospitalisés et ceux traités en ambulatoire. L'analyse utilise un arbre décisionnel validé par cinq experts-psychiatres. La durée de l'étude est de un an.

Les coûts intégrés dans l'analyse sont les coûts directs (médicaments, hospitalisations, examens de laboratoires, prise en charge des effets indésirables des médicaments). Une analyse de sensibilité est conduite sur les variables pertinentes (durée de traitement, coût des traitements et taux de réponse).

2.2. Résultats

Tableaux 1 et 2.

Les résultats obtenus avec le modèle retenu suggèrent que les traitements par IRSNa/NaSSA présentent le ratio coût-efficacité le plus favorable chez les patients hospitalisés. En revanche, pour les patients pris en charge en ambulatoire ce sont les antidépresseurs hétérocycliques qui s'avèrent les plus coûts-efficaces. L'analyse de sensibilité développée démontre la robustesse de ces conclusions.

2.3. Conclusion

Le modèle retenu dans cette étude est réalisé dans un système de santé différent de celui en vigueur en France ce qui en limite l'applicabilité à notre pays.

Une autre limite de l'étude tient au critère d'efficacité retenu, le nombre de jours sans consultations ni hospitalisations. En effet, ce critère est également intégré dans la valorisation. Ce choix pose le problème du double compte ; de plus il est éloigné de ceux retenus dans les études cliniques. Par ailleurs, en terme d'efficacité ces études n'ont pas fait la preuve de la supériorité des traitements récents (IRSNa/NaSSA et ISRS).

Comme toujours, les résultats d'une modélisation doivent être mis à l'épreuve des faits et confrontés à des évaluations pragmatiques réalisées sur des patients pris en charge dans la pratique clinique quotidienne.

3. Milnacipran (IXEL®)

Plusieurs études pharmaco-économiques ont été conduites dans le cadre français (5, 6, 14, 22). L'une d'entre elles cible surtout la qualité de vie (22).

3.1. Étude de Dardennes

Tableau 2

3.1.1. Méthodologie

Une étude française (5, 6) a évalué les coûts et les conséquences de trois traitements d'un épisode dépressif, le milnacipran, les ATC et les ISRS. Le point de vue adopté est celui de l'assurance maladie (le payeur). Une modélisation sous forme d'un arbre décisionnel a été effectuée pour comparer les coûts et les conséquences des trois traitements en simulant les choix cliniques principaux qui interviennent dans la prise en charge ambulatoire d'un épisode dépressif par un psychiatre selon les événements susceptibles de se produire au cours d'une période de six mois après le début du traitement.

Dans cette modélisation, à chaque événement principal sont associés des probabilités et des coûts.

Les coûts directs médicaux comprennent les tarifs des consultations de psychiatrie, le coût du traitement journalier des trois types d'antidépresseurs, et après échec du traitement de seconde ligne, le bilan biologique ou le coût de l'hospitalisation pour bilan ou pour traitement. Les consultations et les bilans biologiques sont valorisés aux tarifs de la nomenclature générale des actes médicaux 1997.

Les coûts moyens journaliers des traitements comparateurs (ATC et ISRS) ont été calculés sur la base d'un ISRS à 6,52 FF, d'un ATC 3,74 FF et du milnacipran à 6,99 FF.

3.1.2. Résultats

3.1.2.1. Résultats d'efficacité et de tolérance

Les résultats d'efficacité et de tolérance sont issus d'une méta-analyse publiée en 1997 et analysant 1727 patients dépressifs inclus dans 14 essais cliniques (21).

Les taux de réponse moyens au traitement de première ligne retenus sont les suivants, 61,7 % pour le milnacipran, 58,5 % pour les ATC et 54,5 % pour les ISRS. Les auteurs déduisent de leur simulation le nombre moyen de semaines pendant lesquelles le sujet est répondeur au milnacipran - 13,01 -, aux ISRS - 12,19 -, et aux ATC - 12,55 -, sur une durée totale de traitement fixée à 6 mois.

3.1.2.2. Résultats pharmaco-économiques

Le différentiel de coût pour le payeur l'Assurance Maladie (3 % du coût médical total de l'épisode) sur une durée de prise en charge totale de 6 mois est en faveur du milnacipran avec un bénéfice de 257 FF par rapport à une stratégie initiale recourant à un ATC.

Cet écart est de 942 FF (10,4 % du coût total), si le traitement initial est un ISRS. Ce bilan est obtenu grâce à une diminution du nombre de consultations et des hospitalisations.

Le milnacipran est la stratégie dominante (moindre coût et meilleure efficacité). Une analyse de sensibilité unicritère classique a été menée sur les principaux paramètres du modèle. Le modèle est sensible au taux de réponse au traitement qui détermine le taux d'hospitalisation après échec d'un traitement de seconde ligne.

3.1.3. Conclusion/discussion

Les différences économiques par épisode semblent modestes en regard du coût total des soins pour la dépression.

Ce type d'étude présente quelques limites qui peuvent relativiser la validité et la pérennité du résultat :

- (1) le modèle est construit à partir des conclusions des seuls psychiatres, or les médecins généralistes sont à l'origine de 70 à 85 % des prescriptions d'antidépresseurs,
- (2) la sélection de la population d'étude par méta-analyse ne garantit pas la comparabilité des degrés de sévérité des patients dépressifs inclus ; or il est probable que les patients traités par ATC soient plus gravement atteints, avec en conséquence une probabilité d'hospitalisation plus grande,
- (3) le calcul des coûts de traitement journaliers (CTJ) moyen peut être discuté ; en effet le CTJ moyen des ATC retenu apparaît bien supérieur à ceux qui figurent dans les fiches de transparence.

En conclusion, comme souvent, les résultats devraient être confirmés par une étude observationnelle basée sur des données d'efficacité clinique recueillies en condition réelle d'emploi et donc modulée par le degré d'observance et sur une plus longue durée de traitement.

3.2. Étude de Rouillon

3.2.1. Méthodologie

Une autre étude française réalisée par Rouillon (22) prend en compte la dépression comme un état chronique, handicapant, qui accompagne la vie entière du patient et a un impact significatif en termes médical, économique, et de qualité de vie.

500 patients dépressifs ont été traités par milnacipran pendant 6 mois. Un total de 214 patients guéris ont reçu après randomisation soit du milnacipran (50 mg BID) soit un *placebo* correspondant pendant la phase de prévention de la récurrence d'un an.

Le taux de récurrence a été retenu comme le critère principal d'évaluation ; les conséquences sur la qualité de vie ont été mesurées à travers une version simplifiée du Profil d'Impact de la Maladie (PIM) français, le Profil d'Impact de la Dépression (PID).

3.2.2. Résultats

Le milnacipran a fait la preuve de sa capacité à réduire les récurrences (ratio de probabilité = 1,5 ; $p > 0,05$), avec un effet plus marqué chez les patients guéris avec peu de symptômes résiduels (ratio de probabilité = 3,0).

Les patients répondeurs qui ont poursuivi le traitement par milnacipran ont connu une amélioration notable de leur qualité de vie, bien que les patients présentant des symptômes résiduels connaissent toujours une amélioration de leur qualité de vie (scores de détente, émotionnel, social, détresse et d'assistance à la maison). La qualité de vie des patients guéris ayant eu un score nul à l'échelle de scores de Hamilton à 21 items (HAM-D), il a été noté une détérioration de leur qualité de vie. Le score émotionnel DIP s'est avéré plus prédictif de la récurrence que le HAM-D.

Globalement, la qualité de vie s'est améliorée pour les patients du groupe milnacipran par rapport au groupe *placebo* pour ce qui concerne les scores de mobilité, communication, le score psycho-social et le score total.

Tableau 1 : étude de Einarson (7)

	Antidépresseurs	Efficacité/nbre de jours (1 an suivi)	Total des coûts (dollar US)	Coût-efficacité par jour "sans symptômes" (dollar US)
Patients hospitalisés	IRSNa/NaSSA	219	12 201	93
	AHC	189	11 492	108
	ISRS	150	11 864	146
	ATC	173	12 513	124
Patients ambulatoires	IRSNa/NaSSA	186	2 401	23
	AHC	191	1 896	20
	ISRS	189	2 412	25
	ATC	172	3 061	29

AHC : antidépresseurs hétérocycliques

ATC : antidépresseurs tricycliques

IRSN : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Tableau 2 : Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Einarson (7)	Payeur (Canada)	Analyse coût-efficacité	IRSNa/NaSSA versus AHC versus IRSS versus ATC	Méta-analyse	Coûts directs - hospitalisation - ambulatoire
Dardennes (5, 6)	Payeur : assurance maladie (France)	Analyse coût-efficacité	Milnacipran versus ISRS versus ATC	Méta-analyse Conclusion d'experts	Coûts directs
Broxn (3, 4)	Payeur (France)	Analyse coût-efficacité	Mirtazapine versus amitriptyline versus fluoxétine	Études cliniques Conclusion d'experts	Coûts directs Coûts indirects : perte de productivité évaluée séparément
Einarson (8)	Payeur (Canada)	Analyse coût-efficacité	Venlafaxine versus ISRS versus ATC	Études cliniques Conclusion d'experts	Coûts directs
Griffiths (11)	Payeur (USA)	Analyse de minimisation des coûts (AMC)	Venlafaxine versus ATC en 2 ^{ème} ligne après une 1 ^{ère} ligne par ISRS	Données provenant d'une base d'assurés sociaux aux USA	Coûts directs

AHC : antidépresseurs hétérocycliques

ATC : antidépresseurs tricycliques

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

NaSSA : antidépresseurs noradrénergique et sérotoninergique spécifiques

4. Venlafaxine (EFFEXOR®)

De très nombreuses études économiques ont été publiées comparant la venlafaxine aux ISRS et/ou aux ATC, et cela dans des systèmes de santé différents (8, 10, 11, 20).

La plupart de ces études compare le traitement initial, une seule évalue le coût de la seconde ligne thérapeutique dans une analyse de minimisation de coûts originale mais dans le contexte des HMO (*Health Maintenance Organization*) américains (11). Les études présentées proviennent de pays différents et sont réalisés à différentes périodes.

Modélisation	Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
Analyse décisionnelle	Nombre de jours sans symptômes (ni consultations ni hospitalisations)	Ratio coût-efficacité le plus favorable : - Patients ambulatoires : AHC et IRSNa/NaSSA - Patients hospitalisés : IRSNa/NaSSA	Résultats robustes	Limites : - modèle théorique, - observance non prise en compte.
Analyse décisionnelle	Nombre moyen de semaines de réponses sur 6 mois	Milnacipran = stratégie dominante (moindre coût & efficacité supérieure)	Oui	Limites : - modèle théorique, - consultation des seuls experts psychiatres non des généralistes, - 6 mois d'horizon temporel - observance non prise en compte - CTJ retenus dans l'étude.
Analyse décisionnelle	Échelle HDRS	Exprimés en coût additionnel du traitement par mirtazapine par nouveau patient répondeur à 6 mois. Mirtazapine = stratégie dominante par rapport à l'amitriptyline et plus coût-efficace que la fluoxétine	Oui	- Panel d'experts pour évaluation des coûts directs et la perte de productivité Limites : - modèle théorique, - résultats d'efficacité utilisés sans introduire leur significativité
Analyse décisionnelle	Coût incrémental par succès et par jour sans symptômes	Coûts par succès : - Venlafaxine : . ambulatoire = 6 044\$*, . hospitalisés 17 234\$, - IRSS : . ambulatoire 6 634\$, . hospitalisés 20 874\$ - ATC : . ambulatoire 9 035\$, . hospitalisés 20 459\$	Oui Résultats robustes pour les patients ambulatoires mais sensibles aux variations pour les patients hospitalisés	Limites : - modèle théorique, - 6 mois d'horizon temporel.
Non applicable (AMC)	Non applicable (AMC)	Pas de différence entre les deux traitements	Oui	- Données observées sur 12 mois directement chez des patients. - Codage pathologie par la CIM-9 et non la CIM-10.

* dollar canadien

4.1. Étude de Lafuma

Un des premiers articles publiés (20), en 1996, est anglais. Il présente une analyse réalisée sur un nombre limité de patients dépressifs hospitalisés comparant la venlafaxine à la fluoxétine.

Elle montre une économie en faveur de la venlafaxine de 11,3 %.

Elle insiste tout particulièrement sur la nécessité d'inclure l'ensemble des coûts directs et les coûts indirects dans l'analyse médico-économique.

4.2. Étude de Einarson (1997)

Tableau 2

En 1997, les canadiens publient une étude coût-efficacité des traitements des dépressions majeures qui compare la venlafaxine aux ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine) ou aux ATC (amitriptyline, imipramine, désipramine et nortriptyline) (8).

4.2.1. Méthodologie

L'étude repose sur une analyse décisionnelle faisant appel à un arbre décisionnel. Ce modèle théorique est construit à partir d'un panel d'experts (Delphi) (18) constitué de psychiatres et de généralistes.

Le point de vue retenu dans l'étude est celui du payeur, en l'occurrence le ministère de la santé de la province de l'Ontario. Seuls les coûts directs sont inclus dans l'analyse. Même si l'étude bénéficie d'un financement privé, les auteurs s'empressent de préciser leur indépendance quant aux résultats de leur analyse, conformément aux recommandations tout à la fois de la province de l'Ontario et Canadiennes. Les résultats sont exprimés en coût par succès thérapeutique, en coût attendu par jour sans symptômes et par le coût incrémental (différentiel) par succès et par jour sans symptômes.

Une analyse de sensibilité est conduite sur les résultats. Les auteurs analysent les résultats globalement, d'une part, et en séparant les patients hospitalisés des ambulatoires, d'autre part.

L'horizon temporel est limité à six mois. Les coûts sont exprimés en dollars canadiens 1996. La valorisation est réalisée à partir des bases des services de santé de l'Ontario. Pour les antidépresseurs, les prix retenus sont ceux du générique le moins cher disponible.

4.2.2. Résultats

Les taux de succès et d'échec et les probabilités sont déterminés grâce à une méta-analyse d'études contrôlées et randomisées publiées.

Les résultats montrent que la venlafaxine est toujours plus coût-efficace quel que soit le type de prise en charge des patients dépressifs (hospitalisés ou non) et cela aussi bien *versus* ISRS qu'ATC.

Les coûts par succès sont, respectivement pour les patients ambulatoires et hospitalisés, de 6 044 dollars canadiens et 17 234 dollars canadiens pour la venlafaxine, de 6 634 dollars canadiens et 20 874 dollars canadiens pour les ISRS et de 9 035 et 20 459 dollars canadiens pour les ATC.

Si les résultats sont exprimés en coûts par jour sans symptômes, ils deviennent de 45,92 dollars canadiens et 127,31 dollars canadiens pour la venlafaxine, de 51,64 dollars canadiens et 157,04 livres sterling pour les ISRS et de 70,71 dollars canadiens et 152,43 dollars canadiens pour les ATC. Les analyses différentielles conduites démontrent la domination de venlafaxine dans tous les cas. L'analyse de sensibilité confirme la robustesse des résultats pour les patients ambulatoires mais reste sensible aux variations pour les patients hospitalisés.

4.2.3. Conclusion

Les résultats de ce modèle théorique devront être confirmés par une étude observationnelle basée sur des données d'efficacité clinique recueillies en condition réelle d'emploi et donc modulée par le degré d'observance et sur une plus longue durée de traitement.

4.3. Étude de Griffith (1999)

Tableau 2

L'étude de Griffith est une analyse de minimisation des coûts qui compare la venlafaxine aux ATC, en seconde ligne de traitement après une première ligne thérapeutique par ISRS (11).

4.3.1. Méthodologie

Les auteurs utilisent une analyse univariée puis multivariée pour cette comparaison.

Les patients inclus ont été sélectionnés parmi 11 millions d'assurés sociaux américains. La classification internationale des maladies 9^{ème} version (CIM-9) a été utilisée pour identifier les patients. De même, la CIM-9 a été utilisée pour séparer les coûts en deux catégories, ceux reliés à la dépression et aux antidépresseurs et les autres. L'inclusion est réalisée si les patients de plus de 19 ans a reçu au minimum deux mois de traitement par ISRS suivis par au moins deux mois de traitement par venlafaxine ou par ATC. De plus il faut que leur adhésion soit antérieure d'au moins six mois avant les traitements et poursuivie pendant douze mois après la seconde ligne thérapeutique. 188 patients traités par venlafaxine et 172 par ATC ont répondu à ces critères. Les trois quart des patients sont des patientes.

L'horizon temporel est de douze mois à partir de la seconde ligne de traitement.

4.3.2. Résultats

La méthode d'inclusion a légèrement déséquilibré les deux bras. Ainsi, les patients sont significativement plus âgés dans le groupe ATC (43 *versus* 40 ans) et les coûts pendant les six mois précédents les traitements de seconde ligne sont significativement plus importants pour les patients ATC.

Il est apparu que les psychiatres prescrivent significativement plus la venlafaxine.

Avant ajustement, les coûts liés à la dépression ont été statistiquement plus élevés pour la venlafaxine (1 948 *versus* 1 396 dollar US), et les autres statistiquement plus faibles (4 595 *versus* 6 677 dollar US).

Globalement, il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements venlafaxine et ATC (6 543 *versus* 8 073 dollar US). Les différences de coûts significatives n'apparaissent que chez les médecins généralistes. Après ajustement les coûts entre les deux groupes sont similaires.

4.3.3. Conclusion

L'intérêt de cette étude réside d'une part, dans le fait qu'elle dérive d'une observation pragmatique de patients et non pas d'une modélisation et d'autre part, qu'elle s'intéresse aux échecs de traitement de première ligne.

4.4. Étude de Freeman (2000)

La dernière étude rapportée ici est une publication anglaise qui compare différentes classes d'antidépresseurs pour le système national de santé anglais (10). Les auteurs conduisent une analyse coût-efficacité comparant la venlafaxine aux ISRS et aux ATC chez des patients atteints de dépressions sévères.

4.4.1. Méthodologie

Cette étude utilise une modélisation qui incluent d'une part les résultats d'une méta-analyse pour déterminer les taux de succès cliniques (9) et d'autre part des conclusions d'expert (médecins généralistes et psychiatres). Cette méta-analyse a inclus 4 033 patients issus de 44 essais contrôlés randomisés.

4.4.2. Résultats/conclusion

Le taux global d'efficacité est supérieur pour la venlafaxine (73,7 %), comparé à 61,4 % pour les ISRS et 59,3 % pour les ATC. Dans cette étude, la venlafaxine apparaît plus coût-efficace que les ISRS et les ATC.

4.5. Conclusion

De très nombreuses études sont disponibles pour l'évaluation médico-économique de la venlafaxine ; la très grande majorité est soutenue par un financement privé du laboratoire commercialisant le médicament. Les critères d'efficacité retenus sont très hétérogènes. Aucune, comme pour les médicaments précédents, ne dépassent un horizon temporel d'un an. Il faut toutefois noter que l'une des études a été réalisée à partir de données patients.

5. Mirtazapine (NORSET®)

Tableau 2.

Une revue des études médico-économiques portant sur la mirtazapine a été publiée par Holm en 2000 (12). Cet article présente quatre études réalisées dans quatre pays européens - Autriche, Angleterre, France et Suède - et publiées séparément (1, 2, 3, 4).

5.1. Modèle

Un modèle a d'abord été développé en France pour étudier le coût efficacité de la mirtazapine *versus* amitriptyline (3) et fluoxétine (4) chez des patients atteints de dépression modérée à sévère, puis appliqués et adaptés dans chacun des trois autres pays.

Le point de vue retenu était celui de l'organisme payeur et/ ou de la société. Les coûts indirects ont été évalués séparément.

Le modèle compare la mirtazapine à l'amitriptyline et à la fluoxétine. Un arbre décisionnel a été développé et appliqué dans les 4 pays.

Si les études rapportées utilisent toutes le même modèle, les données sources et les coûts sont propres à chaque pays.

Le modèle intègre les données cliniques de Montgomery (17) et Wheatley (23).

5.2. Méthodologie

L'évaluation de l'efficacité repose principalement sur l'échelle HDRS mais ne prend pas en compte les patients qui rechutent.

L'étude économique qui intègre les coûts directs et indirects a été réalisée rétrospectivement. Ainsi, les données ont été recueillies rétrospectivement auprès d'un panel d'experts psychiatres et de médecins généralistes. Ce panel a également évalué la perte de productivité (coûts indirects) représenté par l'absentéisme au travail, cette évaluation reflétant les différences de pratiques entre pays.

Les coûts directs de traitement mesurés regroupent les coûts d'acquisition des médicaments, les consultations médicales, le traitement des effets indésirables, les versements de la sécurité sociale. La robustesse du modèle a été testée par une analyse de sensibilité.

5.3. Mirtazapine *versus* amitriptyline

Bien qu'elle présente un coût d'acquisition supérieur, sur une période de 6 mois de traitement (28 semaines), la mirtazapine a entraîné des coûts directs de traitement inférieurs à l'amitriptyline avec une meilleure efficacité (23,2 % *versus* 19,2 %) respectivement de 33 112 ATS (shilling autrichien) (année de référence non communiquée), 553 £ (livre sterling) (1997-1998), 24 212 FF (1995-1996), et 13 851 SEK (couronne suédoise) (1997).

Ce résultat est obtenu notamment grâce à une moindre prise en charge des effets indésirables moins nombreux avec la mirtazapine. La part des médicaments varient d'un pays à l'autre, de 6 à 28 %.

Le traitement de la dépression par amitriptyline est plus cher en terme de perte de productivité par rapport à la mirtazapine dans 3 pays sur 4, Autriche, France et Suède mais pas en Angleterre où les taux d'absentéisme observés sont similaires.

5.4. Mirtazapine *versus* fluoxétine

Bien que la mirtazapine ait un coût de traitement par patient supérieur à la fluoxétine dans les quatre pays respectifs, elle est plus efficace et plus coût efficace sur une période de six mois. Les taux d'efficacité sont de 19,1 % pour la mirtazapine et de 15,6 % pour la fluoxétine.

Le coût direct gagné par patient répondeur pour la mirtazapine est inférieur à celui de la fluoxétine respectivement de 32 046 ATS, 327 £, 25 914 FF, et 9 796 SEK.

Le coût additionnel de traitement de mirtazapine pour chaque nouveau patient répondeur à 6 mois est respectivement de 11 732 ATS, 750 £, 3 342 FF, et 17 229 SEK.

Les coûts indirects sont similaires pour les deux médicaments et dans les quatre pays étudiés. La mirtazapine présente globalement des coûts indirects de traitement inférieurs à ceux d'amitriptyline mais semblables à ceux de fluoxétine.

5. 5. Conclusion

Les données disponibles montrent que la mirtazapine est une alternative thérapeutique coût-efficace dans le traitement de la dépression comparativement à amitriptyline et fluoxétine. Une des limites de ce travail est liée à l'utilisation des chiffres d'efficacité sans tenir compte de la significativité des résultats.

Au total, tous les articles médico-économiques publiés et qui étudient la mirtazapine dérive d'un même modèle adapté à chaque pays et reflétant leurs habitudes.

Concernant les études de qualité de vie, les résultats présentent un impact similaire de la mirtazapine par rapport aux ISRS avec un éventuel délai d'action plus court pour celle-ci, données qui restent à confirmer par de futures études cliniques.

6. Discussion/conclusions

La plupart des études présente des modèles construits à partir de méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés et de conclusions d'experts, certaines des seuls psychiatres, d'autres associant les généralistes. La sélection de la population d'étude par méta-analyse ne garantit pas la comparabilité des degrés de sévérité des patients dépressifs inclus.

Les critères d'efficacité utilisées sont discutables :

- d'une part en raison de leur utilisation simultanées en clinique et en économie,
- d'autre part, en raison de l'utilisation des résultats des essais cliniques sans introduction de leur significativité. Pour éviter le premier écueil, les études de minimisation des coûts auraient pu être conduites... mais les résultats ne seraient plus les mêmes, en effet le choix décidé dans les études neutralise les surcoûts.

En conclusion, comme souvent, les résultats devraient être confirmés par une étude observationnelle basée sur des données d'efficacité clinique recueillies en condition réelle d'emploi et donc modulée par le degré d'observance et sur une plus longue durée de traitement.

Une revue récente (15) a analysé les études économiques publiées comparant les ISRS et les IRSNa/NaSSA aux ATC. Dans ces conclusions l'auteur note que les données disponibles ne permettent pas de conclure que les ISRS *versus* IRSNa/NaSSA présenteraient un meilleur ratio coût-efficacité que les ATC.

Il est à noter que la plupart des études médico-économiques analysées bénéficiées d'un partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

La richesse de la littérature atteste de l'importance de la dépression dans les pays développés. Les évaluations médico-économique disponibles ont plusieurs limites. Outre celles déjà relevées, il faut noter l'absence des coûts indirects alors même que tous les auteurs s'accordent sur leur part prépondérante dans le coût global de la maladie pour la société.

Les principaux enjeux de la prise en charge de la dépression sont certes d'ordre financier mais concernent également le poids de la maladie dans la vie familiale, professionnelle et affective. Une large étude épidémiologique a montré que chez les personnes séparées ou divorcées la dépression est plus fréquente que chez les couples mariés (24) !

Références bibliographiques

- 1 - Borghi J, Guest JF. Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxétine in the treatment of moderate and severe depression in UK. *Eur Psychiatry* 2000 ; **15** : 378-87.
- 2 - Brown MCJ, Nimmerichter AA, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry* 1999 ; **14** : 230-44.
- 3 - Brown MCJ, Van Loon JMT, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine relative to amitriptyline in the treatment of moderate and severe depression in France. *Eur J Psychiatry* 1999 ; **13** : 197-208.
- 4 - Brown MCJ, Van Loon JMT, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine relative to fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in France. *Eur J Psychiatry* 2000 ; **14** : 15-25.
- 5 - Dardennes R, Lafuma A, Berdeaux G, Fagnani F. Milnacipran, antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine : Etude comparative coût/efficacité du traitement d'un épisode dépressif. *Neuro-Psy* 1999 ; **14** : 77-86.
- 6 - Dardennes R, Berdeaux G, Lafuma A, Fagnani F. Comparison of the cost-effectiveness of milnacipran (a SNRI) with TCAs a modeling approach. *Eur Psychiatry* 1999 ; **14** : 152-62.
- 7 - Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle J. A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin Ther* 1995 ; **17** : 136-53.
- 8 - Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 1997 ; **12** : 286-96.
- 9 - Einarson TR, Arikian SR, Casciano J et al. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Ther* 1999 ; **21** : 269-308.
- 10 - Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000 ; **18** : 143-8.
- 11 - Griffiths RI, Sullivan EM, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J, Goldman HH. Medical resources use and cost of venlafaxine or tricyclic antidepressant therapy : following selective serotonin reuptake inhibitor therapy for depression. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** : 495-505.
- 12 - Holm KJ, Jarvis B, Foster RH. Mirtazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics* 2000 ; **17** : 515-34.

- 13** - Kind P, Sorenson J. The costs of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993 ; **7** : 191-5.
- 14** - Lafuma A, Dardennes R, Fagnani F, Pribil C, Bisserbe JC, Berdeaux G. Clinico-economic assessment of milnacipran in the prevention of depressive episodes. *Encephale* 1999 ; **25** : 401-7.
- 15** - Laux G. Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants-pharmacoeconomic studies comparing SSRIs/SNRIs with tricyclic antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2001 ; **34** : 1-5.
- 16** - Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. The cost of treatment dropout in depression : a cost-benefit analysis of fluoxetine versus tricyclics. *J Affect Disord* 1994 ; **31** : 1-18.
- 17** - Montgomery SA, Reimtz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression : a double-blind placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 ; **13** : 63-73.
- 18** - Moscovice I, Armstrong P, Shortell S et al. Health services research for decision-makers : the use of the Delphi techniques to determine health priorities. *J Health Polit Policy Law* 1997 ; **3** : 388-410.
- 19** - Norinder A, Nordling S, Häggström L. Society's cost of depression. *Läkartidningen* 2000 ; **97** : 1693-700.
- 20** - Priest RG. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of major depression in hospitalized patients. *Clin Ther* 1996 ; **18** : 347-58.
- 21** - Puech A, Montgomery S, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor : an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin PsychoPharmacol* 1997 ; **2** : 99-108
- 22** - Rouillon F, Berdeaux G et al. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran : consequences on quality of life. *J. Affect Disord* 2000 ; **58** : 171-80.
- 23** - Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L et al. Mirtazapine : efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 306-12.
- 24** - Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996 ; **276** : 293-9.

Abstract

Milnacipran, venlafaxine, mirtazapine in the treatment of major depressive episodes

Depressive state is characterized by depressive mood, cognitive disorders, psychomotor retardation, anxiety, anorexia and several somatic signs. The current classifications are DSM IV and ICD 10.

Depressive semiology has very various aspects.

The global rating scales use several inventories for measuring depression which can be filled in by the patient or by another person.

Depression consists in several evolutive phases which are the depressive episode, the partial remission, the complete remission, the recovery, the recurrence and the relapse.

The most acknowledged biological theories involve a central monoaminergic dysfunction with a locus coeruleus hyperactivity, an hypothalamic adrenocortical axis disturbance, a deficit of serotonin, and a dopaminergic hypofunction.

Several criteria can help for the choice of an antidepressant, such as the search for a stimulant or a sedative effect, the patient's past history, the physician experience, the patient's follow-up, the drug administration route, its posology and tolerance.

A remission - inducing treatment can begin after the initial treatment and the removal of depressive symptoms. The aim is the prevention of relapses.

Monotherapy has to be favoured. A psychotherapy is generally recommended.

Symptom therapy is indicated in the severe or the refractory diseases.

Milnacipran is a powerful serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. It has no effect on dopaminergic reuptake.

Venlafaxine and its active metabolite are also powerful serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. They inhibit lightly dopaminergic reuptake.

Mirtazapine increases both the noradrenergic and the serotonergic conduction. It is a presynaptic adrenergic (alpha 2) blocker.

These three new antidepressants are indicated in the treatment of major depressive episodes. Because of their relatively good tolerance they could be prescribed in patients who cannot take the selective serotonin reuptake inhibitors.

Key words : antidepressant, depression, dopamine, milnacipran, mirtazapine, norepinephrine, review, serotonin, venlafaxine.