
Efficacité comparative des antidépresseurs de nouvelle génération pour la dépression majeure : Perspective canadienne

Sidney H. Kennedy, M.D., FRCPC
Chef psychiatre,
Département de psychiatrie,
Réseau de santé universitaire
Université de Toronto

Sakina J. Rizvi, HBSc
Département de psychiatrie,
Université de Toronto
Départements de sciences
pharmaceutiques et de
neurosciences,
Université de Toronto

par Sidney H. Kennedy, M.D., FRCPC et Sakina J. Rizvi, HBSc

Introduction

Le trouble dépressif majeur (TDM) est une maladie répandue. Les statistiques canadiennes de 2002 (volet Santé mentale et bien-être de l'ESCC) révélaient que 4,8 % des Canadiens de 15 ans et plus répondaient aux critères du TDM à un moment ou au cours des 12 mois précédents¹. La même enquête révélait également que 12,2 % des adultes répondaient aux critères de la dépression à un moment ou l'autre au cours de leur vie¹.

Au cours des dernières décennies, le traitement pharmacologique du TDM a considérablement évolué. Malgré l'avènement de nombreux antidépresseurs de nouvelle génération et d'une compréhension toujours plus approfondie de leurs forces et de leurs faiblesses respectives, le choix du meilleur traitement possible pour chaque patient demeure un défi de taille pour les omnipraticiens et les psychiatres. La réponse au traitement et la rémission sont les objectifs clés de la prise en charge du TDM. L'acceptabilité est une autre étape importante vers l'atteinte de ces objectifs, puisque les patients ont besoin d'une pharmacothérapie à long terme (dans bien des cas à vie).

La pharmacothérapie de première intention pour le TDM est en général sélectionnée à partir des « antidépresseurs de nouvelle génération », soit un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)². Au fil des ans, par le biais de recherches approfondies et de débats de fond, on a tenté d'établir quels agents seraient à privilégier³⁻²⁰. À ce jour, aucun consensus n'est ressorti.

Une des plus récentes tentatives pour trancher cette question et offrir aux cliniciens des directives fondées sur des preuves sur l'efficacité et l'acceptabilité relative des divers antidépresseurs de nouvelle génération a fait l'objet d'une publication dans la revue *The Lancet* de février 2009¹⁷. Cette méta-analyse, financée de façon indépendante par Cipriani et coll., a passé en revue les données d'études

MÉTA-ANALYSES MULTITHÉRAPEUTIQUES

La méta-analyse multithérapeutique est une technique utilisée pour synthétiser les données provenant de plusieurs études indépendantes et pour en analyser les résultats.

Cette méthode permet l'intégration de données provenant de comparaisons directes (lorsque les traitements sont comparés dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire) et des comparaisons indirectes (lorsque les traitements sont comparés d'un essai à l'autre en combinant les résultats d'efficacité par rapport à un traitement comparatif d'usage courant).

La méta-analyse multithérapeutique permet donc des comparaisons entre des traitements qui n'ont pas été mis en parallèle dans le cadre d'un essai comparatif direct prospectif. Ces résultats peuvent donner plus de renseignements qu'une méta-analyse classique en allant au-delà des simples comparaisons à deux éléments pour classer plusieurs traitements différents.

Étant donné que les comparaisons indirectes des agents en question ne sont pas randomisées, les investigateurs qui utilisent cette méthode doivent tenir compte de variables de confusion potentielles, comme ce fut le cas dans cette méta-analyse multithérapeutique sur les antidépresseurs dans le TDM par Cipriani et coll.¹⁷.

Malgré l'avènement de nombreux antidépresseurs de nouvelle génération et d'une compréhension toujours plus approfondie de leurs forces et de leurs faiblesses respectives, le choix du meilleur traitement possible pour chaque patient demeure un défi de taille pour les omnipraticiens et les psychiatres.

cliniques portant sur 12 antidépresseurs de nouvelle génération utilisés pour traiter le TDM, afin d'offrir un outil cliniquement utile pour aider les médecins à choisir des antidépresseurs adaptés à leurs patients.

Le but de cette synthèse est de présenter les faits saillants de la méta-analyse et de fournir une interprétation de ces données dans le contexte d'autres méta-analyses récentes. En terminant, ces résultats sont considérés d'un point de vue canadien.

Vue d'ensemble de la méta-analyse de Cipriani¹⁷

Plan et méthodologie de l'étude. Cette analyse (méta-analyse multithérapeutique; voir description dans l'encadré) incluait des études randomisées et contrôlées (ÉRC) qui regroupaient des patients souffrant de TDM unipolaire, traité au moyen de l'un de douze antidépresseurs de nouvelle génération : les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline), les IRSN (duloxétine, milnacipran et venlafaxine) et trois autres agents récents (bupropion, mirtazapine et réboxétine). Les études ont été publiées entre 1991 et 2007.

Les principaux paramètres mesurés ont été la réponse au traitement et son acceptabilité. La réponse était définie par l'un ou l'autre des critères suivants à huit semaines : réduction d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ à l'échelle Hamilton d'évaluation de la dépression (ou HAM-D pour *Hamilton Depression Rating Scale*) ou l'échelle d'évaluation de la dépression Montgomery-Åsberg (ou MADRS pour *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) ou l'obtention d'une cote « amélioration » ou « très grande amélioration » à l'échelle d'impressions cliniques globales (ou CGI pour *Clinical Global Depression*). L'acceptabilité était pour sa part quantifiée par le nombre de patients ayant mis fin à leur participation à l'étude d'une façon précoce pour toute raison au cours des huit premières semaines. La fluoxétine, le prototype des ISRS et l'agent pour lequel on dispose des preuves cliniques les plus abondantes, a servi d'agent de référence.

Résultats. Les auteurs ont recensé 117 études qui répondaient aux critères d'inclusion à leur méta-analyse. Ces études regroupaient en tout 25 928 sujets. La Figure 1, inspirée de Patrick et coll.¹⁸, reflète l'équilibre relatif entre l'efficacité et l'acceptabilité dans les comparaisons avec la fluoxétine.

En ce qui a trait à l'efficacité, les investigateurs ont constaté que quatre antidépresseurs généraient des taux de réponse significativement plus marqués que la fluoxétine : mirtazapine, escitalopram, venlafaxine et sertraline. Un seul agent, la réboxétine, a donné des résultats significativement pires que la fluoxétine. Les taux de réponse des six autres agents n'étaient pas significativement différents que ceux de la fluoxétine.

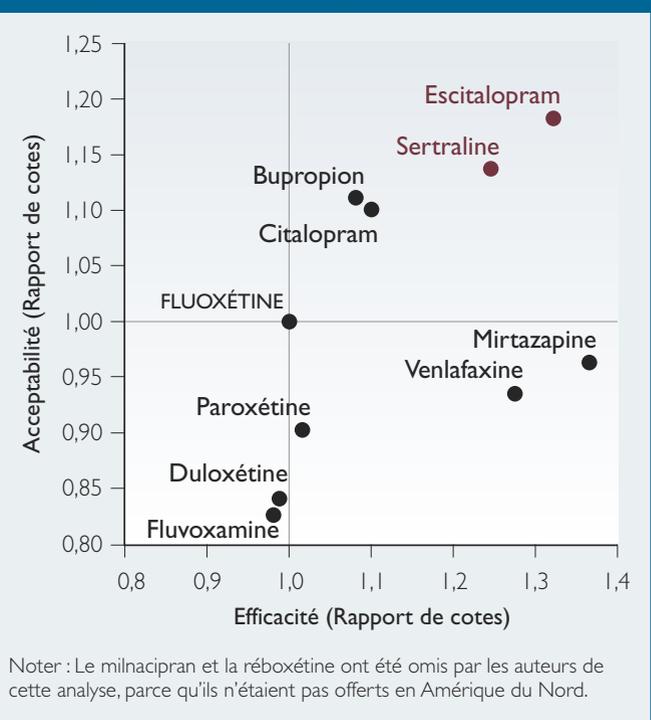
Les agents ont été représentés graphiquement sur le plan de la probabilité cumulative qu'ils se classent à

l'une des 12 positions possibles dans l'ordre de l'efficacité et de l'acceptabilité. Les probabilités cumulatives d'être parmi les quatre traitements les plus efficaces étaient les suivantes : mirtazapine (24,4 %), escitalopram (23,7 %), venlafaxine (22,3 %) et sertraline (20,3 %) (Figure 2). Comme l'illustre la Figure 2, on a noté une réduction marquée de la probabilité d'être parmi les quatre agents les plus efficaces pour tous les autres antidépresseurs.

Plusieurs agents ont été jugés plus acceptables que la fluoxétine : escitalopram (27,6 %), sertraline (21,3 %), bupropion (19,3 %) et citalopram (18,7 %), mais ces différences ne se sont pas révélées statistiquement significatives. Sur le plan de l'efficacité, la baisse de l'acceptabilité s'est révélée substantielle relativement à ces quatre agents, bien que la réboxétine ait donné lieu à une réduction de l'acceptabilité statistiquement significative par rapport à la fluoxétine (Figure 3).

Conclusions de l'étude. Parmi les 12 antidépresseurs étudiés, seuls deux agents se sont classés parmi les quatre premiers en termes d'efficacité et d'acceptabilité : l'escitalopram (classé au second rang pour l'efficacité et au premier pour l'acceptabilité) et la sertraline (classée au quatrième rang pour l'efficacité et au second pour l'acceptabilité). À la lumière de ces résultats, les auteurs ont considéré l'escitalopram et la sertraline les meilleures options lorsqu'on commence un traitement antidépresseur pour un TDM de modéré à sévère.

FIGURE 1 Efficacité et acceptabilité comparatives des antidépresseurs de nouvelle génération (vs fluoxétine)¹⁸



Discussion

Selon cette étude, l'escitalopram et la sertraline seraient les deux antidépresseurs qui offrent des avantages cliniques modestes par rapport aux 10 autres agents.

FIGURE 2 Probabilités cumulatives d'être parmi les quatre nouveaux antidépresseurs les plus efficaces¹⁷

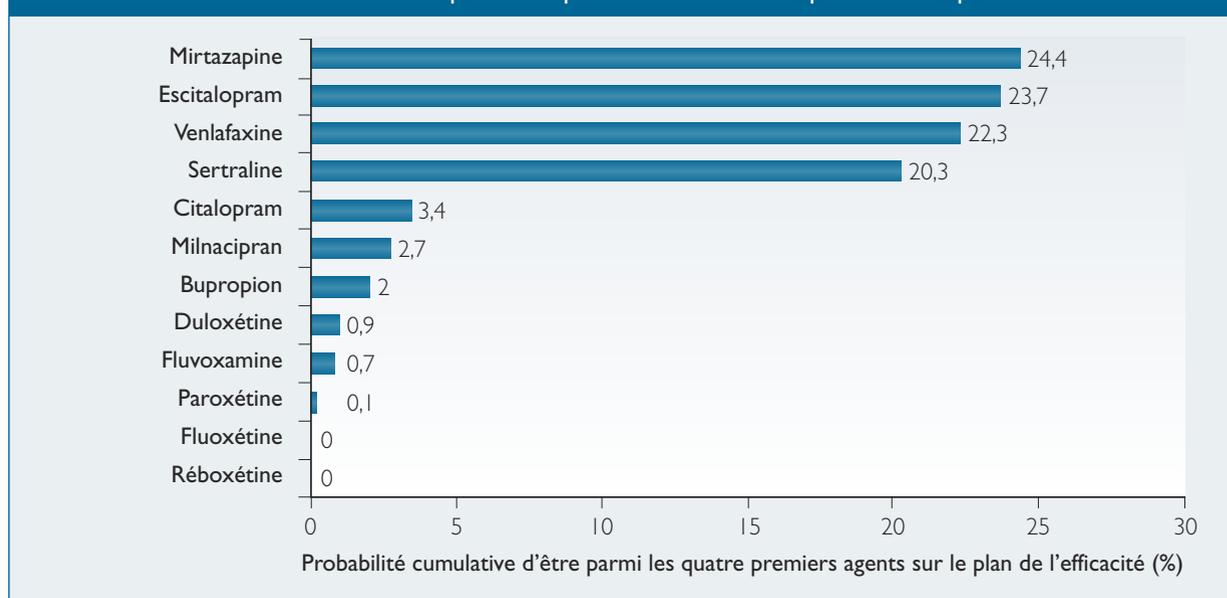
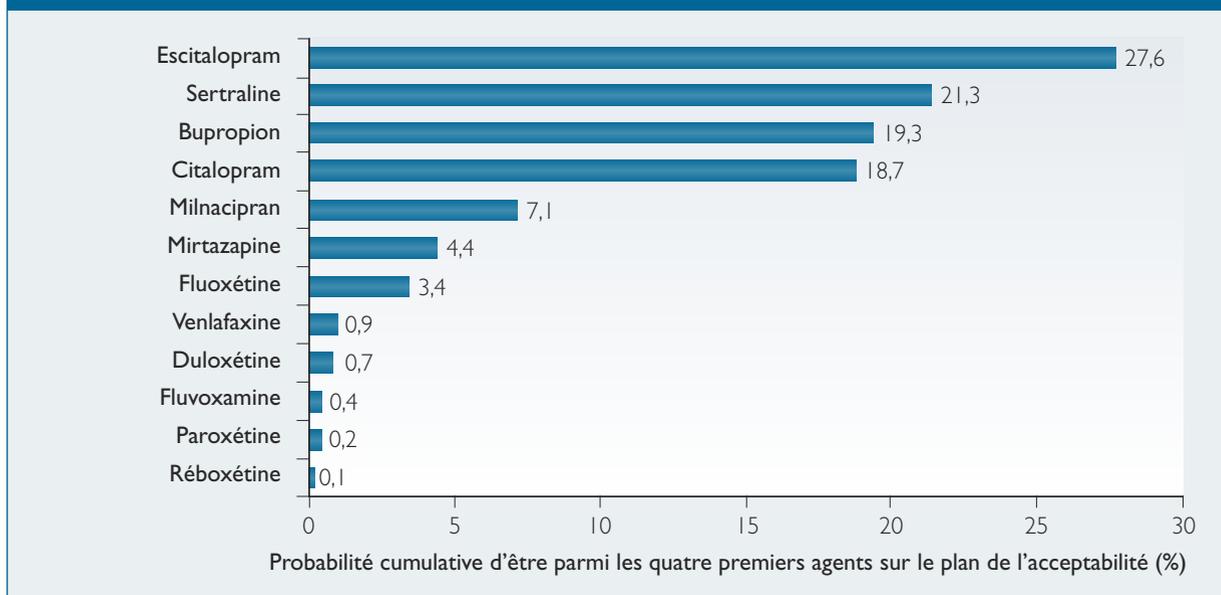


FIGURE 3 Probabilités cumulatives d'être parmi les quatre antidépresseurs de nouvelle génération les plus acceptables¹⁷



Parmi les atouts de cette étude, outre la taille considérable de l'échantillon (plus de 25 000 patients), mentionnons la méthodologie, l'utilisation d'une technique méta-analytique multithérapeutique pour inclure des comparaisons directes et indirectes entre les antidépresseurs, de même que l'absence de soutien financier des sociétés pharmaceutiques. Une

Parmi les 12 antidépresseurs étudiés, seuls deux agents se sont classés parmi les quatre premiers en termes d'efficacité et d'acceptabilité : l'escitalopram (classé au second rang pour l'efficacité et au premier pour l'acceptabilité) et la sertraline (classée au quatrième rang pour l'efficacité et au second pour l'acceptabilité).

limite de l'étude est la sélection de la réponse et l'acceptation de définitions multiples (soit une réduction de 50 % aux échelles HAM-D ou MADRS ou une classification CGI statuant une « amélioration » ou une « très grande amélioration ») plutôt que la rémission (habituellement définie par une réduction absolue des symptômes, HAM-D \leq 7 ou MADRS \leq 10). Il faut reconnaître que l'utilisation des abandons comme valeurs substitués de l'acceptabilité ne rend pas

adéquatement compte des effets secondaires ou des symptômes ayant justifié les abandons entre les différents agents. Ce type mixte de classification ne tient pas compte non plus du fonctionnement social ni du rapport coût-efficacité des différents agents.

Les conclusions de diverses autres méta-analyses et revues systématiques concordent avec les résultats de cette étude. Dans une méta-analyse regroupant 10 études qui comparaient l'escitalopram à d'autres ISRS ou à la venlafaxine⁷, les auteurs ont signalé que l'escitalopram était significativement supérieur aux ISRS et comparable à la venlafaxine d'après les réductions enregistrées à l'échelle MADRS. Le même groupe a élargi la méta-analyse de manière à inclure 2 000 autres patients et des études sur la duoxétine¹⁹. À l'aide d'un tracé composite d'efficacité et d'acceptabilité similaire à la méthode employée par Cipriani, ce groupe a confirmé la supériorité clinique de l'escitalopram, particulièrement en comparaison avec les IRSN duloxétine et venlafaxine (Figure 4).

Montgomery et coll. se sont aussi penchés sur les preuves de supériorité de l'efficacité entre les antidépresseurs⁹. Pour qualifier un antidépresseur de nettement supérieur, les auteurs exigeaient des preuves de supériorité au paramètre d'efficacité principal de deux études pivots sur le TDM de modéré à sévère. On pouvait également qualifier de supérieur un agent sur la base des résultats d'une étude pivot appuyée par des résultats de méta-analyses allant dans le

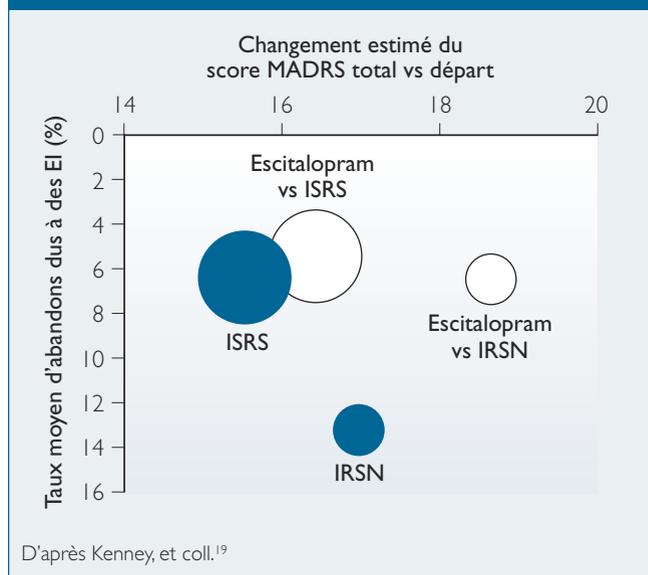
même sens. Ils ont conclu, selon ces critères, que trois antidépresseurs étaient supérieurs : la clomipramine, la venlafaxine et l'escitalopram. L'escitalopram a été le seul agent doté d'une nette supériorité dans le traitement de la dépression sévère.

D'autres chercheurs ont utilisé des techniques méta-analytiques pour évaluer l'efficacité relative de la venlafaxine par rapport aux ISRS^{13,21}. Ces auteurs ont mentionné un avantage clinique modeste sur la base des paramètres de rémission et sans tenir compte de la tolérabilité ou des taux d'abandon. Dans le cas de la mirtazapine, on dispose de preuves selon lesquelles son début d'action est plus rapide que celui des ISRS. Toutefois, cet effet n'a pas semblé être maintenu à la fin des 6 à 12 semaines de traitement²². Une méta-analyse plus vaste, regroupant 12 antidépresseurs (10 étaient identiques à ceux de l'analyse de Cipriani), a aussi utilisé la réponse comme paramètre¹². Cette méta-analyse incluait 203 études d'efficacité et n'a signalé aucune différence entre les agents. Les différences quant aux critères d'inclusion aux essais et quant aux méthodes méta-analytiques pourraient, du moins en partie, expliquer les résultats discordants.

L'équilibre entre l'efficacité et la tolérabilité a d'importantes répercussions pour le fonctionnement social et professionnel chez les patients qui ont besoin d'un traitement antidépresseur continu. Selon de récentes preuves, les généralistes ne choisissent pas un traitement médicamenteux et n'optent pas pour une demande de consultation dans les cas de dépression sur la base des scores obtenus au questionnaire seulement²³ et ils considèrent que le bon sens et le jugement clinique sont plus importants que les évaluations objectives²⁴. L'évaluation du fonctionnement pourrait donc offrir d'autres données d'efficacité importantes en plus de celles qu'on obtient en mesurant la réponse au traitement et la rémission.

À cet égard, les données récentes montrent que l'escitalopram peut améliorer les paramètres fonctionnels dans le TDM et dans le trouble anxieux généralisé^{25,26}. Dans une étude qui comparait l'escitalopram à l'IRSN duloxétine dans le TDM, l'un des paramètres secondaires prédéfinis était la modification par rapport aux valeurs de départ au score d'invalidité de Sheehan (ou SDS pour *Sheehan Disability Score*) qui mesure l'atteinte fonctionnelle²⁵. Les investigateurs ont signalé que les scores SDS totaux étaient significativement meilleurs dans le groupe

FIGURE 4 Graphique des différences moyennes estimées entre les traitements des valeurs de départ à la semaine 8, selon le score MADRS et les abandons dus à des effets indésirables¹⁹



traité par escitalopram à la semaine 8 et à la semaine 24, comparativement à ceux des patients traités par duloxétine. Ces observations pourraient jeter un jour nouveau sur les résultats favorables signalés avec l'escitalopram par Cipriani et coll. Les patients qui

Au Canada, les coûts d'achat des doses maximum recommandées d'escitalopram et de la sertraline générique sont comparables.

prennent un médicament efficace (c.-à-d., qui réduit les symptômes) et acceptable (c.-à-d., qui rehausse la probabilité d'une bonne observance thérapeutique) ont une meilleure chance d'améliorer davantage le fonctionnement supérieur comparativement aux patients qui prennent un agent moins efficace et/ou moins bien accepté.

Dans le milieu canadien de la santé, le coût est un facteur dont il faut tenir compte lorsqu'on amorce une pharmacothérapie pour le TDM. Cipriani et coll. ont tenu compte de cette variable lorsqu'ils ont appuyé la sertraline plutôt que l'escitalopram comme agent doté du meilleur rapport coût-efficacité. Cette évaluation n'a pas porté sur une analyse de coût

formelle, mais simplement sur l'observation selon laquelle la sertraline est un agent générique aux États-Unis et en Europe et, par conséquent, est moins coûteux dans la plupart des pays. Toutefois, au Canada, les coûts d'achat des doses maximum recommandées d'escitalopram et de la sertraline générique sont comparables. Compte tenu de cet élément d'information, dans le contexte canadien, l'escitalopram peut être considéré comme option de première intention pour le TDM au même titre que la sertraline.

Conclusion

L'un des principaux défis dans la prise en charge du TDM est le choix de l'antidépresseur. L'antidépresseur idéal allie efficacité et acceptabilité, ce qui améliore les chances d'observance thérapeutique à

long terme et de rétablissement fonctionnel.

Beaucoup d'efforts ont été faits pour évaluer l'efficacité et l'acceptabilité relative des divers antidépresseurs pour la prise en charge du TDM. L'analyse récemment publiée par Cipriani et coll. offre des preuves concrètes que les médecins peuvent utiliser pour orienter leur choix. Le classement favorable de l'escitalopram et de la sertraline pour l'efficacité et l'acceptabilité lors de cette analyse ont conduit les auteurs à conclure que ces agents doivent être préférés aux autres antidépresseurs de nouvelle génération pour la prise en charge immédiate du TDM. Les médecins canadiens devraient voir ces résultats comme une confirmation que le choix de l'un de ces agents est raisonnable à la lumière des meilleures preuves disponibles.

Le Dr Kennedy a reçu des honoraires de : Biovail, Brain Cells Inc., Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Servier et Wyeth. Il a reçu des honoraires à titre d'expert de Biovail, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Pfizer, Servier, St. Jude Medical et Wyeth et une bourse d'AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck et Merck Frosst.

Références :

1. Gouvernement du Canada. Aspect humain de la santé mentale et de la maladie mentale au Canada 2006.
2. Association des psychiatres du Canada. Lignes directrices cliniques pour le traitement des troubles dépressifs. La Revue canadienne de psychiatrie 2001; 46(Suppl. 1):1S-92S.
3. Entsuah R, Gao B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. *CNS Spectr* 2002; 7(12):882-8.
4. Simon GE. Review: venlafaxine is more effective than selective serotonin-reuptake inhibitors for depression. *ACP J Club* 2002; 137(3):101.
5. Jain R. Single-action versus dual-action antidepressants. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(Suppl 1):7-11.
6. Stahl SM, Grady MM, Moret C, et coll. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10(9):732-47.
7. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31(2):122-31.
8. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, et coll. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007; 56(2-3):73-85.
9. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et coll. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6):323-9.
10. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, et coll. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11):1217-27.
11. Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, et coll. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6):672-6.
12. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et coll. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149:734-50.
13. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, et coll. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4):424-34.
14. Thase ME. Are SNRIs More Effective than SSRIs? A Review of the Current State of the Controversy. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41(2):58-85.
15. Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196(4):511-20.
16. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 2009; 31(5):945-61.
17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et coll. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665):746-58.
18. Patrick G, Combs G, Gavagan T. Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract* 2009; 58(7):365-9.
19. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1):161-75.
20. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et coll. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD006117.
21. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, et coll. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(3):172-85.
22. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et coll. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9):1404-15.
23. Kendrick T, Dowrick C, McBride A, et coll. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. *BMJ* 2009; 338:b750.
24. Dowrick C, Leydon GM, McBride A, et coll. Patients' and doctors' views on depression severity questionnaires incentivised in UK quality and outcomes framework: qualitative study. *BMJ* 2009; 338:b663.
25. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7):1605-14.
26. Demyttenaere K, Andersen HF, Reines EH, et coll. Impact of escitalopram treatment on Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire scores in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(5):276-86.