

Bureau de dépôt:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément «Folia Pharmacotherapeutica»
Volume 34 - Numéro 5 - Mai 2007

REUNION DE CONSENSUS

11 mai 2006

L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur:

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation:

Président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS

Expert: G. PIETERS

Groupe bibliographique: D. BOUDRY, M. DE MEYERE

Jury: F. MATTHYS, K. VAN DEN BULCK

Membres: M. BOUTSEN, Ch. de GALOCSY, H. PROESMANS, W. SCHROOYEN, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, B. VAN ROMPAEY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY, I. WIDERA

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF

Groupe bibliographique

Minerva ASBL

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Editeur responsable: J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT
DES ANTIDÉPRESSEURS
DANS LE TRAITEMENT
DE LA DÉPRESSION**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 11 mai 2006

I. INTRODUCTION

Le jeudi 11 mai 2006, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la quinzième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Diverses raisons ont incité le Comité à prendre ce thème comme sujet de la présente réunion de consensus.

Les troubles dépressifs ont une fréquence importante dans la population de notre pays. Citer des chiffres précis est très dépendant de la définition fixée pour les termes utilisés et peut également varier selon la perspective d'approche du problème: des chiffres de 1 à 10% de la population consultant des médecins généralistes pour dépression à 17% de l'ensemble de la population sont cités.

L'approche thérapeutique de la dépression dispose de multiples moyens, dont les médicaments antidépresseurs. La prescription des médicaments antidépresseurs a régulièrement augmenté ces dernières années. Le nombre de doses quotidiennes a presque doublé entre 1997 et 2004. En 2004 près de 200 millions de doses quotidiennes de médicaments antidépresseurs ont été remboursées par l'INAMI. Cette augmentation de consommation n'est pas propre à la Belgique; au Royaume Uni, les ventes ont augmenté de 253% sur les dix dernières années.

Ce problème de la prise en charge de la dépression est d'autant plus actuel que plusieurs interpellations récentes posent question. Paradoxalement, au moins apparemment, le message d'une prise en charge insuffisante des troubles dépressifs sévères est communiqué aux prestataires de soins malgré l'augmentation importante des prescriptions d'antidépresseurs. En deuxième lieu, l'observation d'effets indésirables sévères (tentatives de suicide entre autres) avec certaines substances et, probablement, dans certaines catégories d'âge plus particulièrement, invite à une prescription rigoureusement évaluée et à un suivi encore plus attentif des traitements antidépresseurs (avec toutes les classes de médicaments antidépresseurs). Enfin, certains experts internationaux, minoritaires, et certaines sources de l'International Society of Drug Bulletin (ISDB) remettent en question l'efficacité réelle de ces médicaments antidépresseurs en soulignant l'absence de preuve pertinente solide fournie par les études actuelles.

L'abord de la dépression ne peut se résumer à l'utilisation des médicaments antidépresseurs. La place relative de ces médicaments dans une prise en charge, aussi bien en milieu ambulatoire qu'hospitalier ou de référence sera précisée. Une approche différente éventuelle suivant les différentes classes d'âge des patients sera analysée.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres..." – "infos scientifiques" – "Réunions de consensus")

II. NIVEAUX DE PREUVE (LEVELS OF EVIDENCE)

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

Niveau 1: Une ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante ou plusieurs RCTs de qualité suffisante

Niveau 2: Une RCT de qualité suffisante

Niveau 3: Résultats non concordants de méta-analyses ou de RCTs de qualité méthodologique suffisante

Pas de conclusion possible:

- RCT(s) de qualité suffisante mais sans indication sur les tests statistiques
- pas de RCT en double aveugle de qualité suffisante
- pas de RCT en double aveugle

III. DEGRES DE RECOMMANDATION (GRADES OF RECOMMENDATION)

A correspond au niveau 1 de preuve dans la recherche dans la littérature

B correspond au niveau 2 de preuve dans la recherche dans la littérature

C correspond au niveau de preuve apporté par une autre étude

D correspond à une opinion d'expert

IV. LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

ADR	Adverse Drug Reaction
ATC	Antidépresseurs Tricycliques
BDI	Beck Depression Inventory
CBCL	Child Behaviour Checklist
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing, <u>désormais</u> kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (Nederland)
CDI	Child Depression Inventory
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression scale
CGI	Clinical Global Impression
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – dixième révision
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition, Text Revision
GAF	Global Assessment of Functioning
GDS	Geriatric Depression Scale
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
IMAO	Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxidase
ISRS	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor/Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
(kiddie-) SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MDI-C	Multidimensional Depression Inventory – Children
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
RCT	Randomised Controlled Trial
SDS	Self Rating Depression Scale
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TIP	Thérapie interpersonnelle
USPSTF	US Preventive Services Task Force

V. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Guy Beuken (généraliste)

Paul Igodt (spécialiste)

Françoise Matthys (spécialiste) Vice-présidente

Karin Van den Bulck (généraliste) Présidente

Marc Verbeke (généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Frie Niesten

Chris Van Hul

Représentants des pharmaciens

Fernand Mathot

Jan Saevels

Représentant des paramédicaux

Nady Van Broeck

Cindy Merlevede

Représentant du public

Jan Etienne

Secrétariat durant les réunions du jury

Johan De Haes

André De Swaef

Remarque:

Après avoir lu les textes préparatoires et assisté à la réunion de consensus et aux rencontres du jury, un membre du jury formule des réserves fondamentales à propos de la méthodologie et de la réalisation du présent rapport. Le membre du jury a par conséquent pris la décision de se retirer et désire ne pas être cité nommément dans le présent document. Ce choix sera respecté.

VI. CONCLUSIONS

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 11 mai 2006 et est parvenu à un certain nombre de conclusions. Le jury a eu en permanence de sérieuses objections à propos de l'insuffisance des connaissances de cette problématique. Le poids de ces objections est tel qu'il assombrit sérieusement les conclusions qui suivent. En ce qui concerne les réserves du jury, nous faisons référence à la version longue du rapport.

1. DEPISTAGE, DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le jury constate que la littérature recèle un nombre insuffisant de données à propos des instruments d'évaluation existants et de leurs propriétés psychométriques (validité, fiabilité, normalisation, normes pour différentes populations) pour qu'il soit en mesure de formuler une réponse satisfaisante en ce qui concerne leur utilisation et leur capacité de mise en pratique. Néanmoins le jury a essayé de répondre à cette question. Le jury souhaite insister sur le fait que ces orientations reposent sur un consensus et ne se fondent pas sur une littérature scientifique validée.

Les instruments de mesure mentionnés ci-après sont des instruments dont les propriétés psychométriques (comme la validité et la fiabilité) ont été étudiées et considérées comme bonnes pour les populations francophones et néerlandophones belges. Une liste des instruments psychodiagnostiques avec leurs références se trouve dans les annexes de la version longue.

Dans la pratique courante, les questionnaires sont peu utilisés, et ce en dépit du fait qu'il est établi qu'un bon dépistage peut améliorer l'acceptation du diagnostic et du traitement par ces patients.

Le médecin généraliste envisage un trouble dépressif lorsque le patient:

- se plaint d'humeur morose ou donne l'impression d'être triste
- parle d'un ton monocorde ou affiche un ralentissement moteur
- consulte fréquemment pour des plaintes diverses
- se plaint d'une fatigue persistante ou d'autres symptômes inexplicables
- souffre d'une douleur chronique (inexpliquée)
- se plaint d'insomnie ou de nervosité chronique
- demande des somnifères ou des calmants
- se plaint d'être irritable et d'avoir un comportement irascible

Chez les sujets suivants, le risque de trouble dépressif est accru:

- les sujets présentant un trouble dépressif ou ayant des antécédents de tentative de suicide
- les sujets dont des parents au premier degré souffrent d'un trouble dépressif ou ont des antécédents de tentative de suicide
- les sujets atteints d'une grave maladie somatique
- les sujets atteints de troubles anxieux ou de trouble panique
- les sujets souffrant d'un problème de consommation d'alcool ou de stupéfiants

1.1. Dépistage (screening) et recherche des cas (case-finding)

Le *dépistage* consiste à tenter d'identifier, chez une personne ou au sein d'une population, un problème de santé ou un facteur de risque qui n'avait pas été diagnostiqué précédemment.

La *recherche des cas* consiste à proposer un examen clinique ou diagnostique ou encore un questionnaire dans le but de dépister précocement une affection pouvant être traitée à des patients qui consultent leur médecin pour d'autres raisons.

L'US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommande le dépistage/la recherche des cas chez les adultes en médecine générale lorsqu'il est possible de poser un diagnostic exact, qu'il existe un traitement efficace de même qu'une possibilité de suivi. En revanche, l'USPSTF affirme que les preuves sont insuffisantes pour effectuer un dépistage/une recherche de cas chez les enfants et les adolescents.

Lorsqu'un médecin suspecte une dépression, il peut rapidement procéder à un test de reconnaissance en posant les trois questions suivantes:

- Ces derniers temps, vous êtes-vous senti triste, dépressif ou avez-vous été préoccupé par votre humeur morose? (Tristesse)
- Ces derniers temps, prenez-vous toujours plaisir à effectuer vos activités ou êtes-vous toujours intéressé par les choses dont vous retirez normalement du plaisir dans la vie?
- Désirez-vous être aidé ?

1.2. Diagnostic et diagnostic différentiel

Il est possible de poser le diagnostic de la dépression en se fondant sur les critères du DSM-IV-TR. Il existe également la classification CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – dixième révision) de l'Organisation Mondiale de la Santé qui correspond dans une large mesure au DSM-IV-TR. En règle générale, la préférence est accordée au DSM-IV-TR.

Aux fins du diagnostic différentiel, il convient de prendre les éléments suivants en considération:

- Fluctuations de l'humeur suite à une maladie organique (hypothyroïdie, accident vasculaire cérébral, démence, sclérose en plaques, etc...). Un examen clinique complet et des tests complémentaires sont alors indispensables.
- Chez le sujet âgé, il faut toujours penser à un début de démence.
- Fluctuations de l'humeur induites par la consommation d'alcool, la prise de benzodiazépines, de certains autres médicaments, etc.
- Etablir la distinction avec un trouble bipolaire: présence de périodes maniaques, fortes fluctuations de l'humeur.
- Faire la différence avec une dysthymie.
- Faire la différence avec un trouble adaptatif allié à des caractéristiques dépressives.
- Périodes de dépression suite à certains événements de la vie (par exemple, réaction à un deuil).

2. INSTRUMENTS DE MESURE VALIDES POUR EVALUER LA SEVERITE

Dans notre pays, on utilise généralement des instruments utilisés à l'échelle internationale et qui ont été traduits en néerlandais et en français.

Il est préférable d'utiliser une échelle qui corresponde aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR. Aucune échelle n'est véritablement supérieure, mais il est important de bien connaître les différences entre tous ces instruments de mesure pour savoir exactement quelles conclusions l'on peut tirer des résultats.

Les échelles suivantes sont utilisées fréquemment: le Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), le Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), le Beck Depression Inventory (BDI) et le Self-Rating Depression Scale (SDS).

Pour les patients gériatriques, il existe des échelles spéciales: la Geriatric Depression Scale (GDS), la Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) et la SelfCARE (D).

En pédiatrie également, il existe des instruments de mesure spécifiques: entre autres le Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (Kiddie-SADS) et la Child Behavior Checklist (CBCL).

Pour évaluer l'efficacité du traitement, nous pouvons procéder de la même manière que pour le diagnostic.

Le degré de sévérité de la dépression ne peut être le seul critère décisionnel pour initialiser un traitement médicamenteux. Dans les cas de dépression sévère avec manifestations psychotiques, un traitement médicamenteux est indispensable. Il est évident que l'étiologie (forte psychogénie, facteurs psychosociaux sévères) joue un rôle primordial dans le diagnostic de la dépression. En fonction de l'analyse étiologique du trouble dépressif, la stratégie thérapeutique doit intervenir au niveau des causes les plus importantes. A cet égard, il peut s'agir de variables au niveau du fonctionnement personnel, social ou physiologique.

3. EST-IL JUSTIFIÉ D'UTILISER DES INSTRUMENTS DE MESURE (VALIDES) DIFFÉRENTS SELON L'ÉCHELON DE PRISE EN CHARGE?

Le jury dispose d'un nombre insuffisant d'éléments pour pouvoir répondre à cette question. Pour plus de détails, nous faisons référence à la version longue.

Il existe plusieurs tests grâce auxquels on peut tenter d'évaluer le degré de sévérité d'une dépression et qui sont utilisables en première ligne: le Beck Depression Inventory ou BDI, le Self-Rating Depression Scale (SDS), le Global Assessment of Functioning (GAF-score) ou le Clinical Global Impression (échelle CGI).

Pour les enfants, on utilise le Children's Depression Rating scale (CDRS), le Child Depression Inventory (CDI) et le Multidimensional Depression Inventory – Children (MDI-C). Pour les adolescents, on a plutôt recours au Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D).

En seconde ligne, on utilise les mêmes échelles qu'en première ligne, avec en sus le Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

REMARQUE PRELIMINAIRE

Le jury tient à attirer l'attention des lecteurs sur les remarques exprimées par le groupe de bibliographie, responsable de la rédaction de revue systématique de la littérature.

Les chercheurs et les experts de la commission de lecture sont déçus de la qualité des études consacrées à une pathologie aussi importante et aussi fréquente associée à la fois à bien des souffrances et à une mortalité accrue.

Ils constatent que les études cliniques n'apportent pas les preuves souhaitées en termes d'efficacité et que les effets indésirables sont insuffisamment étudiés.

Ils plaident en faveur:

- D'un plus grand nombre d'études contrôlées en première ligne pour la dépression mineure afin de déterminer dans quelle mesure les traitements non médicamenteux ou les antidépresseurs ont une place dans les dépressions mineures.
- D'études plus longues pour le traitement d'un épisode: au minimum un an, et pour la prévention des récurrences: 3 à 10 ans.
- De davantage d'études indépendantes, éventuellement parrainées par les pouvoirs publics, effectuées par des chercheurs indépendants, toute clarté étant faite sur leurs éventuels conflits d'intérêts.
- D'un plus grand nombre de recherches sur la prise en charge non médicamenteuse.

4. LES ANTIDEPRESSEURS EN TRAITEMENT INITIAL VERSUS PLACEBO

4.1. Chez les adultes

Degré B de recommandation: dans le traitement initial d'une dépression chez un adulte les IMAO, les ISRS, les ATC en faible dose et les antidépresseurs apparentés sont efficaces. Le millepertuis n'est pas repris dans cette recommandation parce que les doses utilisées dans les différentes études ne sont pas standardisées et sont trop différentes les unes des autres.

4.2. Aspects particuliers du traitement chez les enfants et adolescents

Degré B de recommandation: dans le traitement initial d'une dépression chez les enfants et adolescents la fluoxétine et dans une moindre mesure la venlafaxine sont efficaces. Il faut cependant tenir compte du fait que ce traitement peut augmenter la tendance suicidaire.

4.3. Aspects particuliers du traitement chez les personnes âgées

Degré B de recommandation: dans le traitement initial d'une dépression chez les personnes âgées les IMAO, les ISRS, les ATC et les antidépresseurs apparentés sont efficaces.

4.4. Dosages chez les adultes

ATC < 100 mg (4-8 sem.) = même effet que les ATC en dosage élevé en ce qui concerne l'efficacité (réponse, rémission, score des symptômes) avec moins d'ADR (Adverse Drug Reaction) et de sorties d'étude. (niveau 1).

4.5. Durée du traitement

Il n'y a pas de données suffisantes pour exprimer un jugement sur la durée exacte du traitement.

4.6. Combinaison de traitements

Adultes: voir ci-dessous point 4.7.

Enfants et personnes âgées: il n'y a pas suffisamment d'études pertinentes pour pouvoir formuler une conclusion à ce sujet.

4.7. La prévention des rechutes: conduite à tenir lorsqu'une dépression ne répond pas au traitement initial

Définitions:

“Treatment resistant depression” = participants have failed to respond to two or more antidepressants, at an adequate dose, for an adequate duration, given sequentially.

“Acute-phase non-responders” = participants have failed only one course of antidepressants.

Pas d'étude trouvée pour la première ligne dans la dépression résistante au traitement. Pas d'étude pertinente trouvée pour la dépression ne répondant pas au traitement initial, chez les enfants, les adolescents ou chez les personnes âgées.

Pas assez de fondement scientifique pour appliquer le ‘switching stratégique’.

Une association de 2 antidépresseurs est plus efficace qu'un antidépresseur en dose standard. Ceci est le cas chez les ‘acute phase non-responders’ (3 RCT, ≈ 300 patients) uniquement pour le critère de jugement ‘rémission’; chez des patients présentant une ‘treatment resistant depression’, le nombre de données sur lesquelles sont basées ces affirmations est fort limité (2 RCT, 57 patients).

Une association de 2 antidépresseurs n'est pas plus efficace qu'un antidépresseur à forte dose (3 RCT, ≈ 300 patients). Ceci n'a été étudié que pour les ‘acute phase non-responders’. Les patients qui utilisent une combinaison de 2 antidépresseurs, rapportent plus d'effets indésirables, sans majoration des perdus de vue, en comparaison avec un seul antidépresseur (1 RCT, 197 patients).

4.8. Différences de traitement en fonction des différents niveaux de soins/échelons

Le manque de données scientifiques ne permet pas de formuler de conclusions fondées.

4.9. Importance clinique de différences pharmacologiques (pharmacocinétique ou -dynamique)

La littérature n'a pas été revue à ce sujet. Ceci est regrettable dans la mesure où nous ne sommes pas bio-équivalents et que l'action des médicaments peut être différente, plus ou moins prononcée, en fonction des réactions de l'individu.

5. ANTIDEPRESSEURS EN TRAITEMENT INITIAL COMPARES A D'AUTRES FORMES DE THERAPIE

5.1. Antidépresseurs comparés entre eux

Degré B de recommandation: en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité il n'existe que peu de différences entre les ATC, les ISRS et les IMAO. Les ATC à faible dose ont la même efficacité qu'à haute dose mais donnent moins d'effets secondaires. Le millepertuis n'est pas repris dans cette recommandation parce que les doses utilisées dans les différentes études ne sont pas standardisées et sont trop différentes les unes des autres.

5.2. Antidépresseurs versus psychothérapie et exercices physiques

Degré B de recommandation: le traitement initial d'une dépression par thérapie cognitivo-comportementale est aussi efficace que par antidépresseurs. L'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale au traitement par antidépresseurs améliore le score de la dépression.

5.3. Aspects particuliers du traitement auprès d'enfants et d'adolescents

Degré A de recommandation: dans le traitement de la dépression chez les enfants la combinaison de la thérapie cognitivo-comportementale et de la fluoxétine donne un meilleur résultat que chaque traitement séparément.

5.4. Aspects particuliers du traitement chez les personnes âgées

Degré A de recommandation: dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées il n'y a aucune différence en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité entre les IMAO, les ISRS, les ATC et les antidépresseurs apparentés.

5.5. Dosages

Chez les adultes: Il n'y a pas de différence entre les ATC <100 mg durant 4 à 8 semaines et les ATC en dose élevée en ce qui concerne l'efficacité (réponse, rémission, score des symptômes) mais les doses faibles causent moins de sorties d'étude en raison d'effets secondaires moindres (NICE 2004).

Chez les enfants: Pas de données.

Chez les personnes âgées: La méta-analyse (NICE 2004) qui compare les antidépresseurs entre eux (cf. supra) impose comme critère d'inclusion que la dose des antidépresseurs soit réduite d'au moins la moitié de la valeur de la dose standard recommandée chez l'adulte. Nous pouvons confirmer que les conclusions sont exactes pour une dose inférieure à la dose standard.

5.6. Durée du traitement

Il n'y a pas de données suffisantes pour s'exprimer sur la durée exacte du traitement.

5.7. Combinaison des traitements

Voir 4.7.

5.8. Prévention des rechutes

Voir 4.7.

5.9. Thérapies différentes en fonction des différents niveaux de soins/échelons

Il n'y a pas suffisamment d'études pertinentes pour pouvoir formuler une conclusion.

5.10. Importance clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétique ou -dynamique)

Ce sujet n'a pas été pris en compte.

6. LES ANTIDEPRESSEURS DANS LA PREVENTION DES RECHUTES

Une certaine imprécision existe quant à la définition clinique exacte d'une "rechute".

On parle de rémission lorsque les principaux symptômes d'une pathologie ne sont plus présents de sorte que le diagnostic de la maladie ne peut plus être posé. La présence de symptômes résiduels ne signifie dès lors pas automatiquement qu'il y ait rechute. Selon NICE, chez l'enfant, on peut parler de rémission lorsque moins de 2 symptômes sont présents et que le jeune patient fonctionne normalement pendant au minimum 8 semaines.

Pour le traitement de la dépression récidivante, le 'Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing' (CBO) et NICE recommandent la poursuite du traitement pendant une ou plusieurs années. De plus, CBO conseille l'association d'antidépresseurs à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Prodigy propose également de référer le patient à dépression récidivante à une équipe spécialisée.

Dans la dépression chronique, CBO, NICE et Prodigy préconisent l'association d'une approche médicamenteuse et non médicamenteuse (TCC). NHG (Nederlands HuisartsenGenootschap) propose de poursuivre le traitement médicamenteux pendant un à cinq ans au minimum.

Au cours de la phase aiguë du traitement, il est conseillé de ne pas réduire la dose.

Tant pour les ATC, les IMAO (à l'exclusion de la moclobémide), les ISRS et les antidépresseurs plus récents, il existe des éléments probants de leur efficacité dans la prévention des rechutes.

Même si en règle générale, on s'accorde à reconnaître qu'un traitement au lithium est efficace en tant que traitement d'entretien dans les troubles dépressifs (unipolaires), ceci n'a pas été confirmé dans une méta-analyse récente, chez des patients qui avaient, au cours de la phase aiguë, réagi à un traitement associé (antidépresseur et lithium).

6.1. Comparaison avec un placebo

6.1.1. Prévention des rechutes chez l'adulte

- Par rapport au placebo, les antidépresseurs en tant que groupe (ISRS et ATC) ont la propriété de réduire les récurrences de dépression, aussi bien après moins d'un an qu'après plus d'un an de traitement d'entretien. Les études incluses dans le rapport NICE ont une durée de traitement minimale de 6 mois et maximale de 2 ans. La population étudiée est constituée de patients en ambulatoire qui au cours de la phase aiguë de la dépression étaient entrés en rémission après un traitement initial par antidépresseurs. Il s'agit donc d'une population fortement sélectionnée (21 RCT, 3356 patients) (niveau 1).

- On ne dispose pas de données sur les effets indésirables des antidépresseurs à long terme (jusqu'à 3 ans). Les ISRS en tant que groupe sont efficaces (14 RCT, ≈ 2800 patients). Pour les ATC, la situation est moins claire: après plus d'une année de traitement, les ATC sont efficaces (5 RCT, 291 patients), à moins d'une année, aucune différence n'a été trouvée mais les données pour cette comparaison sont très limitées (2 RCT, 72 patients) (niveau 1).

6.1.2. Prévention des rechutes chez l'enfant

Il n'y a pas de données suffisantes pour s'exprimer sur la prévention de rechutes chez l'enfant.

6.1.3. Prévention des rechutes chez le sujet âgé

Les mêmes conclusions sont valables pour les adultes.

6.1.4. Prévention des rechutes et dosage des antidépresseurs

Nous n'avons pas trouvé suffisamment d'études de qualité suffisante permettant de tirer des conclusions.

6.1.5. Prévention des rechutes et durée du traitement

Il n'y a pas d'indications pour la durée optimale du traitement, pour éviter une rechute.

6.1.6. Association de traitements

Nous n'avons pas trouvé d'études de qualité suffisante pour permettre des conclusions.

6.1.7. Prévention des rechutes: conduite à tenir en cas de dépression ne répondant pas au traitement initial

Nous n'avons pas trouvé d'études de qualité suffisante pour permettre des conclusions.

6.1.8. Prévention des rechutes: différences de traitement prenant en compte les différents lignes/échelons

Aucune donnée n'a été trouvée permettant de situer l'approche dans des cadres différents.

6.1.9. Importance clinique des différences pharmacologiques (notamment, la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique)

Dans ce domaine aucune étude systématique de la littérature n'a été effectuée.

6.2. Comparaison avec d'autres traitements

6.2.1. Prévention des rechutes chez l'adulte

- On n'a pas trouvé de comparaisons entre les traitements d'entretien avec différents antidépresseurs, à l'exception du lithium: avec le lithium en monothérapie, les récurrences sont plus fréquentes qu'avec les antidépresseurs seuls (1 RCT, 77 patients) (niveau 2). L'association d'un antidépresseur et du lithium entraîne moins de récurrences que le lithium seul (1 RCT, 75 patients) (niveau 2) et qu'un antidépresseur seul (3 RCT, 160 patients) (niveau 1).
- Aucune différence n'apparaît entre la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la thérapie interpersonnelle (TIP) et les antidépresseurs dans la prévention des rechutes.
- En revanche, l'association d'antidépresseurs et d'une TIP s'avère utile (2 RCT, 106 patients) (niveau 1).

6.2.2. Aspects particuliers du traitement des enfants et des adolescents

Nous n'avons pas trouvé d'études de qualité suffisante permettant une conclusion.

6.2.3. Aspects particuliers du traitement des personnes âgées

Un traitement d'entretien de 2 à 3 ans associant une psychothérapie interpersonnelle (TIP) et des antidépresseurs s'avère efficace.

6.2.4. Questions relatives à la posologie

Nous n'avons pas trouvé d'études de qualité suffisante permettant de tirer des conclusions.

6.2.5. Questions relatives à la durée du traitement

Il n'y a pas d'indications pour une durée optimale du traitement pour la prévention de rechute.

6.2.6. Associations de thérapies

Voir point 6.2.1.

6.2.7. Conduite à tenir en cas de dépression ne répondant pas au traitement initial

Nous n'avons pas trouvé d'études de qualité suffisante permettant de tirer des conclusions.

6.2.8. Différences entre les traitements en tenant compte des différents échelons

Les études décrites ci-dessus comprenaient surtout des patients ambulatoires. Par ailleurs, on n'a pas trouvé de données pertinentes.

6.2.9. Importance clinique des différences pharmacologiques (notamment la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique)

Dans ce domaine aucune étude systématique de la littérature n'a été effectuée.

7. ANTIDEPRESSEURS DANS LA DYSTHYMIE

Remarque préalable: il n'existe pas d'études à long terme alors qu'on parle de dysthymie lorsque la tristesse est présente de façon ininterrompue pendant au moins deux ans. Pour cette raison, il n'est pas possible de formuler de véritable recommandation en ce qui concerne le traitement de la dysthymie.

On établit le diagnostic de dysthymie lorsque le patient souffre d'humeur dépressive pendant au moins deux ans et présente en même temps deux ou plusieurs des symptômes dépressifs suivants:

- perte ou augmentation de l'appétit, amaigrissement ou prise de poids importante
- modification du sommeil
- tristesse
- impression d'inutilité ou de désespoir
- sentiment injustifié de culpabilité
- apathie, fatigue, perte d'énergie
- pensées de mort ou suicidaires à répétition
- disparition de l'intérêt ou du plaisir pour des activités pourtant considérées précédemment comme agréables
- difficultés de réflexion ou de concentration
- agitation
- symptômes physiologiques tels que céphalées et douleurs d'estomac.

7.1. Comparaison avec un placebo

Les ATC, les ISRS et les IMAO sont efficaces à court terme en ce qui concerne la réponse et la rémission. Ils provoquent plus d'effets indésirables que le placebo.

7.2. Aspects du traitement chez les enfants, les adolescents et les adultes

Nous n'avons pas trouvé d'études relatives à ce sujet.

7.3. Aspect du traitement chez le sujet âgé

L'utilisation des ISRS dans la dysthymie au sein de ce groupe d'âge est insuffisamment étayée.

7.4. Questions relatives à la posologie

Nous n'avons pas trouvé d'études significatives à ce sujet qui permette de formuler une conclusion.

7.5. Questions relatives à la durée du traitement

La durée des études est de 4 à 12 semaines. Voir remarque précédente.

7.6. Associations de traitements

Nous n'avons pas trouvé d'études significatives pour pouvoir formuler une conclusion.

7.7. Conduite à tenir si la dysthymie ne répond pas au traitement initial

Nous n'avons pas trouvé d'études significatives pour pouvoir formuler une conclusion.

7.8. Différences de traitement en tenant compte des différents échelons

Dans les études de référence, la majorité des patients étaient traités en ambulatoire. Par ailleurs, il n'existe aucune clarté à propos du contexte des études.

8. ANTIDEPRESSEURS DANS LA DYSTHYMIE EN COMPARAISON AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS

Les différentes classes d'agents ont une efficacité comparable avec des effets indésirables spécifiques à chaque catégorie.

Les études analysées évaluant les traitements non médicamenteux sont peu nombreuses, mais accordent une certaine supériorité au traitement médicamenteux.

Cependant les études conduites n'ont certainement pas exploité tout le champ d'investigation potentiel traitant des différents traitements non médicamenteux (thérapie de groupe cognitive – problem solving therapy – psychothérapie interpersonnelle – thérapie de groupe cognitivo-interpersonnelle), en particulier dans la durée, le manque de moyens financiers pouvant être un facteur non négligeable.

Deux points importants méritent d'être soulignés:

- le traitement non médicamenteux chez les jeunes a un effet réducteur sur la tendance suicidaire;
- le traitement non médicamenteux chez les personnes âgées est insuffisamment utilisé en dépit de son efficacité avérée.

9. CONCLUSION GENERALE

Le traitement d'une dépression reste un problème complexe.

D'une part, se pose le problème du diagnostic. Pour citer van Praag: "Les architectures diagnostiques sont hétérogènes d'un point de vue symptomatologie, se superposent entre elles, ne sont pas suffisamment circonscrites par rapport aux structures avoisinantes et à la normalité; le facteur sévérité est insuffisamment inclus; les symptômes ne sont pas "pondérés", ils ne sont pas jugés en fonction de leur "valeur" diagnostique; il existe une prolifération de nouveaux diagnostics menant à la mise en évidence de la comorbidité; le facteur psychogénèse est négligé; la valeur prédictive des architectures est minime."

D'autre part, les études disponibles posent également problème. La plupart de ces études sont d'une durée bien trop réduite et ne portent que sur un nombre de patients beaucoup trop limité. En ce qui concerne l'efficacité, on peut se demander dans quelle mesure les différences "statistiquement significatives" sont pertinentes. De même, on accorde trop peu d'attention aux effets indésirables. Le traitement non médicamenteux est beaucoup trop peu étudié.

A l'avenir, il faudra dès lors que les études soient de plus longue durée et que les recherches soient davantage axées sur la prise en charge non médicamenteuse de la dépression.

Le jury désire également formuler quelques remarques à propos du traitement non médicamenteux:

- Ce traitement n'étant pas remboursé, il représente un coût considérable pour le patient.
- La disponibilité de ce type de traitement est limitée et le temps d'attente est long. Une formation courte des médecins généralistes en thérapie cognitivo-comportementale pourrait contribuer à la solution de cette problématique.
- A l'heure actuelle, le titre de psychothérapeute n'est pas encore protégé: pour le médecin qui réfère, il est donc très difficile de savoir vers quel prestataire de soins il doit envoyer le patient pour un traitement non médicamenteux bien déterminé.
- Durant la réunion de consensus, on n'a pratiquement pas abordé l'électroconvulsivothérapie et un certain nombre d'autres techniques thérapeutiques plus récentes.

Remarque:

Le jury s'interroge à propos du fait qu'en 2004, 170.000 patients avaient seulement reçu un conditionnement d'antidépresseurs. Cette question doit être éclaircie.

Pour la bibliographie et les annexes, nous faisons référence au rapport complet du jury.