

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

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"  
Volume 35 – Numéro 4 – Avril 2008

# REUNION DE CONSENSUS

31 mai 2007

**L'usage efficient  
des antidépresseurs  
dans le traitement  
d'indications autres que  
les troubles dépressifs**

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

***Promoteur:***

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

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

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres :* M. BAUVAL, G. BEUKEN, M. BOUTSEN, D. BROECKX,  
P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY,  
J. DE HOON, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS,  
F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS,  
F. PROFILI, 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,  
J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

***Comité d'organisation:***

*Président:* P. CHEVALIER

*Secrétaire:* H. BEYERS (RIZIV)

*Expert:* M. DEBAUCHE

*Représentants Groupe bibliographique:* D. BOUDRY, M. DE MEYERE,  
K. D'HOLLANDER et G. PIETERS

*Représentant Jury:* J. DE LEPELEIRE

*Membres CEM:* Ch. DE GALOCSY, H. PROESMANS, F. SUMKAY et J. VOISEY  
INAMI: 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

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 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  
D'INDICATIONS AUTRES QUE  
LES TROUBLES DÉPRESSIFS**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, le 31 mai 2007



## I. INTRODUCTION

Le jeudi 31 mai 2007, 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 d'indications autres que les troubles dépressifs".

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 dix-septième.

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.

La présente réunion de consensus suit la réunion dédiée à leur utilisation dans la dépression et concerne les autres indications officielles, celles figurant dans la notice scientifique, de tous ou de certains médicaments antidépresseurs : les troubles anxieux (le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique, la phobie sociale et le trouble de l'anxiété généralisée), certaines neuropathies périphériques (diabétiques, post-herpétiques), l'énurésie nocturne, la boulimie nerveuse. Nous y avons ajouté un thème, celui de l'insomnie, hors indication

officielle des antidépresseurs mais pour laquelle, selon des enquêtes de prescriptions, certains antidépresseurs sont régulièrement prescrits. Hormis l'énurésie nocturne, cette conférence de consensus n'abordera pas le traitement chez les enfants.

Les troubles anxieux ont une fréquence importante dans la population de notre pays. Une terminologie plus précise que celle de « névrose » jadis utilisée caractérise différentes situations de peur, d'angoisse plus ou moins intense, entraînant souffrance et altérant la qualité de vie. Citer des chiffres de fréquence de ces différents troubles anxieux est difficile, mais globalement, un chiffre de 25% de la population présentant, en cours de vie, un trouble anxieux, est avancé. Une enquête récente, en première ligne de soins aux Etats-Unis d'Amérique, montre la présence d'un trouble anxieux chez 19,5% des consultants.

Pour la neuropathie diabétique, des chiffres variant entre 10,9% et 15% de l'ensemble des personnes présentant un diabète de type 2 sont cités dans la littérature, avec une incidence croissante avec la durée du diabète.

Pour les névralgies post-zostériennes, les auteurs donnent des chiffres de 9 à 14,3% d'incidence post-zoster, infection relativement fréquente.

Une énurésie nocturne est présente chez 1 enfant sur 5, et minimum 1 garçon sur 50 et une fille sur 100 à l'âge de 7 ans ; à l'âge de 15-16 ans, des taux de 0,8% pour les filles et 1,6% pour les garçons sont donnés ; 1% des adultes présenterait aussi une énurésie nocturne (données citées au Royaume-Uni).

L'examen de l'ensemble de ces chiffres montre une population totale pour ces différentes affections très probablement plus importante que celle des personnes présentant un trouble dépressif. L'utilisation potentielle des antidépresseurs dans ces différentes affections pour lesquelles ils possèdent (totalement ou partiellement) les indications officielles pourrait donc être plus importante que dans les troubles dépressifs.

Rappelons brièvement quelques données du document introductif de la précédente conférence de consensus concernant les antidépresseurs : la prescription des médicaments antidépresseurs a régulièrement augmenté ces dernières années ; en huit ans (de 1997 à 2004), le coût des antidépresseurs a presque doublé pour l'INAMI, tout comme le nombre de doses quotidiennes (Defined Daily Dose) ; en 2004 près de 200 millions de DDD de médicaments antidépresseurs ont été remboursées par l'INAMI. Nous ignorons, dans nos données Pharmanet, le motif de prescription de ces antidépresseurs, ce qui ne nous permet pas de faire la part des choses.

Le présent consensus sera consacré à préciser, brièvement, le diagnostic de ces affections mais surtout à donner les preuves d'une efficacité des antidépresseurs, en précisant lesquels, dans ces différentes affections. En cas d'absence de preuves solides dans la littérature, les experts présents auront la tâche de préciser sur quelles autres bases éventuelles une bonne pratique actuelle peut reposer ... avec ou sans médicament antidépresseur. Une évaluation de l'efficacité d'un tel traitement ne peut

effectivement se faire que dans le cadre d'une appréciation de l'ensemble de la prise en charge des différentes affections, comportant des thérapies médicamenteuses ou non médicamenteuses. Une réflexion sur les limites des indications et utilisations des antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs sera également initiée par ce consensus.

Si un traitement antidépresseur est potentiellement efficace et jugé adéquat, il comporte, comme tout traitement médicamenteux, des risques d'effets indésirables. Les rappels nécessaires à ce propos seront également faits pour préciser la balance bénéfices-risques.

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](mailto:consensus@inami.fgov.be)). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres..." – "infos scientifiques" - "Réunions de consensus").

## II. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

DDD	Defined Daily Dose
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> Edition, Text Revision
IMAO	Inhibiteur des monoamine oxydases
INAMI	Institut National Assurance Maladie Invalidité
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
ISRSN	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
NdP	Niveau de preuve
NST	Nombre de Sujets à Traiter
RCT	Randomised Controlled Trials
TCA	antidépresseurs tricycliques (médicaments)
TCC	Thérapie Comportementale Cognitive
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique



### III. NIVEAUX DE PREUVE ET DEGRÉS DE RECOMMANDATION

#### *Niveaux de preuves (NdP)*

(Levels of evidence - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- Ia** Preuves obtenues dans le cadre d'une méta-analyse ou d'études contrôlées randomisées.
- Ib** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée randomisée.
- IIa** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée bien conçue sans randomisation.
- IIb** Preuves obtenues dans au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien conçue.
- III** Preuves obtenues dans des études non expérimentales descriptives bien conçues, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études cas-témoins.
- IV** Preuves obtenues dans les rapports ou avis de comités d'experts et/ou dans les expériences cliniques d'autorités respectées.

#### *Degrés de recommandation*

(Grades of recommendation - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- A** Exigence – Au minimum une étude randomisée contrôlée faisant partie de l'ensemble des preuves apportées par la littérature, de bonne qualité et cohérentes portant sur une recommandation spécifique (niveaux Ia, Ib).
- B** Exigence – Disponibilité d'études cliniques bien menées mais pas de preuves d'étude clinique randomisée pour la recommandation (niveaux IIa, IIb, III).
- C** Exigence – Preuves obtenues dans les rapports de comités d'experts ou preuves fondées sur un avis et/ou des expériences cliniques d'autorités reconnues (niveau IV).

## IV. COMPOSITION DU JURY

### *Représentants des médecins*

Chris Baeken (spécialiste)  
Jan De Lepeleire (médecin généraliste) Président  
Philippe Hennaux (spécialiste) Vice-Président  
Pierre-Joël Schellens (médecin généraliste)  
Jan Snacken (spécialiste)  
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Frie Niesten  
Katrien Thorré

### *Représentants des pharmaciens*

Nathalie Duquet  
Chantal Leirs

### *Représentants des paramédicaux*

Jo Smet  
Michel Ylieff

### *Représentant du public*

Herwig Neefs

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

André De Swaef (INAMI)  
Joos Tielemans (INAMI)

## V. 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 31 mai 2007 et est parvenu aux conclusions suivantes. Toutefois, le jury désire au préalable formuler l'observation qui suit.

Au début de ce texte de consensus, le jury souhaite faire remarquer que dans tous les commentaires relatifs aux études ou aux propositions de traitement telles qu'elles sont présentées, il part toujours implicitement d'une approche thérapeutique du syndrome. A l'inverse, il existe une approche davantage psychothérapeutique qui considère les symptômes comme l'extériorisation d'une problématique sous-jacente (que l'on pourrait comprendre comme étant une "ignorance/menace de la singularité") et qui doit être appréhendée de manière structurelle. C'est ce qui fait la particularité idéologique de l'approche psychothérapeutique. C'est la raison pour laquelle, en tant que groupe de consensus, nous proposons une approche multidisciplinaire sans réduire le patient au rang de "syndrome", ce qui une fois de plus risque de se solder par une non-reconnaissance de la singularité.

Autre remarque qui mérite elle aussi de recueillir toute l'attention voulue: la grande majorité, et de loin, des études d'efficacité d'un médicament sont organisées par la firme pharmaceutique, avec tous les risques que cela présente en termes de manipulation de l'interprétation des résultats.

Lorsque, dans le présent texte, nous renvoyons à l'approche psychothérapeutique (par exemple, dans les études comparatives des résultats), nous nous référons souvent aux études dans lesquelles la TCC, thérapie (cognitivo-) comportementale, est utilisée comme forme thérapeutique. La TCC est ciblée sur le syndrome et adopte une approche axée davantage sur le protocole, se prêtant ainsi plus facilement à une thérapie basée sur le résultat (therapy-outcome-study). En ce sens, il s'agit de l'approche psychothérapeutique qui se rapproche le plus du modèle médical et il est donc logique qu'elle soit la plus utilisée dans les études comparatives. Ce qui ne signifie pas pour autant que la TCC soit la seule forme de psychothérapie (performante). En conséquence, la comparaison qui apparaît de temps à autre entre l'efficacité du traitement médicamenteux et l'efficacité de la psychothérapie est biaisée et incomplète. Les membres de la commission considèrent dès lors également le présent rapport comme un reflet partiel de la «réalité clinique», ce qui peut être explicitement perçu comme un appel de la commission en faveur des autres psychothérapies, afin que l'on réalise davantage d'études d'efficacité dans le cas des pathologies concernées.

## 1. NEUROPATHIES ET ANTIDÉPRESSEURS

La douleur neuropathique est un symptôme fréquemment présenté dans la pratique clinique.

La physiopathologie de la douleur neuropathique est particulièrement complexe, avec des mécanismes centraux et périphériques, pré- et post-synaptiques, faisant intervenir divers neuromédiateurs et certains canaux ioniques. Par ailleurs, le traitement de la douleur neuropathique est également très complexe, non seulement en raison de l'intensité des douleurs rapportées, mais également du caractère éminemment chronique des symptômes douloureux et de leur résistance (relative) aux analgésiques. Les neuropathies douloureuses se manifestent fréquemment par une association de symptômes neurologiques (sensoriels) positifs et négatifs. De surcroît, les patients rapportent souvent aussi des troubles douloureux d'apparition spontanée (non déclenchés) et déclenchés. Ces symptômes neurologiques spécifiques réagissent fréquemment moins bien (voire pas du tout) à l'administration d'analgésiques. Par voie de conséquence, il faut régulièrement avoir recours à des adjuvants, notamment aux antiépileptiques ou aux antidépresseurs. Dans cette dernière catégorie de médicaments, il convient de toujours distinguer les (anciens) antidépresseurs tricycliques (TCA) des nouveaux inhibiteurs (sélectifs) de la recapture de la sérotonine (ISRS, ISRSN).

Les TCA ont une action à large spectre, pré- et postsynaptique sur plusieurs neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline, acétylcholine) et sur le canal sodium. Les ISRS et les ISRSN ont une activité essentiellement présynaptique, sur la recapture de la sérotonine (ISRS, ISRSN), ainsi que de la noradrénaline (ISRSN).

### 1.1. Neuropathie post-herpétique

Question 1 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non?***

Il existe un effet prouvé des TCA (amitriptyline) sur les symptômes de la douleur (niveau de preuve (NdP) Ia). Pour d'autres antidépresseurs, ce n'est pas le cas.

Les données disponibles sont toutefois insuffisantes en ce qui concerne la sécurité d'utilisation des différents antidépresseurs, surtout à long terme. En conséquence, il n'est pas possible de procéder à une analyse bénéfices/risques bien étayée pour définir le choix dans la pratique.

Sur la base des études disponibles, il est impossible d'estimer pour tous les antidépresseurs le risque d'effets indésirables moins fréquents et parfois graves (y compris le suicide). On a déjà évoqué un risque plus élevé de suicide. Il existe même des indications selon lesquelles ce risque est surtout accru en cas d'utilisation de ISRS chez des patients non dépressifs mais souffrant d'autres affections.

Les TCA ont leur place dans le traitement global de chaque patient individuel.

Le message est le suivant: la posologie doit être personnalisée. En l'absence de toute relation dose-effet, il n'y a dès lors aucune recommandation générale en termes de posologie. (NdP IV)

Question 2 ***Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en mono ou en polythérapie?***

Il n'existe aucune preuve en faveur de ou contre l'utilisation en polythérapie.

Le recours aux antidépresseurs dans les affections neuropathiques n'a été étudié qu'en monothérapie dans l'étude disponible. Le manque de données sur les effets secondaires et sur les interactions médicamenteuses des antidépresseurs dans cette indication doit inciter à la prudence en cas de polythérapie. (NdP IV)

Question 3 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non)?***

Il existe des preuves émanant de recherches sur l'utilité des antidépresseurs tricycliques (TCA). Au sein de ce groupe, c'est l'amitriptyline qui a été la mieux étudiée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur la place des autres TCA. (NdP IV)

Il n'existe un enregistrement officiel que pour l'amitriptyline.

La prudence s'impose au niveau de l'utilisation off-label<sup>1</sup>

Question 4 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

Les études cliniques qui se sont intéressées à l'efficacité des TCA sont limitées en nombre, de qualité moyenne en termes de méthodologie et ont de surcroît recours à des critères de jugement des résultats fortement divergents. Un soulagement de la douleur semble cliniquement pertinent. (NdP IV)

Question 5 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Il n'existe que peu de données et aucune étude à propos de la durée du traitement. (NdP IV)

---

<sup>1</sup> Utilisation Off-label : utilisation d'un médicament dans des indications et/ou chez des groupes de patients pour lequel il n'est pas enregistré ou utilisation hors des dispositions de la notice.

## 1.2. Neuropathie diabétique

Question 6 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non?***

La plupart des études disponibles établissent l'efficacité de certains antidépresseurs par rapport au placebo.

On manque de Randomised Controlled Trials (RCT) comparant les antidépresseurs aux différentes classes d'analgésiques, et aux traitements non-médicamenteux.

Question 7 ***Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en mono ou en polythérapie?***

Il n'existe aucune preuve en faveur de ou contre l'utilisation en polythérapie.

Le manque de données sur les effets secondaires et sur les interactions médicamenteuses des antidépresseurs dans cette indication doit inciter à la prudence en cas de polythérapie.

Question 8 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non)?***

Tous les antidépresseurs tricycliques étudiés montrent une efficacité analgésique supérieure au placebo. (NdP Ib)

Le drop-out de ces études pour divers effets secondaires est toutefois important (26 %).

Question 9 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

L'efficacité des différentes molécules étudiées contre placebo est démontrée et semble cliniquement pertinente.

Les antidépresseurs tricycliques semblent avoir une pertinence clinique plus grande (Nombre de sujets à traiter (NST) inférieur).

Question 10 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Les RCT disponibles ne permettent pas de répondre à cette question.

## 2. BOULIMIE NERVEUSE

Dans la droite ligne des quelques observations résumées dans l'introduction de ce présent rapport, le jury est d'avis que dans ce syndrome complexe, le recours aux antidépresseurs doit être considéré comme un complément aux autres approches (psycho-)thérapeutiques.

Question 11 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs dans la prise en charge de la boulimie nerveuse?***

A court terme, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) semble plus efficace que les antidépresseurs seuls pour la rémission des symptômes de boulimie nerveuse. (NdP Ia) A plus long terme, après la fin du traitement, il n'y a plus de différence d'efficacité entre la TCC et les antidépresseurs. (NdP Ia)

La combinaison antidépresseur – TCC ne donne pas de bénéfice supplémentaire. (NdP Ia)

Les conseils diététiques comme seul traitement semblent plus efficaces pour la rémission des symptômes de boulimie nerveuse douze semaines après la fin du traitement. (NdP Ib).

Question 12 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

De ce qui précède (arguments et réponse à la question 11), il ressort que l'amélioration des symptômes reste limitée. (NdP Ia)

Par rapport à un placebo, le traitement médicamenteux avec un antidépresseur enregistré (fluoxétine) et des antidépresseurs non enregistrés (fluvoxamine, phénelzine, moclobémide, trazodone) est associé à une probabilité plus élevée de rémission. (NdP Ib) (Degré de recommandation A)

Ce n'est que durant les premières semaines du traitement que la TCC semble plus efficace que les antidépresseurs. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

A un stade plus avancé du traitement, ces écarts ont disparu. (NdP Ia) L'association d'une TCC et des antidépresseurs ne présente pas de valeur ajoutée manifeste. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

L'association d'antidépresseurs et d'autres formes de thérapie de soutien ne semble pas non plus présenter de valeur ajoutée. (NdP Ib) (Degré de recommandation A)

Question 13 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

On dispose de données insuffisantes pour se prononcer sur la question.

### 3. TROUBLE PANIQUE

Le trouble panique peut se présenter sous la forme d'un syndrome autonome. Il peut également être associé à un autre trouble psychiatrique. Les études ne sont donc pertinentes que pour les patients chez qui le trouble panique survient de manière isolée.

Question 14 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?*

Nous disposons de preuves de l'efficacité des ISRS en tant que groupe dans le traitement du trouble panique. Parmi les produits étudiés, citons : citalopram, paroxétine, sertraline et escitalopram, qui sont enregistrés pour cette indication. La fluoxétine et la fluvoxamine ne possèdent pas cet enregistrement mais ont cependant prouvé une efficacité dans le trouble panique. Les études avec les ISRS ne donnent que des résultats à court terme. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Dans le groupe des TCA, une efficacité n'a été mise en évidence que pour l'imipramine.

Il n'existe pas d'études de qualité suffisante sur l'utilisation des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de trouble panique.

L'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie, essentiellement la thérapie comportementale et cognitivo-comportementale, semble plus efficace que les antidépresseurs seuls, aussi bien à court qu'à long terme (jusqu'à 24 mois). (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

L'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie semble plus efficace uniquement à court terme. A plus long terme, cette différence n'est plus perceptible. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Question 15 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Nous ne disposons pas d'études comparatives des antidépresseurs entre eux.

Question 16 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements?*

Il ressort d'une méta-analyse que l'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie (essentiellement la thérapie comportementale et la thérapie cognitivo-compor-



tementale), semble plus efficace que les antidépresseurs seuls, aussi bien à court qu'à long terme (jusqu'à 24 mois). (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Question 17 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

Les critères de jugement sont notamment, la fréquence des accès de panique, la proportion de patients sans accès de panique et la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes. Une différence statistique au niveau de ces end-points peut être considérée comme cliniquement pertinente.

Question 18 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Les études disponibles sont de trop courte durée pour pouvoir se prononcer sur la question.

#### **4. STRESS POST-TRAUMATIQUE**

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) doit se comprendre comme suit : il s'agit d'une réaction de stress anormale (en intensité et en durée), d'apparition parfois retardée, à un événement extraordinairement stressant, par exemple, un incendie de grande envergure, une catastrophe naturelle, une guerre, un viol, une agression physique violente, une explosion.

Ce syndrome peut comprendre plusieurs groupes :

1. le groupe des symptômes d'intrusion
2. le groupe des symptômes d'évitement
3. le groupe des symptômes d'hyperstimulation neurovégétative

Question 19 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?***

D'après les études disponibles, il n'est pas possible de se prononcer quant à la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non.

La prise en charge immédiate des victimes après un traumatisme est de la plus haute importance. Des mesures psycho-éducatives et de soutien, préventives, sont essentielles.

Dans le cas où la réaction de stress aiguë se transforme en TSPT, il existe deux options thérapeutiques que l'on peut ou pas associer entre elles: la psychothérapie et la pharmacothérapie.

Question 20 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?***

Aucun antidépresseur n'est enregistré dans l'indication de stress post – traumatique, à l'exception de la paroxétine. Les ISRS ont été les plus étudiés.

Question 21 ***Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements?***

Pas d'études disponibles. Voir question 19.

Question 22 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

Des études contrôlées, il ressort que les antidépresseurs paroxétine, sertraline, venlafaxine et amitriptyline semblent avoir une efficacité limitée dans le TSPT.

Avec le temps, les symptômes du TSPT sont susceptibles de s'améliorer de manière spontanée. Il existe toutefois un effet placebo important.

Question 23 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Les données disponibles sont insuffisantes pour se prononcer à propos de la durée du traitement. D'autre part, il semble que le risque de rechute diminue lorsque l'antidépresseur continue à être administré après un succès initial, pour la fluoxétine et la sertraline. (NdP Ia)

## **5. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)**

En général, quand le patient consulte, un long laps de temps s'est déjà écoulé entre l'apparition du trouble obsessionnel compulsif et la première demande d'aide. En moyenne, cette période dure une dizaine d'années. Par ailleurs, il existe aussi une forte comorbidité ; les cas de troubles obsessionnels compulsifs purs sont limités (25 à 33%). Le patient présente un malaise extrême et une sérieuse perturbation de son fonctionnement avec une évolution fluctuante et chronique. L'effet du traitement sur le TOC doit être dissocié de son effet sur la dépression qui est souvent associée (dans 67% des cas).

Question 24 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?***

Tous les ISRS (à l'exception de l'escitalopram) sont étudiés et enregistrés pour leur utilisation dans le trouble obsessionnel compulsif, surtout chez les patients sans dépression

concomitante. Les résultats montrent que les ISRS sont plus efficaces qu'un placebo. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Clomipramine est le seul TCA enregistré pour une utilisation dans le trouble obsessionnel compulsif. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Chez les enfants et les adolescents souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif, on dispose de preuves de l'efficacité des ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine). Toutefois, par rapport au placebo, les ISRS sont plus souvent responsables d'abandons en raison des effets indésirables. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)  
La sertraline est le seul antidépresseur enregistré pour une utilisation chez les enfants atteints d'un trouble obsessionnel compulsif.

Question 25 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?***

Il existe trop peu d'études comparatives pour se prononcer de manière définitive sur les différences d'efficacité ou les effets indésirables éventuels des différents ISRS entre eux.

Nous ne disposons que de très peu d'études comparatives des différents TCA.

S'agissant des enfants et adolescents souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif, il n'existe aucune étude comparant les ISRS entre eux ou avec d'autres médicaments.

Question 26 ***Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements?***

Les données relatives à une psychothérapie adjuvante à un antidépresseur seul (clomipramine, fluvoxamine, paroxétine ou venlafaxine) ne sont pas univoques.

Question 27 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

Le traitement d'un trouble obsessionnel compulsif avec des antidépresseurs produit une amélioration des symptômes cliniquement pertinente.

Question 28 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Les études disponibles sont de trop courte durée pour pouvoir se prononcer sur la question.

## 6. PHOBIE SOCIALE

La phobie sociale peut aussi bien se présenter comme un symptôme isolé que faire partie d'un autre trouble psychiatrique. Les études ne sont donc pertinentes que pour les patients dont la phobie sociale se présente isolément.

Question 29 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?*

Pour la phobie sociale chez l'adulte, plusieurs antidépresseurs sont enregistrés pour l'indication de phobie sociale. Il y a un nombre limité de RCT sur l'efficacité à court et à long terme. (NdP Ia) (Degré de recommandation A) Les RCT ne distinguent pas les différentes formes cliniques de phobie sociale (limitées à une ou deux situations sociales, généralisées, centrées sur symptômes somatiques, confrontation, associées à personnalité évitante). Le traitement par antidépresseurs pendant 6 mois est plus efficace que le placebo, sans différence significative entre les différents antidépresseurs. (NdP Ia) (Degré de recommandation A) Il y a un intérêt certain de l'usage des antidépresseurs (ISRS et ISRSN) comme traitement pharmacologique. Il n'y a pas de différence significative entre antidépresseurs et psychothérapie (TCC et thérapie d'exposition). (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

La TCC et les antidépresseurs utilisés isolément sont comparables en termes d'efficacité et leur association ne semble pas présenter un avantage. (NdP Ib) (Degré de recommandation A)

La thérapie d'exposition et les antidépresseurs avec indication enregistrée utilisés isolément sont comparables en termes d'efficacité et leur association ne semble pas présenter un avantage. (NdP Ib)

Pour la phobie sociale chez l'enfant et l'adolescent aucun antidépresseur n'est enregistré pour cette indication.

Question 30 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Si on utilise des antidépresseurs, les ISRS avec indications enregistrées (paroxétine, escitalopram, sertraline) sont un premier choix. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Si la réponse est insuffisante (après 6 à 8 semaines ou même parfois > 12), optimisation du dosage, analyser la compliance, administrer un autre agent de premier choix. Deuxième choix: l'inhibiteur réversible de la MAO moclobémide. (NdP IV) (Degré de recommandation C)

Question 31 ***Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements?***

Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une efficacité supérieure des traitements combinés par rapport aux monothérapies.

Le traitement combiné n'est recommandé que dans des cas graves, en cas d'inefficacité ou d'insuffisance d'une monothérapie.

Le choix du traitement de première intention est fonction de la préférence et de la motivation du patient, des effets secondaires, du coût relatif et de la disponibilité d'un thérapeute spécialisé.

Question 32 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

L'évaluation de la réponse au traitement (changements au niveau des symptômes cibles) est insuffisante. Réponse au placebo de 30 à 40 %. (NdP Ia) (Degré de recommandation A) Réponse sous traitement médicamenteux de 40 à 60%. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

Il conviendrait également d'évaluer les changements au niveau de la qualité de vie, du handicap associé au troubles, du fonctionnement professionnel, des relations sociales.

La stratégie thérapeutique est déterminée en prenant en compte d'autres paramètres que les différences observées (comorbidité par exemple).

Question 33 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Il n'y a pas de données empiriques sur le dosage optimal et la durée optimale de traitement. (NdP IV) (Degré de recommandation C)

Lorsque le traitement pharmacologique s'est montré efficace, il est recommandé de le prolonger pendant 6 mois dans le but de prévenir les rechutes. (NdP Ia) (Degré de recommandation A)

## 7. TROUBLE D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE

Le diagnostic est malaisé à poser surtout en raison d'une comorbidité et du délai souvent long qui s'écoule entre l'installation du trouble et la consultation médicale. Dans le traitement, il faut tenir compte du caractère chronique du trouble ainsi que d'une incapacité fonctionnelle importante.

Question 34 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?*

Il n'existe pas d'études comparatives avec le traitement non-médicamenteux. Chez l'enfant, il existe une comparaison uniquement par rapport à un placebo. Voir également la réponse à la Question 38.

Question 35 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Il existe des preuves pour les ISRS (escitalopram (NdP Ia et Ib); paroxétine (NdP Ia); sertraline (NdP Ia et Ib)), ISRSN (venlafaxine (NdP Ia)) et les TCA (imipramine (NdP Ib)). On dispose de très peu de comparaisons entre les ISRS et les TCA.

Les études ont duré entre 8 et 12 semaines. On a fréquemment observé une réaction élevée au placebo (1 patient sur 3 voire 2 sur 3) et les patients enrôlés affichaient rarement une comorbidité.

Pour la plupart des médicaments, on a observé une diminution sur l'échelle d'anxiété mais dans le cas où l'on obtient un résultat cliniquement pertinent, il est fréquent que les interprétations ne soient pas univoques.

Les comparaisons entre ISRS ne montrent aucune différence.

Question 36 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements?*

Pas d'études, voir aussi la question 38.

Question 37 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?*

Dans les études sur les troubles anxieux, la pertinence clinique des différences observées sur les échelles d'anxiété ne sont pas toujours claires.

Voir question 38.

Question 38 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?*

Pas de données.<sup>2</sup>

En cas de trouble d'anxiété généralisée de longue durée, une mise au point psychiatrique approfondie est recommandée.

## 8. ÉNURÉSIE NOCTURNE

L'énurésie nocturne est traditionnellement considérée comme une affection bénigne dont la rémission est spontanée. Cependant, 1% des adultes et 10 % des enfants qui souffrent encore d'un problème d'énurésie à l'âge de 7 ans ne deviennent jamais continents. Une étude épidémiologique récente montre que dans le groupe des enfants atteints d'énurésie nocturne grave (c.-à-d. qui mouillent leur lit 7 jours sur 7), et/ou souffrant de troubles associés diurnes, le risque de persistance des troubles à l'âge adulte est supérieur à 1/3. Il n'est dès lors pas étonnant qu'une telle affection ait un retentissement psychologique important. En conséquence, le débat sur la prise en charge thérapeutiques doit donc se situer dans le contexte d'un syndrome clinique sérieux qui, en l'absence de traitement, risque souvent de ne pas disparaître spontanément, afin que des options thérapeutiques ne soient pas négligées.

Désormais, on connaît mieux la pathophysiologie de l'énurésie nocturne. Il est clair que cette affection est multifactorielle. Outre la capacité nocturne de la vessie, la diurèse nocturne et les caractéristiques du sommeil sont des éléments importants dans l'apparition de l'énurésie nocturne.

Question 39 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements?*

Il existe un effet prouvé de l'imipramine et de l'amitriptyline dans l'énurésie nocturne chez l'enfant. (NdP Ia) Cet effet est cliniquement pertinent.

Un consensus belge a été élaboré. Les TCA ne constituent plus le premier choix, en dépit de leur effet prouvé. (NdP IV)

---

<sup>2</sup> A ce jour, on dispose de trop peu d'études cliniques déterminant l'efficacité clinique. La plupart des patients souffrant de trouble d'anxiété généralisée présente une comorbidité élevée qui se modifie au fil des années (troubles de l'humeur et autres troubles anxieux) et leur pathologie les fait souffrir pendant longtemps. Les études devraient comparer les psychothérapies efficaces, les médicaments efficaces, mais aussi comparer la psychothérapie et le traitement médicamenteux. Si une telle étude devait être mise sur pied, elle devrait disposer d'une puissance statistique suffisante pour pouvoir réaliser une analyse de la comorbidité. Par ailleurs, elle devrait couvrir une période plus longue que la durée moyenne des études déjà réalisées (Gale, 2007).

Question 40 ***Dans la stratégie thérapeutique: plusieurs points de vue thérapeutiques à propos de l'antidépresseur: sur la base de l'âge ou des antécédents thérapeutiques de l'enfant pour cette pathologie?***

Une stratégie par étapes est définie dans le consensus belge pour l'énurésie nocturne avec, en fonction de la cause probable, un premier choix entre desmopressine et le réveil par alarme. La prescription d'un TCA doit de préférence suivre l'avis d'un centre spécialisé en énurésie nocturne. Compte tenu du fait que provisoirement, la majorité des preuves concerne imipramine, ce produit recueille la préférence, avec toute la prudence requise. (NdP IV)

Question 41 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?***

Voir Question 39.

Question 42 ***Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?***

Il n'existe pas de preuves permettant de formuler une recommandation en la matière.

## **9. INSOMNIE**

Il est important de marquer qu'aucun antidépresseur n'est enregistré en Belgique dans le traitement de l'insomnie.

Ce texte concerne l'insomnie primaire telle que définie par le DSM-IV-TR. En cas d'insomnie chronique idiopathique de longue durée, une aide médicamenteuse pourra être utile, et probablement pour une longue durée. Dans tous les cas où l'on voudra éviter les benzodiazépines et les autres hypnotiques, le clinicien sera tenté de rechercher des alternatives. On constate dans la pratique que certains antidépresseurs sédatifs sont utilisés pour induire le sommeil. C'est dans ce cadre que s'inscrit la discussion qui suit.

Question 43 ***Dans la stratégie thérapeutique, y-a-t-il une place pour les antidépresseurs dans le traitement de l'insomnie?***

Aucun antidépresseur n'est enregistré dans cette indication.

Seules la trazodone et la doxépine ont fait l'objet d'études, très limitées, dans cette indication. Dès lors, leur utilisation semble acceptable lorsqu'on a de bonnes raisons de vouloir éviter les médicaments hypnotiques. (NdP Ib)



Question 44 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?*

Même modeste, le raccourcissement du temps moyen d'endormissement et le rallongement de la durée du sommeil pour la trazodone et la doxépine peuvent paraître cliniquement pertinents. (NdP Ib)

Question 45 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?*

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

Par analogie avec les médicaments hypnotiques, on recommandera la durée la plus brève possible.

Dans certains cas d'insomnie primaire réfractaire, le traitement ne pourra parfois pas être interrompu.

## 10. CONCLUSION GÉNÉRALE

Le recours aux antidépresseurs dans d'autres indications que la dépression est devenu un domaine très vaste. Dans la pratique clinique, on constate une utilisation régulière de ces médicaments pour d'autres indications que celles initialement définies, surtout dans des affections à composante psycho-sociale importante. Ces médicaments entrent petit à petit dans la pratique clinique. Ce n'est que dans une phase ultérieure que des études sont mises sur pied pour étayer la pratique clinique. Une telle procédure a pour conséquence que la recherche de preuves relatives à cette utilisation est une mission très complexe.

Après avoir passé en revue le rapport du groupe bibliographique, de même que les textes et les exposés des experts, nous nous devons de formuler plusieurs remarques importantes.

- Pour le clinicien, il est essentiel de tenir compte de l'existence d'une importante utilisation off-label de ces produits. Les pouvoirs publics devraient, en collaboration avec les soignants, trouver des solutions aux conséquences de cette utilisation off-label, d'autant que pour certains des produits utilisés de la sorte, il existe de bonnes preuves de leur utilité dans les indications traitées.
- Des questions importantes du commanditaire n'ont pas pu trouver de réponse en raison d'un nombre insuffisant d'études comparatives pour ces indications non

prévues initialement, entre les diverses stratégies pharmacologiques entre elles, entre les médicaments et le placebo et enfin entre les médicaments et les stratégies non médicamenteuses pour les indications concernées. Par ailleurs, les études existantes sont souvent d'une durée trop courte en regard de la durée prolongée des pathologies (chroniques) dont il est question ici. Les études sont souvent fort hétérogènes et ont recours à des méthodologies différentes, ce qui rend les comparaisons et les sommations des résultats difficiles voire impossibles. Pour ces raisons, les données disponibles sont insuffisantes en ce qui concerne la durée nécessaire du traitement, la juste posologie et les effets indésirables.

- Au plan international, la sécurité du patient est considérée comme une composante de premier plan de la qualité des soins. Il est dès lors essentiel de constater qu'il existe une très grosse lacune en ce qui concerne les effets indésirables de ces médicaments dans les indications discutées et que de surcroît, on déplore une absence quasi-totale de données relatives à l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant.
- Comme la réunion de consensus sur l'utilisation des antidépresseurs dans la dépression l'avait déjà mis en évidence, il existe un problème de remboursement et de disponibilité sur le terrain de stratégies non médicamenteuses.