

(très fréquents) de dépression et le résultat du traitement, ils ne relèvent pas le fait que le traitement par fluoxétine n'améliore essentiellement que les trois items cités plus haut. En effet, il n'y a pas d'amélioration significative du nombre de points douloureux, ni un meilleur score sur l'échelle de la douleur totale, alors que ce sont les symptômes-clefs de la fibromyalgie<sup>1</sup>. Pour ces motifs, la présente étude n'ajoute rien à la littérature déjà existante sur le rôle d'un ISRS chez des

patients présentant une fibromyalgie: une amélioration de la qualité du sommeil et de la dépression a été démontrée (mais cette étude-ci ne donne pas d'information à ce sujet), mais aucun effet observé sur le nombre de points douloureux et leur intensité<sup>2</sup>. En revanche, les antidépresseurs tricycliques, en particulier l'amitripyline ont démontré une efficacité dans l'amélioration des «vraies» plaintes de fibromyalgie, mais uniquement chez 25 à 30 % des patients<sup>3</sup>.

## CONCLUSIONS



La controverse sur l'intérêt des ISRS dans le traitement de la fibromyalgie n'est pas close par cette étude. Il faut tenir compte de moins bonnes méthodologie et qualité d'analyse. Il existe quand même des indications qu'un traitement par fluoxétine améliore la symptomatologie dépressive. A ce jour, les ISRS ne sont donc pas indiqués pour le traitement de la fibromyalgie étant donné qu'ils n'influencent pas les symptômes essentiels de la fibromyalgie (nombre de points douloureux et score de la douleur).

## Références

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
2. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999; 131: 850-8.
3. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659-66.

## Les antidépresseurs également efficaces pour les bouffées de chaleur ménopausiques?

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-34.

Analyse: M. De Meyere

## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelle est l'efficacité de la paroxétine dans le traitement des symptômes vasomoteurs présentés par les femmes à la ménopause?

### Contexte

Les bouffées de chaleur sont la plainte la plus fréquente des femmes à la ménopause. Ces plaintes peuvent persister pendant des années; chez 20 % des femmes, elles se prolongent pendant 15 ans. Environ 75 % des femmes se plaignent de bouffées de chaleur et 20 % en présentent de très sévères. La chasse aux alternatives à l'hormonothérapie substitutive (HTS) est ouverte vu les risques à long terme plus importants que les bénéfices<sup>1</sup>.

### Population étudiée

Cette étude inclut 165 femmes âgées de 18 ans et plus, avec une moyenne d'âge de 53 ans, présentant au moins deux à trois bouffées de chaleur quotidiennes et ayant arrêté toute thérapie hormonale depuis au moins six semaines.

### Protocole d'étude

Cette étude est randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles. Après une phase d'inclusion d'une semaine, les participantes reçoivent soit un placebo (n = 56) soit de la paroxétine à libération progressive (controlled release, CR) 12,5 mg/j (n = 51) ou 25 mg/j (n = 58) durant six semaines.



### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la modification d'un score composite (fréquence x sévérité) après six semaines. Les patientes tiennent un carnet de bord validé, scorant aussi bien la fréquence que la sévérité. Des questionnaires en sont extraits aux semaines 1, 3 et 6. Le score composite est calculé en multipliant le score de sévérité (1 à 4) par la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur.

### Résultats

Le score est, en moyenne, plus diminué dans les deux groupes paroxétine par rapport au groupe placebo (*voir tableau*).

Tableau: Résultats après 6 semaines

	Groupe	Score semaine 1	Score semaine 6		valeur p
			départ	en comparaison avec placebo	
Score composite	12,5 mg	16,5	- 8,52	- 4,7	0,007
	25 mg	15,6	- 7,43	- 3,6	0,03
	placebo	14,2	- 3,82	-	-
Symptômes vasomoteurs	12,5 mg	3,7	- 1,75	- 0,9	0,005
	25 mg	3,4	- 1,55	- 0,7	0,02
	placebo	3,4	- 0,83	-	-

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la paroxétine CR est une alternative efficace et acceptable aux traitements hormonaux ou autres des bouffées de chaleur ménopausiques.

### Financement

L'étude est financée par la firme GlaxoSmithKline qui fournit la molécule active et le placebo.

### Conflits d'intérêt

Trois des quatre auteurs appartiennent à la firme GlaxoSmithKline.

## DISCUSSION

Cette étude est méthodologiquement bien menée. L'inclusion de femmes présentant une ménopause à partir de l'âge de 18 ans pose question, ainsi que la non-séparation des groupes ménopause naturelle et ménopause post-ovariectomie. Clinical Evidence mentionne que ni la clonidine, ni la testostérone, ni les antidépresseurs ne constituent un traitement alternatif évident<sup>2</sup>. La vitamine E<sup>3</sup> et d'autres traitements, non pharmacologiques, auraient un léger effet<sup>4</sup>. Seules des études avec la fluoxétine<sup>5</sup> et la venlafaxine<sup>6</sup> montrent une efficacité claire. La paroxétine est donc le troisième dans le rang des antidépresseurs. Notons, au passage, l'effet placebo important: diminution de 30 % sur la liste de scores. Les effets indésirables semblent acceptables: céphalées, nausées et somnolence dans 5 à 10 % des cas. Le mécanisme d'action des ISRS sur les bouffées de chaleur demeure inconnu. Des études animales semblent montrer un rôle important de la sérotonine dans la thermorégulation.

### Place dans l'arsenal thérapeutique

Il faut préciser de prime abord qu'un traitement hormonal substitutif de courte durée reste une prise en charge correcte. La chasse aux alternatives est ouverte et les ISRS semblent représenter un modèle efficace dans ce domaine. Il est tout à l'honneur des auteurs, pourtant étroitement liés à la firme sponsorisante, d'arriver eux-mêmes à la conclusion d'un manque de perspective sur la durée de cette efficacité: elle n'est démontrée que pour six semaines. Les effets indésirables ne sont également estimés que pour cette période. Peut-on utiliser de la paroxétine en première ou en deuxième ligne? Pour les motifs cités plus hauts, les auteurs suggèrent l'absence de réponse à cette question. Sage décision, que nous faisons nôtre.

## CONCLUSION



Cette étude semble montrer qu'une dose quotidienne de 12,5 mg de paroxétine est efficace et bien tolérée dans le traitement des bouffées de chaleur de la femme ménopausée. Vu la durée de cette étude, limitée à six semaines d'observation, il n'existe pas de preuve de la justification d'une administration plus longue de paroxétine. D'autres études sont nécessaires, à long terme, non seulement à propos de l'efficacité des ISRS, mais également de celle d'autres médicaments.

## Références

1. Lemiengre M. Hormonale substitutie: het einde van een illusie? [Editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31(7): 358-62.
2. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin Evid* 2003; 10: 2138-50.
3. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
4. Stearns V, Ullmer L, Lopez J, et al. Hot flashes. *Lancet* 2002; 360: 1851-61.
5. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
6. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.

## ISRS versus ADT en première ligne

MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014-9.

Analyse: M. De Meyere

## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des antidépresseurs tricycliques (ADT) comparés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en première ligne?

### Contexte

La plus grande partie des dépressions majeures sont traitées en première ligne, mais le choix du traitement est basé sur des études faites en deuxième ligne. Certaines études indiquent cependant que les dépressions majeures prises en charge en première ligne ont une autre étiologie et un décours naturel différent de celles traitées par la deuxième ligne. Les auteurs réalisent une méta-analyse concernant les patients de première ligne.

### Méthode

#### Sources consultées

Les auteurs ont fait usage de la base de données «dépression, anxiety and neurosis group» de la Cochrane Collaboration, et recherché les références manquantes dans les articles sélectionnés. Ils ont également contacté des auteurs et des experts.

#### Études sélectionnées

Au total, 130 études ont été évaluées quant à leur pertinence. Les études chez des enfants ou des personnes âgées ont été exclues. Onze études randomisées, contrôlées, en première ligne, ont répondu aux critères de pertinence fixés. Après évaluation de la qualité méthodologique, six études parmi celles-ci ont été reprises dans une méta-analyse.

#### Population étudiée

Les 2 295 patients présentent un âge moyen situé entre

40 et 45 ans (18-70) et environ les trois quarts sont de sexe féminin. Au total, 1 247 patients ont été traités par ISRS et 1 048 par ADT.

### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est l'efficacité du traitement exprimée par la différence moyenne standardisée des scores de dépression sur le **Clinical Global Impression score**.

Les critères de jugement secondaires sont le nombre de patients arrêtant prématurément l'étude et le nombre de patients arrêtant en raison d'effets indésirables.

### Résultats

Aucune différence significative d'efficacité n'est démontrée entre les ADT et les ISRS: différence moyenne standardisée pondérée: 0,07 (IC à 95 % de 0,02 à 0,15;  $p < 0,11$ ). Davantage de patients arrêtent l'étude dans le groupe ADT (RR: 0,78; IC à 95 % de 0,68 à 0,90;  $p < 0,0007$ ), également en raison d'effets indésirables (RR: 0,73, IC à 95 % de 0,6 à 0,88;  $p < 0,0001$ ).

### Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent que peu d'études, et de plus de qualité moyenne, permettent de statuer sur l'efficacité (relative) des ADT et ISRS en première ligne.

### Financement

L'étude est financée par le «Chief Scientist Office» (Ecosse).

### Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent avoir reçu des financements de firmes pharmaceutiques, dont GlaxoSmithKline et Eli-Lilly, pour d'autres activités.

