

## Références

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE-guideline no 23, 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667)
2. Project Farmaka / Minerva. L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. Recherche systématique dans la littérature. Document de synthèse. Réunion de Consensus INAMI, Bruxelles 2006 (peut être demandé auprès de l'INAMI).
3. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:249-50.
4. CBO. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_depressie\\_2005.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf)
5. Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003; 46:614-33. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/std.htm#tabel1>
6. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. ANAES, mai 2002. [www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_272149](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272149)
7. Prodigy Guidance: Depression, 2004. [www.prodigy.nhs.uk/patient\\_information/pils/depression.htm](http://www.prodigy.nhs.uk/patient_information/pils/depression.htm)

## Dépression majeure résistante au citalopram : ajouter un antidépresseur ou en changer ?

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.

Analyse : M. De Meyere



## RÉSUMÉ

### Question clinique

1. Quelle est l'efficacité, dans une dépression majeure résistante au citalopram, du passage (« switching ») au bupropion, à la sertraline ou à la venlafaxine ?
2. Quelle est l'efficacité, dans une dépression majeure résistante au citalopram, de l'ajout (« augmentation ») de bupropion ou de buspirone au traitement ?

### Contexte

Pour environ la moitié des patients présentant une dépression majeure, un traitement avec un seul antidépresseur serait insuffisant. L'efficacité du passage vers une autre médication ou d'un ajout de médicament est insuffisamment étudiée.

### Population étudiée

Dix-huit polycliniques de première ligne et 23 polycliniques psychiatriques ont recruté un ensemble de 4 177 patients présentant une dépression majeure selon les critères du DSM IV. Les critères d'inclusion sont larges et les critères d'exclusion minimisés pour augmenter la possibilité de généraliser les résultats. L'âge moyen est de 41 à 42 ans (ET 13) ; près de 59% des participants sont des femmes et près de 75% sont de race blanche. Les trois quarts des patients présentent une dépression majeure récidivante et plus de 17% ont présenté une tentative de suicide.

### Méthodologie

Tous les participants reçoivent du citalopram comme traitement d'attaque. Les 1 439 patients qui, après un traitement d'en moyenne douze semaines, n'obtiennent pas de rémission ou qui s'avèrent intolérants au citalopram, reçoivent dans l'étude de Rush et coll. soit du bupropion

jusqu'à une dose maximale de 400 mg/j (n=239), soit de la sertraline jusqu'à une dose maximale de 200 mg/j (n=238), soit de la venlafaxine jusqu'à une dose maximale de 375 mg/j (n=250). Dans l'étude de Trivedi et coll., ils reçoivent un complément de médication : du bupropion jusqu'à une dose maximale de 400 mg/j (n=279) ou de la buspirone jusqu'à une dose maximale de 60 mg/j (n=286).

Les patients ont la possibilité, avant la randomisation, de refuser certaines options thérapeutiques et d'ajouter une thérapie cognitivo-comportementale à leur choix thérapeutique. Tant les patients que les soignants sont informés du traitement. À la quatorzième semaine, l'étude est clôturée par un entretien téléphonique effectué par des collaborateurs qui ne sont pas informés du traitement suivi.

### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la rémission des symptômes (score  $\leq 7$ ) sur la Hamilton Rating Scale for Depression à 17 items (HRSD-17). Le critère de jugement secondaire est la rémission (score  $\leq 5$ ) sur le QIDS-SR-16. L'analyse est faite en intention de traiter.

### Résultats

La durée moyenne d'étude est de 8,3 (ET 5) à 10,7 (ET 4,7) semaines. Il n'y a pas de différence entre les trois groupes qui sont passés à l'un des trois médicaments alternatifs en ce qui concerne le critère de jugement primaire : 21,3% de rémission dans le groupe bupropion, 17,6% dans le groupe sertraline et 24,8% dans le groupe venlafaxine. Il n'y a pas de différence significative dans le pourcentage de rémission, ni dans le délai nécessaire pour obtenir une rémission sur l'échelle QIDS-SR-16. Il n'y a pas de différence significative pour le nombre total d'effets indési-

rables : 20% ne présentent « pas » d'effets indésirables, et des effets indésirables sévères sont observés chez 13% du groupe bupropion et chez 19% des groupes sertraline et venlafaxine. L'interruption du traitement en raison d'intolérance est de 27,2% dans le groupe bupropion, 21% dans le groupe sertraline et 21,2% dans le groupe venlafaxine. Deux tentatives de suicide sont mentionnées tant dans le groupe sertraline que dans le groupe venlafaxine.

Le critère de jugement primaire ne présente pas de différence significative entre les deux groupes qui rajoutent un des deux médicaments alternatifs : 29,7% obtiennent une rémission dans le groupe bupropion, 30,1% dans le groupe bupirone. Il n'y a pas de différence significative pour le pourcentage de rémission ni pour le délai nécessaire pour obtenir une rémission sur l'échelle QIDS-SR-16. Il n'y a pas de différence significative pour le nombre total d'effets indésirables et 10% présentent des effets indésirables sévères. Seules les sorties d'étude pour intolérance diffèrent de façon significative entre les deux groupes : 12,5% dans le groupe bupropion versus 20,6% dans le groupe bupirone ( $p=0,001$ ). Il n'y a pas de suicide durant la période d'étude.

### Conclusion des auteurs

Rush et coll. concluent qu'un quart des patients présentant une dépression majeure résistante au citalopram, connaît

une rémission des symptômes lors du passage à un autre antidépresseur. Tant le bupropion que la sertraline et que la venlafaxine constituent un choix raisonnable comme deuxième étape dans le traitement de la dépression majeure.

Trivedi et coll. concluent qu'il est utile d'ajouter du bupropion ou de la bupirone au traitement existant dans une dépression majeure résistante au citalopram. L'ajout de bupropion permet d'obtenir une réduction plus importante du nombre et de la sévérité des symptômes et présente moins d'effets indésirables.

### Financement

Les études sont financées par le National Institute of Mental Health et les National Institutes of Health (E.-U.). Les firmes Bristol-Myers Squibb, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, King Pharmaceuticals, Organon, Pfizer et Wyeth-Ayerst Laboratories ont fourni gratuitement les médicaments de l'étude.

### Conflits d'intérêt

La plupart des auteurs ont reçu des honoraires comme consultants ou des fonds de recherche de la part des différentes firmes pharmaceutiques (parfois plus de dix). Une rémunération dans le cadre de cette étude n'est pas spécifiée.

## DISCUSSION

### Methodologie

Bon nombre de remarques peuvent être faites concernant le protocole de ces études. Le groupe étudié est constitué d'une moyenne de 75% de patients présentant une dépression majeure récidivante, ayant une anamnèse familiale fort chargée (50%) et ayant présenté une tentative de suicide (un patient sur six). Ceci n'est pas représentatif de la première ligne de soins où seule une dépression majeure sur deux connaît une récurrence<sup>1</sup>. La durée des études est de 10 à 14 semaines, mais dans la deuxième étude, 14 à 21% des patients ne sont traités que durant quatre semaines. Le consensus actuel recommande un traitement d'au moins six mois<sup>2-4</sup>. En outre, la période durant laquelle des effets indésirables sont observés est fort courte. Les cliniciens administrent souvent ces médicaments durant une période deux fois plus longue. Dans la deuxième étude, sur la période très courte, 12 à 20% des patients arrêtent leur traitement en raison des effets indésirables. Aucun groupe placebo n'est constitué. Des arguments éthiques pourraient être avancés, jugeant irresponsable de ne pas débiter un traitement antidépresseur lors d'une dépression majeure, mais d'autres arguments pourraient plaider contre ce point de vue. Les patients ont déjà reçu un antidépresseur, sans résultat. Seuls 30% des patients ont connu une rémission, malgré les doses élevées de citalopram (>40 mg/jour) avec un traitement sur une période assez longue (au moins sept semaines)<sup>5</sup>. Nous ne savons toujours pas si le remplacement ou l'ajout d'autres antidépresseurs donne un quelconque résultat.

Les chercheurs ont même offert aux participants le choix de ne pas prendre de médicament. Les résultats de ces petits sous-groupes ne sont hélas pas mentionnés. Pour terminer, les auteurs regrettent eux-mêmes l'absence de groupe placebo « ...cette donnée ne permet pas d'exclure qu'une rémission spontanée, ... , ou l'usage du citalopram seul puisse être l'explication des résultats observés ». Sans commentaire. L'éditorial accompagnant cet article regrette également cette opportunité manquée<sup>6</sup>.

### Résumé trompeur

Les auteurs mentionnent dans leur résumé qu'un quart des patients obtient une rémission, alors que dans le texte il s'agit de 20% (un sur cinq). Ils reprennent en fait les chiffres du critère de jugement secondaire, notamment la réponse thérapeutique, qui est en effet d'un quart. Un exemple de plus de manipulation d'un résumé<sup>7</sup>. Le problème est identique dans l'étude de Trivedi et coll. Pour le critère d'évaluation primaire, il n'y a pas de différence entre les deux médications. Seul le résultat pour le critère de jugement secondaire semble plus favorable au bupropion, et c'est ce résultat qui est repris dans l'abstract... qui se tait quant au résultat négatif pour le critère d'évaluation primaire.

### Sources de biais

Comme les patients ont le choix pour leur groupe d'étude, l'étude n'est pas réalisée en double aveugle. Les médecins traitants et les patients connaissent le traitement, les doses

sont adaptées et les effets indésirables évalués en connaissance de cause. Après quatorze semaines, un score global est calculé sur la base d'un entretien téléphonique effectué par des personnes non au fait du traitement administré. Le protocole écarte la plupart des autres antidépresseurs, seule la trazodone est autorisée à une dose de 200 mg le soir, dose moyenne utilisée dans le traitement de la dépression<sup>8</sup>. Dans l'étude de Rush, 15,7% du groupe bupropion, 19,3% du groupe sertraline et 16,5% du groupe venlafaxine utilisent la trazodone. Dans l'étude de Trivedi, un cinquième des patients utilise la trazodone. Un patient sur cinq à six utilise donc un deuxième antidépresseur, ce qui biaise les résultats. Ce n'est donc pas un patient sur quatre ou cinq qui réagit, mais un patient sur cinq ou six et ce tant dans le groupe qui change d'antidépresseur que dans le groupe qui en consomme un supplémentaire. Rush et coll. concluent que les résultats du changement d'antidépresseur sont pertinents sur le plan clinique. Cette analyse montre que moins d'un patient sur cinq réagit encore à un antidépresseur. Est-ce encore cliniquement pertinent ? Par ailleurs, ils admettent dans leur discussion qu'il est impossible de conclure qu'un des trois médicaments soit efficace dans la dépression majeure résistante au traitement, en raison de l'absence d'un groupe contrôle. Ils soufflent le chaud et le froid. Trivedi et coll. avancent que les deux médicaments « *appear to be useful in actual clinical settings* ». Avec une chance sur cinq seulement. Le bupropion est encore fort utilisé aux E.-U. comme antidépresseur, mais en Belgique il n'est enregistré que comme aide au sevrage tabagique<sup>8</sup>. Une étude épidémiologique récente semble montrer que davantage de malformations

cardiaques congénitales sont rapportées chez des femmes qui ont pris du bupropion durant la grossesse<sup>9</sup>.

#### *D'autres études concernant un changement d'antidépresseur ?*

Peu d'études s'intéressent à la prise en charge de la dépression majeure résistante au traitement<sup>10</sup>. Clinical evidence<sup>11</sup> renvoie à une RCT de 168 patients ambulants qui compare un passage de la sertraline à l'imipramine, au passage de l'imipramine vers la sertraline. Il n'y a pas de différence pour les critères « réponse » et sur le score moyen de dépression sur l'échelle d'Hamilton après douze semaines. Les guides de pratique diffèrent fortement entre eux parce qu'ils sont basés sur des consensus. Le CBO<sup>3</sup> plaide pour l'initiation d'un IMAO, NICE<sup>2</sup> recommande l'association avec une thérapie cognitivo-comportementale et Prodigy<sup>4</sup> une référence à un spécialiste.

#### *D'autres études concernant l'ajout d'un médicament ?*

Le rapport NICE<sup>2</sup> ne mentionne que des études fort courtes avec principalement de petits nombres de patients. L'ajout de lithium (35 patients) et d'une thérapie cognitivo-comportementale (44 patients) serait plus efficace qu'un antidépresseur seul. A dose de référence, l'association de deux antidépresseurs semble plus efficace qu'un seul (300 patients), mais il ne s'agit pas de fortes doses. Aucune majoration d'efficacité n'est observée en cas d'ajout d'antiépileptiques, de pindolol, de triiodothyronine, de benzodiazépines, de neuroleptiques ni de buspirone (108 patients).

## CONCLUSION



Les auteurs de ces deux études concluent que, dans les dépressions majeures résistantes au citalopram, un passage au bupropion, à la sertraline ou à la venlafaxine est efficace chez un patient sur quatre et que l'ajout de bupropion ou de buspirone est également efficace chez un patient sur quatre. Nous ne pouvons cependant tirer aucune conclusion pour la pratique, entre autres en raison de l'absence d'un groupe contrôle. Il n'existe donc que des recommandations basées sur des consensus pour la prise en charge de la dépression majeure résistante au traitement : l'instauration d'une thérapie cognitivo-comportementale ou le transfert vers la deuxième ligne apparaissent être actuellement les alternatives justifiées.

## Références

1. van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, et al. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *J Fam Pract* 2000;49:1113-20.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE-guideline no 23, 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667)
3. CBO. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_depressie\\_2005.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf)
4. Prodigy Guidance: Depression, 2004. [www.prodigy.nhs.uk/patient\\_information/pils/depression.htm](http://www.prodigy.nhs.uk/patient_information/pils/depression.htm)
5. Trivedi MH, Rush AS, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
6. Rubinow DR. Treatment strategies after SSRI failure. Good news and bad news. *N Engl J Med* 2006;354:1305-7.
7. van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes: Abstract was misleading [Letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
8. Bogaert M, Maloteaux JM. Répertoire Commenté des médicaments. CBIP 2006. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
9. Bupropion, pas pendant la grossesse non plus. *Rev Prescr* 2005;25:590.
10. Project Farmaka / Minerva. L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. Recherche systématique dans la littérature. Document de synthèse. Réunion de Consensus INAMI, Bruxelles 2006 (peut être demandé auprès de l'INAMI).
11. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depression in adults. *Clin Evid* 2006;15:1366-406.

## Noms de marque

**Bupropion** : Zyban® (non enregistré comme antidépresseur en Belgique)

**Bupirone** : Buspar®

**Citalopram** : Cipramil®, Citalopram EG®, Citalopram Sandoz®, Citalopram Teva®, Citalopram-Ratiopharm®, Merck-Citalopram®

**Imipramine** : Anafranil®, Tofranil®

**Sertraline** : Doc Sertraline®, Merck-Sertraline®, Serlain®, Sertraline EG®, Sertraline Sandoz®, Sertraline-Ratiopharm®

**Trazodone** : Doc Trazodone®, Nestrolan®, Trazolan®

**Venlafaxine** : Efexor®

## Etoricoxib et diclofénac : risque cardio-vasculaire identique

Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.

Analyse : P. Chevalier

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

L'etoricoxib (AINS sélectif de la cyclo-oxygénase-2 ou COXIBS) a-t-il une toxicité cardio-vasculaire différente de celle du diclofénac (AINS dit traditionnel) ?

#### Contexte

Une toxicité cardio-vasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COXIBS) a été observée dans plusieurs RCTs versus placebo et dans la méta-analyse de ces RCTs<sup>1</sup>. Les AINS non sélectifs n'ont pas été évalués, dans ce domaine, dans des RCTs ; des études d'observation suggèrent un risque cardio-vasculaire accru, du moins pour certains d'entre eux.

#### Population étudiée

Un total de 34 701 patients, 24 913 (72%) avec arthrose (du genou, de la hanche, des mains ou de la colonne) et 9 787 (28%) avec arthrite rhumatoïde, âgés d'au moins 50 ans (âge moyen de 63,2 ans), dont 74% de femmes, nécessitant un traitement anti-inflammatoire au long cours (paracétamol non indiqué en première intention au vu de la sévérité des symptômes) est inclus. Des patients avec anamnèse d'infarctus du myocarde, pontage coronarien ou intervention coronaire percutanée, datant de plus de 6 mois, sont admis dans l'étude. Une comorbidité est souvent présente : diabète 11%, dyslipidémie 29%, hypertension artérielle 47%, antécédent cardio-vasculaire athéromotique ou au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire 38%.

#### Méthodologie

Sommation de trois études randomisées, contrôlées, en double aveugle, multicentriques, de **non infériorité** (études MEDAL, EDGE I et EDGE II) avec les mêmes critères d'inclusion. Un total de 17 412 patients reçoit de l'etoricoxib à une dose de 90 mg une fois par jour (en fait 60 mg pour 6 769 patients dans l'étude MEDAL) et 17 289 reçoivent du diclofénac deux fois 75 mg par jour. L'utilisation concomitante d'aspirine  $\leq$  100 mg est autorisée (environ 35% des sujets inclus), ainsi que celle d'un inhibiteur de la pompe à protons à titre préventif si

indiqué. L'observance est contrôlée par le décompte des médicaments. Le suivi moyen est de dix-huit mois (ET 11,8). La borne de non infériorité est fixée à moins de 1,30 pour la limite inférieure de l'IC à 95% de l'HR.

#### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est composite : survenue d'événements cardio-vasculaires thrombotiques parmi : infarctus du myocarde (y compris silencieux), angor instable, thrombus intracardiaque, arrêt cardiaque avec ressuscitation, accident vasculaire cérébral thrombotique, thrombose cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, thrombose veineuse périphérique, embolie pulmonaire, thrombose artérielle périphérique, décès brutal ou inexplicable. Les critères secondaires sont : événements thrombotiques uniquement artériels, critère composite d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès d'origine vasculaire et sécurité dans d'autres domaines. L'analyse est faite **par protocole** (exclusion des patients prenant moins de 75% des médicaments évalués) mais aussi en **intention de traiter**.

#### Résultats

Aucune différence significative n'est observée pour le critère primaire (*voir tableau*).

Les analyses en sous-groupes (par étude, en fonction du risque cardio-vasculaire (CV) initial, de la dose d'etoricoxib) ne montrent pas de différences. Le risque d'événement CV est proportionnel au risque initial. Avec une dose de 90 mg d'etoricoxib, dans l'étude MEDAL, une tendance à une incidence supérieure d'insuffisance cardiaque est observée (0,7% versus 0,3%), ainsi qu'une incidence significativement plus élevée de survenue d'œdème (1,9% versus 0,8%). Un arrêt de traitement pour survenue d'hypertension artérielle est plus fréquent dans toutes les études et à toutes doses avec l'etoricoxib. L'efficacité est identique pour les deux groupes.

#### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'incidence d'événements cardio-vasculaires thrombotiques est similaire chez des patients souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde, sous etoricoxib et diclofénac utilisés à long terme.

