

Rémy Boussegeon
Dorothée Gilbert
Société Française
de Documentation
et de Recherche
en Médecine Générale

Mots clés :

antidépresseurs,
médecine générale,
soins ambulatoires,
trouble dépressif
majeur

L'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments a constaté que les antidépresseurs étaient trop prescrits, souvent hors indication, hors recommandations. Or, le médecin généraliste est à l'origine d'environ 80 % des prescriptions, que ce soit en initiation ou en renouvellement [1]. Pourtant, l'efficacité de ces médicaments a été récemment remise en cause. En 2005, il a été mis en évidence en pédiatrie un risque de comportement suicidaire et/ou hostile associé à l'utilisation des antidépresseurs ISRS et apparentés, ce qui a conduit les autorités de santé à ne plus recommander ces traitements avant 18 ans [2]. En 2008, deux méta-analyses de qualité ont évalué l'efficacité des antidépresseurs en incluant les données *non publiées* dans la littérature [3, 4]. Elles ont montré des résultats bien inférieurs à ceux trouvés habituellement. C'est dans ce contexte que nous avons tenté de répondre à la question de l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression de l'adulte en médecine générale.

Abstract: Treatment of depression in adults in general practice. Are the Antidepressants effective?

A review of the literature

Background: The effectiveness of antidepressants, called into question in meta-analysis which included unpublished data, must be evaluated in primary care and outpatients psychiatric.

Method: A first meta-analysis (2283 primary care patients were followed for an average 8 weeks) showed a superior efficiency of antidepressants to placebo: relative risk of a response or a remission of 1.24 [1.11 to 1, 38] for tricyclics and 1.28 [1.15 to 1.43] for selective serotonin reuptake inhibitors. A second meta-analysis (718 patients in outpatient psychiatric) showed that efficiency increased with the initial severity, and did similarly in both classes. The efficacy endpoint selected by the National Institute for Clinical Excellence was reached for "very severe" depression. The other two randomized clinical trials which were undertaken showed no significant difference vs placebo.

Discussion: Antidepressants are only effective in general practice beyond a threshold of "very severe" depression, which still increases if we include unpublished data, but also in terms of age, patient's choice and monitoring treatment accompanying the drug. The benefit-risk ratio must take into account the adverse effects (the risk of suicide increases in young but has no attested impact in adults). The recommendations to continue these treatments 16 to 20 weeks after consolidation are based on only one extended trial.

Conclusion: Studies of long duration and without conflicts of interest should be systematically conducted and published regardless of their results.

Key words: ambulatory care; antidepressive agents; depressive disorder; major; general practice

Traitement de la dépression de l'adulte en médecine générale

Les antidépresseurs sont-ils efficaces ? Une revue de la littérature

Méthode

Nous avons interrogé les bases de données *Pubmed* et *Cochrane* les 7 et 8 janvier 2010 et réactualisé les

recherches jusqu'au 8 octobre 2010. Nous avons recherché les méta-analyses et essais cliniques randomisés, évaluant l'efficacité des antidépresseurs dans l'épisode dépressif majeur chez l'adulte avant 65 ans, en double insu et contre placebo :

– Critères d'inclusion : études réalisées en ambulatoire, que ce soit en soins primaires ou en soins psychiatriques ambulatoires.

– Critères d'exclusion : études réalisées en milieu hospitalier, essais de durée inférieure à 4 semaines, et essais évaluant les antidépresseurs dans d'autres indications que l'épisode dépressif majeur, notamment le trouble bipolaire.

– Équations de recherche :

- Sur **Cochrane Database of Systematic Reviews** : *antidepress* in Title, Abstract or Keywords and *depress* in Title, Abstract or Keywords and *primary care* OR *outpatients* NOT *inpatients* in Keywords and *placebo* in Title, Abstract or Keywords.
- Sur **Pubmed** : *Depression/drug therapy* AND *Antidepressive Agents/therapeutic use* AND *Primary Health Care* OR *Outpatients* NOT *Inpatients*.

Résultats

Nous avons retenu deux méta-analyses et deux essais cliniques randomisés.

La première méta-analyse, une revue *Cochrane*, incluait 2 283 patients de soins primaires [5]. Elle montrait une efficacité¹ des antidépresseurs supérieure au placebo. La *mesure dichotomique de l'efficacité* était exprimée par le risque relatif *versus* placebo d'obtenir une *réponse* (réduction de 50 % du score initial de dépression) ou une *rémission* (score final < 8 sur l'échelle de Hamilton) : 1,24 (1,11-1,38) en faveur des tricycliques et de 1,28 (1,15-1,43) en faveur des ISRS. La *mesure continue de l'efficacité*, exprimée en *effet standardisé (effect size)*, était de 0,49 [0,32 ; 0,67] pour les tricycliques et n'avait pu être définie pour les ISRS faute de données continues dans les études retenues.

La seconde méta-analyse, publiée dans le *JAMA*, incluait 718 patients de soins psychiatriques ambulatoires [6]. Elle montrait que la différence entre médicament et placebo (exprimée par l'*effet standardisé*) variait en fonction de la sévérité initiale. Les résultats étaient similaires pour les ISRS et les tricycliques. Pour les patients ayant un score de Hamilton initial inférieur à 23, l'*effet standardisé* était estimé inférieur à 0,20 (définition standard d'un effet faible selon Cohen [7]). Le seuil d'efficacité retenu par le *NICE (National Institute for Clinical Excellence)* était atteint à partir d'une sévérité initiale de 25 sur le score d'Hamilton.

Les deux autres essais cliniques obtenus ne montraient pas de différence statistiquement significative entre antidépresseur et placebo. Le premier comparait en double insu *versus* placebo l'efficacité de la fluvoxamine (ISRS) et de la désipramine (tricyclique) [9]. Le second comparait en double insu *versus* placebo l'efficacité de la venlafaxine et de la fluoxétine [10]. Ces deux essais cliniques ont été exclus de la méta-analyse de Fournier *et al.* [6] car des patients étaient exclus sur la base d'un *washout* : tous les patients étaient mis sous placebo en simple aveugle pendant 1 à 2 semaines avant le

début de l'étude, puis les « répondeurs rapides », c'est-à-dire ceux qui s'étaient améliorés sous placebo étaient exclus de l'étude. Selon Fournier *et al.*, cette procédure limite fortement la possibilité d'évaluer la réponse au placebo puisque les répondeurs précoces au placebo sont exclus avant de pouvoir contribuer aux données.

Discussion

Les antidépresseurs ont une *efficacité faible* dans le traitement de la dépression de l'adulte en médecine générale. Elle n'est *cliniquement significative* que pour les dépressions les plus sévères (score initial > 25 sur l'échelle de Hamilton). Ces résultats, fondamentaux pour notre pratique courante, soulèvent plusieurs problèmes.

Les problèmes méthodologiques des méta-analyses et revues systématiques de la littérature évaluant les antidépresseurs

Le plus important est le *biais de publication* [11]. Les méta-analyses de Kirsch *et al.* [4] et de Turner *et al.* [3], incluant en 2008 les données non publiées de la Food and Drug Administration, ont obtenu un effet standardisé voisin de 0,32 donc bien en deçà des critères d'efficacité du *NICE*. L'équipe de Turner *et al.* [3] a montré que les études ayant des résultats négatifs n'étaient en général pas publiées : « *parmi 74 études déposées à la FDA, 31 % (3 449 patients) n'étaient pas publiées. Le fait que les études soient publiées ou non était lié aux résultats. Les études vues par la FDA comme ayant des résultats négatifs ou discutables, étaient, à trois exceptions près, soit non publiées (22 études), soit publiées d'une façon qui, à notre avis, communiquait un résultat positif (11 études)* ». Cela révèle pour les antidépresseurs l'influence des conflits d'intérêts et le rôle de l'industrie pharmaceutique, actuellement mis en lumière dans bien d'autres domaines. Turner *et al.* concluaient : « *La publication sélective de résultats d'essais cliniques pourrait avoir des conséquences néfastes pour les chercheurs, les participants aux études, les professionnels de santé, et les patients* » [3].

Le choix du critère d'efficacité

L'efficacité pourrait être jugée par des mesures brutes comme l'impact sur la mortalité, le taux de suicide, ou les arrêts de travail. En pratique, c'est très rarement le cas dans les études. La dépression est une donnée subjective d'intensité variable, comme la douleur, évaluée par des échelles d'intensité. **Dans le cas de la dépression, l'échelle de sévérité d'Hamilton est la plus répandue.** L'*Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)* comporte 17 items (résultat sur 52 points). Le score est évalué avant et après traitement pour l'antidépresseur et pour le placebo. Le critère peut être dichotomique (*efficace/non efficace*) ou continu (*efficace mais de combien?*). Les critères **dichotomiques** peuvent être la *réponse* (réduction de 50 % du score initial de dépression) ou la *rémission* (score final < 8 sur Hamilton). Le critère **continu** est exprimé en *effet standardisé*, mesure absolue,

1. Le seuil d'efficacité retenu est celui du *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* à savoir un effet standardisé $\geq 0,50$ ou une différence > 3 points sur le score d'Hamilton entre antidépresseur et placebo [8].

sans unité, qui quantifie l'efficacité et peut être compris comme la différence entre la distribution des valeurs du score de Hamilton dans le groupe traité et celle dans le groupe placebo, 5 si tous les patients traités sont « mieux » que les patients sous placebo, ce qui n'est jamais le cas [12] : l'effet standardisé d'un traitement dépasse rarement 1 ; selon la définition de Cohen, il est *faible* à partir de 0,20, *moyen* à partir de 0,50 et *fort* au-delà de 0,80 [7].

Le seuil d'efficacité le plus souvent adopté est celui de *NICE* : effet standardisé > 0,50 (c'est-à-dire *moyen* selon Cohen) ou différence supérieure à 3 points HDRS (mais 3 points sur 52, est-ce *cliniquement* significatif ? Par exemple, la qualité du sommeil compte pour 6 points sur cette échelle). **Il est donc primordial que, au minimum, le faible bénéfice attendu soit obtenu. Avant de prescrire un antidépresseur, nous devrions donc systématiquement mesurer la sévérité initiale de l'épisode dépressif majeur par l'échelle de Hamilton³ et nous assurer qu'elle soit ≥ 25 sur cette échelle.**

L'Afssaps [14] et l'Anaes [15] ont recommandé d'utiliser le DSM-IV ou la CIM-10 pour définir, mais aussi évaluer, la sévérité de l'épisode dépressif majeur. De cette évaluation grossière, à l'aide de 9 critères seulement, découle la prise en charge. Par exemple, l'Afssaps ne recommande pas les antidépresseurs pour un épisode dépressif majeur *léger*, c'est-à-dire répondant à 5 des 9 critères DSM. La méta-analyse de Fournier *et al.* a montré que les antidépresseurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le cas d'un épisode dépressif majeur *léger* défini par un HDRS inférieur à 13/52 [6]. La recommandation de l'Afssaps pose donc une équivalence arbitraire entre le 5/9 du DSM-IV et le 13/52 du HDRS.

Les effets indésirables des traitements antidépresseurs

Des effets indésirables (par exemple les troubles sexuels) sont souvent minimisés mais peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie [16]. La prescription doit donc toujours mettre en balance le bénéfice attendu et le risque. Rappelons qu'avant 18 ans, l'Afssaps déconseille l'utilisation des antidépresseurs en raison d'un risque de comportement suicidaire ou hostile [2]. Après des scandales dans la presse et des procès à propos d'auto et d'hétéro-agressivité chez l'adulte sous antidépresseurs, une grande étude de la *Food and Drug Administration* [17] n'a montré ni augmentation ni diminution du risque de suicide sous antidépresseurs sur l'ensemble des patients de 18 ans et plus ; cependant, l'effet variait selon les classes d'âge avec, chez les moins de 25 ans, un effet proche de l'effet observé en pédiatrie (augmentation des idées suicidaires et des actes auto-agressifs). La prescription doit donc être prudente chez le sujet jeune et la surveillance du risque suicidaire doit rester une priorité dans le suivi de tous les patients.

2. La version originale d'Hamilton [13] ne parlait pas de degrés de sévérité. L'interprétation de l'*American Psychiatric Association* [4], la plus répandue, qualifie la dépression de légère (*mild*) pour un score HDRS de 8 à 13, modérée (*moderate*) de 14 à 18, sévère (*severe*) de 19 à 22 et très sévère (*very severe*) à partir de 23.

3. Bien entendu, on peut lui préférer un « outil de mesure » équivalent, MADRS ou autre...



La complexité de la question de la durée du traitement par antidépresseur

La durée moyenne de suivi des études sur les antidépresseurs est de 8 semaines. Elles étudient la phase aiguë d'obtention de la rémission symptomatique. Les études sur les effets à long terme des antidépresseurs sont très rares [18]. Pourtant, l'Afssaps recommande de poursuivre le traitement 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique [13] : phase aiguë de 6 à 12 semaines jusqu'à la rémission, puis phase de consolidation de 16 à 20 semaines pour prévenir une rechute ; la durée totale du traitement doit donc être de 4 à 9 mois en incluant la période de diminution des posologies. Cette recommandation ne se base que sur une seule étude menée en 1986 [19]. La HAS recommandait des traitements prolongés au-delà de 6 mois dans de nombreuses indications (dépression chronique, symptômes résiduels, prévention des récives)⁴ [20]. Ce point devrait faire l'objet d'études de qualité à long terme, d'autant que les symptômes à l'arrêt des traitements peuvent être liés à des syndromes de sevrage et non pas à des rechutes.

Les traitements de la dépression autres que les antidépresseurs

La *psychothérapie*, dont l'évaluation pose encore plus de problèmes que celle des antidépresseurs, peut constituer

4. Cette recommandation fait partie des documents « retirés » durant l'année 2011.

une alternative ou s'associer à un traitement antidépresseur. Ici, le *choix du patient* est primordial, conditionnant l'efficacité de ces deux thérapies. Il ne faut pas négliger l'effet « *prise en charge* », puisque chaque consultation supplémentaire de suivi entraîne une diminution du score de Hamilton, et ce de façon proportionnelle au nombre de consultations [21]. Enfin, l'évaluation du *risque suicidaire* et sa prise en charge spécifique doivent rester une priorité tout au long du suivi.

Conclusion

L'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression de l'adulte en médecine générale est faible et n'est obtenue que pour des dépressions sévères (Hamilton > 25). L'évaluation de cette efficacité est fortement biaisée par la publication sélective de certaines études. Des études de longue durée et dépourvues de conflits d'intérêt devraient être menées et systématiquement publiées quels que soient leurs résultats.

Financements : aucun ; conflits d'intérêts : aucun.

Références :

1. Observatoire National des Prescriptions et Consommations de Médicaments. Étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Juillet 1998.
2. AFSSAPS. Bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Janvier 2008.
3. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008;358(3):252-60.
4. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):e45.
5. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Anti-depressants *versus* placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007954.
6. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47-53.
7. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* New York : Lawrence Erlbaum Associates ; 1988 (2nd ed.)
8. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline N°23. 2007. Sur www.nice.org.uk/CG023NICEguideline
9. Roth D, Mettes J, Sheehan. A double-blind comparison of fluvoxamine desipramine and placebo in outpatients with depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology & Biol Psychiat.* 1990;14:929-39.
10. Nemeroff C, Thase M. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. *J Psychiatr Res.* 2007;41:351-39.
11. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis.* 2001;189(5):288-95.
12. Cuherat M, Lièvre M, Leizorovocz A, Boissel J. *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale.* Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2004.
13. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1960;23:56-62.
14. AFSSAPS. Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Octobre 2006.
15. ANAES. *Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire.* Mai 2002.
16. Antonuccio DO, Danton WG, DeNelsky GY, Greenberg RP, Gordon JS. Raising questions about antidepressants. *Psychother Psychosom.* 1999;68(1):3-14.
17. Food and Drug Administration. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). 2006 Nov 16.
18. Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;178(10):1293-1301.
19. Prien R, Kupfer D. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry.* 1986;143:18-23.
20. HAS. *Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte.* Novembre 2007.
21. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2007;190:287-92.

Résumé

- **Contexte :** L'efficacité des antidépresseurs, remise en cause dans des méta-analyses incluant des données non publiées, doit être évaluée dans le contexte des soins primaires et psychiatriques ambulatoires.
- **Méthode :** Revue systématique des méta-analyses et essais cliniques randomisés dans Pubmed et Cochrane.
- **Résultats :** Une première méta-analyse (2 283 patients de soins primaires, suivis en moyenne 8 semaines) montrait une efficacité des antidépresseurs supérieure au placebo : risque relatif d'obtenir une *réponse* ou une *rémission* de 1,24 [1,11 à 1,38] pour les tricycliques et de 1,28 [1,15 à 1,43] pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Une seconde méta-analyse (718 patients de soins psychiatriques ambulatoires) montrait que l'efficacité augmentait avec la sévérité initiale de façon similaire dans les deux classes. Le critère d'efficacité retenu par le *National Institute for Clinical Excellence* était atteint pour des dépressions « très sévères ». Les deux autres essais cliniques randomisés obtenus n'ont pas montré de différence significative vs placebo.
- **Discussion :** Les antidépresseurs ne sont efficaces en médecine générale qu'au-delà d'un seuil de dépression « très sévère » qui s'élève encore si l'on inclut les données non publiées, mais aussi en fonction de l'âge, du choix du patient, et du suivi accompagnant le traitement médicamenteux. Le rapport bénéfice/risque doit prendre en compte les effets indésirables (le risque suicidaire augmente chez le sujet jeune, impact inconnu chez l'adulte). Les recommandations de poursuivre ces traitements 16 à 20 semaines après consolidation ne s'appuient que sur un seul essai prolongé.
- **Conclusion :** Des études de longue durée et dépourvues de conflits d'intérêt devraient être menées et systématiquement publiées quels que soient leurs résultats.