

Après leur mise sur le marché...

Alors que les autorités publiques françaises pointent la nécessité d'une prescription rationnelle des médicaments, et en particulier des psychotropes, peu de données ont été synthétisées à l'usage du clinicien sur la prescription des antidépresseurs de seconde génération¹. Notre revue de la littérature propose pour chacun d'eux une description de son efficacité et de sa tolérance/acceptabilité selon les données des méta-analyses les plus récentes, et rappelle à cette occasion les schémas posologiques validés et le plus petit coût du médicament disponible en ville². Nous avons cherché la méta-analyse de meilleure qualité et la plus récente dans les bases *Medline* (1966-présent), *Web of Science* (1975-présent) et *Cochrane* (toutes les revues) comparant les antidépresseurs.

Guillaume Fond

Hôpital A. Chenevier,
40 rue de Mesly,
94010 Créteil Cedex
Groupe des hôpitaux
universitaires
de Mondor, INSERM
U955, Eq Psychiatrie
Génétique
Fondation
FondaMental
Fondation
de coopération
scientifique en santé
mentale
Montpellier, F-34000,
France
guillaume.fond
@gmail.com

Mots clés :

antidépresseurs ;
dépenses de santé ;
inhibiteurs
de la capture
de la sérotonine ;
résultat
thérapeutique ;
tolérance aux
médicaments ;
trouble dépressif
majeur

Abstract: Second-generation antidepressants. Brief review of the literature.

This brief review of the literature on antidepressants commercialized in France offers a description of their effectiveness and tolerability/acceptability for each second-generation ones, according to data from the most recent meta-analyses; we searched for the latest meta-analysis in Medline (1966-today), Web of Science (1975-today) and Cochrane (from all journals).

Considering the benefit/risk ratio and the cost (generic), the first-line treatment for a major depressive episode may be currently sertraline (50 mg/d). It may however have more digestive side effects than other SSRIs (due to the serotonin action), which should make us more cautious while increasing doses. Fluoxetine seems relevant in the treatment of negative symptoms of schizophrenia (20 mg/d) and in bulimia (60 mg/d). Fluvoxamine seems relevant in the case of sexual side effects with a previous SSRI, in treatment of anxiety disorders (its affinity for sigma 1 receptors may give it a specific action) and in psychotic depression. Mirtazapine may be a treatment of interest when clinicians aim at a fast remission of depressive symptoms, but its tolerance profile makes it difficult to use.

Key words: Antidepressive Agents; Depressive Disorder, Major; Drug Tolerance; Health Expenditures; Serotonin Uptake Inhibitors; Treatment Outcome

Antidépresseurs de seconde génération

Brève revue de la littérature

En 2009, les Français ont consommé pour près de 36 milliards d'euros en médicaments, soit 18 % de plus qu'en 2004, entraînant une prise en charge croissante pour la Sécurité sociale [1]. La dépense remboursée par l'Assurance-Maladie représente 26,8 milliards d'euros, soit 74,5 % de l'achat total de médicaments. Dans son rapport annuel sur la Sécurité

rité sociale publié le 8 septembre 2011 [2], la Cour des comptes remet en cause avant tout la faible maîtrise des prescriptions « qui privilégie les médicaments récents et chers et se singularise par l'importance du hors autorisation de mise sur le marché », constate-t-elle. La dépression chez l'adulte constitue par ailleurs un problème préoccupant de santé publique, avec une prévalence qui varie de 5 à 15 % selon les études faites en population générale [2]. Elle atteint plus les femmes que les hommes, à tout âge, et multiplie par 30 le risque de suicide [2].

Un épisode dépressif, selon la 10^e classification internationale des maladies (CIM-10), est défini par la présence d'au moins 4 symptômes durant les 15 derniers

1. Par ordre alphabétique : duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, sertraline, tianeptine, venlafaxine ; nous n'avons pas trouvé de données concernant la miansérine.

2. Les prix des traitements antidépresseurs ont été obtenus grâce au site thesorimed.org (dernière recherche le 5 mars 2012) [4].



jours. Deux des trois symptômes suivants doivent être présents : humeur dépressive présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables, réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité. À ces critères généraux, obligatoires pour le diagnostic, peuvent s'ajouter d'autres symptômes tels que la perte de la confiance en soi, des sentiments injustifiés de culpabilité, une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, des pensées de mort ou suicidaires récurrentes, ou un comportement suicidaire de n'importe quel type. L'épisode dépressif caractérisé, selon le DSM-IV, répond à une définition similaire [3]. Le terme *major* anglo-saxon a été traduit par *caractérisé* (ou *constitué*) pour éviter la confusion avec le

qualificatif français *majeur* qui fait référence à une notion de sévérité.

La Haute Autorité de Santé rappelle régulièrement aux praticiens la nécessité d'une bonne prescription des antidépresseurs [2]. Toutefois, la prescription d'antidépresseurs a été étendue à d'autres pathologies que l'épisode dépressif majeur. Nous nous intéressons dans cet article aux antidépresseurs de seconde génération (SGA) dont la tolérance et la sécurité d'emploi ont été montrées meilleures que celles des antidépresseurs de première génération dans de nombreuses études.

Rapport efficacité/tolérance des SGA

Le *tableau 1* rappelle les différentes autorisations de mise sur le marché (AMM) en dehors de l'épisode dépressif caractérisé. Les schémas posologiques, tirés du VIDAL 2012, sont rappelés en fin de chaque paragraphe³. Ils concernent l'adulte sans comorbidité. Nous n'avons pas traité les adaptations posologiques chez les personnes âgées et la femme enceinte.

3. Présentation par ordre alphabétique. OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; donnés avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Tableau 1. AMM des SGA en dehors de l'épisode dépressif majeur (au 5 mars 2012).

	Trouble panique (± agoraphobie)	Phobie sociale	Trouble anxiété généralisée	Troubles obsessionnels compulsifs	État de stress post-traumatique	Boulimie	Douleurs neuropathiques
duloxétine	-	-	+	+	-	-	+
escitalopram	+	+	+	+	-	-	-
fluoxétine	-	-	-	+	-	+	-
fluvoxamine	-	-	-	+	-	-	-
milnacipran	-	-	-	-	-	-	-
mirtazapine	-	-	-	-	-	-	-
paroxétine	+	+	+	+	+	-	-
sertraline	+	+	+	+	+	-	-
tianeptine	-	-	-	-	-	-	-
venlafaxine	+	+	+	-	-	-	-

Une méta-analyse publiée en 2009 [5] a comparé l'efficacité de 12 SGA dans l'indication épisode dépressif majeur et conclu que la mirtazapine, l'escitalopram, la venlafaxine et la sertraline étaient significativement plus efficaces que la duloxétine (OR 1,39, 1,33, 1,30 et 1,27, respectivement), la fluoxétine (1,37, 1,32, 1,28, et 1,25, respectivement), la fluvoxamine (1,41, 1,35, 1,30, et 1,27, respectivement) et la paroxétine (1,35, 1,30, 1,27, et 1,22, respectivement). Les auteurs concluaient que l'escitalopram et la sertraline montraient le meilleur profil d'acceptabilité que la duloxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la venlafaxine, et que la

sertraline était la molécule de choix si le coût rentrait en prise en compte dans la décision de prescription.

Duloxétine vs autres antidépresseurs

La duloxétine est le dernier SGA mis sur le marché en France (hormis l'agomélatine qui n'a pas été incluse dans cette revue car trop récente). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de méta-analyse comparant l'efficacité et la tolérance de la duloxétine aux autres antidépresseurs, absence probablement due à la disponibilité récente de la molécule. Un avis défavorable au remboursement a été émis

en 2009 par la HAS dans l'indication « trouble anxieux généralisé » (TAG) [6].

La posologie initiale d'instauration est de 60 mg/j dans les troubles dépressifs et les douleurs neuropathiques, et 30 mg/j dans le TAG.

Escitalopram vs autres antidépresseurs

L'escitalopram est l'énantiomère S purifié du citalopram. Cipriani *et al.* [7] ont évalué son efficacité, sa tolérance et son acceptabilité comparées à celles des autres antidépresseurs. Quatorze essais contrôlés randomisés comparant l'escitalopram à d'autres ISRS et 8 le comparant à des inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA) et autres (venlafaxine, bupropion and duloxétine) ont été inclus. L'escitalopram a été retrouvé significativement plus efficace que le citalopram et que la fluoxétine dans la réponse en phase aiguë (OR 0,67 ; 0,50-0,87), il était plus efficace en termes de rémission (OR 0,53 ; 0,3-0,93). Significativement moins de patients arrêtaient leur traitement par escitalopram pour intolérance comparativement à la duloxétine (OR 0,62 ; 0,38-0,99). Les auteurs signalaient que les données n'étaient pas suffisantes pour affirmer une réponse plus précoce (2 semaines) au traitement en comparaison aux autres antidépresseurs et rappelaient que la plupart des études étaient sponsorisées, ce qui pouvait créer un biais de surestimation.

Schéma posologique : commencer à 10 mg/j dans toutes les indications sauf le TAG (5 mg/j). La posologie maximale recommandée est 20 mg quel que soit le trouble.

Fluoxétine vs autres antidépresseurs

La fluoxétine a été retrouvée moins efficace que la sertraline, la mirtazapine et la venlafaxine mais plus efficace que le milnacipran [8].

Une méta-analyse étudiant l'efficacité des antidépresseurs dans la boulimie (16 essais, 6 avec les tricycliques, 3 avec la fluoxétine, 4 avec des inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), et 3 avec d'autres antidépresseurs, miansérine, trazodone and bupropion) a montré une efficacité globale des antidépresseurs sur le taux de rémission (OR 0,88 ; 0,83-0,93, $p < 0,001$, NNT = 9 ; 6-16 à 8 semaines de traitement) et de réponse (défini par une réduction de plus de 50 % de la fréquence des épisodes boulimiques) (OR = 0,63 ; 0,55-0,74 ; NNT = 4 ; 3-6). Les patients traités par antidépresseurs, en particulier par tricycliques, avaient de plus forts taux d'arrêt de traitement pour effets secondaires. La fluoxétine, en revanche, semblait la mieux tolérée. Aucune différence d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs n'a pu être mise en évidence.

Schéma posologique : la dose recommandée est de 20 mg/j et peut être augmentée en cas de réponse insuffisante à 4 semaines.

Fluvoxamine vs autres antidépresseurs

La fluvoxamine est le plus ancien inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine. Les auteurs de la dernière méta-analyse disponible [9] ont inclus un total de 54 essais contrôlés randomisés ($n = 5 122$). Les résultats montrent que la fluvoxamine est comparable aux autres antidépresseurs en

termes de réponse, rémission et tolérance. Par contre, la fluvoxamine se distinguait dans son profil de tolérance par un taux plus élevé de nausées et vomissements, comparée aux tricycliques (*versus* imipramine OR 2,23 ; 1,59-3,14 ; *versus* clomipramine OR 2,13 ; 1,06-4,27, *versus* amitriptyline OR 2,86 ; 1,31-2,63).

Schéma posologique : commencer à 50 mg/j. Répartir en 2 ou 3 prises/j à partir de 150 mg/j. Pas de différences de schéma posologique selon les indications.

Milnacipran vs autres antidépresseurs

Une méta-analyse incluant 16 essais contrôlés randomisés ($n = 2 277$) n'a montré aucune différence d'efficacité ou de tolérance avec les autres antidépresseurs [10]. Il y avait néanmoins significativement moins d'arrêts de traitement pour intolérance comparé aux tricycliques (OR 0,55 ; 0,35-0,85), avec moins de somnolences, de sécheresses buccales ou de constipations.

Schéma posologique : la posologie cible est 100 mg/j en deux prises.

Mirtazapine vs autres antidépresseurs

Vingt-neuf essais ($N = 4 974$) contrôlés randomisés ont été inclus [11]. Il n'y avait pas de différence entre la mirtazapine et les tricycliques ($N = 1 553$) en termes de réponse (RR = 0,85 ; 0,64-1,13) et de rémission (RR = 0,89 ; 0,72-1,10) dans la phase précoce du traitement (à deux semaines). En revanche, la mirtazapine a montré une supériorité d'efficacité sur les ISRS ($N = 2 626$) aussi bien dans la phase précoce (RR = 1,57 ; 1,30-1,88) qu'à six semaines de traitement (OR 1,19 ; 1,01-1,39). Elle a également démontré une supériorité d'efficacité sur la venlafaxine ($N = 415$) à deux semaines (OR 2,29 ; 1,45-3,59) et à la fin du traitement (OR 1,53 ; 1,03-2,25). Une précédente méta-analyse rapportait une supériorité d'efficacité de la mirtazapine sur la paroxétine à 2 semaines (RR = 2,02 ; 1,09-3,75), ces différences disparaissant à 12 semaines de traitement [12]. Dans les deux méta-analyses, il n'y avait pas de différence significative d'arrêt de traitement toutes causes confondues ou pour effet secondaire entre la mirtazapine et les autres antidépresseurs. La mirtazapine induisait significativement plus de prises de poids, d'augmentations d'appétit, de somnolences mais moins de vomissements, de nausées ou de dysfonctions sexuelles.

Schéma posologique : commencer le traitement à 15 ou 30 mg/j et poursuivre l'augmentation en cas de réponse insuffisante à 2-4 semaines, jusqu'à 45 mg/j.

Paroxétine vs autres antidépresseurs

Soixante-deux essais ont été inclus, ne montrant pas de différence significative entre la paroxétine et les autres antidépresseurs, en termes d'efficacité, de tolérance ou d'acceptabilité [13].

Schéma posologique : la posologie d'attaque est de 20 mg/j dans l'épisode dépressif majeur, la phobie sociale, le trouble anxieux généralisé, le syndrome de stress post-traumatique et de 40 mg/j dans le TOC et le trouble panique.

Schéma posologique : débiter le traitement à 20 mg/j et augmenter de 10 mg/j toutes les 4 semaines en cas de réponse

insuffisante, jusqu'à 50 mg/j. La posologie recommandée dans le TOC est de 40 mg/j.

Sertraline vs autres antidépresseurs

Les auteurs ont tenté de déterminer si la sertraline avait une efficacité supérieure aux autres antidépresseurs à partir des 59 études contrôlées randomisées comparant la sertraline à d'autres antidépresseurs. Les résultats ont montré une supériorité de la sertraline en termes d'efficacité en phase aiguë (comparée à la fluoxétine) et en termes de tolérance/acceptabilité (comparée à l'amitriptyline, l'imipramine, la paroxétine et la mirtazapine). Par ailleurs, la mirtazapine a démontré une supériorité d'efficacité. En termes d'effets secondaires, la sertraline est généralement associée à un taux augmenté de diarrhées. Les auteurs concluent que la sertraline a un très bon rapport efficacité/tolérance.

Schéma posologique : la posologie d'attaque est de 50 mg dans la dépression et le TOC, et de 25 mg dans le trouble panique, l'anxiété sociale et le syndrome de stress post-traumatique.

Tianeptine vs ISRS

Une méta-analyse incluant 2 études *versus* fluoxétine, 2 *versus* paroxétine, 1 *versus* sertraline (667 patients sous tianeptine *versus* 1 348 patients sous ISRS) a conclu que la tianeptine était aussi efficace que les ISRS avec un meilleur profil de tolérance.

Schéma posologique : 3 comprimés de 12,5 mg par jour.

Venlafaxine vs autres antidépresseurs

Une méta-analyse incluant 26 essais contrôlés randomisés (N = 5 868) a montré une supériorité de la venlafaxine sur les ISRS concernant le pourcentage de rémissions (OR 1,13 ; 1,0-1,28) et de répondeurs (OR 1,17 [1,03-1,34]) [14]. Les analyses en sous-groupes ont montré que la venlafaxine avait de meilleurs taux de réponse que la fluoxétine (OR = 1,28 ; 1,05-1,55 ; p = 0,01) mais les différences avec les autres ISRS n'étaient pas significatives. Il n'y avait pas de différence significative de taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues (OR = 1,10 ; 0,97-1,25 ; p = 0,15) mais davantage d'arrêts pour intolérance qu'avec les ISRS (OR = 1,41 ; 1,10-1,79). Schéma posologique : la posologie initiale est dans tous les cas 75 mg/j sauf dans le trouble panique où elle est de 37,5 mg/j. La posologie est augmentée par paliers de 4 jours pour évaluer la tolérance, elle est au maximum de 375 mg/j (5 comprimés) sauf dans les troubles anxieux où elle sera de 225 mg/j (3 comprimés).

Au vu de ces données et de notre expérience clinique, nous proposons donc les principes de prescription suivants :

- Le traitement de première intention de l'épisode dépressif majeur, en incluant le rapport efficacité/tolérance et le prix (générique), serait actuellement la sertraline (50 mg/j).
- La sertraline serait intéressante pour ses propriétés actives en comparaison d'autres antidépresseurs. Elle serait cependant mal tolérée sur le plan digestif (par l'action sérotoninergique), ce qui appellerait à la prudence lors de l'augmentation des posologies.

– La fluoxétine semble intéressante dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (20 mg/j) et la boulimie (60 mg/j).

– La fluvoxamine semble intéressante en cas d'effets secondaires sexuels indésirables lors d'un traitement par un autre ISRS, ainsi que dans le traitement des troubles anxieux (son affinité pour les récepteurs sigma 1 pourrait lui conférer une action spécifique) et des dépressions psychotiques.

– La mirtazapine serait un traitement intéressant lorsque le clinicien souhaite un amendement plus rapide des symptômes (en hospitalisation par exemple), mais la variabilité idiosyncrasique des effets secondaires (sédation notamment) peut la rendre compliquée à manipuler (en particulier si le patient a une activité professionnelle ou redoute de prendre du poids).

– Les données concernant la tianeptine concernent une méta-analyse de 2002 et incluent peu d'essais, mais elle semblerait aussi efficace que les ISRS.

– L'absence de données de méta-analyses sur la miansérine ne permet pas de conclure sur son profil d'efficacité/tolérance. Elle pourrait se rapprocher de la mirtazapine.

La présence d'un trouble anxieux généralisé est une indication à commencer le traitement à demi-doses sur quelques jours, quelle que soit la molécule, pour éviter une recrudescence anxieuse.

La prescription d'antidépresseurs a démontré son efficacité dans l'épisode dépressif majeur, dans les troubles anxieux (pour la plupart des molécules), dans la dysthymie [15] mais pas dans la dépression saisonnière [16]. L'efficacité dans la dysthymie pourrait expliquer la prescription d'antidépresseurs qui dépasserait le cadre de l'AMM.

Nous proposons dans le *tableau 2* les posologies usuelles de l'AMM des SGA en regard du moindre coût de traitement mensuel actuel (en prenant le coût du générique le moins cher, s'il existe). Nous pouvons ainsi proposer la classification suivante (par ordre de prix croissant⁴ de la plus petite posologie efficace dans l'épisode dépressif majeur) : fluoxétine < paroxétine < fluvoxamine < sertraline < venlafaxine < mirtazapine < escitalopram < tianeptine < duloxétine < milnacipran.

Conclusion

Nous avons souhaité synthétiser dans cet article l'ensemble des données actuelles issues des méta-analyses récentes concernant l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité des antidépresseurs de seconde génération pour aider le choix du praticien. Nous avons également inclus le coût du traitement dans les critères de choix qui sera prix en compte dans le cadre d'une réflexion globale d'économie de la santé.

Liens d'intérêts : aucun.

4. La notion de « prix » étant à nuancer au cas par cas : ainsi un traitement par sertraline coûtera 2 fois moins cher s'il est prescrit en comprimés de 25 mg qu'en comprimés de 50 mg. De la même façon, 1 cp de 20 mg d'escitalopram coûte moins cher que 2 comprimés de 10 mg. De plus, la liste des « génériques » est par définition évolutive.

Tableau 2. Posologies usuelles de prescription des SGA et prix indicatif selon le site thesorimed.org (les prix recensés dans le tableau sont les prix minimaux, ceux des génériques s'ils existent).

	Posologies usuelles de l'AMM (mg/j)	Coût du traitement pour 28 jours (euros)
duloxétine	60-120	31,37-62,74
escitalopram	10-20	20,73-29,01
fluoxétine	20-60	5,56-16,68
fluvoxamine	100-300	9,23-27,69
milnacipran	100	39,74
mirtazapine	30-45	17,1-25,65
paroxétine	20-60	6,56-43,03
sertraline	50-200	11,74-46,96
tianeptine	37,5	30,33
venlafaxine	75-375	13,36-66,8

Références :

1. http://www.ccomptes.fr/fr/CC/documents/RELFSS/Rapport_securite_sociale_2011_maitrise_depenses_medicaments_4.pdf.
2. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240709/prise-en-charge-dun-episode-depressif-en-ambulatoire?xtmc=antidepresseurs&xtcr=19.
3. American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000.
4. http://www.giesips.org/pages/simple_identifie.aspx.
5. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746-58.
6. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_davis_cymbalta_-_ct-6356.pdf.
7. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006532.
8. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD004185.
9. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD006114.
10. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, et al. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD006529.
11. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD006528.
12. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1404-15.
13. Katzman MA, Tricco AC, McIntosh D, Filteau MJ, Bleau P, Chokka PR, et al. Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(12):1845-59.
14. De Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):8-16.
15. Iovieno N, Tedeschini E, Bentley KH, Evins AE, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):1144-51.
16. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD008591.

Antidépresseurs de seconde génération. Brève revue de la littérature

- ▶ Cette brève revue de la littérature propose pour chacun des antidépresseurs de seconde génération commercialisés en France une description de son efficacité et de sa tolérance/acceptabilité selon les données des méta-analyses les plus récentes, disponibles dans les bases *Medline* (1966-présent), *Web of Science* (1975-présent) et *Cochrane* (toutes les revues).
- ▶ Le traitement de première intention de l'épisode dépressif majeur, en incluant le rapport efficacité/tolérance et le prix (générique), serait actuellement la sertraline (50 mg/j), cependant plus mal tolérée que d'autres ISRS sur le plan digestif (par l'action sérotoninergique), ce qui appelle à la prudence lors de l'augmentation des posologies. La fluoxétine semble intéressante dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (20 mg/j) et de la boulimie (60 mg/j). La fluvoxamine semble intéressante en cas d'effets secondaires sexuels indésirables lors d'un traitement par un autre ISRS, ainsi que dans le traitement des dépressions anxieuses (son affinité pour les récepteurs sigma 1 pourrait lui conférer une action spécifique), des troubles anxieux et des dépressions psychotiques. La mirtazapine serait un traitement intéressant lorsque le clinicien souhaite un amendement plus rapide des symptômes, mais son profil de tolérance peut rendre son utilisation difficile.