

## Etude comparative de l'efficacité, de la tolérance et du coût des antidépresseurs de seconde génération en France.

### A comparative analysis of effectiveness, tolerance and cost of second generation antidepressants in France.

Guillaume Fond

*Université Paris Est-Créteil, Pôle de psychiatrie du Groupe des hôpitaux universitaires de Mondor, INSERM U955 France*

#### RÉSUMÉ

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 génération (SGA). Notre objectif est de proposer une analyse comparative de l'efficacité et de la tolérance/acceptabilité des SGA, ainsi qu'une analyse du coût de chaque traitement en France en 2013. Le traitement de première intention de l'épisode dépressif majeur, en incluant le rapport efficacité/tolérance et le prix (générique), serait actuellement la sertraline (50mg/j). Elle serait cependant plus mal tolérée que d'autres inhibiteurs de la recapture de sérotonine sur le plan digestif (par l'action sérotoninergique), ce qui appellerait des prudenances dans l'augmentation des posologies. La fluoxétine semble intéressante dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (20mg/j) et de la boulimie (60mg/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, notamment sur l'insomnie, mais elle est moins bien tolérée que d'autres SGA.

#### Mots-clés

Antidépresseurs de seconde génération, efficacité, tolérance, acceptabilité, inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline, coût

#### SUMMARY

While French authorities point to the need for rational prescribing, especially concerning psychotropic drugs, few data on the prescription of second-generation antidepressants (SGA) are synthesized for clinicians' use.

Our objective is to carry out a comparative analysis of effectiveness and tolerability / acceptability of SGA.

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 calls for caution while increasing doses. Fluoxetine seems relevant in treatment of negative symptoms of schizophrenia (20mg / d) and in bulimia (60mg / d). Fluvoxamine seems relevant in the case of sexual side effects with a previous SSRI, in treatment of anxiety disorders (it's affinity for sigma receptors may confer a specific action) and in psychotic depression. Mirtazapine may be a treatment of interest when a fast remission of depressive symptoms (especially insomnia) is warranted but its tolerance profile makes it difficult to use.

#### Key - words

Second generation antidepressive agents, effectiveness, acceptability, cost, serotonin reuptake inhibitors

En 2009, les Français ont consommé 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 sociale publié le 8 septembre 2011[1], 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 représenterait un coût mondial de 66.5 disability-adjusted life years (DALYs) [3]. 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 10e classification internationale des maladies (CIM-10), est défini par la présence d'au moins 4 symptômes durant les 15 derniers 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. A 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[4]. 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 (HAS) rappelle régulièrement aux praticiens la nécessité d'une bonne prescription des antidépresseurs[2]. Toutefois, la prescription d'antidépresseurs ne se limite pas à l'épisode dépressif majeur et la littérature amène des résultats positifs en faveur de la prescription dans des pathologies non recensées dans les autorisations de mise sur le marché (AMM). Nous nous intéressons dans cet article aux antidépresseurs de seconde génération (SGA) dont la tolérance et la sécurité d'emploi ont été retrouvées meilleures que les antidépresseurs de première génération dans de nombreuses études.

Objectif de l'étude. Proposer pour chaque SGA une description de l'efficacité et de la tolérance/acceptabilité selon les données des méta-analyses les plus récentes, et rappeler à cette occasion les schémas posologiques validés ainsi que le plus petit coût du médicament disponible en ville (au 5 mars 2013).

Pour chaque SGA disponible en France (par ordre alphabétique : agomelatine duloxetine escitalopram fluoxetine fluvoxamine milnacipran mirtazapine paroxetine sertraline tianeptine venlafaxine), nous avons cherché les essais contrôlés randomisés (randomized controlled trials (RCT)) concernant l'efficacité et la tolérance/acceptabilité de la molécule comparées aux autres antidépresseurs dans les bases Medline (1966-2013), Medline In-Process (1966-2013), Web of Science (1975-2013), Embase (1980-2013), PsycINFO (1806-2013), Biosis Previews (1926-2013), la base

TOXNET (création-2013) et la base de la Cochrane Library (toutes les revues). Toutes les références pertinentes ont été examinées pour l'ajout de données non publiées. Nous n'avons pas trouvé de données de niveau de preuve suffisant concernant la miansérine. Les prix des traitements antidépresseurs ont été obtenus grâce au site thesorimed.org (dernière recherche le 05 mars 2013) [5]

Rapport efficacité/tolérance des SGA (présenté par ordre alphabétique).

Les schémas posologiques, tirés du VIDAL 2013, ont été rappelés en fin de paragraphe. Ils concernent l'adulte sans comorbidité. Nous n'avons pas traité les adaptations posologiques chez les personnes âgées et la femme enceinte. (OR : odd ratio. RR: risque relatif. Les chiffres entre crochets indiquent les intervalles de confiance à 95%.)

### **L'agomelatine comparée aux autres antidépresseurs**

L'agomelatine est le premier antidépresseur mélatoninergique ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché, il possède néanmoins une action sérotoninergique sur les récepteurs 5-HT-2C. Une méta-analyse incluant 9 RCT (3943 sujets) ont comparé l'efficacité de l'agomelatine et du placebo ou d'autres antidépresseurs (paroxetine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine). L'Agomelatine était légèrement supérieure au placebo (différence standardisée moyenne 0.26,  $p < 0.0001$ ) et aux autres antidépresseurs, dans une moindre mesure (différence standardisée moyenne 0.11,  $p = 0.02$ ). La différence extrêmement modeste interroge sur la réalité clinique de la supériorité de l'agomelatine, d'autres RCT sont nécessaires. L'agomelatine est un antidépresseur récent non générique, sa prescription doit s'accompagner d'un bilan hépatique de base et à 6 semaines, un risque de cytolyse hépatique augmenté ayant été rapporté.

La posologie initiale d'instauration est de 25 mg/j.

### **La duloxetine comparée aux autres antidépresseurs**

Seize RCT (5735 sujets), dont 3 non publiés, ont étudié l'efficacité et la tolérance de la duloxetine (6 la comparant à la paroxetine, 3 à l'escitalopram, 2 à la fluoxetine, 4 à la venlafaxine et une à la desvenlafaxine et une à la quetiapine, un antipsychotique de seconde génération utilisé comme antidépresseur à faible dose). La plupart étaient supportés par l'industrie pharmaceutique. Nous n'avons pas trouvé de RCT comparant la duloxetine aux antidépresseurs tricycliques. Une méta-analyse récente [6] rapporte qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre la duloxetine et les autres antidépresseurs de seconde génération, en revanche le taux de sortie d'étude était plus élevé que pour l'escitalopram et la venlafaxine (OR 1.62 [1.01 to 2.62] and OR 1.56; [1.14-2.15] respectivement). La duloxetine a une tendance à présenter plus d'effets secondaires que la paroxetine (OR 1.24; [0.99-1.55]). La duloxetine a obtenu par la Food and Drug Administration l'indication pour l'épisode dépressif majeur, le trouble anxieux généralisé (TAG), les douleurs neuropathiques diabétiques, la fibromyalgie et les douleurs musculo-squelettiques chroniques. Un avis défavorable au remboursement a été émis en 2009 par la HAS dans le TAG [7]. Etant donné que la duloxetine n'a pas démontré de supériorité d'efficacité et qu'elle semble présenter un profil de tolérance plus faible que l'escitalopram et la venlafaxine, elle ne semble pas recommandée en première intention, et elle n'est pas générique à ce jour.

La posologie initiale est de 60 mg/j dans les troubles dépressifs et les

douleurs neuropathiques, posologie maximale jusqu'à 120 mg/j. La posologie d'instauration dans le TAG est de 30 mg/j.

#### **L'escitalopram comparé aux autres antidépresseurs.**

L'escitalopram est l'énantiomère S purifié du citalopram. Cipriani et ses collaborateurs [8] ont évalué son efficacité, sa tolérance et son acceptabilité comparé aux 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 duloxetine) 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 duloxetine (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 les auteurs 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.

#### **La fluoxétine comparée aux autres antidépresseurs**

La fluoxétine a été retrouvée moins efficace que la sertraline, la mirtazapine et la venlafaxine mais plus efficace que le milnacipran[9]. 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 (MAO), et 3 avec d'autres antidépresseurs, miansérine, trazodone and bupropion) ont 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 20mg/j et peut être augmentée en cas de réponse insuffisante à 4 semaines.

#### **La fluvoxamine comparée aux autres antidépresseurs**

La fluvoxamine est le plus ancien inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine. Les auteurs de la dernière méta-analyse disponible [10] ont inclus un total de 54 essais contrôlés randomisés (n=5122). 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 150mg/j. Pas de différences de schéma posologique selon les indications.

#### **Le milnacipran comparé aux autres antidépresseurs**

Une méta-analyse incluant 16 essais contrôlés randomisés (n=2277) n'a montré aucune différence d'efficacité ou de tolérance avec les autres antidépresseurs [11]. Il y avait néanmoins significativement moins d'arrêt de traitement pour intolérance comparé aux tricycliques (OR 0.55 [0.35-0.85]), avec moins de somnolence, de sécheresse buccale ou de constipation.

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

#### **La mirtazapine comparée aux autres antidépresseurs**

Vingt-neuf essais (N=4974) contrôlés randomisés ont été inclus[12]. Il n'y avait pas de différence entre la mirtazapine et les tricycliques (N=1553) en terme 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=2626) 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[13]. 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 prise de poids, d'augmentation d'appétit, de somnolence 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.

#### **La paroxétine comparée aux 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 [14].

**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.

#### **La sertraline comparée aux autres antidépresseurs**

Les auteurs ont tenté de déterminer si la sertraline avait une efficacité supérieure aux autres antidépresseurs. Ils ont récupéré 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 terme de tolérance/acceptabilité (comparé à l'amitriptyline l'imipramine, la paroxétine et la mirtazapine). 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.

La tianeptine comparée aux ISRS

Une méta-analyse incluant 2 études versus fluoxétine, 2 versus paroxétine, 1 versus sertraline (667 patients sous tianeptine versus 1348 patients sous ISRS) a conclu que la tianeptine était aussi efficace que les ISRS avec un meilleur profil de tolérance. La tianeptine a été placée sur la liste des médicaments sous surveillance pour le risque d'abus médicamenteux, bien qu'une consommation à des doses dépassant l'AMM n'ait pas apporté la preuve d'un effet psychostimulant [15].

**Schéma posologique :** 3 comprimés de 12.5 mg par jour.

La venlafaxine comparée aux autres antidépresseurs

Une méta-analyse incluant 26 essais contrôlés randomisés (N=5868) 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]) [16]. 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 pallier 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).

Une seule méta-analyse publiée en 2009 [17] compare l'efficacité de 12 SGA et conclue que la mirtazapine, 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.

Au vu de ces données et de notre expérience clinique, nous proposons donc les paradigmes 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 (50mg/j).

-la sertraline serait intéressante pour ses propriétés activatrices en comparaison d'autres antidépresseurs. Elle serait cependant mal tolérée sur le plan digestif (par l'action sérotoninergique), ce qui appellerait des prudences dans l'augmentation des posologies.

-la fluoxétine semble intéressante dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (20mg/j) et la boulimie (60mg/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 le rendre compliqué 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. Elle pourrait avoir un effet intéressant chez les patients se plaignant d'un sentiment d'épuisement affectif sous 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, quelque 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)[18-25], dans la dysthymie [26, 27] mais pas dans la dépression saisonnière [28]. Des spécificités d'efficacité symptomatique des SGA dans le trouble panique sont décrites dans le tableau 2.

**Tableau 1 :** Autorisations de mise sur le marché des antidépresseurs de seconde génération en dehors de l'épisode dépressif majeur. (au 05 mars 2013)

	TP	Phobie sociale	TAG	TOC	ESPT	boulimie	Douleurs neuropathiques
agomelatine	-	-	-	-	-	-	-
duloxétine	-	-	+	+	-	-	+
escitalopram	+	+	+	+	-	-	-
fluoxétine	-	-	-	+	-	+	-
fluvoxamine	-	-	-	+	-	-	-
milnacipran	-	-	-	-	-	-	-
mirtazapine	-	-	-	-	-	-	-
paroxétine	+	+	+	+	+	-	-
sertraline	+	+	+	+	+	-	-
tianeptine	-	-	-	-	-	-	-
venlafaxine	+	+	+	-	-	-	-

TP : trouble panique, avec ou sans agoraphobie. TAG trouble anxiété généralisée. TOC troubles obsessionnels compulsifs. ESPT : état de stress post-traumatique

L'efficacité dans la dysthymie pourrait expliquer la prescription d'antidépresseurs qui dépasserait le cadre de l'AMM (rappelé dans le tableau 1), ce qui pourrait partiellement expliquer la surprescription apparente d'antidépresseurs hors-AMM en France.

-nous proposons dans le tableau 3 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 croissant de la plus petite posologie efficace dans l'épisode dépressif majeur)

fluoxetine<paroxetine<fluvoxamine<sertraline<venlafaxine<mirtazapine<escitalopram<tianeptine<duloxetine<milnacipran<agomelatine.

**Tableau 2 :** Spécificités de l'efficacité symptomatiques des antidépresseurs de seconde génération (SGA) dans le trouble panique (adapté de Andrisano 2013).

SGA ayant montré leur efficacité sur les attaques de panique	SGA ayant montré leur efficacité sur les symptômes anxieux
sertraline	citalopram
	paroxetine
	fluoxetine
	fluvoxamine
	mirtazapine
venlafaxine	

**Tableau 3 :** Posologies usuelles de prescription des antidépresseurs de seconde génération et prix indicatif selon le site thesorimed.org (dernière recherche le 05 03 2013). Les prix recensés dans le tableau sont les prix minimaux (prix des génériques s'ils existent).

	Posologies usuelles de l'AMM (mg/j)	Coût du traitement pour 28 jours (euros)
agomelatine	[25-50]	41-82
duloxetine	[60-120]	31.37-62,74
escitalopram	[10-20]	20,73-29.01
fluoxetine	[20-60]	5,56-16.68
fluvoxamine	[100-300]	9.23-27.69
milnacipran	100	39.74
mirtazapine	[30-45]	17.1-25.65
paroxetine	[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

Notons que le prix du traitement n'est pas toujours proportionnel à la posologie : ainsi un traitement par sertraline coûtera deux fois moins cher s'il est prescrit en comprimés de 25 mg qu'en comprimés de 50 mg. De la même façon, 20 mg d'escitalopram coûtent moins chers que deux comprimés de 10 mg.

Nous avons souhaité synthétiser dans cet article l'ensemble des données actuelles issues la médecine basée sur les preuves (essais contrôlés randomisés) 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.

Conflits d'intérêts : l'auteur ne rapporte aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Financements de l'étude : ce travail a été soutenu par l'INSERM et l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Remerciements : nous remercions tous les patients ayant participé aux essais décrits dans cet article.

## Références

1. [http://www.ccomptes.fr/fr/CC/documents/RELFSS/Rapport\\_securite\\_sociale\\_2011\\_maitrise\\_depenses\\_medicaments\\_4.pdf](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?xt.mc=antid%C3%A9presseurs&xtcr=19](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240709/prise-en-charge-dun-episode-depressif-en-ambulatoire?xt.mc=antid%C3%A9presseurs&xtcr=19).
3. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(9): 655-79
4. DSM-IV-TR.
5. [http://www.giesips.org/pages/simple\\_identifie.aspx](http://www.giesips.org/pages/simple_identifie.aspx).
6. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nose M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD006533
7. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese\\_davis\\_cymbalta\\_-\\_ct-6356.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_davis_cymbalta_-_ct-6356.pdf).
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H,

#### G. Fond - Antidépresseurs de seconde génération : que choisir ?

- 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
14. 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
  15. Bernard K, Penelaud PF, Mocaer E, Donazzolo Y. Absence of psychostimulant effects of a supratherapeutic dose of tianeptine: a placebo-controlled study versus methylphenidate in young healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31(4): 441-8
  16. 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
  17. Cipriani A, Furukawa TA, 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(9665): 746-58
  18. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013; 28(1): 33-45
  19. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8: 203-15
  20. Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(3): 311-24
  21. van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15 Suppl 2: S15-23
  22. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(6): 825-40
  23. Stein DJ, Ipser J, McAnda N. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr*. 2009; 14(1 Suppl 1): 25-31
  24. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD002795
  25. Stein DJ, Seedat S, van der Linden GJ, Zungu-Dirwayi N. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15 Suppl 2: S31-9
  26. 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
  27. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31(5): 582-6
  28. 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