

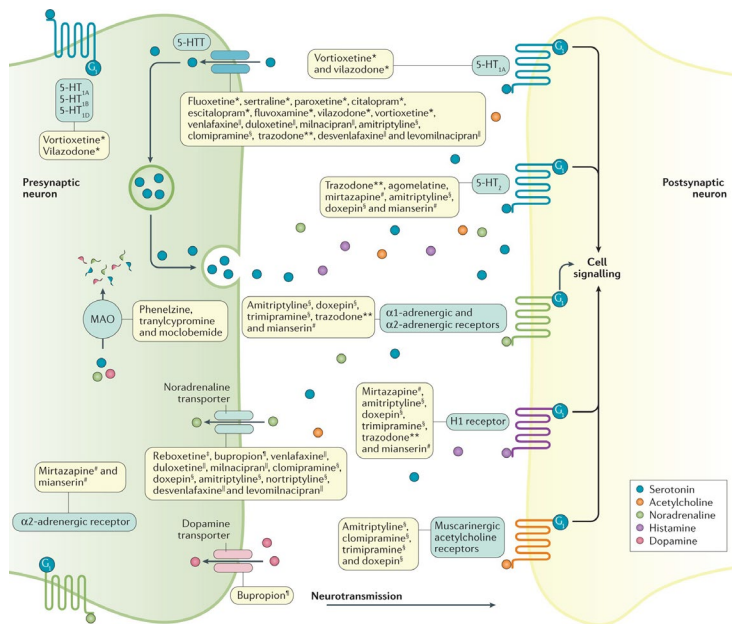
Pharmacothérapie pour la dépression

Dr Frederik Vandenberghe

Pharmacien clinicien FPH / Pharmacologue clinique SSPTC

Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie clinique
Département de Psychiatrie – CHUV
Hôpital de Cery
frederik.vandenberghe@chuv.ch

«Classes» d'antidépresseurs



Transporters				Receptors										
5-HT	NA	DA	Medication	Presynaptic				Postsynaptic					Other key actions	
				5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	α ₂	5-HT _{1A}	5-HT ₂	α ₁ α ₂	H1	M1		
			Agomelatine											Melatonergic
			Amitriptyline											
			Bupropion											
			Citalopram											
			Clomipramine											
			Desvenlafaxine											
			Doxepin											
			Duloxetine											
			Escitalopram											
			Fluoxetine											
			Fluvoxamine											
			Levomilnacipran											
			Mianserin											
			Milnacipran											
			Mirtazapine											
			Moclobemide											MAO
			Nortriptyline											
			Paroxetine											
			Phenelzine											MAO
			Reboxetine											
			Sertraline											
			Tranylcypromine											MAO
			Trazodone											
			Trimipramine											
			Venlafaxine											
			Vilazodone											
			Vortioxetine											

TCAs

NRIs

SSRIs

SNRIs

α₂-adrenergic receptor antagonists

serotonin antagonist and reuptake inhibitor

NDRI

- TCAs
- SSRIs
- α2-adrenergic receptor antagonists
- NRIs
- SNRIs
- serotonin antagonist and reuptake inhibitor
- NDRI

Meilleur antidépresseur ?

Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

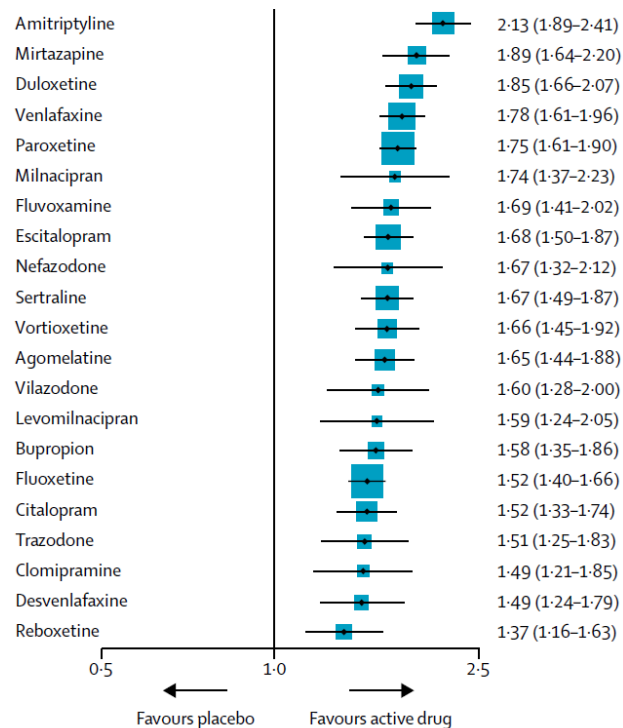
Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes*

- 522 études cliniques randomisées
- 16 477 patients adultes
- Exclusion des troubles bipolaires, psychotiques et dépressions résistantes
- Méta-analyse en réseau

Meilleur antidépresseur ?

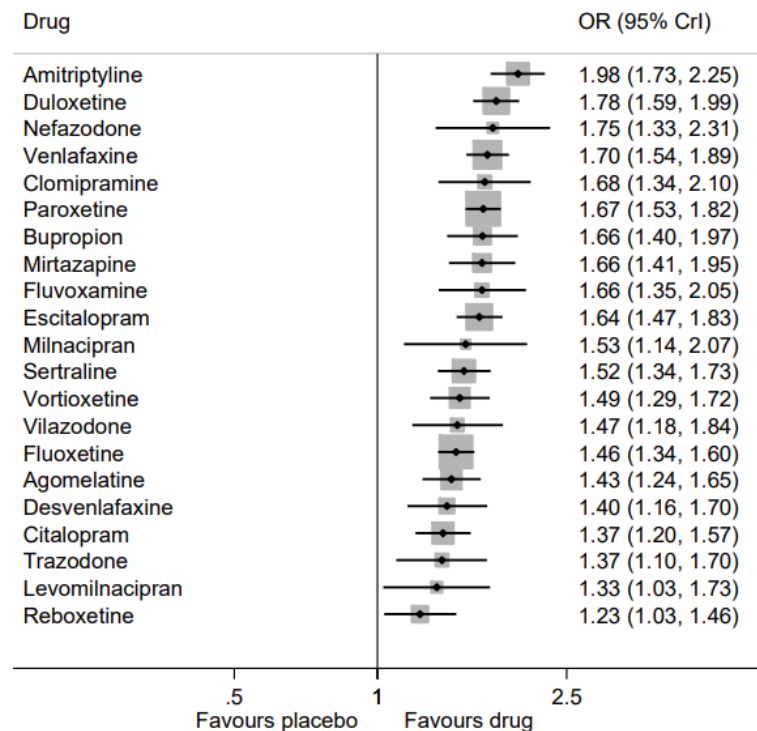
Réponse

(par ex. amélioration du score initial $\geq 50\%$)



Rémission

(par ex. score ≤ 7 sur l'échelle d'Hamilton)



Meilleur antidépresseur ?

- Tous les antidépresseurs statistiquement plus efficaces en termes de réponse et de rémission que le placebo.
- Amitriptyline, mirtazapine, duloxétine et venlafaxine semblent plus efficaces en termes de réponse
 - Pharmacodynamie plus complexe ?
- Difficile de distinguer une molécule avec une efficacité franchement supérieure.
- Choix du traitement basé sur la tolérance ?

Effet placebo

35-40% des patients traités par placebo présentent une ↓ de 50% des symptômes.

- Réponse placebo dans les RCTs plus important en 1985 *versus* 2010 ?

Diminution du HAM-D (%) dans les RCT de 42 antidépresseurs :

- Semaine 4 : 24,7 % (n = 6 essais)
- Semaine 6 : 30,5 % (n = 29 essais)
- Semaine 8 : 36,1 % (n = 7 essais)

Revue des phases de maintenance (de 16 à 52 semaines) de 9 études :

- Bras placebo : n = 420 ; 79 % ne rechutent pas
- Bras antidépresseur : n = 1 154 ; 93 % ne rechutent pas

Rémission naturelle dans le bras traitement ?

Régression vers la moyenne?

Modifications physiologiques à long terme de l'effet placebo ?

Effets secondaires

Drug	Action	Side effect								Inhibition of hepatic enzymes	Lethality in overdose
		Anti-cholinergic ^a	Sedation	Insomnia/agitation	Postural hypotension	Nausea/gastro intestinal	Sexual dysfunction	Weight gain	Specific adverse effects		
<i>Tricyclic antidepressants</i>											
clomipramine	SRI+NRI	++	++	+	++	+	++	+		–	moderate
amitriptyline, dosulepin	NRI>SRI	++	++	–	++	–	+	++		–	high
imipramine	NRI>SRI	++	+	+	++	–	+	+		–	high
desipramine, nortriptyline	NRI	+	+	+	+	–	+	–		–	high
lofepramine	NRI	+	–	+	+	–	?	–	sweating	–	low
<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>											
citalopram, sertraline	SRI	–	–	+	–	++	++	–		–	low
fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine	SRI	–	–	+	–	++	++	–		++	low
<i>Other reuptake inhibitors</i>											
maprotiline	NRI	++	++	–	–	–	+	++	increased seizure potential	?	high
reboxetine	NRI	+	–	+	–	–	+	–		–	low
venlafaxine	SRI>NRI	–	–	+	–	++	++	–	hypertension, sweating	+	moderate
duloxetine	SRI+NRI	–	–	+	–	++	++	–		–	?low
bupropion ^b	?DRI+NRI	–	–	+	–	–	–	–	increased seizure potential	–	? moderate
<i>Receptor antagonists</i>											
trazodone	5-HT ₂ + α_1 > SRI	–	++	–	++	–	–	+	priapism	?	low
nefazodone	5-HT ₂ > SRI	+	+	–	+	+	–	++		++	low
mianserin	5-HT ₂ + α_1 + α_2	+	++	–	–	–	–	–		?	low
mirtazapine	5-HT ₂ + 5-HT ₃ + α_2	–	++	–	–	–	–	++		–	low

Effets secondaires

Drug	Action	Side effect								Inhibition of hepatic enzymes	Lethality in overdose
		Anti-cholinergic ^a	Sedation	Insomnia/agitation	Postural hypotension	Nausea/gastro intestinal	Sexual dysfunction	Weight gain	Specific adverse effects		
<i>Monoamine oxidase inhibitors</i>											
phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid	Irreversible	+	+	++	++	+	++	++	hypertensive crisis with sympatheto-mimetics, oedema	?	high
moclobemide	RIMA	–	–	+	–	+	–	–		–	low
<i>Other</i>											
agomelatine	M + 5-HT _{2C}	–	+	+	–	+	–	–	Requires LFT monitoring	–	?
vortioxetine	SRI + 5-HT ₃ + 5-HT ₇ + 5-HT _{1B} + 5-HT _{1A}	–	–	–	–	++	+/–	–		–	?

NRI: noradrenaline reuptake inhibitor; SRI: serotonin reuptake inhibitor; DRI: dopamine reuptake inhibitor; 5-HT_{1A}: 5-HT_{1A} agonist; 5-HT_{1B}: 5-HT_{1B} partial agonist; 5-HT_{2/5-HT_{2C}}: 5-HT_{2/5-HT_{2C}} antagonist; 5-HT₃: 5-HT₃ antagonist; 5-HT₇: 5-HT₇ antagonist; α_1/α_2 : α_1 antagonist/ α_2 antagonist; M: melatonin agonist; RIMA: Reversible inhibitor of monoamine oxidase-A

**relatively common or strong

*may occur or moderately strong

-absent or rare/weak

? unknown/insufficient information

^a These refer to symptoms commonly caused by muscarinic receptor blockade including dry mouth, sweating, blurred vision, constipation and urinary retention; however, the occurrence of one or more of these symptoms may be caused by other mechanisms and does not necessarily imply that the drug binds to muscarinic receptors.

^b These are not licensed in the UK but are elsewhere in the world.

These side-effect profiles are not comprehensive, have been compiled from various sources and are for rough comparison only. Details of drugs used and potential cautions and interactions should be looked up ideally in the original SPCs, or in a suitable reference book such as the British National Formulary (Joint Formulary Committee, 2014).

Interactions (très gros résumé...)

Pharmacocinétiques

Fluoxétine, paroxétine

- Inhibiteur CYP2D6

Fluvoxamine

- Inhibiteur CYP1A2

Phénoconversion, dépend de :

- Substrat, inhibiteur
- Facteurs environnementaux
- Génétique

Génétique, escitalopram et taux

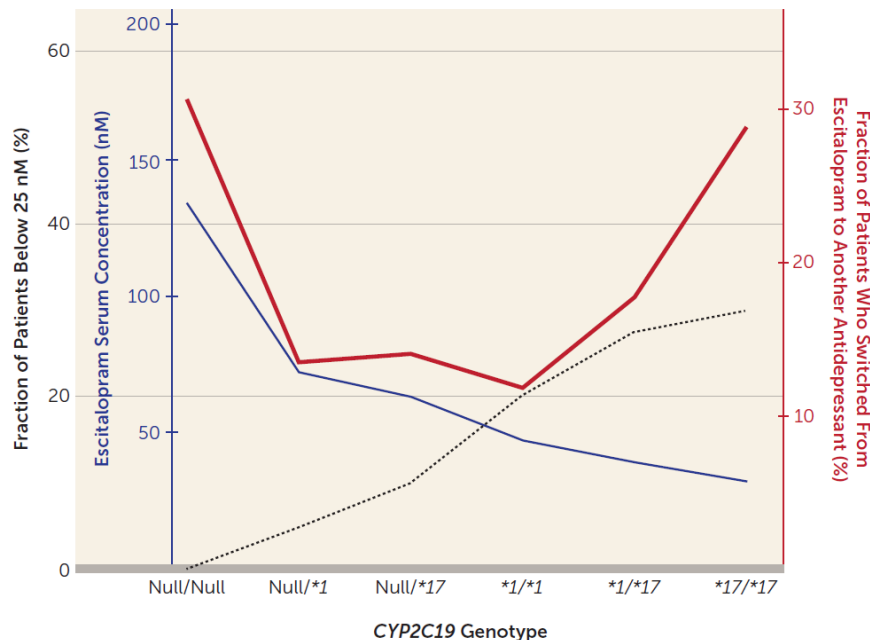
2087 patients (4228 taux)

Données rétrospectives

Outcome: changement d'antidépresseur
(dans un délai inférieur à 1 ans)

Switch d'antidépresseur environ 3 fois plus fréquent dans les génotypes null/null et *17/*17

- Effets secondaires pour les Null/Null?
- Manque d'efficacité pour les *17/*17?

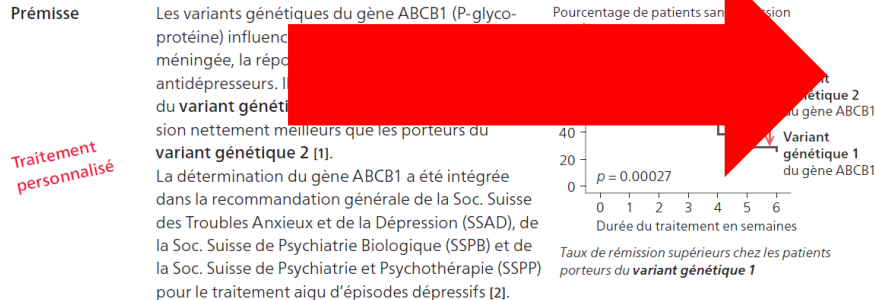


ABCB1 et réponse

- Commercialisation d'un test ne signifie pas sa validité scientifique ni clinique
- Importance du niveau d'évidence
 - Site de référence PharmGKB

Pharmacogénétique du gène ABCB1

Nouvelle voie pour une optimisation du traitement de la dépression



[Genetic tests for controlling treatment with antidepressants].

... These claims are **not based on appropriate clinical trials**, which are either lacking or reveal conflicting results. Hence, the **routine use of these tests is not recommended**. In accordance with the German S3 Guideline for unipolar depression, therapeutic drug monitoring (TDM) of serum levels should be carried out in cases of non-response to an antidepressant with adequate dosage and duration.

Interactions (très gros résumé...)

Pharmacocinétiques

Fluoxétine, paroxétine

- Inhibiteur CYP2D6

Fluvoxamine

- Inhibiteur CYP1A2

Phénoconversion, dépend de :

- Substrat, inhibiteur
- Facteurs environnementaux
- Génétique

Pharmacodynamiques

Addition d'effet:

- Anticholinergique
- Sérotoninergique
- Sédatifs
- Prolongation QT

Dépend:

- Comorbidités etc ...
- Molécules
- Doses (CAVE si altérations pharmacocinétiques)

Choix d'un antidépresseur

Premier choix de traitement

- Généralement des SSRIs en première ligne
- SNRIs : éventuellement (mais effets secondaires plus marqués)
- Mais aussi : agomélatine, mirtazapine, trazodone, bupropion

Patient

- Clinique
- Réponse / échec à un traitement antérieur
- Comorbidités
- Préférences du patient (et du prescripteur)

Médication

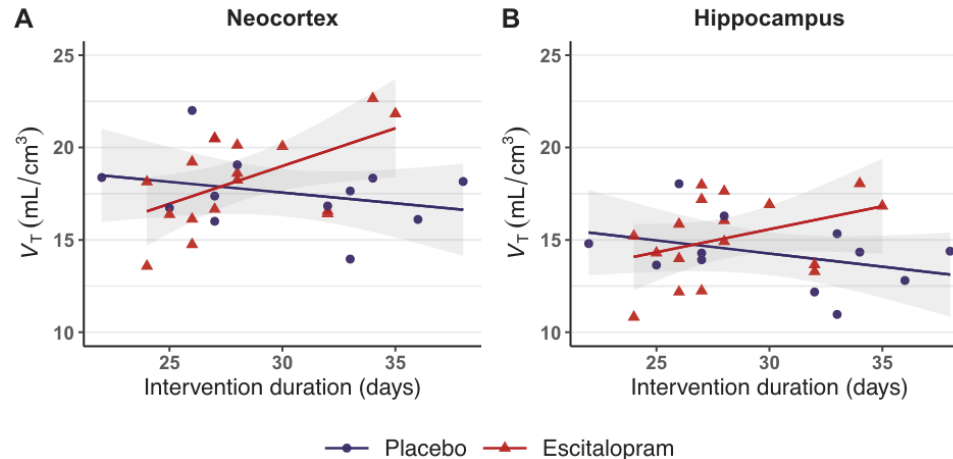
- Risque d'effets secondaires
- Si polymédication: risque d'interactions
- Coût, disponibilité

Réponse au traitement pas immédiate ! Certains effets indésirables immédiats....

Temps de réponse... Enfin une explication ?

Mesure (PET-Scan) de la densité synaptique chez 20 sujets sains avec de l'escitalopram (20 mg, n =17) *versus* placebo (n=15).

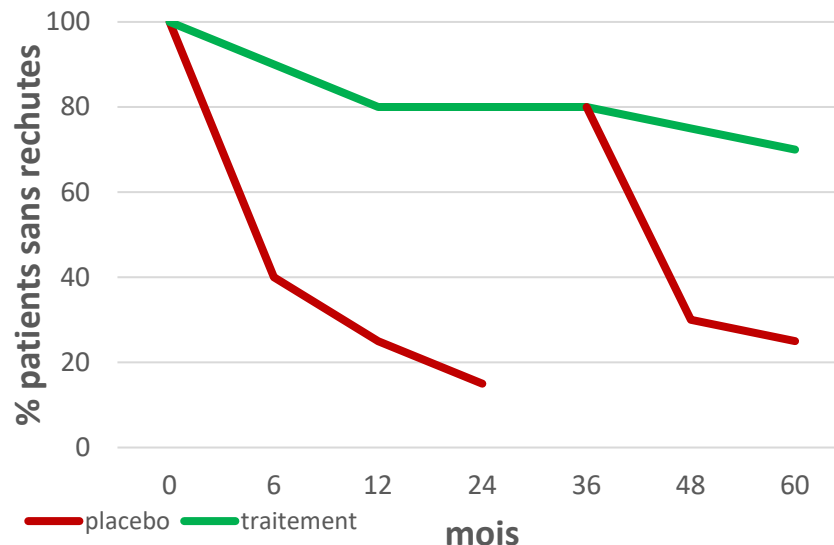
Première évidence *in-vivo* de l'effet des SSRIs sur la neuroplasticité.



Durée de traitement

- Premier épisode: durée de traitement d'au moins 6-9 mois
 - 50% de rechute dans les 3 mois si arrêt directement après une amélioration
- Réévaluation régulière nécessaire (effet thérapeutique, condition somatique ...)

Risque de rechute chez des patients avec au moins 3 échecs thérapeutiques



Durée de traitement

Arguments pour une durée de traitement > 2 ans :

-
- Frequent, recurrent episodes
 - Severe episodes (psychosis, severe impairment, suicidality)
 - Chronic episodes
 - Presence of comorbid psychiatric or other medical conditions
 - Presence of residual symptoms
 - Difficult-to-treat episodes
-

Arrêt progressif du traitement (40% vont présenter des symptômes de sevrages si arrêt brusque).

F flu-like symptoms
I insomnia
N nausea
I imbalance
S sensory disturbances
H hyperarousal

Stratégies dépression résistante

- Evaluation de l'adhésion médicamenteuse
 - Investiguer les causes (par ex. effets secondaires ?)
 - Dosage plasmatique (TDM)
 - Pas pertinent avec des molécules à courte demi-vie (agomélatine)
- Optimisation de dose
 - Si pas d'effets secondaires problématiques
 - Relation dose-réponse débattue dans la littérature
 - Quelques évidences pour la venlafaxine et quelques tricycliques
 - Basé sur le TDM → suspicion de métabolisme rapide (génétique, interactions médicamenteuses)

Changement d'antidépresseurs

Study	Mean Baseline HDRS-17	Lead-in Treatment	Switch SSRI	Switch Non-SSRI	Duration (weeks)	Sample Size
Poirier and Boyer 1999 (10)	24	Various SSRIs ^a 4 weeks	Paroxetine 20–30 mg	Venlafaxine 75–300 mg	4	123
Lenox-Smith <i>et al.</i> 2001 (18)	26	Various SSRIs ^b 8 weeks	Citalopram 20–60 mg	Venlafaxine XR 75–300 mg	12	396
Thase <i>et al.</i> 2001 (9)	22	Various SSRIs ^c	Sertraline 50–200 mg	Mirtazapine 15–45 mg	8	250
Rush <i>et al.</i> 2006 (11)	18	Citalopram 20–60 mg 14 weeks	Sertraline 50–200 mg	Venlafaxine XR 75–300 mg	14	727 ^d
				Bupropion SR 150–400 mg		

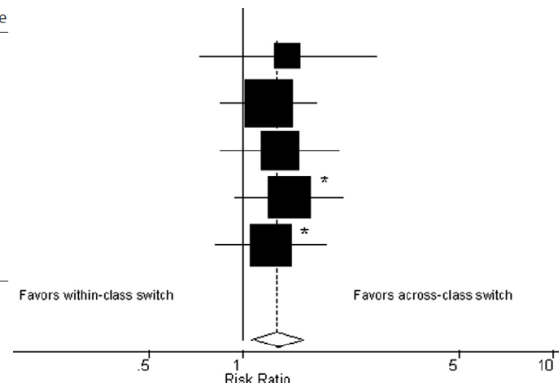
HDRS-17, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; SR, sustained release; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; XR, extended release.

^aParoxetine excluded. Escitalopram not available at the time.

^bCitalopram excluded. Escitalopram not available at the time.

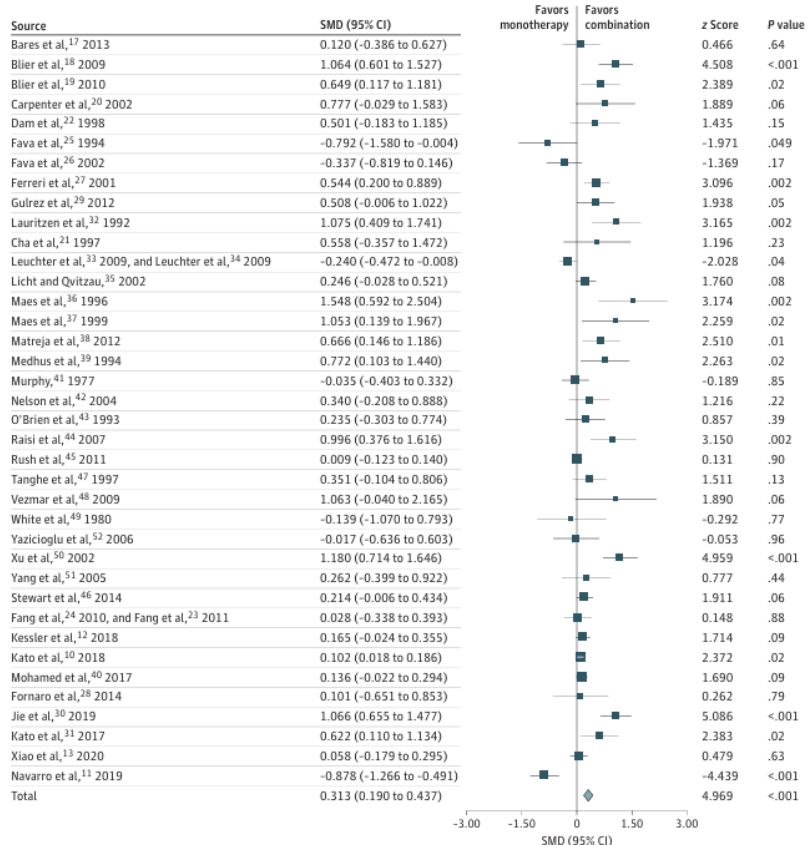
^cSertraline excluded. Escitalopram not available at the time. Duration not specified.

^dVenlafaxine XR, bupropion SR, and sertraline treated patients.



- Taux de rémission SSRI 23.5% versus non-SSRI 28%
- Patients randomisés pour un non-SSRI avaient une probabilité plus élevée une **rémission** (RR 1.29, IC95 1.07-1.56, p=0.007), mais petite différence (NNT 22)
- Pas de différence en termes de **réponse** (RR 1.05, IC95 0.9 – 1.23, p=0.49)
- Pas de différence en termes de drop out en lien avec les Eis (RR 1.23, p=0.1)

Combinaison d'antidépresseur



Meta-analyse incluant 39 études

- Combinaison avec bupropion ne semble pas supérieur
- Préférable d'associer avec des antagonistes α_2 (par ex. mirtazapine)
- Drop out rate en raison d'effets secondaires similaires

Augmentation avec la quétiapine XR

Inclusion avec > 1 échec de traitement!

Données combinées de deux études de phase III

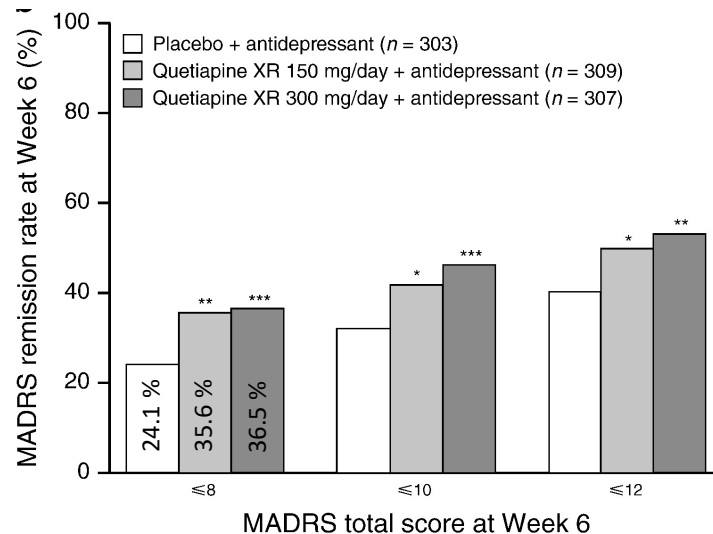
Dans une étude : résultat négatif pour le bras 150 mg/j.

NNT (MADRS ≤ 8 à 6 semaines) :

- 150 mg/j = 14
- 300 mg/j = 8

À 6 semaines, le poids moyen est de :

- -0,2 kg dans le groupe placebo
- +0,9 kg dans le bras 150 mg/j
- +1,3 kg dans le bras 300 mg/j.



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ vs placebo

MADRS remission defined as MADRS total score 8,10,12 at Week 6

**Si anxiété / troubles du sommeil
prévalent, quétiapine semble adaptée**

Augmentation avec l'aripiprazole

Taux de rémission à 6 semaines (adultes, échec entre 1 et 4 antidépresseurs) :

- Aripiprazole $\approx$ 25% contre placebo $\approx$ 15%, NNT = 10

Taux de rémission à 12 semaines (adultes, échec entre 1 et 4 antidépresseurs) :

- Aripiprazole = 44% contre placebo = 29%, NNT = 7

VAST-D study : rémission à 12 semaines (adultes avec >1 échec d'antidépresseur) :

- Aripiprazole + ATD : 29% contre bupropion + ATD : 27% contre bupropion: 22%.
- L'augmentation avec l'aripiprazole semble supérieure au bupropion. Cependant, deux tiers des patients inclus n'avaient qu'un échec d'antidépresseur

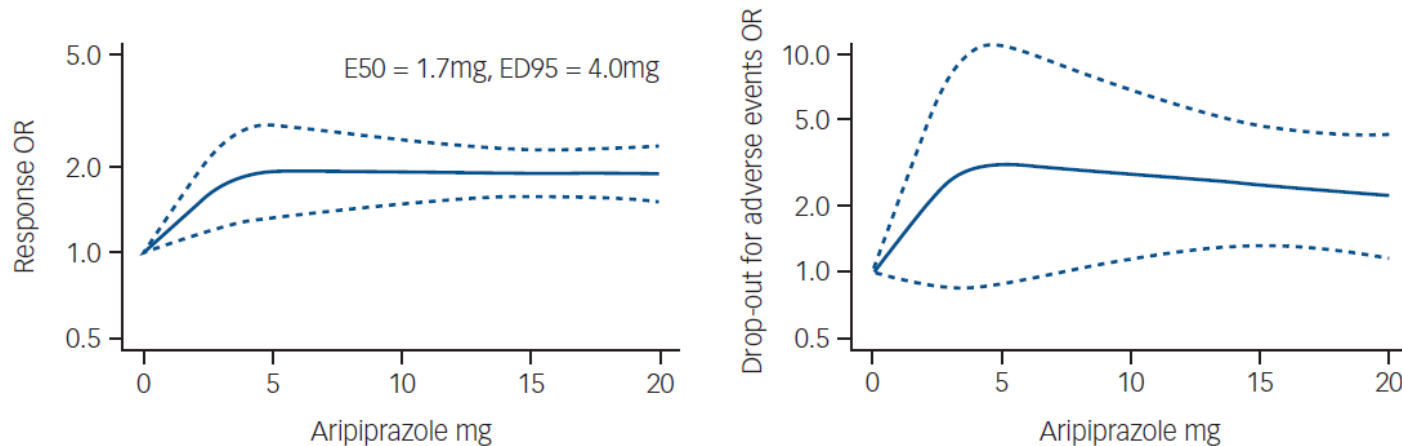
OPTIMUM trial : rémission à 10 semaines (patients > 60 ans, > 2 échecs d'antidépresseurs) :

- Aripiprazole + ATD : 29%, bupropion + ATD : 28%, bupropion : 19 %
- Chutes plus élevées dans le groupe bupropion + ATD que dans les groupes aripiprazole + ATD ou bupropion

Si manque de motivation, anhédonie prévalent, aripiprazole semble adaptée

Augmentation avec l'aripiprazole

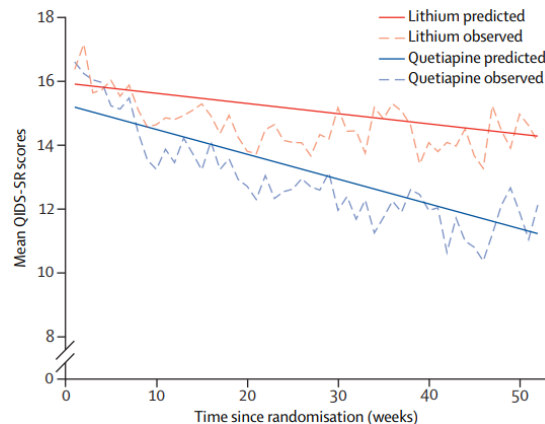
Problématique de la dose (FDA: 2-15 mg/j):



- Probable effet maximal entre 2 et 5 mg/j. Pas de bénéfice d'aller au-dessus de 10 mg/j.
- Intervalles de confiance pour les *dropout* causés par des Eis très larges.

Lithium

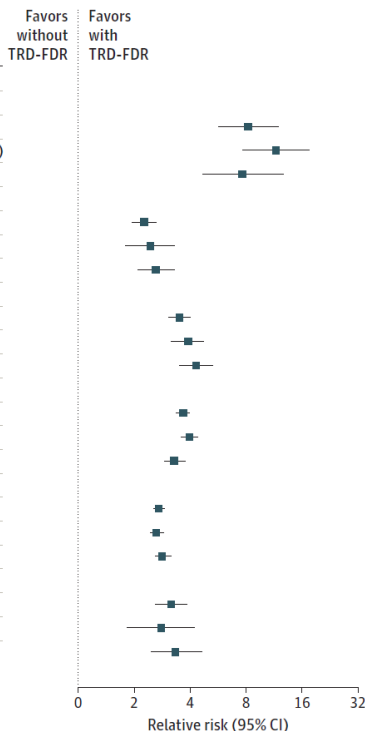
- Méta-analyse regroupant 10 études :
 - Effet sur la réponse comparable avec tricycliques, SSRI
 - NNT = 5
 - Dose de lithium env. 24 mmol/j
- Potentialisation efficace et **rapide**, mais usage limité car:
 - Tolérance (23% d'arrêts de traitement dans l'étude STAR*D)
 - Nécessite un monitoring de la lithémie
 - Viser entre 0.5 et 0.8 mmol/L
- Ne semble pas être supérieur en comparaison à la quétiapine
 - 212 participants adultes avec une dépression unipolaire, randomisée dans les groupes lithium ou quétiapine et suivi sur 12 mois.
 - la quétiapine pourrait être une augmentation de première intention?



Autres causes de dépression résistante

Antécédents familiaux

Outcome	% of Events		Relative risk (95% CI)
	Without TRD-FDR	With TRD-FDR	
Type of affected relative			
Treatment-resistant depression			
Parents	0.05	0.40	8.26 (5.70-11.96)
Offspring	0.11	1.23	11.65 (7.73-17.57)
Siblings	0.10	0.76	7.73 (4.71-12.68)
Schizophrenia			
Parents	0.56	1.25	2.25 (1.94-2.62)
Offspring	0.40	0.97	2.42 (1.79-3.28)
Siblings	0.79	2.04	2.61 (2.08-3.28)
Bipolar disorder			
Parents	0.56	1.92	3.49 (3.06-3.99)
Offspring	0.68	2.58	3.87 (3.15-4.76)
Siblings	0.73	3.06	4.31 (3.50-5.31)
Major depressive disorder			
Parents	1.38	4.79	3.65 (3.35-3.98)
Offspring	2.87	10.36	3.95 (3.55-4.39)
Siblings	2.25	7.03	3.30 (2.90-3.76)
Anxiety			
Parents	2.81	7.21	2.72 (2.55-2.90)
Offspring	5.44	13.12	2.64 (2.42-2.89)
Siblings	3.85	10.23	2.85 (2.57-3.17)
Obsessive-compulsive disorder			
Parents	0.28	0.86	3.16 (2.60-3.83)
Offspring	0.20	0.54	2.77 (1.83-4.20)
Siblings	0.37	1.22	3.36 (2.46-4.58)



Induite par une comorbidité

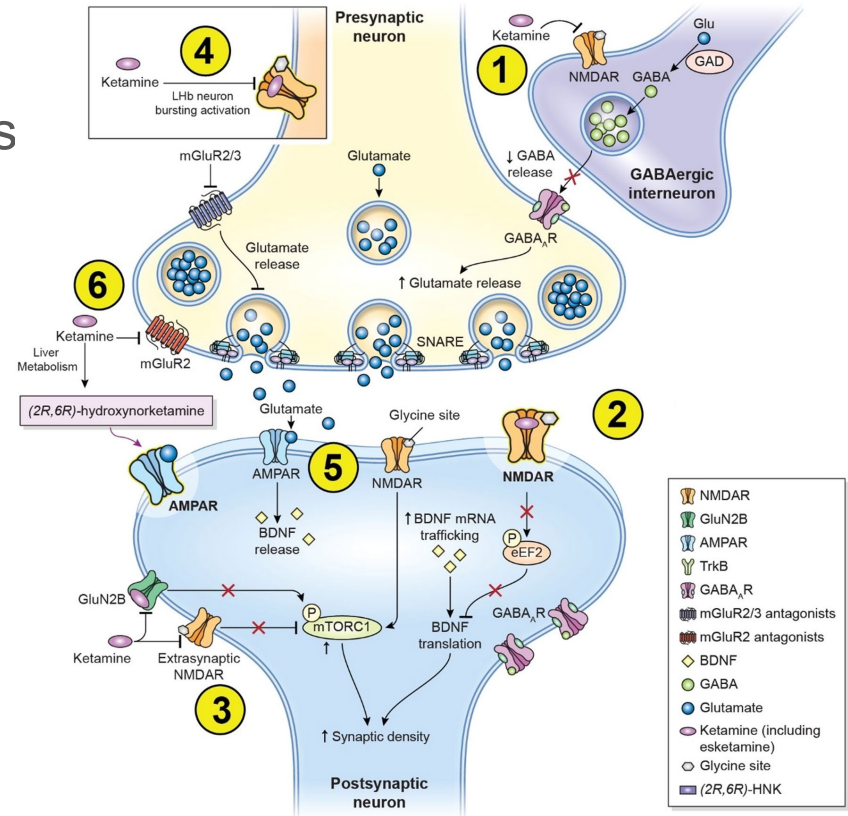
- Hypothyroïdie
- Carence en vitamine B12
- Apnée du sommeil, AVC
- Médicaments:
 - Béta-bloquants, isotrétinoïne, bloqueur des canaux calciques, interféron ...

Kétamine & Co ...

La kétamine bloque le récepteur NMDA → inhibiteur sur les neurones glutamatergiques → relargage de glutamate.

Effet antidépresseur semble être observé à de petites doses administré en parentéral (0.5 mg/kg versus 4-8 mg/kg pour anesthésie).

Effet rapide mais ne reste que quelques jours post administration.



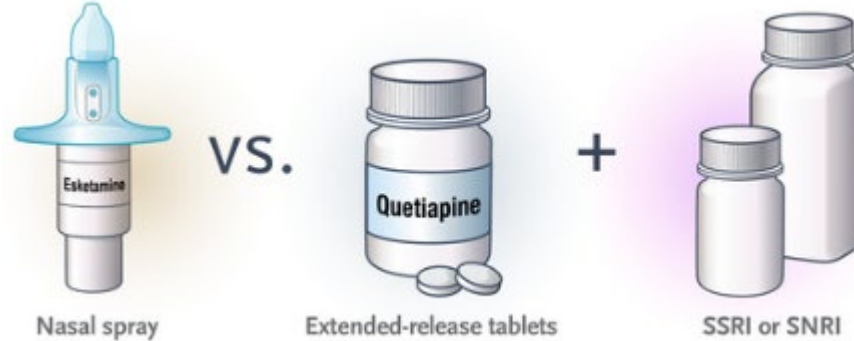
Eskétamine vs autres stratégies

Indication	Antidepressant	MADRS LS ^a Mean CFB ^b at Primary Endpoint Range	MADRS LS Mean CFB Difference from Placebo/Active Control	Baseline MADRS Score
MDD	Vortioxetine	-13 to -20	-2.8 to -7.1	31 to 34
	Vilazodone	-9.7 to -13	-2.5 to -3.2	31 to 32
	Levomilnacipran	-14 to -17	-1.3 to -4.9	30 to 36
Adjunctive MDD	Aripiprazole	-8.5 to -8.8	-2.8 to -3.0	31 to 32
	Brexipiprazole	-7.7 to -8.5	-1.3 to -3.1	33 to 35
	Quetiapine XR	-14 to -17	-1.6 to -4.1	28 to 32
TRD	Olanzapine+Fluoxetine	-8.6 to -14	n/a	23 to 30
	Fluoxetine (vs. OLZ+FLX)	-1.2 to -11	-1.4 to -12	"
	Olanzapine (vs. OLZ+FLX)	-2.8 to -10	-0.8 to -11	"
	Esketamine	-10.1 to -20.8	-3.2 to -4.1	37 to 38 adult, 35 geriatric

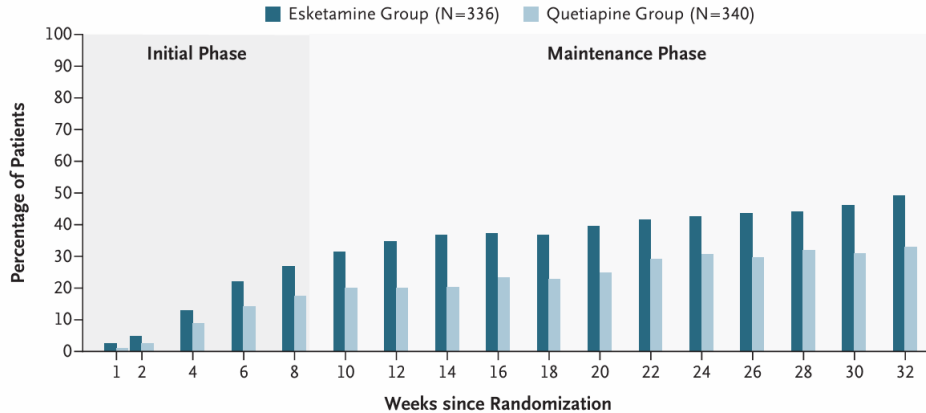
^aLS – least square

^bCFB – change from baseline

Etude ESCAPE-TRD



Remission According to Treatment Phase



Adverse Event	Esketamine Group (N=334)	Quetiapine Group (N=336)
	<i>no. of patients (%)</i>	
At least 1 adverse event	307 (91.9)	262 (78.0)
Adverse event possibly related to treatment	283 (84.7)	208 (61.9)
Adverse event leading to death	1 (0.3)	1 (0.3)
At least 1 serious adverse event	19 (5.7)	17 (5.1)
Adverse event leading to treatment discontinuation	14 (4.2)	37 (11.0)
Adverse event leading to dose interruption, dose reduction, or both	35 (10.5)	43 (12.8)

Quelques nouvelles ...

FDA OKs Esketamine Nasal Spray Monotherapy for Resistant Depression

Megan Brooks

January 24, 2025

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 22, 2023

VOL. 388 NO. 25

Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression

A. Anand, S.J. Mathew, G. Sanacora, J.W. Murrough, F.S. Goes, M. Altinay, A.S. Aloysi, A.A. Asghar-Ali, B.S. Barnett, L.C. Chang, K.A. Collins, S. Costi, S. Iqbal, M.K. Jha, K. Krishnan, D.A. Malone, S. Nikayin, S.E. Nissen, R.B. Ostroff, I.M. Reti, S.T. Wilkinson, K. Wolski, and B. Hu

Esketamine Treatment for Depression in Adults: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis

Konstantinos N. Fountoulakis, M.D., Athanasios Saitis, M.D., Alan F. Schatzberg, M.D.

SUISSE

Publié 22. avril 2025, 06:05

Kétamine toujours plus appréciée en soirée: gare aux dangers

Plusieurs indicateurs montrent que la consommation de kétamine est en hausse en Suisse. Un médecin rappelle les risques liés à la prise de cette substance.

Psychedelic Drugs: Considerations for Clinical Investigations

JUNE 2023

Download the Draft Guidance Document

Read the Federal Register Notice

Draft

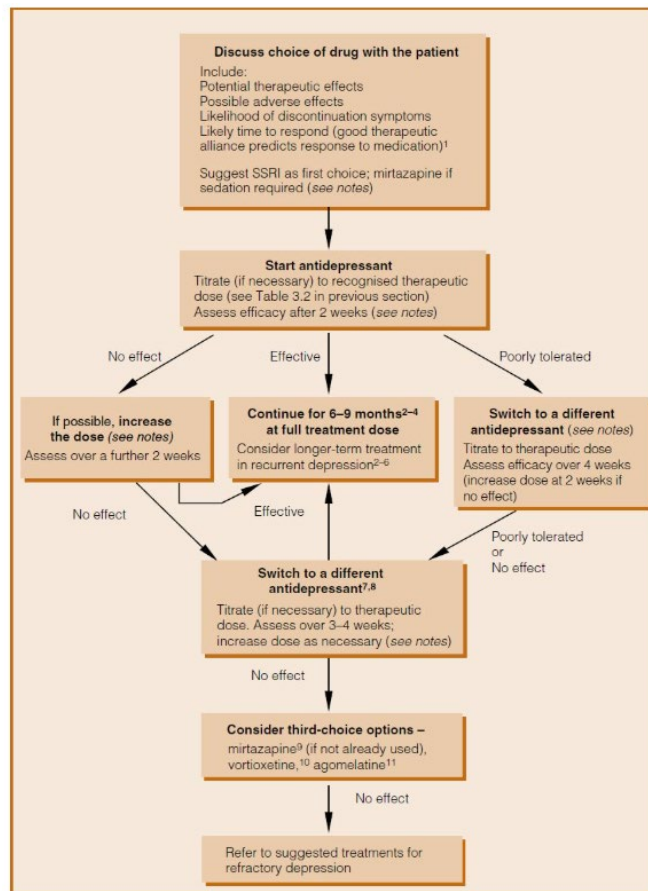
Not for implementation. Contains non-binding recommendations.

[f Share](#) [X Post](#) [in LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

Docket Number: [FDA-2023-D-1987](#)

Issued by: Center for Drug Evaluation and Research

En résumé



ANY
QUESTIONS?

