

Réunion de consensus

31 mai 2007

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

**L'usage efficient des
antidépresseurs dans le
traitement d'indications
autres que les troubles
dépressifs**

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN

Vice-présidents: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Expert: M. DEBAUCHE

Représentants Groupe bibliographique: D. BOUDRY, M. DE MEYERE, K. D'HOLLANDER en G. PIETERS

Représentant Jury : J. DE LEPELEIRE

Membres CEM: Ch. DE GALOCSY, H. PROESMANS, F. SUMKAY en J. VOISEY

INAMI: A. DE SWAEF

Groupe bibliographique

Minerva vzw

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

31 mai 2007

L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement d'indications autres que les troubles dépressifs

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Minerva), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

Chris Baeken (spécialiste)
Jan De Lepeleire (médecin généraliste) Président
Philippe Hennaux (spécialiste) Vice-Président
Pierre-Joël Schellens (médecin généraliste)
Jan Snacken (spécialiste)
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Frie Niesten
Katrien Thorré

Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet
Chantal Leirs

Représentant des paramédicaux

Jo Smet
Michel Ylieff

Représentant du public

Herwig Neefs

Secrétariat durant les réunions du jury

André De Swaef (INAMI)
Joos Tielemans (INAMI)

Introduction

Le jeudi 31 mai 2007, l'INAMI a organisé une conférence de consensus sur l'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement d'indications autres que les troubles dépressifs.

La présente réunion de consensus est la dix-septième de la série. Elle suit la réunion dédiée à leur utilisation dans la dépression et concerne les autres indications officielles, celles figurant dans la notice scientifique, de tous ou de certains médicaments antidépresseurs : les troubles anxieux (le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique, la phobie sociale et le trouble de l'anxiété généralisée), certaines neuropathies périphériques (diabétiques, post-herpétiques), l'énurésie nocturne, la boulimie nerveuse. Nous y avons ajouté un thème, celui de l'insomnie, hors indication officielle des antidépresseurs mais pour laquelle, selon des enquêtes de prescriptions, certains antidépresseurs sont régulièrement prescrits. Hormis l'énurésie nocturne, cette conférence de consensus n'abordera pas le traitement chez les enfants.

Les troubles anxieux ont une fréquence importante dans la population de notre pays. Une terminologie plus précise que celle de « névrose » jadis utilisée caractérise différentes situations de peur, d'angoisse plus ou moins intense, entraînant souffrance et altérant la qualité de vie. Citer des chiffres de fréquence de ces différents troubles anxieux est difficile, mais globalement, un chiffre de 25% de la population présentant, en cours de vie, un trouble anxieux, est avancé. Une enquête récente, en première ligne de soins aux Etats-Unis d'Amérique, montre la présence d'un trouble anxieux chez 19,5% des consultants.

Pour la neuropathie diabétique, des chiffres variant entre 10,9% et 15% de l'ensemble des personnes présentant un diabète de type 2 sont cités dans la littérature, avec une incidence croissante avec la durée du diabète.

Pour les névralgies post-zostériennes, les auteurs donnent des chiffres de 9 à 14,3% d'incidence post-zoster, infection relativement fréquente.

Une énurésie nocturne est présente chez 1 enfant sur 5, et minimum 1 garçon sur 50 et une fille sur 100 à l'âge de 7 ans ; à l'âge de 15-16 ans, des taux de 0,8% pour les filles et 1,6% pour les garçons sont donnés ; 1% des adultes présenterait aussi une énurésie nocturne (données citées au Royaume-Uni).

L'examen de l'ensemble de ces chiffres montre une population totale pour ces différentes affections très probablement plus importante que celle des personnes présentant un trouble dépressif. L'utilisation potentielle des antidépresseurs dans ces différentes affections pour lesquelles ils possèdent (totalement ou partiellement) les indications officielles pourrait donc être plus importante que dans les troubles dépressifs.

Rappelons brièvement quelques données du document introductif de la précédente conférence de consensus concernant les antidépresseurs : la prescription des médicaments antidépresseurs a régulièrement augmenté ces dernières années ; en huit ans (de 1997 à 2004), le coût des antidépresseurs a presque doublé pour l'INAMI, tout comme le nombre de doses quotidiennes (Defined Daily Dose) ; en 2004 près de 200 millions de DDD de médicaments antidépresseurs ont été remboursées par l'INAMI. Nous ignorons, dans nos données Pharmanet, le motif de prescription de ces antidépresseurs, ce qui ne nous permet pas de faire la part des choses.

Le présent consensus sera consacré à préciser, brièvement, le diagnostic de ces affections mais surtout à donner les preuves d'une efficacité des antidépresseurs, en précisant lesquels, dans ces différentes affections. En cas d'absence de preuves solides dans la littérature, les experts présents auront la tâche de préciser sur quelles autres bases éventuelles une bonne pratique actuelle peut reposer ... avec ou sans médicament antidépresseur. Une évaluation de l'efficacité d'un tel traitement ne peut effectivement se faire que dans le cadre d'une appréciation de l'ensemble de la prise en charge des différentes affections, comportant des thérapies médicamenteuses ou non médicamenteuses. Une réflexion sur les limites des indications et utilisations des antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs sera également initiée par ce consensus.

Si un traitement antidépresseur est potentiellement efficace et jugé adéquat, il comporte, comme tout traitement médicamenteux, des risques d'effets indésirables. Les rappels nécessaires à ce propos seront également faits pour préciser la balance bénéfices-risques.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 31 mai 2007. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. Niveaux de preuve et degrés de recommandation

Niveaux de preuve (Levels of evidence²)

- Ia** Preuves obtenues dans le cadre d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.
- Ib** Preuves obtenues dans au moins un essai contrôlé randomisé.

- IIa** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée bien conçue sans randomisation.
- IIb** Preuves obtenues dans au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien conçue.

- III** Preuves obtenues dans des études non expérimentales descriptives bien conçues, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études cas-témoins.

- IV** Preuves obtenues dans les rapports ou avis de comités d'experts et/ou dans les expériences cliniques d'autorités respectées.

Degrés de recommandation (Grades of recommendation³)

- A** Exigence - Au minimum un essai randomisé contrôlé faisant partie de l'ensemble des preuves apportées par la littérature, de bonne qualité et cohérentes portant sur une recommandation spécifique (niveaux Ia, Ib).
- B** Exigence – Disponibilité d'études cliniques bien menées mais pas de preuves d'essai clinique randomisé pour la recommandation (niveaux IIa, IIb, III)
- C** Exigence - Preuves obtenues dans les rapports de comités d'experts ou preuves fondées sur un avis et/ou des expériences cliniques d'autorités reconnues (niveau IV).

² Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

³ Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Neuropathies et antidépresseurs

1.1. Neuropathie post-herpétique

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non ?
- dans ce cadre, utilisation en mono ou en polythérapie ?
- place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non) ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

1.2. Neuropathie diabétique

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non ?
- dans ce cadre, utilisation en mono ou en polythérapie ?
- place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non) ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

2. Boulimie nerveuse

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs dans la prise en charge de la boulimie nerveuse ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

3. Trouble panique

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non ?
- place des différents antidépresseurs ?
- dans ce cadre, utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

4. Stress post-traumatique

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non ?
- place des différents antidépresseurs ?
- dans ce cadre, utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

5. Trouble obsessionnel compulsif

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?
- place des différents antidépresseurs ?
- dans ce cadre, utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

6. Trouble de phobie sociale

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?
- place des différents antidépresseurs ?
- dans ce cadre, utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

7. Trouble d'anxiété généralisée

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?
- place des différents antidépresseurs ?
- dans ce cadre, utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

8. Enurésie nocturne

Dans la stratégie thérapeutique:

- quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements ?
- attitudes thérapeutiques différentes, pour l'antidépresseur, suivant l'âge ou le passé thérapeutique de l'enfant pour cette affection ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

9. Insomnie

Dans la stratégie thérapeutique:

- il y a-t-il une place pour les antidépresseurs dans le traitement de l'insomnie ?
- quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?
- quelle durée pour un traitement avec un antidépresseur ?

4. Liste des abréviations utilisées

CT	Court Terme
DDD	Defined Daily Dose
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Text Revision
IMAO	Inhibiteur des monoamine oxydases
INAMI	Institut National Assurance Maladie Invalidité
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
ISRSN	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LT	Long Terme
mg	milligram
N	Nombre d'études
n	Nombre de patients
NST	Nombre de Sujets à Traiter
PSF	Psychothérapie de Soutien Focal
RCT	Randomised Controlled Trials
TCA	antidépresseurs tricycliques (médicaments)
TCC	Thérapie Comportementale Cognitive
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique

5. Liste des spécialités

Tableau 1

			Neuropathie post-herpétique	Neuropathie diabétique	Panique	Stress post-traumatique	Trouble obsessionnel compulsif	Phobie sociale	Trouble d'anxiété généralisée	Enurésie	Insomnie	Boulimie nerveuse
Groupe 1	TCA	CT	1	1								1
Groupe 1	TCA	LT										
Groupe 1	amitryptiline	CT	2	2		2				2		
Groupe 1	amitryptiline	LT										
Groupe 1	clomipramine	CT	3	2			1					
Groupe 1	clomipramine	LT										
Groupe 1	dosulepine	CT										
Groupe 1	dosulepine	LT										
Groupe 1	doxepine	CT										
Groupe 1	doxepine	LT										
Groupe 1	imipramine	CT		2	1					1		1
Groupe 1	imipramine	LT			2							
Groupe 1	nortryptiline	CT	3	2								
Groupe 1	nortryptiline	LT										
Groupe 2	ISRSN	CT										
Groupe 2	ISRSN	LT										
Groupe 2	duloxetine	CT		1								
Groupe 2	duloxetine	LT										
Groupe 2	maprotiline	CT										
Groupe 2	maprotiline	LT										
Groupe 2	mianserine	CT										
Groupe 2	mianserine	LT										
Groupe 2	mirtazapine	CT						2				
Groupe 2	mirtazapine	LT										
Groupe 2	reboxetine	CT										
Groupe 2	reboxetine	LT										

Tableau 1 (suite)

			Neuropathie post-herpétique	Neuropathie diabétique	Panique	Stress post-traumatique	Trouble obsessionnel compulsif	Phobie sociale	Trouble d'anxiété généralisée	Enurésie	Insomnie	Boulimie nerveuse
Groupe 2	trazodone	CT										2
Groupe 2	trazodone	LT										
Groupe 2	trazodone	LT										
Groupe 2	venlafaxine	CT		2	2	2		1	2			
Groupe 2	venlafaxine	LT										
Groupe 3	SSRI	CT					1	1				
Groupe 3	SSRI	LT										
Groupe 3	citalopram	CT		2	2		2					
Groupe 3	citalopram	LT										
Groupe 3	escitalopram	CT			2			2	1			
Groupe 3	escitalopram	LT										
Groupe 3	fluoxétine	CT		2			1	2				1
Groupe 3	fluoxétine	LT										
Groupe 3	fluvoxamine	CT			?		2	1				
Groupe 3	fluvoxamine	LT						1				
Groupe 3	paroxétine	CT		2	2	1	1	1	1			
Groupe 3	paroxétine	LT										
Groupe 3	sertraline	CT			?	1	2		1			
Groupe 3	sertraline	LT						1				
LITHIUM		CT										
LITHIUM		LT										
IMAO		CT										
IMAO		LT										
IMAO	phénelzine	CT				2		2				2
IMAO	phénelzine	LT						1				
IMAO	moclobémide	CT						2				
IMAO	moclobémide	LT						1				

Note: Nous mentionnons ici les constituants actifs et non les marques commerciales. Un constituant actif peut être commercialisé sous différentes marques commerciales. Toutes les marques commerciales ne possèdent pas un enregistrement pour toutes les indications. Pour ces raisons, nous renvoyons à la notice scientifique des marques commerciales respectives. Les informations concernent les études cliniques du constituant actif contre placebo.

6. Définitions

Incidence :⁴

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage :

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence :⁵

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY) :

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

⁴ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

⁵ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

Conclusions

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 31 mai 2007 et est parvenu aux conclusions suivantes. Toutefois, le jury désire au préalable formuler l'observation qui suit.

Au début de ce texte de consensus, le jury souhaite faire remarquer que dans tous les commentaires relatifs aux études ou aux propositions de traitement telles qu'elles sont présentées, il part toujours implicitement d'une approche thérapeutique du syndrome. A l'inverse, il existe une approche davantage psychothérapeutique qui considère les symptômes comme l'extériorisation d'une problématique sous-jacente (que l'on pourrait comprendre comme étant une "ignorance/menace de la singularité") et qui doit être appréhendée de manière structurelle. C'est ce qui fait la particularité idéologique de l'approche psychothérapeutique. C'est la raison pour laquelle, en tant que groupe de consensus, nous proposons une approche multidisciplinaire sans réduire le patient au rang de "syndrome", ce qui une fois de plus risque de se solder par une non-reconnaissance de la singularité.

Autre remarque qui mérite elle aussi de recueillir toute l'attention voulue: la grande majorité, et de loin, des études d'efficacité d'un médicament sont organisées par la firme pharmaceutique, avec tous les risques que cela présente en termes de manipulation de l'interprétation des résultats.

Lorsque, dans le présent texte, nous renvoyons à l'approche psychothérapeutique (par exemple, dans les études comparatives des résultats), nous nous référons souvent aux études dans lesquelles la TCC, thérapie (cognitivo-) comportementale, est utilisée comme forme thérapeutique. La TCC est ciblée sur le syndrome et adopte une approche axée davantage sur le protocole, se prêtant ainsi plus facilement à une thérapie basée sur le résultat (therapy-outcome-study). En ce sens, il s'agit de l'approche psychothérapeutique qui se rapproche le plus du modèle médical et il est donc logique qu'elle soit la plus utilisée dans les études comparatives. Ce qui ne signifie pas pour autant que la TCC soit la seule forme de psychothérapie (performante). En conséquence, la comparaison qui apparaît de temps à autre entre l'efficacité du traitement médicamenteux et l'efficacité de la psychothérapie est biaisée et incomplète. Les membres de la commission considèrent dès lors également le présent rapport comme un reflet partiel de la "réalité clinique", ce qui peut être explicitement perçu comme un appel de la commission en faveur des autres psychothérapies, afin que l'on réalise davantage d'études d'efficacité dans le cas des pathologies concernées.

1. Neuropathies et antidépresseurs

La douleur neuropathique est un symptôme fréquemment présenté dans la pratique clinique. Des patients atteints de pathologies très diverses, telles que la névralgie post-herpétique, la polyneuropathie diabétique et la névralgie du trijumeau, rapportent fréquemment la présence de douleurs très violentes.

Figurent au nombre des douleurs déclenchées par un stimulus: l'allodynie, l'analgésie, l'hyperalgésie, l'hyperesthésie, l'hyperpathie, l'hypoalgésie et l'hypoesthésie.

La plupart des études se sont intéressées à la névralgie post-herpétique et à la neuropathie diabétique douloureuse.

La physiopathologie de la douleur neuropathique est particulièrement complexe, avec des mécanismes centraux et périphériques, pré- et post-synaptiques, faisant intervenir divers neuromédiateurs et certains canaux ioniques. Par ailleurs, le traitement de la douleur neuropathique est également très complexe, non seulement en raison de l'intensité des douleurs rapportées, mais également du caractère éminemment chronique des symptômes douloureux et de leur résistance (relative) aux analgésiques. Les neuropathies douloureuses se manifestent fréquemment par une association de symptômes neurologiques (sensoriels) positifs et négatifs. De surcroît, les patients rapportent souvent aussi des troubles douloureux d'apparition spontanée (non déclenchés) et

déclenchés. Ces symptômes neurologiques spécifiques réagissent fréquemment moins bien (voire pas du tout) à l'administration d'analgésiques. Par voie de conséquence, il faut régulièrement avoir recours à des adjuvants, notamment aux antiépileptiques ou aux antidépresseurs. Dans cette dernière catégorie de médicaments, il convient de toujours distinguer les (anciens) antidépresseurs tricycliques (TCA) des nouveaux inhibiteurs (sélectifs) de la recapture de la sérotonine (ISRS, ISRSN).

Les TCA ont une action à large spectre, pré & post-synaptique sur plusieurs neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline, acétylcholine) et sur le canal sodium. Les ISRS et les ISRSN ont une activité essentiellement présynaptique, sur la recapture de la sérotonine (ISRS, ISRSN), ainsi que de la noradrénaline (ISRSN).

1.1. Neuropathie post-herpétique

Question 1 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non ?*

Il existe un effet prouvé des TCA (amitriptyline) sur les symptômes de la douleur (Niveau de preuve Ia). Pour d'autres antidépresseurs, ce n'est pas le cas.

Les données disponibles sont toutefois insuffisantes en ce qui concerne la sécurité d'utilisation des différents antidépresseurs, surtout à long terme. En conséquence, il n'est pas possible de procéder à une analyse bénéfices/risques bien étayée pour définir le choix dans la pratique.

Sur la base des études disponibles, il est impossible d'estimer pour tous les antidépresseurs le risque d'effets indésirables moins fréquents et parfois graves (y compris le suicide). A cette fin, il faudrait des études épidémiologiques plus nombreuses et de plus longue durée. Par ailleurs, l'obligation de rapporter les effets indésirables devrait être rendue plus explicite. On a déjà évoqué un risque plus élevé de suicide. Il existe même des indications selon lesquelles ce risque est surtout accru en cas d'utilisation de ISRS chez des patients non dépressifs mais souffrant d'autres affections.

The review group found 3 systematic reviews and 0 subsequent RCTs of sufficient quality

SR (sd) / RCT	Reference	N / n	Setting / patients	Duration	Type of neuropathy	Comparisons	Remarks of the review group
SR (12/2003)	Saarto. Cochrane 2005	N=55 / n=2515	Any / adults	2w-3m	Diabetic, postherpetic, trigeminal	Any AD vs any other treatment	Included studies are small and report a variety of outcome measures. Only safety results for TCAs.
SR (06/2005)	Eisenberg. Cochrane 2006	N=1 / n=76	Any / adults	8w	Postherpetic	Opioids vs AD	Cochrane did not report safety results for this comparison.
SR (12/2005)	Wareham. Clinical Evidence 2006	N=1 / n=80	Not described	6m	Postherpetic	Amitr vs pla	Few info on search strategy and inclusion criteria of Clinical Evidence. Included RCT did not report on adverse events.

Note: this table only gives data relevant to our research questions. Legend: **Amitr**= amitriptyline; **RCT**= randomised controlled trial; **sd**= search date; **SR**= systematic review

Source: INAMI 2007

Les TCA ont leur place dans le traitement global de chaque patient individuel.

Le message est le suivant: la posologie doit être personnalisée. En l'absence de toute relation dose-effet, il n'y a dès lors aucune recommandation générale en termes de posologie. (Niveau de preuve IV)

Question 2 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en mono ou en polythérapie ?*

Il n'existe aucune preuve en faveur de ou contre l'utilisation en polythérapie.

Le recours aux antidépresseurs dans les affections neuropathiques n'a été étudié qu'en monothérapie dans l'étude disponible. Le manque de données sur les effets secondaires et sur les interactions médicamenteuses des antidépresseurs dans cette indication doit inciter à la prudence en cas de polythérapie. (Niveau de preuve IV)

Question 3 Dans la stratégie thérapeutique: quelles est la place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non) ?

Il existe des preuves émanant de recherches sur l'utilité des antidépresseurs tricycliques (TCA). Au sein de ce groupe, c'est l'amitriptyline qui a été la mieux étudiée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur la place des autres TCA. (Niveau de preuve IV)

Il n'existe un enregistrement officiel que pour l'amitriptyline.

La prudence s'impose au niveau de l'utilisation off-label⁶.

Question 4 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?

Les études cliniques qui se sont intéressées à l'efficacité des TCA sont limitées en nombre, de qualité moyenne en termes de méthodologie et ont de surcroît recours à des critères de jugement des résultats fortement divergents. Un soulagement de la douleur semble cliniquement pertinent. (Niveau de preuve IV)

Question 5 Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur ?

Il n'existe que peu de données et aucune étude à propos de la durée du traitement. (Niveau de preuve IV).

1.2. Neuropathie diabétique

Question 6 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux analgésiques ou autres traitements médicamenteux ou non ?

La plupart des études disponibles établissent l'efficacité de certains antidépresseurs par rapport au placebo.

On manque de Randomised Controlled Trials (RCT) comparant les antidépresseurs aux différentes classes d'analgésiques, et aux traitements non-médicamenteux.

Si les RCT disponibles valident l'utilisation des antidépresseurs dans cette indication, elles ne nous éclairent pas sur la stratégie thérapeutique à adopter.

Les données sur la sécurité des antidépresseurs dans cette indication manquent. La prudence est donc de mise, s'agissant le plus souvent de patients polymédiqués.

⁶ Utilisation Off-label : utilisation d'un médicament dans des indications et/ou chez des groupes de patients pour lequel il n'est pas enregistré ou utilisation hors des dispositions de la notice.

Question 7 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en mono ou en polythérapie ?*

Il n'existe aucune preuve en faveur de ou contre l'utilisation en polythérapie.

Le recours aux antidépresseurs dans les affections neuropathiques n'a été étudié qu'en monothérapie dans l'étude disponible.

Le manque de données sur les effets secondaires et sur les interactions médicamenteuses des antidépresseurs dans cette indication doit inciter à la prudence en cas de polythérapie.

Question 8 *Dans la stratégie thérapeutique: quelles est la place des différents antidépresseurs (indication officielle ou non) ?*

Tous les antidépresseurs tricycliques étudiés montrent une efficacité analgésique supérieure au placebo. (Niveau de preuve Ib)

Trois ISRS (citalopram, fluoxétine en paroxétine) se sont montrés supérieurs au placebo. (Saarto Cochrane 2005; Niveau de preuve Ib)

Deux ISRSN (la duloxétine et la venlafaxine) ont également démontré leur efficacité versus placebo.

La duloxétine, étudiée dans 3 RCT, est efficace à la dose minimale de 60 mg par jour. (Goldstein 2005 ; Raskin 2005 ; Wernicke 2006 ; Niveau de preuve Ib)

Le drop-out de ces études pour divers effets secondaires est toutefois important (26 %) et l'aggravation de certains paramètres biologiques & pondéraux doit être prise en compte.

La venlafaxine ne s'est révélée efficace qu'à la dose de minimum 150 mg. (Rowbotham 2004) (Niveau de preuve Ib) Les effets secondaires ont été comparables à ceux du placebo.

La miansérine ne s'est pas montrée plus efficace que le placebo dans un RCT. (Sindrup 1992) (Niveau de preuve Ib)

La duloxétine et l'amitriptyline sont les seuls antidépresseurs enregistrés dans la neuropathie diabétique.

Question 9 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?*

L'efficacité des différentes molécules étudiées contre placebo est démontrée et semble cliniquement pertinente.

Les antidépresseurs tricycliques semblent avoir une pertinence clinique plus grande (Nombre de sujets à traiter (NST) inférieur).

Question 10 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur ?*

Les RCT disponibles ne permettent pas de répondre à cette question.

La nature chronique de la neuropathie diabétique justifiera souvent un traitement au long cours.

2. Boulimie nerveuse

Dans la droite ligne des quelques observations résumées dans l'introduction de ce présent rapport, le jury est d'avis que dans ce syndrome complexe, le recours aux antidépresseurs doit être considéré comme un complément venant donc en ajout à d'autres approches (psycho-)thérapeutiques.

Question 11 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs dans la prise en charge de la boulimie nerveuse ?

A court terme, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) semble plus efficace que les antidépresseurs seuls pour la rémission des symptômes de boulimie nerveuse. (Niveau de preuve Ia) (NICE 2004) A plus long terme, après la fin du traitement, il n'y a plus de différence d'efficacité entre la TCC et les antidépresseurs. (Niveau de preuve Ia) (NICE 2004)

La combinaison antidépresseur – TCC ne donne pas de bénéfice supplémentaire: il n'y a pas de gain par rapport à la monothérapie (antidépresseurs ou TCC) en ce qui concerne le nombre de patients qui obtiennent une rémission. (Niveau de preuve Ia) (NICE 2004) Cependant dans le groupe qui reçoit le traitement combiné, la fréquence moyenne des accès de boulimie et des vomissements et / ou purges est plus basse. (Niveau de preuve Ia) (NICE 2004) On ne trouve plus de différence entre le traitement combiné et la monothérapie 6 à 8 mois après la fin du traitement. (Niveau de preuve Ia) (NICE 2004)

La Psychothérapie de Soutien Focal (PSF), l'effort personnel et les conseils diététiques seuls ou en combinaison avec les antidépresseurs ne montrent pas de différence en efficacité. Les études disponibles sont peu nombreuses, de courte durée et portent sur un petit nombre de patients. (Niveau de preuve Ib) (NICE 2004)

Toutefois, les conseils diététiques comme seul traitement semblent plus efficaces pour la rémission des symptômes de boulimie nerveuse douze semaines après la fin du traitement. (Niveau de preuve Ib) (NICE 2004)

Question 12 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?

De ce qui précède (arguments et réponse à la question 11), il ressort que l'amélioration des symptômes reste limitée. Il y a effectivement une amélioration au niveau des symptômes, notamment des vomissements/purges, mais fréquemment aucune rémission des accès de fringale. (Niveau de preuve Ia)

Par rapport à un placebo, le traitement médicamenteux avec un antidépresseur enregistré (fluoxétine) et des antidépresseurs non enregistrés (fluvoxamine, phénelzine, moclobémide, trazodone) est associé à une probabilité plus élevée de rémission. (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A)

Ce n'est que durant les premières semaines du traitement que la TCC semble plus efficace que les antidépresseurs. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

A un stade plus avancé du traitement, ces écarts ont disparu. (Niveau de preuve Ia) L'association d'une TCC et des antidépresseurs ne présente pas de valeur ajoutée manifeste. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

L'association d'antidépresseurs et d'autres formes de thérapie de soutien ne semble pas non plus présenter de valeur ajoutée. (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A)

Question 13 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur ?*

On dispose de données insuffisantes pour se prononcer sur la question.

3. Trouble panique

Le trouble panique peut se présenter sous la forme d'un syndrome autonome. Il peut également être associé à un autre trouble psychiatrique. Les études ne sont donc pertinentes que pour les patients chez qui le trouble panique survient de manière isolée.

Question 14 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?*

Nous disposons de preuves de l'efficacité des ISRS en tant que groupe dans le traitement du trouble panique. Parmi les produits étudiés, citons : citalopram, paroxétine, sertraline (Kumar 2006) et escitalopram (Stahl 2003), qui sont enregistrés pour cette indication. La fluoxétine et la fluvoxamine ne possèdent pas cet enregistrement mais ont cependant prouvé une efficacité dans le trouble panique. (Kumar 2006) Les études avec les ISRS ne donnent que des résultats à court terme. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

Dans le groupe des TCA, une efficacité n'a été mise en évidence que pour l'imipramine. Ce médicament n'est toutefois pas enregistré pour le traitement des troubles paniques. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (Kumar 2006)

Il n'existe pas d'études de qualité suffisante sur l'utilisation des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de trouble panique.

Deux RCT d'une durée minimale de 6 mois ne révèlent aucune différence entre les antidépresseurs (fluvoxamine ou imipramine) et la thérapie cognitivo-comportementale. (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A) (Kumar 2006)

L'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie, essentiellement la thérapie comportementale et cognitivo-comportementale, semble plus efficace que les antidépresseurs seuls, aussi bien à court qu'à long terme (jusqu'à 24 mois). (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (Furukawa 2006)

L'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie semble plus efficace uniquement à court terme. A plus long terme, cette différence n'est plus perceptible. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (Furukawa 2006)

Question 15 *Dans la stratégie thérapeutique: quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Nous ne disposons pas d'études comparatives des antidépresseurs entre eux. En conséquence, il n'est pas possible de poser un choix scientifiquement étayé.

Question 16 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?*

Il ressort d'une méta-analyse que l'association des antidépresseurs et d'une psychothérapie (essentiellement la thérapie comportementale et la thérapie cognitivo-comportementale), semble plus efficace que les antidépresseurs seuls, aussi bien à court qu'à long terme (jusqu'à 24 mois). (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (Furukawa 2006)

Si l'on compare l'association d'une psychothérapie et d'antidépresseurs à la psychothérapie seule, il existe une différence à court terme, mais non à plus long terme. Par rapport à la psychothérapie seule, le traitement combiné présente un risque plus élevé de drop-out en raison des effets indésirables des médicaments. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (Furukawa 2006)

Question 17 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?*

Les critères de jugement sont notamment, la fréquence des accès de panique, la proportion de patients sans accès de panique et la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes. Une différence statistique au niveau de ces end-points peut être considérée comme cliniquement pertinente.

Question 18 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur ?*

Les études disponibles sont de trop courte durée pour pouvoir se prononcer sur la question.

4. Stress post-traumatique

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) doit se comprendre comme suit : il s'agit d'une réaction de stress anormale (en intensité et en durée), d'apparition parfois retardée, à un événement extraordinairement stressant, par exemple, un incendie de grande envergure, une catastrophe naturelle, une guerre, un viol, une agression physique violente, une explosion. (Gabriëls 2007)

Ce syndrome peut comprendre plusieurs groupes :

1. TSPT : le groupe des symptômes d'intrusion

- Mauvais souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement.
- Rêves répétitifs concernant l'événement provoquant un sentiment de détresse.
- Impression ou agissements soudains "comme si" l'événement traumatique allait se reproduire.
- Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique.
- Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatique.

2. TSPT: le groupe des symptômes d'évitement:

- Efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme.
- Efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme.
- Incapacité de se rappeler un aspect important du traumatisme.
- Réduction nette de l'intérêt pour des activités habituellement importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités.
- Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres.
- Restriction des affects (par ex., incapacité à éprouver des sentiments tendres).
- Sentiment d'absence d'avenir (par ex., penser ne pas pouvoir faire carrière, se marier, avoir des enfants, ou avoir un cours normal de la vie).

3. TSPT: le groupe des symptômes d'hyperstimulation neurovégétative:

- Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu
- Irritabilité ou accès de colère
- Difficultés de concentration
- Hypervigilance
- Réaction de sursaut exagérée.

Question 19 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non?*

D'après les études disponibles, il n'est pas possible de se prononcer quant à la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non.

- Antidépresseurs vs autres traitements médicamenteux: Pas d'études.
- Antidépresseurs vs traitement non médicamenteux: Une seule étude est disponible qui inclut seulement 16 patients, suivis pendant 12 semaines. Elle compare la paroxétine (10 à 50 mg / jour) et la thérapie cognitivo – comportementale axée sur le traumatisme, sans montrer de différence entre les deux traitements en ce qui concerne la gravité du trouble. (Niveau de preuve Ib) (NICE 2005)

La prise en charge immédiate des victimes après un traumatisme est de la plus haute importance. Des mesures psycho-éducatives et de soutien, préventives, sont essentielles.

Dans le cas où la réaction de stress aiguë se transforme en TSPT, il existe deux options thérapeutiques que l'on peut ou pas associer entre elles: la psychothérapie et la pharmacothérapie. Lors du choix entre l'une ou l'autre option, il convient de tenir compte de la sévérité des symptômes de TSPT qui sont susceptibles de varier énormément.

Question 20 Dans la stratégie thérapeutique: quelle est la place des différents antidépresseurs?

Aucun antidépresseur n'est enregistré dans l'indication de stress post – traumatique, à l'exception de la paroxétine. Les ISRS ont été les plus étudiés.

Pour la paroxétine et la sertraline, les résultats ne sont pas négligeables. (Niveau de preuve Ib) (Stein 2006) Pour les autres antidépresseurs, on ne dispose que de quelques RCT qui montrent à chaque fois qu'il n'y a aucune différence en termes d'action par rapport au placebo ni en ce qui concerne la sévérité des symptômes ni le nombre de patients dont l'état se serait amélioré. (Niveau de preuve Ib) (Stein 2006)

Question 21 Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?

Pas d'études disponibles. Voir question 19.

Question 22 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?

Des études contrôlées, il ressort que les antidépresseurs paroxétine, sertraline, venlafaxine et amitriptyline semblent avoir une efficacité limitée dans le TSPT. Avec le temps, les symptômes du TSPT sont susceptibles de s'améliorer de manière spontanée. Il existe toutefois un effet placebo important.

Question 23 Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?

Les données disponibles sont insuffisantes pour se prononcer à propos de la durée du traitement. D'autre part, il semble que le risque de rechute diminue lorsque l'antidépresseur continue à être administré après un succès initial, pour la fluoxétine et la sertraline. (Niveau de preuve Ia) (Stein 2006, Davidson 2005)

5. Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

En général, quand le patient consulte, un long laps de temps s'est déjà écoulé entre l'apparition du trouble obsessionnel compulsif et la première demande d'aide. En moyenne, cette période dure une dizaine d'années. Par ailleurs, il existe aussi une forte comorbidité ; les cas de troubles obsessionnels compulsifs purs sont limités (25 à 33%). Le patient présente un malaise extrême et une sérieuse perturbation de son fonctionnement avec une évolution fluctuante et chronique. L'effet du traitement sur le TOC doit être dissocié de son effet sur la dépression qui est souvent associée (dans 67% des cas).

Question 24 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non ?*

Tous les ISRS (à l'exception de l'escitalopram) sont étudiés et enregistrés pour leur utilisation dans le trouble obsessionnel compulsif, surtout chez les patients sans dépression concomitante. Les résultats montrent que les ISRS sont plus efficaces qu'un placebo au niveau des symptômes obsessionnels compulsifs. Dans le cas de sertraline, les données ne sont pas univoques. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

Clomipramine est le seul TCA enregistré pour une utilisation dans le trouble obsessionnel compulsif. Clomipramine est plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs. Les données font défaut s'agissant de l'effet sur le fonctionnement général. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

La nortriptyline, la trazodone et la phénelzine ont été à chaque fois étudiées dans une étude contrôlée par placebo, mais le petit nombre de patients ne permet pas de tirer de conclusions à propos de l'efficacité de ces produits dans le trouble obsessionnel compulsif. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

Quatre études ont comparé la clomipramine, la fluvoxamine et la sertraline à la psychothérapie ("thérapie d'exposition + prévention de la réponse" avec clomipramine, thérapie comportementale avec fluvoxamine et thérapie cognitivo-comportementale avec sertraline). Ces études sont de courte durée et le nombre de patients est réduit. Les patients souffrant de dépression sont le plus souvent exclus.

L'approche non-médicamenteuse atténue plus fortement les symptômes que la clomipramine (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006) et fluvoxamine (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A) (Nakatani 2005). Par ailleurs, cette approche a abouti à une amélioration chez un plus grand nombre de patients par rapport au traitement avec fluvoxamine (Nakatani 2005) ou sertraline (Sousa 2006). (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A)

Chez les enfants et les adolescents souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif, on dispose de preuves de l'efficacité des ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine). Toutefois, par rapport au placebo, les ISRS sont plus souvent responsables d'abandons en raison des effets indésirables. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006) La sertraline est le seul antidépresseur enregistré pour une utilisation chez les enfants atteints d'un trouble obsessionnel compulsif. Il existe deux RCT's (n=243) qui observent une réduction plus importante des symptômes après douze semaines avec sertraline par rapport au placebo. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

Question 25 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Il existe trop peu d'études comparatives pour se prononcer de manière définitive sur les différences d'efficacité ou les effets indésirables éventuels des différents ISRS entre eux.

Nous ne disposons que de très peu d'études comparatives des différents TCS. De plus, les études existantes ne portent que sur un nombre de patients très limité de sorte qu'aucune prise de position n'est possible.

Il n'existe aucune différence d'efficacité entre clomipramine et les ISRS, mais ces derniers donnent toutefois lieu à un nombre inférieur d'abandons en raison des effets indésirables. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

S'agissant des enfants et adolescents souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif, il n'existe aucune étude comparant les ISRS entre eux ou avec d'autres médicaments.

Question 26 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?*

Les données relatives à une psychothérapie adjuvante à un antidépresseur seul (clomipramine, fluvoxamine, paroxétine ou venlafaxine) ne sont pas univoques. Deux études observent un meilleur effet après adjonction d'une psychothérapie à l'antidépresseur (clomipramine associée ou non à une thérapie comportementale, Niveau de preuve Ia; Degré de recommandation A – Paroxétine ou venlafaxine en association ou non à une thérapie comportementale, Niveau de preuve Ib; Degré de recommandation A). Une autre étude n'observe aucun gain sur la durée des rituels par rapport aux antidépresseurs lorsque l'on associe les antidépresseurs et une thérapie d'exposition. (Fluvoxamine associée ou non à une "thérapie d'exposition + prévention de la réponse", Niveau de preuve Ia, Degré de recommandation A)

Deux petites études (d'une durée de 8 à 16 semaines) comparent l'association d'une psychothérapie + fluvoxamine à une psychothérapie seule (thérapie cognitive ou thérapie comportementale de type "multimodal") et n'observent aucun avantage avec l'adjonction des médicaments. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) (NICE 2006)

Question 27 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées ?*

Le traitement d'un trouble obsessionnel compulsif avec des antidépresseurs produit une amélioration des symptômes cliniquement pertinente.

Question 28 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?*

Les études disponibles sont de trop courte durée pour pouvoir se prononcer sur la question.

6. Phobie sociale

La phobie sociale peut aussi bien se présenter comme un symptôme isolé que faire partie d'un autre trouble psychiatrique. Les études ne sont donc pertinentes que pour les patients dont la phobie sociale se présente isolément.

Question 29 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non ?

Pour la phobie sociale chez l'adulte, plusieurs antidépresseurs sont enregistrés pour l'indication de phobie sociale. Il y a un nombre limité de RCT sur l'efficacité à court et à long terme. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) Les RCT ne distinguent pas les différentes formes cliniques de phobie sociale (limitées à une ou deux situations sociales, généralisées, centrées sur symptômes somatiques, confrontation, associées à personnalité évitante). Le traitement par antidépresseurs pendant 6 mois est plus efficace que le placebo, sans différence significative entre les différents antidépresseurs. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A) Il y a un intérêt certain de l'usage des antidépresseurs (ISRS et ISRSN) comme traitement pharmacologique. Il n'y a pas de différence significative entre antidépresseurs et psychothérapie (TCC et thérapie d'exposition). (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

La TCC et les antidépresseurs utilisés isolément sont comparables en termes d'efficacité et leur association ne semble pas présenter un avantage. (Niveau de preuve Ib) (Degré de recommandation A)

La thérapie d'exposition et les antidépresseurs avec indication enregistrée utilisés isolément sont comparables en termes d'efficacité et leur association ne semble pas présenter un avantage. (Niveau de preuve Ib)

Pour la phobie sociale chez l'enfant et l'adolescent aucun antidépresseur n'est enregistré pour cette indication. Il y a trois RTC (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine) qui montrent plus d'efficacité que le placebo après un traitement de courte durée (8 à 16 semaines) mais les effets indésirables sont plus fréquents. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

Question 30 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?

Si on utilise des antidépresseurs, les ISRS avec indications enregistrées (paroxétine, escitalopram, sertraline) sont un premier choix. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)
Il y a une équivalence entre eux avec un dosage semblable à ceux utilisés pour les troubles dépressifs.

Si la réponse est insuffisante (après 6 à 8 semaines ou même parfois > 12), optimisation du dosage, analyser la compliance, administrer un autre agent de premier choix. Deuxième choix: l'inhibiteur réversible de la MAO moclobémide. (Niveau de preuve IV) (Degré de recommandation C)

Il convient de faire remarquer que les autres antidépresseurs non enregistrés (fluoxétine, fluvoxamine) ont également eu un effet démontré. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

Question 31 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?*

Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une efficacité supérieure des traitements combinés par rapport aux monothérapies.

Le traitement combiné n'est recommandé que dans des cas graves, en cas d'inefficacité ou d'insuffisance d'une monothérapie.

Le choix du traitement de première intention est fonction de la préférence et de la motivation du patient, des effets secondaires, du coût relatif et de la disponibilité d'un thérapeute spécialisé.

Question 32 *Dans la stratégie thérapeutique: quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?*

L'évaluation de la réponse au traitement (changements au niveau des symptômes cibles) est insuffisante. Réponse au placebo de 30 à 40 %. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)
Réponse sous traitement médicamenteux de 40 à 60%. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

Il conviendrait également d'évaluer les changements au niveau de la qualité de vie, du handicap associé au troubles, du fonctionnement professionnel, des relations sociales.

Les différences statistiques observées sont à ce point minimales que la stratégie thérapeutique est déterminée en prenant en compte d'autres paramètres que les différences observées (comorbidité par exemple).

Question 33 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur ?*

Il n'y a pas de données empiriques sur le dosage optimal et la durée optimale de traitement. (Niveau de preuve IV) (Degré de recommandation C)

Lorsque le traitement pharmacologique s'est montré efficace, il est recommandé de le prolonger pendant 6 mois dans le but de prévenir les rechutes. (Niveau de preuve Ia) (Degré de recommandation A)

7. Trouble d'anxiété généralisée

Le diagnostic est malaisé à poser surtout en raison d'une comorbidité et du délai souvent long qui s'écoule entre l'installation du trouble et la consultation médicale. Dans le traitement, il faut tenir compte du caractère chronique du trouble ainsi que d'une l'incapacité fonctionnelle importante. (Stefos 2007)

Question 34 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements médicamenteux ou non ?*

Il n'existe pas d'études comparatives avec le traitement non-médicamenteux. Chez l'enfant, il existe une comparaison uniquement par rapport à un placebo. Voir également la réponse à la Question 38.

Question 35 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des différents antidépresseurs?*

Il existe des preuves pour les ISRS (escitalopram (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ia; Baldwin 2006, Niveau de preuve Ib); paroxétine (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ia); sertraline (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ia; Brawman 2006, Niveau de preuve Ib; Rynn 2001, Niveau de preuve Ib)), ISRSN (venlafaxine (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ia)) et les TCA (imipramine (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ib)). On dispose de très peu de comparaisons entre les ISRS et les TCA.

Les études ont duré entre 8 et 12 semaines. On a fréquemment observé une réaction élevée au placebo (1 patient sur 3 voire 2 sur 3) et les patients enrôlés affichaient rarement une comorbidité.

Pour la plupart des médicaments, on a observé une diminution sur l'échelle d'anxiété mais dans le cas où l'on obtient un résultat cliniquement pertinent (par exemple pour une réponse au traitement, une diminution du score d'anxiété d'au moins 50% ; ou pour une rémission, l'obtention d'un score inférieur à 7 sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton), il est fréquent que les interprétations ne soient pas univoques. C'est le cas pour la paroxétine (20 mg jusqu'à 50 mg) et la venlafaxine (75 mg – 150 mg), qui sont enregistrés dans cette indication.

Seul l'escitalopram (10 – 20 mg) peut être crédité de l'obtention d'un bon résultat.

L'efficacité de la sertraline (en posologie variable) est prouvée dans plusieurs études, mais la pertinence clinique de ce bénéfice n'est pas univoque.

Les comparaisons entre ISRS ne montrent aucune différence.

A propos des effets secondaires, on peut noter qu'avec la sertraline, il se produit souvent une baisse voire une disparition de la libido dans les deux sexes ainsi que des dysfonctionnements sexuels chez l'homme. (Niveau de preuve Ib) (Brawman 2006)

Pour l'escitalopram, aucune différence au niveau des effets secondaires n'a été observée par rapport au placebo (Baldwin 2006, Niveau de preuve Ib) alors que la paroxétine est associée à un nombre significativement plus important d'effets secondaires que le placebo (Gale CE 2006, Niveau de preuve Ib).

Question 36 *Dans la stratégie thérapeutique: dans ce cadre, doit-on recommander une utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements ?*

Pas d'études, voir aussi la question 38.

Question 37 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?*

Dans les études sur les troubles anxieux, la pertinence clinique des différences observées sur les échelles d'anxiété ne sont pas toujours claires.

Voir question 38.

Question 38 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?*

Pas de données.⁷

En cas de trouble d'anxiété généralisée de longue durée, une mise au point psychiatrique approfondie est recommandée.

⁷ A ce jour, on dispose de trop peu d'études cliniques déterminant l'efficacité clinique. La plupart des patients souffrant de trouble d'anxiété généralisée présente une comorbidité élevée qui se modifie au fil des années (troubles de l'humeur et autres troubles anxieux) et leur pathologie les fait souffrir pendant longtemps. Les études devraient comparer les psychothérapies efficaces, les médicaments efficaces, mais aussi comparer la psychothérapie et le traitement médicamenteux. Si une telle étude devait être mise sur pied, elle devrait disposer d'une puissance statistique suffisante pour pouvoir réaliser une analyse de la comorbidité. Par ailleurs, elle devrait couvrir une période plus longue que la durée moyenne des études déjà réalisées (Gale, 2007).

8. Enurésie nocturne

L'énurésie nocturne est traditionnellement considérée comme une affection bénigne dont la rémission est spontanée. Cependant, 1% des adultes et 10 % des enfants qui souffrent encore d'un problème d'énurésie à l'âge de 7 ans ne deviennent jamais continents. Une étude épidémiologique récente montre que dans le groupe des enfants atteints d'énurésie nocturne grave (c.à.d. qui mouillent leur lit 7 jours sur 7), et/ou souffrant de troubles associés diurnes, le risque de persistance des troubles à l'âge adulte est supérieur à 1/3. Il n'est dès lors pas étonnant qu'une telle affection ait un retentissement psychologique important. En conséquence, le débat sur la prise en charge thérapeutiques doit donc se situer dans le contexte d'un syndrome clinique sérieux qui, en l'absence de traitement, risque souvent de ne pas disparaître spontanément, afin que des options thérapeutiques ne soient pas négligées.

Désormais, on connaît mieux la pathophysiologie de l'énurésie nocturne. Il est clair que cette affection est multifactorielle. Outre la capacité nocturne de la vessie, la diurèse nocturne et les caractéristiques du sommeil sont des éléments importants dans l'apparition de l'énurésie nocturne.

Question 39 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la place des antidépresseurs par rapport aux autres traitements?

Il existe un effet prouvé de l'imipramine et de l'amitriptyline dans l'énurésie nocturne chez l'enfant. (Niveau de preuve Ia) Cet effet est cliniquement pertinent. L'étude a porté sur des groupes hétérogènes dans le cas d'une pathologie multifactorielle.

Pour ces raisons, il existe d'autres thérapeutiques de prédilection en fonction de la cause principale de l'énurésie nocturne. Un consensus belge a été élaboré. Les TCA ne constituent plus le premier choix, en dépit de leur effet prouvé. (Niveau de preuve IV)

Question 40 Dans la stratégie thérapeutique: plusieurs points de vue thérapeutiques à propos de l'antidépresseur: sur la base de l'âge ou des antécédents thérapeutiques de l'enfant pour cette pathologie?

Une stratégie par étapes est définie dans le consensus belge pour l'énurésie nocturne avec, en fonction de la cause probable, un premier choix entre desmopressine et le réveil par alarme (Bael 2005). En fonction de l'expérience acquise avec ces options, on peut en changer. La prescription d'un TCA doit de préférence suivre l'avis d'un centre spécialisé en énurésie nocturne. Compte tenu du fait que provisoirement, la majorité des preuves concerne imipramine, ce produit recueille la préférence, avec toute la prudence requise. (Niveau de preuve IV)

Question 41 Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?

Voir Question 39.

Question 42 Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?

Il n'existe pas de preuves permettant de formuler une recommandation en la matière.

9. Insomnie

Il est important de marquer qu'aucun antidépresseur n'est enregistré en Belgique dans le traitement de l'insomnie.

Ce texte concerne l'insomnie primaire telle que définie par le DSM-IV-TR. En cas d'insomnie chronique idiopathique de longue durée, une aide médicamenteuse pourra être utile, et probablement pour une longue durée. Dans tous les cas où l'on voudra éviter les benzodiazépines et les autres hypnotiques, le clinicien sera tenté de rechercher des alternatives. On constate dans la pratique que certains antidépresseurs sédatifs sont utilisés pour induire le sommeil. C'est dans ce cadre que s'inscrit la discussion qui suit.

Question 43 *Dans la stratégie thérapeutique, y-a-t-il une place pour les antidépresseurs dans le traitement de l'insomnie?*

Aucun antidépresseur n'est enregistré dans cette indication.

Seules la trazodone et la doxépine ont fait l'objet d'études, très limitées, dans cette indication. Dès lors, leur utilisation semble acceptable lorsqu'on a de bonnes raisons de vouloir éviter les médicaments hypnotiques. (Niveau de preuve Ib)

Question 44 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle est la pertinence clinique des différences statistiques significatives observées?*

Même modeste, le raccourcissement du temps moyen d'endormissement et le rallongement de la durée du sommeil pour la trazodone et la doxépine peuvent paraître cliniquement pertinents. (Niveau de preuve Ib)

Toutefois, ces paramètres ne suffisent pas à cerner l'intérêt clinique d'une substance hypnotique. D'autres paramètres ont un intérêt clinique, tels que le « wake after sleep onset » ou le vécu subjectif du patient. (Niveau de preuve Ib)

Question 45 *Dans la stratégie thérapeutique, quelle durée prévoit-on pour un traitement avec un antidépresseur?*

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

Par analogie avec les médicaments hypnosédatifs, on recommandera la durée la plus brève possible.

Dans certains cas d'insomnie primaire réfractaire, le traitement ne pourra parfois pas être interrompu.

Conclusion Générale

Le recours aux antidépresseurs dans d'autres indications que la dépression est devenu un domaine très vaste. Dans la pratique clinique, on constate une utilisation régulière de ces médicaments pour d'autres indications que celles initialement définies, surtout dans des affections à composante psycho-sociale importante. Ces médicaments entrent petit à petit dans la pratique clinique. Ce n'est que dans une phase ultérieure que des études sont mises sur pied pour étayer la pratique clinique. Une telle procédure a pour conséquence que la recherche de preuves relatives à cette utilisation est une mission très complexe.

Après avoir passé en revue le rapport du groupe bibliographique, de même que les textes et les exposés des experts, nous nous devons de formuler plusieurs remarques importantes.

- Pour le clinicien, il est essentiel de tenir compte de l'existence d'une importante utilisation off-label de ces produits. Les pouvoirs publics devraient, en collaboration avec les soignants, trouver des solutions aux conséquences de cette utilisation off-label, d'autant que pour certains des produits utilisés de la sorte, il existe de bonnes preuves de leur utilité dans les indications traitées.
- Des questions importantes du commanditaire n'ont pas pu trouver de réponse en raison d'un nombre insuffisant d'études comparatives pour ces indications non prévues initialement, entre les diverses stratégies pharmacologiques entre elles, entre les médicaments et le placebo et enfin entre les médicaments et les stratégies non médicamenteuses pour les indications concernées. Par ailleurs, les études existantes sont souvent d'une durée trop courte en regard de la durée prolongée des pathologies (chroniques) dont il est question ici. Les études sont souvent fort hétérogènes et ont recours à des méthodologies différentes, ce qui rend les comparaisons et les sommations des résultats difficiles voire impossibles. Pour ces raisons, les données disponibles sont insuffisantes en ce qui concerne la durée nécessaire du traitement, la juste posologie et les effets indésirables.
- Au plan international, la sécurité du patient est considérée comme une composante de premier plan de la qualité des soins. Il est dès lors essentiel de constater qu'il existe une très grosse lacune en ce qui concerne les effets indésirables de ces médicaments dans les indications discutées et que de surcroît, on déplore une absence quasi-totale de données relatives à l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant.
- Comme la réunion de consensus sur l'utilisation des antidépresseurs dans la dépression l'avait déjà mis en évidence, il existe un problème de remboursement et de disponibilité sur le terrain de stratégies non médicamenteuses.

Bibliografie

Dr. Bael A; Prof. Bogaert G, Dr. De Boe V., Dr. Eeckhout P., Dr. Gilbert L., Dr. Klimis S., Dr. Schurmans T., Prof. Vande Walle J., Dr Pineux F.: 'Belgische Consensus voor de Behandeling van Enuresis Nocturna', november 2005, www.stopbedplassen.be.

Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:264-72.

Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter E, Rickels K. Sertraline treatment for generalised anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:874-81.

Davidson et al. Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder. A placebocontrolled discontinuation study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:166-9.

Furukawa et al. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia. Systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12.

Gabriëls L. Posttraumatisch stress-stoornis en obsessieve-compulsieve stoornis: definitie, antwoorden en commentaar. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen, RIZIV, Brussel, 2007.

Gale C. Generalised anxiety disorder. *Clinical Evidence* 2006;15:1-3.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S, Detke MJ. Duloxetine vs placebo in patients with painful neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.

Kumar Shailesh and Oakley-Browne Mark. Panic disorder: option: tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, cognitive behavioural therapy. *Clinical Evidence* 2006;15:1-3

Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder- effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005;74:269-76.

NICE full guideline – Eating disorders – 2004 (antidepressants versus placebo).

NICE 2005. Post-traumatic Stress Disorder – Pharmacological treatment vs non-pharmacological treatment.

NICE 2006. Obsessive compulsive disorder – full guideline.

Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blinded, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005;6:346-356.

Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.

Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.

Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992;43:251-5.

Stahl et al. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322-1327.

Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. NO.: CD002795. DOI: 10.1002/14651858.CD002795.pub2.

Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR, Manfro GG, Cordioli AV. A randomized clinical trial of cognitivebehavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1133-9.

Stefos G. Paniekstoornis, sociale fobie en veralgemeende angststoornis: definitie, antwoorden en commentaar. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen, RIZIV, Brussel, 2007.

Wernicke JF, PritchettYL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A RCT of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-1420.