

# Réunion de consensus

11 mai 2006

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

## **L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression**

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

## ***Promoteur***

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-présidents:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, 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, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

## ***Comité d'organisation***

Président: P. Chevalier

Expert: G. Pieters

Groupe bibliographique: D.Boudry, M. De Meyere

Jury : F. Matthys, K. Van den Bulck

Membres: M. Boutsen, Ch. de Galocsy, H. Proesmans, W. Schrooyen, F. Sumkay, C. Van den Bremt, O. Van de Vloed, B. Van Rompaey, G. Verpooten, J. Voisey, I. Widera

INAMI: M. de Falleur, A. De Swaef

## ***Groupe bibliographique***

Minerva ASBL

## ***Préparation pratique***

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

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

# Réunion de consensus

11 mai 2006

## L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement de la dépression

**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](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://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*

Guy Beuken (généraliste)  
Paul Igodt (spécialiste)  
Françoise Matthys (spécialiste) Vice-présidente  
Karin Van den Bulck (généraliste) Présidente  
Marc Verbeke (généraliste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Frie Niesten  
Chris Van Hul

### *Représentants des pharmaciens*

Fernand Mathot  
Jan Saevels

### *Représentant des paramédicaux*

Nady Van Broeck  
Cindy Merlevede

### *Représentant du public*

Jan Etienne

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Johan De Haes  
André De Swaef

Après avoir lu les textes préparatoires et assisté à la réunion de consensus et aux rencontres du jury, un membre du jury formule des réserves fondamentales à propos de la méthodologie et de la réalisation du présent rapport. Le membre du jury a par conséquent pris la décision de se retirer et désire ne pas être cité nommément dans le présent document. Ce choix sera respecté.

# Introduction

Le jeudi 11 mai 2006, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage ciblé des antidépresseurs dans le traitement de la dépression.

Voici un extrait du propos liminaire de Pierre Chevalier, président du comité d'organisation.

Diverses raisons ont incité le Comité à prendre ce thème comme sujet de la présente réunion de consensus.

Les troubles dépressifs ont une fréquence importante dans la population de notre pays. Citer des chiffres précis est très dépendant de la définition fixée pour les termes utilisés et peut également varier selon la perspective d'approche du problème : des chiffres de 1 à 10% de la population consultant des médecins généralistes pour dépression à 17% de l'ensemble de la population sont cités. La présente réunion de consensus devrait préciser ces notions.

L'approche thérapeutique de la dépression dispose de multiples moyens, dont les médicaments 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 doses quotidiennes de médicaments antidépresseurs ont été remboursées par l'INAMI. Ce sont les antidépresseurs dits inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et certains antidépresseurs dits « atypiques » qui ont enregistré la plus forte progression parmi les différentes classes d'antidépresseurs, alors que la diminution de consommation des antidépresseurs tricycliques, plus anciens, n'était pas proportionnelle. Cette augmentation de consommation des médicaments antidépresseurs n'est pas propre à la Belgique; au Royaume Uni, le National Institute for Clinical Excellence (NICE) signale une augmentation des ventes de 253% sur les dix dernières années. Cette augmentation correspond-elle à une augmentation de la proportion des troubles dépressifs pris en charge par un traitement médicamenteux antidépresseur, à une augmentation réelle de fréquence de ces troubles dépressifs, à l'utilisation des antidépresseurs pour d'autres indications que les troubles dépressifs ? La réponse est, probablement, dans une association à importance variable de ces trois éléments (au moins), mais ce ne sont que des hypothèses en l'absence de données précises collectées concernant les indications de prescription.

Ce problème de la prise en charge de la dépression est d'autant plus actuel que plusieurs interpellations récentes posent question. Paradoxalement, au moins apparemment, le message d'une prise en charge insuffisante des troubles dépressifs sévères est communiqué aux prestataires de soins malgré l'augmentation importante des prescriptions d'antidépresseurs. En deuxième lieu, l'observation d'effets indésirables sévères (tentatives de suicide entre autres) avec certaines substances et, probablement, dans certaines catégories d'âge plus particulièrement, invite à une prescription rigoureusement évaluée et à un suivi encore plus attentif des traitements antidépresseurs (avec toutes les classes de médicaments antidépresseurs). Enfin, certains experts internationaux, minoritaires, et certaines sources de l'International Society of Drug Bulletin – ISDB remettent en question l'efficacité réelle de ces médicaments antidépresseurs en soulignant l'absence de preuve pertinente solide fournie par les études actuelles.

La réunion s'attachera, en premier lieu, à préciser le diagnostic de trouble dépressif, de dépression, son épidémiologie également. L'abord de la dépression ne peut se résumer à l'utilisation des médicaments antidépresseurs. La place relative de ces médicaments dans une prise en charge, aussi bien en milieu ambulatoire qu'hospitalier ou de référence sera précisée. Une approche différente éventuelle suivant les différentes classes d'âge des patients sera analysée.

## 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 Santé<sup>1</sup>).

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*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 11 mai 2006. 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.

---

<sup>1</sup> 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 evidence)

**Niveau 1** Une ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante ou plusieurs RCTs de qualité suffisante

**Niveau 2** Une RCT de qualité suffisante

**Niveau 3** Résultats non concordants de méta-analyses ou de RCTs de qualité méthodologique suffisante

**Pas de conclusion possible**

- RCT(s) de qualité suffisante mais sans indication sur les tests statistiques
- pas de RCT en double aveugle de qualité suffisante
- pas de RCT en double aveugle

### Degrés de recommandation (Grades of recommendation)

**A** correspond au niveau 1 de preuve dans la recherche dans la littérature

**B** correspond au niveau 2 de preuve dans la recherche dans la littérature

**C** correspond au niveau de preuve apporté par une autre étude

**D** correspond au une opinion d'expert

### 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. Diagnostic

##### Question 1

Quels sont les éléments pertinents, relatifs au diagnostic, au type d'évolution et à la sévérité, à prendre en considération pour le traitement des troubles dépressifs ?

##### Question 2

Quels sont les instruments de mesure validés pour le dépistage (case finding), le diagnostic et le diagnostic différentiel des troubles dépressifs ?

##### Question 3

Quels sont les instruments de mesure validés pour l'évaluation de la sévérité des troubles dépressifs et de la nécessité d'un traitement médicamenteux ?

Quels sont les instruments de mesure de l'efficacité d'un traitement ?

##### Question 4

Les instruments de mesure (validés) doivent-ils être différents selon l'échelon de prise en charge ?

#### 2. Thérapeutique

##### Question 5

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans les différents types et degrés de sévérité des troubles dépressifs (dysthymie exceptée), en **traitement initial** versus placebo ?

##### Question 6

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans les différents types et degrés de sévérité des troubles dépressifs, en **traitement initial** (dysthymie exceptée) versus autres traitements ?

##### Questions annexes aux questions 5 et 6

- particularités du traitement chez l'enfant et chez l'adolescent
- particularités du traitement chez la personne âgée
- quel dosage ?
- quelle durée de traitement ?
- associations de traitements
- attitude en cas de non réponse du trouble dépressif au traitement initial
- différences, pour le traitement, suivant l'échelon de prise en charge
- intérêt clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétiques ou dynamiques entre autres).

## Question 7

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans les différents types et degrés de sévérité des troubles dépressifs (dysthymie exceptée), en **prévention des récurrences** versus placebo ?

## Question 8

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans les différents types et degrés de sévérité des troubles dépressifs, en **prévention des récurrences** versus autres traitements ?

### Questions annexes aux questions 7 et 8

- particularités du traitement chez l'enfant et chez l'adolescent
- particularités du traitement chez la personne âgée
- quel dosage ?
- quelle durée de traitement ?
- associations de traitements
- attitude en cas de non réponse du trouble dépressif au traitement initial
- différences, pour le traitement, suivant l'échelon de prise en charge
- intérêt clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétiques ou dynamiques entre autres).

## Question 9

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans le traitement de la **dysthymie** versus placebo ?

## Question 10

Quelles sont l'efficacité, l'utilité (efficacité clinique) et la sécurité des différents antidépresseurs dans le traitement de la **dysthymie** versus autres traitements ?

### Questions annexes aux questions 9 et 10

- particularités du traitement chez l'enfant et chez l'adolescent
- particularités du traitement chez la personne âgée
- quel dosage ?
- quelle durée de traitement ?
- associations de traitements
- attitude en cas de non réponse du trouble dépressif au traitement initial
- différences, pour le traitement, suivant l'échelon de prise en charge
- intérêt clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétiques ou dynamiques entre autres).

#### 4. Liste des abréviations utilisées

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Effect
ATC	Antidépresseurs Tricycliques
BDI	Beck Depression Inventory
CBCL	Child Behaviour Checklist
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing, <u>désormais</u> kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (Nederland)
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression scale
CGI	Clinical Global Impression
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – dixième révision
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition, Text Revision
GAF	Global Assessment of Functioning
GDS	Geriatric Depression Scale
GP	General Practitioner
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
IMAO	Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxidase
ISRS	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor/Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
(kiddie-)SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MDI-C	Multidimensional Depression Inventory – Children
MINI	Mini International Diagnostic Interview
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
N-R	Non Responder
PHQ	Patient Health Questionnaire
PIP	Psychothérapie interpersonnelle
PST	Problem Solving Therapie
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised Controlled Trial
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SDS	Self Rating Depression Scale
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
USPSTF	US Preventive Services Task Force

## 5. Spécialités pharmaceutiques

Tableau 1

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public (euro)	Coût moyen (euro) min jour
<b>1. Antidépresseurs Tricycliques (ATC) et antidépresseurs apparentés, dits « atypiques »</b>							
Clomipramine	Anafranil	dragées	10 mg	per os :	150	9,06	0,30
		dragées	25 mg	50 - 250 mg p.j., en plusieurs prises	30	3,95	0,26
		dragées	25 mg		150	18,30	0,24
		comprimés Retard, sécables, à libération prolongée	75 mg		42	16,90	0,40
		ampoules, IM-IV	25 mg/2ml	ampoules : 25 - 75 mg p.j.	10	8,79	0,88
Imipramine	Tofranil	dragées	10 mg	50 - 200 mg p.j., en plusieurs prises	60	2,23	0,19
		dragées	25 mg		200	9,83	0,10
Nortriptyline	Nortrilen	comprimés pelliculés	25 mg	50 - 200 mg p.j., en plusieurs prises	50	3,24	0,13
Amitriptyline	Redomex	comprimés pelliculés	10 mg	50 - 150 mg p.j., en plusieurs prises	100	3,36	0,17
		comprimés pelliculés	25 mg		30	2,29	0,15
		comprimés pelliculés	25 mg		100	6,34	0,13
		gélules Diffucaps, à libération prolongée	25 mg		40	4,89	0,24
	gélules Diffucaps, à libération prolongée	50 mg		40	7,96	0,20	
	gélules Diffucaps, à libération prolongée	75 mg		20	5,82	0,29	
	Tryptizol	comprimés	25 mg		30	1,08	0,07
comprimés		25 mg		100	2,87	0,06	
Dosulepine	Prothiaden	gélules	25 mg	75 - 150 mg p.j., en plusieurs prises	30	2,98	0,30
		gélules	25 mg		100	8,02	0,24

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		dragées	75 mg		28	6,82	0,24
Doxepine	Sinequan	gélules	25 mg	25 - 150 mg p.j., en plusieurs prises	30	3,91	0,13
		gélules	25 mg		100	11,77	0,12
		gélules	50 mg		30	7,32	0,12
		gélules	50 mg		100	20,62	0,10
Duloxetine	Cymbalta	gélules, résistantes aux sucs gastriques	60 mg	60 - 120 mg p.j.	28	44,64	1,59
Mirtazapine	Doc Mirtazapine	comprimés, sécables	30 mg	15 - 45 mg p.j.	30	25,04	0,42
	Merck Mirtazapine	comprimés pelliculés	15 mg		30	17,12	0,57
		comprimés pelliculés	15 mg		50	25,97	0,52
		comprimés pelliculés	30 mg		30	26,36	0,44
		comprimés pelliculés	30 mg		50	37,13	0,37
		comprimés pelliculés	45 mg		30	29,6	0,33
		comprimés pelliculés	45 mg		50	43,16	0,29
	Mirtazapine Bexal	comprimés pelliculés	45 mg		30	28,2	0,31
	Mirtazapine EG	comprimés, sécables	15 mg		30	18,34	0,61
		comprimés, sécables	15 mg		60	25,04	0,42
		comprimés, sécables	30 mg		30	25,04	0,42
		comprimés, sécables	30 mg		60	34,74	0,29
	Mirtazapine Sandoz	comprimés, sécables	15 mg		30	15,12	0,50
		comprimés, sécables	15 mg		50	20,85	0,42
		comprimés, sécables	15 mg		100	35,68	0,36
		comprimés, sécables	30 mg		30	24,53	0,41
		comprimés, sécables	30 mg		50	28,23	0,28
		comprimés, sécables	30 mg		100	51,3	0,26
		comprimés, sécables	45 mg		30	28,2	0,31
	Mirtazapine Ratio-pharm	comprimés, sécables	30 mg		30	25	0,42
		comprimés, sécables	30 mg		60	33,88	0,28
	Remergon	SolTab comprimés dispersibles	15 mg		30	19,12	0,64
		SolTab comprimés dispersibles	30 mg		30	28,53	0,48

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		SolTab comprimés dispersibles	45 mg		30	32,20	0,36
		solution, orale	15 mg/ml		66 ml	28,53	0,43
Trazodon	Doc Trazodone	comprimés, sécables	100 mg	150 - 400 mg p.j., en plusieurs prises	30	6,86	0,34
		comprimés, sécables	100 mg		90	16,50	0,28
	Trazolan	comprimés, sécables	100 mg		30	9,80	0,49
		comprimés, sécables	100 mg		90	23,56	0,39
		Retard, comprimés, libération modifiée	150 mg	1 prise pour Retard	60	23,56	0,59
	Nestrolan	comprimés, sécables	100 mg		30	6,86	0,34
		comprimés, sécables	100 mg		90	16,5	0,28
Reboxetine	Edronax	comprimés, sécables	4 mg	8 - 10 mg p.j.	60	37,13	1,24
Venlafaxine	Efexor	gélules Exel, à libération prolongée	75 mg	75 - 150 mg p.j., en 1 prise	28	36,39	1,30
			150 mg		28	58,00	1,04
Mianserine	Lerivon	comprimés	10 mg	30 - 90 mg p.j., en 1 ou plusieurs prises	30	4,06	0,41
		comprimés	10 mg		90	9,71	0,32
		comprimés, sécables	30 mg		50	14,83	0,30
			60 mg		30	17,50	0,29
Maprotiline	Ludiomil	comprimés	25 mg	per os: 25 - 150 mg p.j., en 1 ou plusieurs prises	100	11,15	0,11
		comprimés	50 mg		30	7,32	0,12
		ampoules IV	25 mg/5ml	ampoules : 25 - 100 mg p.j.	10	5,80	0,58
flupentixol + <u>melitra-cen</u>	Deanxit	dragées	0,5 mg + <u>10 mg</u>	1 - 4 dragées p.j.	30	4,41	0,15
<b>2. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)</b>							
Citalopram	Cipramil	comprimés, sécables	20 mg	per os : 20 - 60 mg p.j., in 1 prise	28	28,41	1,01
		ampoules, perfusion	40 mg / 1 ml	perfusion: 20 - 60 mg p.j.	10	71,69	3,58
	Citalopram Bexal	comprimés, sécables	20 mg		28	19,95	0,71

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		comprimés, sécables	20 mg		56	25,86	0,46
		comprimés, sécables	20 mg		100	39,56	0,40
		comprimés, sécables	30 mg		28	27,52	0,66
		comprimés, sécables	30 mg		56	37,92	0,45
		comprimés, sécables	30 mg		100	60,72	0,40
		comprimés, sécables	40 mg		28	31,26	0,56
		comprimés, sécables	40 mg		56	45,25	0,40
		comprimés, sécables	40 mg		100	73,38	0,37
		comprimés, sécables	60 mg		28	37,92	0,45
	Citalopram EG	comprimés, sécables	20 mg		28	21,26	0,76
		comprimés, sécables	20 mg		56	31,01	0,55
		comprimés, sécables	20 mg		98	47,29	0,48
	Citalopram Sandoz	comprimés, sécables	20 mg		28	19,95	0,71
		comprimés, sécables	20 mg		56	25,86	0,46
	Citalopram Teva	comprimés, sécables	20 mg		28	19,74	0,71
		comprimés, sécables	20 mg		56	24,72	0,44
	Citalopram Ratio-pharm	comprimés, sécables	20 mg		28	20	0,71
		comprimés, sécables	20 mg		56	25,89	0,46
	Merck Citalopram	comprimés, sécables	20 mg		30	22,78	0,76
		comprimés, sécables	20 mg		60	32,47	0,54
		comprimés, sécables	40 mg		30	37,51	0,63
		comprimés, sécables	40 mg		60	55,67	0,46
Escitalopram	Sipralaxa	comprimés, sécables	10 mg	10 - 20 mg p.j.	28	31,37	1,12
Fluoxétine	Doc Fluoxétine	gélules	20 mg	20 - 40 mg p.j.	28	16,58	0,59
		gélules	20 mg		60	21,15	0,35
	Fluox	gélules	20 mg		28	24	0,86
	Fluoxemed	gélules	20 mg		28	14,85	0,53
		gélules	20 mg		56	19,5	0,35
	Fluoxétine EG	gélules	20 mg		28	22,76	0,81
		gélules	20 mg		56	28,77	0,51
	Fluoxétine Sandoz	gélules	20 mg		28	22,16	0,79

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		gélules	20 mg		56	28,72	0,51
	Fluoxetine Teva	gélules	20 mg		30	15,54	0,52
	Fluoxetop	gélules	20 mg		28	14,25	0,51
	Fluoxone	Divule, comprimés	20 mg		30	21,85	0,73
		Divule, comprimés	20 mg		100	40,00	0,40
	Fontex	gélules	20 mg		28	26,73	0,95
		comprimés, dispersibles	20 mg		28	26,73	0,95
	Merck Fluoxetine	gélules	20 mg		28	22,16	0,79
	Prosimed	gélules	20 mg		28	18,16	0,65
		gélules	20 mg		56	24,13	0,43
	Prozac	gélules	20 mg		28	26,73	0,95
		Comprimés dispersibles	20 mg		28	26,73	0,95
		sirop	20 mg / 5 ml		70 ml	18,37	1,31
Fluvoxamine	Floxyfral	comprimés, sécables	100 mg	100 - 300 mg p.j.	30	23,20	0,77
	Fluvoxamine EG	comprimés, sécables	100 mg		30	18,46	0,62
	Fluvoxamine Sandoz	comprimés, sécables	100 mg		30	18,46	0,62
	Fluvoxamine Teva	comprimés, sécables	100 mg		30	18,30	0,61
Paroxetine	Aropax	comprimés, sécables	20 mg	20 - 50 mg p.j.	28	25,96	0,93
		comprimés, sécables	20 mg		56	35,43	0,63
		comprimés, sécables	30 mg		28	29,11	0,69
		sirop	10 mg / 5 ml		150 ml	14,09	0,94
	Merck Paroxetine	comprimés, sécables	20 mg		30	22,02	0,73
		comprimés, sécables	20 mg		60	29,11	0,49
		comprimés, sécables	30 mg		28	23,17	0,55
		comprimés, sécables	30 mg		56	30,95	0,37
	Paroxetine Bexal	comprimés, sécables	20 mg		28	20,5	0,73
		comprimés, sécables	20 mg		60	29,42	0,49
		comprimés, sécables	20 mg		100	53,96	0,54
		comprimés, sécables	40 mg		28	36,06	0,64
		comprimés, sécables	40 mg		60	54,14	0,45
		comprimés, sécables	40 mg		100	83,96	0,42
	Paroxetine EG	comprimés, sécables	20 mg		28	23,9	0,85

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		comprimés, sécables	20 mg		56	27,36	0,49
	Paroxetine Sandoz	comprimés, sécables	20 mg		28	21,69	0,77
		comprimés, sécables	20 mg		56	27,99	0,50
	Paroxetine Teva	comprimés, sécables	20 mg		28	19,09	0,68
		comprimés, sécables	20 mg		56	25,04	0,45
	Paroxetine Topgen	comprimés, sécables	20 mg		28	20,4	0,73
		comprimés, sécables	20 mg		60	29,5	0,49
		comprimés, sécables	20 mg		100	54,00	0,54
	Paroxetine Ratiopharm	comprimés, sécables	20 mg		28	22,40	0,80
		comprimés, sécables	20 mg		56	28,00	0,50
	Seroxat	comprimés, sécables	20 mg		28	25,96	0,93
		comprimés, sécables	20 mg		56	35,43	0,63
		comprimés, sécables	30 mg		28	29,11	1,04
		sirop	10 mg / 5 ml		150 ml	14,09	0,94
Sertraline	Doc Sertraline	comprimés, sécables	50 mg	50 - 200 mg p.j.	30	20,99	0,70
		comprimés, sécables	50 mg		60	30,22	0,50
		comprimés, sécables	100 mg		30	24,6	0,41
		comprimés, sécables	100 mg		60	39,7	0,33
	Merck Sertraline	comprimés, sécables	50 mg		30	18,99	0,63
		comprimés, sécables	50 mg		60	30,26	0,50
		comprimés, sécables	100 mg		30	22,6	0,38
		comprimés, sécables	100 mg		60	39,7	0,33
	Serlain	comprimés, sécables	50 mg		30	20,99	0,70
		comprimés, sécables	50 mg		60	32,26	0,54
		comprimés	100 mg		30	24,6	0,41
		orale oplosing	20 mg / 1 ml		60 ml	19,34	0,97
	Sertraline Bexal	comprimés, sécables	50 mg		30	19,99	0,67
		comprimés, sécables	100 mg		30	23,60	0,39
	Sertraline EG	comprimés, sécables	50 mg		30	20,18	0,67
		comprimés, sécables	50 mg		60	24,98	0,42
		comprimés, sécables	100 mg		30	23,62	0,39
		comprimés, sécables	100 mg		60	38,1	0,32
	Setraline Ratiopharm	comprimés, sécables	50 mg		30	18,89	0,63

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie chez l'adulte	Conditionnement	Prix public	Coût moyen (euro)
		comprimés, sécables	50 mg		60	29,03	0,48
<b>3. Millepertuis</b>							
Extrait d'Hypericum	Hyperiplant	comprimés	300 mg	900 mg p.j., en plusieurs prises	90	21,70	0,72
	Milperinol	gélules	300 mg		60	14,00	0,70
	Perika	comprimés	300 mg		60	14,00	0,70
<b>4. Inhibiteurs de la mono-amine-oxidase (IMAO)</b>							
Moclobemide	Aurorix	comprimés, sécables	150 mg	150 - 600 mg p.j., en 2 prises	100	43,51	0,44
	Merck Moclobemide	comprimés, sécables	150 mg		100	33,14	0,33
	Moclobemide Bexal	comprimés, sécables	150 mg		30	11,32	0,38
		comprimés, sécables	150 mg		100	30,72	0,31
Fenelzine	Nardelzine	dragées	15 mg	45 - 60 mg p.j., en 3 prises	100	33,48	1,00
<b>5. Sels de lithium</b>							
Carbonate de lithium	Camcolit	comprimés, sécables	400 mg	400 - 2000 mg p.j., en plusieurs prises	100	6,84	0,07
	Maniprex	dragées	250 mg		100	4,7	0,08
		comprimés, sécables	500 mg		50	4,7	0,08
	Priadel	comprimés, sécables, à libération prolongée	400 mg		100	10,93	0,11

## 6. Définitions

### ***Incidence*** :<sup>2</sup>

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* (*syn: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*** :<sup>3</sup>

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 divisé par le temps passé dans cet état.

### ***Sensibilité (= démontrer)*** :

La sensibilité d'un test correspond à la proportion de sujets réellement malades au sein d'une population où une positivité au test a été trouvée (par rapport à toutes les personnes malades). Un test dont la sensibilité est élevée détecte une proportion élevée de personnes réellement malades.

### ***Spécificité (= exclure)*** :

La spécificité d'un test correspond au nombre de personnes au sein de la population qui ne sont pas malades et chez qui le test a donné un résultat négatif (par rapport à toutes les personnes qui n'ont pas la maladie). Un test à spécificité élevée donne peu de faux positifs.

---

<sup>2</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>3</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

**Comorbidité :**

Autres maladies ou problèmes de santé présents chez le patient en plus de la pathologie qui est étudiée.

**Dépistage (Screening) :**

Cette activité consiste à tenter d'identifier, chez une personne ou au sein d'une population, un problème de santé ou un facteur de risque qui n'avait pas été diagnostiqué précédemment. A cette fin, on utilise des tests ou d'autres méthodes capables de faire la distinction entre les personnes qui souffrent du problème concerné ou sont exposées à un risque élevé d'en être victimes et celles qui n'en sont pas atteintes. Dans le dépistage de masse, c'est l'ensemble de la population qui est ciblé. Quant au dépistage sélectif, il est pratiqué dans certains groupes de population choisis en raison des risques élevés auxquels ils sont exposés.

**Recherche des cas (Case finding) :**

Proposer un examen clinique ou diagnostique ou encore un questionnaire dans le but de dépister précocement une affection pouvant être traitée à des patients qui consultent leur médecin pour d'autres raisons. La recherche des cas n'est pas équivalente au dépistage qui consiste à étudier l'ensemble d'une (sous)-population.

# 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 11 mai 2006 et est parvenu à un certain nombre de conclusions. Toutefois, pendant toute la durée de ses travaux, le jury a été en permanence confronté à de sérieuses objections à propos de l'insuffisance des connaissances sur cette problématique. Cette carence est ressortie aussi bien de la revue de la littérature et des exposés des experts que de l'expérience professionnelle et de l'opinion des membres du jury. De l'avis de ce dernier, le poids de ces objections est tel qu'il assombrit sérieusement les conclusions qui suivent. Le jury estime dès lors indispensable de formuler au préalable ces considérations critiques.

## Considérations

Durant les travaux, il est apparu en permanence que la dépression est un concept défini de manière vague et de faible validité prédictive. Van Praag dépeint la dépression comme une réalité bien plus vaste qu'une seule entité pathologique. Dans sa vision, la dépression peut, dans la hiérarchie des concepts pathologiques, être assimilée au niveau de "pneumopathie" ou de "cardiopathie". Ces pathologies se situent bien plus haut dans la hiérarchie que, par exemple, les concepts de "pneumonie lobaire à pneumocoques" qui, en comparaison, se positionne très bas dans la hiérarchie. Plus un concept est classé bas, plus l'indication d'une thérapie déterminée est généralement précise. La politique thérapeutique pour une "pneumopathie" est beaucoup plus malaisée à appréhender que celle d'une "pneumonie à pneumocoques". Le jury peut se retrouver en partie dans une telle vision.

Par ailleurs, dans la littérature aussi, il est fréquent que l'on ne sache pas clairement à quel niveau de concept pathologique on se situe. Ainsi, des concepts tels que troubles de l'humeur, dépression légère, modérée et sévère, ou d'autres vocables encore sont souvent utilisés pêle-mêle, sans autre forme de nuance ou de balisage entre les termes. Or, dans la pathologie dépressive, la comorbidité se révèle très complexe. Elle rend le diagnostic plus difficile et particulièrement malaisée une bonne appréciation de la réponse thérapeutique. De surcroît, lors des consultations en première ligne de soins pour des maladies somatiques avec comorbidité dépressive potentielle, le phénomène des "competing demands" joue également un rôle. Autrement dit, la plainte ou la pathologie la plus patente et en apparence la plus grave attire sur elle l'essentiel de l'attention. Durant le traitement ou la prise en charge de l'affection somatique, dans un certain nombre de cas, la dépression disparaît. Le patient est donc aidé sans que l'on ait jamais soupçonné qu'il s'agissait d'une dépression ou qu'un diagnostic ait été posé.

De même, la ligne de démarcation entre la dépression et des phénomènes adjacents (par exemple avoir le cœur lourd en raison de circonstances de la vie) est très ténue. Nul ne sait avec certitude où la préoccupation cède la place à la dépression. Ceci constitue un problème sérieux pour évaluer correctement la valeur des études (van Praag).

L'absence de concepts pathologiques clairement définis et d'une hiérarchie connexe n'empêche par les médecins de se sentir dans la pratique impliqués et interpellés pour soigner les patients qui se présentent face à eux avec une pathologie grave paraissant appartenir au concept plus vaste de dépression. L'absence d'un cadre conceptuel clair et valable suscite bien entendu des interrogations à propos du caractère adéquat de ce traitement.

On dispose de trop peu d'informations à propos du cours des 'dépressions' (il n'existe à cette fin aucun instrument disponible). De même, les inconnues restent encore nombreuses à propos du concept de "sévérité". Autant d'éléments qui rendent très difficile la formulation de jugements présentant un certain niveau de fiabilité.

La pertinence du concept 'sévérité' et la manière dont il est utilisé est souvent vague voir carrément éthérée. Outre son évaluation au niveau global, ce concept de 'sévérité' doit aussi être évalué pour chaque phénomène pathologique (symptôme ?) et les critères doivent être clairement explicités. Une telle mission est certes minime mais essentielle.

Un instrument très utilisé comme l'échelle de Hamilton, fournit bien sûr certains éléments à propos de la sévérité des dépressions, mais cette échelle a été développée dans le contexte d'une culture particulière, la culture anglo-saxonne américaine. En conséquence, sa pertinence pour d'autres cultures, par exemple celle des communautés musulmanes de Belgique, et sa faculté d'utilisation à divers échelons n'ont pour l'heure pas été étudiées de manière suffisante. L'existence d'une multitude d'échelles diagnostiques de même que l'absence d'un consensus quant à l'instrument devant recueillir la préférence illustrent encore plus avant l'incertitude de diagnostic qui entoure cette pathologie. Une telle situation rend également malaisée l'interprétation de la nécessité d'une thérapie et l'équilibre entre les effets positifs et négatifs de l'apport thérapeutique.

Les symptômes devraient être pondérés car certains pèsent plus lourd dans la balance que d'autres. Comme l'affirme van Praag, dans la problématique psychiatrique, la pondération des symptômes est un processus gravement négligé.

Le jury se trouve dans l'impossibilité de pourvoir les objections précitées d'une solution. En même temps, le jury estime que nous devons également nous intéresser à la pratique et ne pas priver le clinicien de ses instruments, aussi provisoires et lacunaires qu'ils soient, sans prévoir de porte de secours. Si l'on prend un instrument très utilisé comme le DSM-IV, sur la base de ce qui précède, on peut considérer que les critères purement descriptifs du DSM-IV doivent à tout le moins être intégrés dans un entretien clinique, un examen et une observation dans lesquels les antécédents et l'histoire du patient occupent une place centrale. Le patient doit être observé dans son propre contexte et le médecin doit élargir son champ de vision à l'entourage du patient. La relation médecin-patient-entourage revêt ici une importance cruciale. Une telle approche peut apporter une réponse aux réflexions relatives à la "sévérité" et à la "pondération des symptômes", en aidant à procéder à une juste appréciation de "l'impact", de l'urgence qu'il y a à poser un diagnostic et à instaurer ou pas un traitement, tout en faisant le bon choix quant à la manière.

Plusieurs experts ont fait remarquer durant leurs exposés que deux questions très simples peuvent apporter une contribution importante dans le cadre d'une première évaluation durant la consultation pour un problème dépressif potentiel chez le patient.

- Ces derniers temps, vous êtes-vous senti triste, dépressif ou avez-vous été préoccupé par votre humeur morose ? (Tristesse)
- Ces derniers temps, prenez-vous toujours plaisir à effectuer vos activités ou êtes-vous toujours intéressé par les choses dont vous retirez normalement du plaisir dans la vie ?

Une troisième question, "Désirez-vous être aidé ?", accroît la spécificité.

Chez les enfants présentant un problème dépressif potentiel, le médecin se doit, dans la mesure du possible, d'interroger également la famille, surtout les parents, et d'autres personnes importantes de l'entourage, notamment les professeurs, pour pouvoir se faire une idée de la sévérité du problème. Ce champ de vision plus large peut également être utile chez les adultes, à condition d'avoir le consentement du patient.

Chez le sujet âgé, différents facteurs peuvent considérablement compliquer le diagnostic d'une dépression.

## Considérations complémentaires

De sérieuses questions se posent à propos de l'exactitude des chiffres de prévalence et d'incidence qui sont avancés. Le jury n'a trouvé nulle part de réponse à la question de savoir quelle pourrait être l'importance du groupe d'individus qui ne sollicitent aucune aide. Tout au plus, peut-on formuler de grossières estimations de la prévalence des troubles dépressifs au sein d'une population. S'agissant des chiffres disponibles dans la littérature, on ne sait pas toujours clairement s'ils concernent la population globale ou uniquement un groupe qui sollicite une aide.

Il existe des différences de vision importantes entre les soins de première et de seconde ligne. Ces divergences sont dans une large mesure la conséquence du pronostic perçu pour les pathologies dépressives qui pour une population en général, apparaît comme nettement plus favorable en première ligne par rapport à la seconde ligne. Ces divergences de vision sont également tributaires de l'organisation des soins de santé dans la culture ou la région impliquée.

Lors du diagnostic et de l'appréciation de la sévérité de la dépression et des troubles dépressifs, la subjectivité du prestataire de soins constitue un facteur inévitable dont il faut tenir compte. La personnalité, mais également le contexte social et culturel jouent ici un rôle. A titre d'exemple pour le moins parlant, citons le fait que dans la culture de certains groupes d'immigrés, la dépression n'est pas reconnue et que le sujet n'est pas abordable. En d'autres termes, les instruments diagnostiques et d'évaluation représentent tout au plus une aide dans l'analyse de la problématique dépressive mais ils ne sont pas infaillibles. Il convient donc de les utiliser dans tous les cas avec toutes les réserves nécessaires.

## **1. Caractéristiques du diagnostic, forme d'évolution et sévérité**

### **1.1. Diagnostic**

Il n'existe que peu de doutes quant à la nécessité de reconnaître et de traiter les troubles dépressifs sévères.

Généralement, les médecins généralistes n'éprouvent aucune difficulté à reconnaître les formes sévères de dépression. Le problème (si tant est qu'on puisse le considérer comme tel) réside du côté des formes plus légères de dépression qui sont beaucoup plus fréquentes dans la pratique du généraliste que les dépressions sévères avec caractéristiques vitales.

Une dépression, significative au plan clinique, dont il est prouvé que sans traitement, le problème persistera, ne peut en aucun cas être assimilée à un résultat positif après réponse à un questionnaire sur la dépression. Le dépistage sur la base de questionnaires ou de classifications n'est utile que s'il a un impact sur l'abord du problème. Dans le débat sur le pronostic de la dépression, il importe également de se demander si toutes les personnes répondant aux critères du DSM-IV (càd présentant le bon nombre de symptômes) se sentiront toujours mieux si un diagnostic formel de "dépression" est posé.

On pourrait se demander si certains des critères du DSM-IV sont en fait pertinents. Ainsi, le DSM-IV se fonde sur un certain nombre de plaintes somatiques, comme le sommeil, l'appétit et la fatigue qui sont présentes dans de multiples autres pathologies. Avec pour conséquence que l'on peut aisément poser un diagnostic de dépression alors qu'il s'agit par exemple, d'un diabète ou d'apnées du sommeil. De même, sur ces échelles, la ligne de démarcation entre les troubles anxieux et la dépression est très difficile à tracer. Ou bien les troubles anxieux et la dépression seraient-ils diverses expressions d'un autre problème sous-jacent ?

De même, les fluctuations caractéristiques inhérentes à un épisode de dépression peuvent être à l'origine d'un tableau erroné fourni par une échelle, de sorte que la dépression n'est pas correctement constatée: compléter des échelles à différents moments permettrait de réduire la marge d'erreur.

Une dernière observation: les échelles existantes (DSM, Hamilton, etc.) n'ont jamais été validées pour les soins de santé de première ligne. La prudence reste donc de mise et il convient de se demander dans quelle mesure les critères des soins spécialisés peuvent être extrapolés sans autre forme de procès compte tenu des nettes différences entre les populations de première et de seconde ligne. De même, ces échelles ne sont pas universellement applicables à diverses cultures pour une pathologie dont l'interprétation est à fort déterminant culturel.

### **1.2. Sous-diagnostic**

En première ligne, les patients se présentent avec un vaste ensemble de plaintes et de problèmes non différenciés. En cas de sous-diagnostic supposé, si l'on veut se faire une idée de la situation en première ligne mais également au niveau de syndromes vraisemblablement qualifiés à tort de dépression, il convient d'examiner le diagnostic en première ligne à la loupe.

Une partie des sujets qui répondent aux critères de diagnostic ne sollicitent aucune aide médicale. Dans de tels cas, il n'est pas question de sous-diagnostic en première ligne.

Dans la plupart des cas, une humeur dépressive et le cas échant, une dépression, sont indissociables d'événements ou de situations psychotraumatiques et/ou de conflits intérieurs primaires, associés à des variables de la personnalité qui interfèrent avec la capacité à appréhender de manière adéquate les tensions induites. De tels états de stress suscitent une morosité de l'humeur, de courte durée, d'une durée plus longue ou de longue durée. D'ordinaire, cela ne se limite pas à cela. L'appétit diminue, de même que souvent la libido, le sommeil est perturbé, le plaisir de travailler et la concentration au travail en pâ-tissent, la joie de vivre est réduite à sa plus simple expression, l'irritabilité risque d'empêcher les contacts sociaux. Un sujet de ce type se trouve aux prises avec de sérieuses difficultés, mais la panoplie des plaintes ne permet pas de faire la distinction avec une dépression (subsyndromique). (van Praag).

### **1.3. Éléments intervenant dans la non-formulation d'un diagnostic ou la non-instaurat**

#### **1.3.1. Le patient**

Dans la discussion sur la reconnaissance et le traitement de la dépression en première ligne, c'est essentiellement du rôle du médecin que l'on débat. Quant au rôle du patient, il n'est d'ordinaire pas pris en ligne de compte alors qu'il revêt une importance réelle. En effet, lorsqu'une dépression est diagnostiquée en seconde ligne, les plaintes sont déjà identifiées par le médecin et le patient comme un problème psychique et le patient a accepté, pour y remédier, d'être référé à un spécialiste et/ou de suivre un traitement.

En première ligne, la situation est totalement différente. En cas d'appel à l'aide – et il existe de grandes différences au niveau de la facilité avec laquelle cette demande est formulée – chaque patient ne perçoit pas de la même manière une ingérence dans des questions qu'il n'évoque pas lui-même. De nombreux patients ne désirent pas se voir coller l'étiquette "souffre de troubles psychiques". Les patients possèdent leur autonomie et il y a lieu de se demander s'il convient d'empiéter sur celle-ci via une politique active de dépistage et un traitement (forcé). Dans les cas de dépressions sévères mettant en péril le pronostic vital, le médecin généraliste doit peut-être passer outre de cette autonomie car dans ces situations, un certain nombre de patients n'ont pas l'initiative d'évoquer leurs plaintes. De surcroît, dans de tels cas, le traitement est probablement vraiment nécessaire et efficace. Toutefois, dans la pratique d'un généraliste, cela ne concerne qu'une petite partie de l'ensemble des dépressions. C'est précisément chez les patients présentant des troubles vagues ou somatiques que tant le médecin généraliste que le patient lui-même négligent, voire refusent, de reconnaître la présence d'un problème psychique. Et même lorsque le médecin traitant croit reconnaître des plaintes d'ordre psychique, l'étape ultérieure ne pourra être franchie que si le patient est prêt à l'accepter. Aussi longtemps qu'il n'y aura pas d'entente quant à la nature des plaintes, un patient ne sera pas réceptif à un traitement spécifique ciblé sur les troubles et le diagnostic du médecin généraliste n'aura que peu de conséquences positives.

#### **1.3.2. Le médecin**

Dans le chef du médecin, l'expérience et le vécu personnels, la sensibilité à la souffrance humaine, l'approche psychologique, le style de communication et de consultation, l'âge du patient, la manière d'appréhender les patients qui consultent fréquemment pour des plaintes somatiques ou fonctionnelles vagues et variables, la faculté de reconnaître "entre les lignes" des caractéristiques dépressives, sont autant de facteurs qui déterminent la pertinence du diagnostic de dépression. Par ailleurs, il est bien entendu essentiel d'instaurer le bon type de traitement. En effet, il n'existe encore que très peu voire aucune preuve du fait que lorsque les circonstances psychosociales restent défavorables, les antidépresseurs seront efficaces en première ligne chez ces patients. Dans de tels cas, d'autres formes de traitement, notamment la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la problem-solving therapy (PST), seront probablement davantage conseillées. Dans le cas des consultations pour des maladies somatiques (sévères et/ou chroniques) et une comorbidité associée à une dépression, un autre paramètre intervient également. Klinkman appelle ce phénomène "competing demands in primary care". Dans les consultations chez le généraliste, c'est le problème le plus grave qui recueille toute l'attention. Face à une maladie grave ou chronique, il y a de fortes chances pour que celle-ci monopolise à ce point l'attention qu'une dépression également présente ne sera ni abordée ni détectée. Dans ce cas aussi, il convient de se demander quel est le traitement optimal. Ainsi, pour de nombreux patients, apprendre à gérer une maladie somatique à ce point invasive constitue probablement une stratégie plus efficace que la prescription de médicaments.

A cet égard, il importe de souligner l'importance du déroulement de la consultation et de l'anamnèse. L'une et l'autre constituent les piliers d'un bon diagnostic de la dépression ainsi que du dépistage de facteurs psychosociaux essentiels. Une bonne anamnèse est la seule manière d'évaluer la personnalité du patient et de construire ainsi une bonne relation thérapeutique.

Dans la pratique courante, les questionnaires sont peu utilisés, et ce en dépit du fait qu'il ait été établi qu'un bon dépistage peut améliorer l'acceptation de l'abord par ces patients à condition d'être suivi par une bonne prise en charge.

Le médecin généraliste envisage un trouble dépressif lorsque le patient:

- se plaint d'humeur morose ou donne l'impression d'être triste
- parle d'un ton monocorde ou affiche un ralentissement moteur
- consulte fréquemment pour des plaintes diverses
- se plaint d'une fatigue persistante ou d'autres symptômes inexpliqués
- souffre d'une douleur chronique (inexpliquée)
- se plaint d'insomnie ou de nervosité chronique
- demande des somnifères ou des calmants
- se plaint d'être irritable et d'avoir un comportement irascible

Chez les sujets suivants, le risque de trouble dépressif est accru:

- patients présentant un trouble dépressif ou ayant des antécédents de tentative de suicide
- patients dont des parents au premier degré souffrent d'un trouble dépressif ou ont des antécédents de tentative de suicide
- patients atteints d'une grave maladie somatique
- patients atteints de troubles anxieux ou de trouble panique
- patients souffrant d'un problème de consommation d'alcool ou de stupéfiants

## Remarque du jury

Le jury constate que la littérature recèle un nombre insuffisant de données à propos des instruments d'évaluation existants et de leurs propriétés psychométriques (validité, fiabilité, normalisation, normes pour différentes populations) pour qu'il soit en mesure de répondre complètement aux questions 2, 3 et 4.

Ceci n'empêche que le jury a tenté d'apporter une réponse à ces questions et de formuler des orientations relatives à l'utilisation d'instruments de mesure.

Le jury souhaite insister sur le fait que ces orientations reposent sur un consensus et ne se fondent pas sur une littérature scientifique validée.

Les instruments de mesure mentionnés ci-après sont des instruments dont les propriétés psychométriques (comme la validité et la fiabilité) ont été étudiées et considérées comme bonnes pour les populations francophones et néerlandophones belges.

Dans les annexes, vous trouverez une liste des instruments psychodiagnostiques avec leurs références, présentés sous forme de tableau et par catégorie d'âge.

## 2. Instruments d'évaluation psychométrique validés pour le dépistage, le diagnostic et le diagnostic différentiel

### 2.1. Dépistage (screening) et recherche des cas (case-finding)

Il existe toujours pas mal de confusion autour des termes "dépistage" (screening) et recherche des cas (case-finding).

Le **dépistage** consiste à tenter d'identifier, chez une personne ou au sein d'une population, un problème de santé ou un facteur de risque qui n'avait pas été diagnostiqué précédemment. A cette fin, on utilise des tests ou d'autres méthodes capables de faire la distinction entre les personnes qui souffrent du problème concerné ou sont exposées à un risque élevé d'en être victimes et celles qui n'en sont pas atteintes. Dans le dépistage de masse, c'est l'ensemble de la population qui est ciblé. Quant au dépistage sélectif, il est pratiqué dans certains groupes de population choisis en raison des risques élevés auxquels ils sont exposés.

A ce propos, le jury formule des objections portant sur l'aspect éthique: tout le monde ne désire pas se voir apposer l'étiquette "souffre de troubles psychiques".

Pour décider de l'adéquation d'une procédure de dépistage, on peut utiliser les critères de Wilson et Jungner (1968). (voir annexe 1)

La **recherche des cas** consiste à proposer un examen clinique ou diagnostique ou encore un questionnaire dans le but de dépister précocement une affection pouvant être traitée à des patients qui consultent leur médecin pour d'autres raisons. La recherche des cas n'est pas équivalente au dépistage qui consiste à étudier l'ensemble d'une (sous)-population.

L'US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommande le dépistage/la recherche des cas chez les adultes en médecine générale lorsqu'il est possible de poser un diagnostic exact, qu'il existe un traitement efficace de même qu'une possibilité de suivi. En revanche, l'USPSTF affirme que les preuves sont insuffisantes pour effectuer un dépistage/une recherche des cas chez les enfants et les adolescents.

L'USPSTF a élaboré la liste d'indications suivante pour une exploration plus approfondie:

- troubles dépressifs spontanés ou rapportés, ou signaux dépressifs observés
- plaintes somatiques chroniques, en particulier une douleur chronique
- fatigue ou troubles du sommeil
- abus de médicaments
- sujets âgés
- isolement social
- modifications du cadre de vie
- problèmes financiers
- grossesse et post-partum
- diminution de la libido
- obésité
- présence de deux maladies chroniques ou plus
- antécédents familiaux de dépression.

Les points précités ne sont pas classés par ordre d'importance et la liste n'est pas exhaustive.

Lorsqu'un médecin suspecte une dépression, il peut rapidement procéder à un test de reconnaissance en posant les deux questions suivantes:

- Ces derniers temps, vous êtes-vous senti triste, dépressif ou avez-vous été préoccupé par votre humeur morose ? (Tristesse)
- Ces derniers temps, prenez-vous toujours plaisir à effectuer vos activités ou êtes-vous toujours intéressé par les choses dont vous retirez normalement du plaisir dans la vie ?

Une troisième question accroît la spécificité:

- Désirez-vous être aidé ?

Grâce à ces trois questions, on dispose qu'une bonne sensibilité ainsi que d'une bonne spécificité pour détecter une dépression.

## 2.2. Diagnostic et diagnostic différentiel

Il est possible de poser le diagnostic de la dépression en se fondant sur les critères du DSM-IV-TR (voir annexe 2). Il existe également la classification CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – dixième révision) de l'Organisation Mondiale de la Santé qui correspond dans une large mesure au DSM-IV-TR. En règle générale, on accorde la préférence aux DSM-IV-TR.

Comme nous l'avons déjà précisé dans l'introduction du présent rapport, il s'agit ici de systèmes de classification s'appuyant sur une description de syndromes. Une telle approche a ses limites et c'est pour cette raison qu'il est nécessaire d'employer ces instruments dans le cadre d'une anamnèse clinique en étant attentif aux antécédents et à l'histoire du patient et de son entourage.

Aux fins du diagnostic différentiel, il convient de prendre les éléments suivants en considération:

- Fluctuations de l'humeur suite à une maladie organique (hypothyroïdie, accident vasculaire cérébral, démence, sclérose en plaques, etc...). Un examen clinique complet et des tests complémentaires sont alors indispensables.
- Chez le sujet âgé, il faut toujours penser à un début de démence.
- Fluctuations de l'humeur induites par la consommation d'alcool, la prise de benzodiazépines, de certains autres médicaments, etc.
- Etablir la distinction avec un trouble bipolaire: présence de périodes maniaques, fortes fluctuations de l'humeur.
- Faire la différence avec une dysthymie.
- Faire la différence avec un trouble adaptatif allié à des caractéristiques dépressives.
- Périodes de dépression suite à certains événements de la vie (par exemple, réaction à un deuil).

## **3. Instruments de mesure validés pour évaluer la sévérité**

### **3.1. Introduction**

Nous présentons ci-après les instruments les plus utilisés dans notre pays pour évaluer la présence et la sévérité de la dépression. Il s'agit dans tous les cas d'instruments utilisés à l'échelle internationale qui ont été traduits en néerlandais et en français et, partant, dont les caractéristiques psychotechniques ont été une nouvelle fois contrôlées et le cas échéant adaptées. Une traduction en allemand n'a pas été évaluée. Ce tour d'horizon n'est pas complet car nous citons uniquement les instruments que les experts ont repris dans leur rapport. Pour cette raison, nous ne pouvons mentionner d'instruments pour les enfants et les adolescents. Etant bien entendu que pour ces deux populations, il existe également de bons instruments dans les deux langues nationales. Il est possible de se procurer des informations à leur propos auprès des spécialistes en psychodiagnostic clinique chez les enfants et les adolescents. A titre d'information, nous avons ajouté les principales échelles dans le tableau de l'annexe 3.

Il existe de nombreux instruments d'évaluation d'un état dépressif. Les plus couramment utilisés chez l'adulte sont le Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), le Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) et le Beck Depression Inventory (BDI). Le MADRS est davantage utilisée dans le contexte européen et le HRSD dans le monde anglo-saxon. Les versions néerlandaise et française de ces deux instruments ont été vérifiées et considérées comme satisfaisantes.

Il est préférable d'utiliser une échelle qui corresponde aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR. Aucune échelle n'est véritablement supérieure, mais il est important de bien connaître les différences entre tous ces instruments de mesure pour savoir exactement quelles conclusions l'on peut tirer des résultats.

Les instruments de mesure ne sont que des auxiliaires au diagnostic et au traitement. Ils doivent être bien connus et utilisés de manière cohérente.

### **3.2. Montgomery Asberg Depression Rating Scale - MADRS**

Cet instrument se compose d'un entretien clinique qui évolue à partir de vastes questions ouvertes sur les symptômes vers des interrogations plus détaillées qui permettent une évaluation précise de la sévérité du trouble dépressif. L'échelle d'évaluation compte 10 items très accessibles, formulés dans un langage courant, chacun recevant une appréciation sur une échelle de 7 points.

Cette échelle est très employée dans les études cliniques. L'évaluation est assez simple et rapide à effectuer.

### **3.3. Hamilton Rating Scale for Depression – HSRD**

Il s'agit d'un entretien semi-structuré qui détermine le degré de présence de 21 symptômes sur une échelle de 3 à 5 points. Les 17 premiers items contiennent des symptômes fréquents chez les patients dépressifs. Les 4 items supplémentaires (variations dans la journée, dépersonnalisation et déréalisation, symptômes délirants de persécution et symptômes obsessionnels compulsifs) sont moins fréquents mais sont typiques de certaines formes de dépression. Le score le plus élevé correspond à la réponse la plus dépressive. Une seule réponse par item est autorisée. La somme des scores par item donne une appréciation globale comprise entre 0 et 67. Plus l'appréciation est élevée, plus sévère est la dépression.

L'entretien dure entre 15 et 30 minutes. Ce test ne convient pas aux dépressions psychotiques ou saisonnières. Il ne permet pas non plus de poser un diagnostic différentiel.

### **3.4. Beck Depression Inventory – BDI**

Ce questionnaire d'autoévaluation écrit comprend 21 items offrant tous quatre options de réponse. Il s'agit à chaque fois de quatre déclarations classées par ordre de gravité qui reflètent différentes expressions de la dépression. La plupart des questions concernent les fonctions cognitives du patient. D'autre part, le questionnaire comprend également des questions sur les symptômes négatifs chez le patient, son humeur, son fonctionnement social et son degré d'irritabilité. Les options de réponse sont classées par sévérité avec des scores connexes allant de 0 (le moins dépressif) à 3 (le plus dépressif).

Cette échelle s'efforce d'évaluer les aspects subjectifs de la dépression. La fiabilité du test et de sa répétition est variable et fonction du temps écoulé entre deux tests. Ce test ne permet pas d'évaluer le risque de suicide. Ce questionnaire est bien accepté par les patients et ne prend que peu de temps.

### **3.5. Efficacité du traitement**

Pour évaluer l'efficacité du traitement, nous pouvons procéder de la même manière que pour le diagnostic: c'est-à-dire l'examen clinique et l'entretien avec le patient, les critères du DSM IV, et l'utilisation des échelles de mesure mentionnées ci-dessus.

### **3.6. Nécessité d'un traitement médicamenteux**

Le degré de sévérité de la dépression ne peut être le seul critère décisionnel pour initialiser un traitement médicamenteux. Il est évident qu'une dépression sévère avec manifestations psychotiques exige un traitement médicamenteux. Il est évident que l'étiologie (forte psychogénie, facteurs psychosociaux sévères) joue un rôle primordial dans le diagnostic de la dépression. En fonction de l'analyse étiologique du trouble dépressif, le plan thérapeutique doit intervenir au niveau des causes les plus importantes. A cet égard, il peut s'agir de variables au niveau du fonctionnement personnel, social ou physiologique.

## **4. Est-il justifié d'utiliser des instruments de mesure (validés) différents selon l'échelon de prise en charge ?**

Le jury dispose d'un nombre insuffisant d'éléments pour pouvoir répondre à cette question. Les membres du jury ont pu tirer les conclusions suivantes d'après l'aperçu de la littérature et des exposés des experts.

### **4.1. Première ligne: médecine générale, services des urgences, services non psychiatriques dans les hôpitaux généraux**

La première ligne est souvent confrontée à des moyens d'action limités, à un manque de temps et à un soutien faible voire inexistant de la part de personnel paramédical.

D'autre par, le médecin se trouve fréquemment confronté à des dépressions mineures et à des patients présentant des troubles vagues ou variables ("frequent attenders"). Il existe différents facteurs de risque de dépression (le fait d'être une femme, d'être sans emploi, de souffrir d'une maladie chronique, de supporter la charge d'une famille, etc.) mais ils sont vraiment trop imprécis pour faire la distinction entre les patients dépressifs et ceux qui ne le sont pas.

En première ligne, les patients se présentent avec un large éventail de plaintes et de problèmes non différenciés. Leur attitude et leur demande en matière de soins varient à chaque fois. Pour cette raison, il peut être utile de dépister les patients dépressifs en première ligne. La US Preventive Services Task Force recommande de dépister les patients dépressifs en première ligne dans le cas où il existe une possibilité de diagnostic, de traitement et de suivi. Il ressort des diverses études que ces conditions doivent être remplies pour permettre un dépistage utile en première ligne.

En première ligne, le Patient Health Questionnaire (PHQ) (voir annexe 4) peut constituer un instrument utile pour détecter rapidement une dépression. Grâce à ce test, il est possible d'exclure ou de mettre en évidence une dépression cliniquement significative. Par contre, ce test ne permet pas d'évaluer la sévérité de la dépression.

Le PHQ est un questionnaire qui peut être remis au patient. Il n'est pas nécessaire de le compléter durant la consultation.

Pour les patients gériatriques, il existe des échelles spéciales: la Geriatric Depression Scale (GDS), la Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) et la SelfCARE (D). Ces trois échelles sont d'une qualité équivalente et faciles à utiliser en première ligne. En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre une démence débutante et une dépression mineure, des études complémentaires sont nécessaires.

### **4.2. Diagnostic en seconde ligne**

En seconde ligne, ce sont surtout le Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) et le Composite International Diagnostic Interview (CIDI) qui sont utilisés. On a recours à ces instruments de mesure pour pouvoir classer le trouble psychique dans un système diagnostique à l'intérieur duquel on procède ensuite au diagnostic différentiel et on pose des questions à propos de troubles complémentaires. Une fois le diagnostic posé, on peut ensuite s'intéresser à l'évolution et à la sévérité du trouble.

Ces tests sont également fréquemment utilisés en recherche scientifique.

SCID: cette liste est destinée à la classification précise des principaux troubles psychiques. Ce test est long, de 60 à 90 minutes. Pour cette raison, dans la pratique quotidienne, le SCID n'est utilisé que dans des situations particulières, dans des centres spécialisés et en recherche scientifique.

Le MINI se présente sous la forme d'une liste destinée à la classification des principaux troubles psychiques selon le DSM-IV et le CIM-10 par un clinicien. Le MINI peut être réalisé en plus ou moins 15 à 30 minutes. Les résultats sont légèrement plus globaux que ceux du SCID.

Le CIDI est une liste qui est destinée à la classification des troubles psychiques. Sa durée est d'environ 60 minutes. Ce test est réalisé par des profanes ayant reçu une formation mais qui ne sont pas des cliniciens. Le CIDI est par conséquent surtout utilisé dans les études de population.

En pédiatrie, il existe des instruments de mesure spécifiques: le Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (Kiddie-SADS) et la Child Behavior Checklist (CBCL).

### 4.3. Appréciation du degré de sévérité

#### 4.3.1. Appréciation du degré de sévérité en première ligne

Il existe plusieurs tests grâce auxquels on peut tenter d'évaluer le degré de sévérité d'une dépression et qui sont utilisables en première ligne :

- Le Beck Depression Inventory ou BDI (voir 3.4)
- Le Self Rating Depression Scale (SDS) de Zung. Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation qui demande au patient de formuler un jugement à propos des symptômes qu'il/elle ressent. Le questionnaire compte 20 questions relatives aux symptômes qui reçoivent un score sur une échelle de cotation numérique. Ce test convient moins aux patients souffrant de formes graves de dépression.
- Le Score GAF (Global Assessment of Functioning) est une échelle permettant d'exprimer le fonctionnement psychique, social et professionnel d'un individu sous la forme d'une appréciation comprise entre 0 et 100.
- Le Clinical Global Impression (CGI) est une échelle dans laquelle le médecin attribue une appréciation à l'amélioration de l'état clinique du patient suite au traitement.

Pour les enfants, on utilise:

- Le CDR-R (Children's Depression Rating Scale)
- Le CDI (Child Depression Inventory)
- Le MDI-C (Multidimensional Depression Inventory – Children)

Pour les adolescents, on a plutôt recours au Hamilton Rating Scale of Depression.

#### 4.3.2. Appréciation du degré de sévérité en seconde ligne

A cet échelon, on utilise les mêmes échelles qu'en première ligne, avec en sus le Montgomery Asberg Depression Rating Scale (voir 3.2.).

### 4.4. Autres objectifs en seconde ligne

En seconde ligne, les instruments de mesure sont utilisés pour le suivi des études et des effets des interventions.

## REMARQUE PRELIMINAIRE

Avant de répondre aux questions 5 à 10, le jury souhaite se référer aux remarques suivantes formulées par les chercheurs et les experts de la commission de lecture. Le texte qui suit a été repris intégralement de la "Synthèse de la littérature disponible" du groupe bibliographie – Projet Farmaka – Minerva, partie 3 "Commentaires des chercheurs et des experts de la commission de lecture", pages 46 et 47.

### De la recherche à la pratique clinique: quelques réflexions

#### 1. Population ciblée dans les études

- Nous n'avons pas trouvé d'études aux fondements solides à propos de la dépression mineure et ce en dépit de sa fréquence élevée en première ligne (1,2). Il n'est donc pas possible de formuler un jugement et de répondre à la question de savoir dans quelle mesure les antidépresseurs ont une place dans le traitement de la dépression mineure.
- Les différentes études n'utilisent pas toujours la même classification. S'il existe un consensus sur la classification entre dépression mineure ("minor depression" et dépression majeure ("major depression"), cette dernière est encore subdivisée en 3 à 4 types ("mild", "moderate", "severe" et parfois "very severe"). (1,2). Nous ne voyons pas clairement l'utilité de ces diverses classifications dans l'approche clinique.

#### 2. A propos de la qualité des études

- La majorité des études sont parrainées et parfois même également effectuées par l'entreprise pharmaceutique responsable. A titre d'exemple, dans le cas des ISRS, il est établi que cette situation est responsable d'un biais de publication (3).
- Pour certains produits pharmaceutiques enregistrés en Belgique, on ne trouve aucune étude parue dans une publication revue par les pairs.
- La plupart des études sont d'une durée bien trop courte. Pour un premier épisode de dépression, la majorité des recommandations préconisent une période d'administration de 6 à 8 mois alors que les études ont généralement une durée de 8 à 10 semaines seulement (1,2).
- En règle générale, on se fonde sur des études ayant enrôlé un nombre bien trop réduit de patients. Ainsi, la seule étude sur la prévention des rechutes chez l'enfant ne porte que sur 40 sujets, qui sont de surcroît répartis en un groupe actif et un groupe témoin sous placebo (1,2).
- L'observance thérapeutique pour les antidépresseurs est particulièrement faible dans les études, si on la compare à celle pour d'autres médicaments qui doivent parfois être pris pendant des périodes beaucoup plus longues (antihypertenseurs, antidiabétiques).
- En moyenne, la moitié des patients arrête de prendre l'antidépresseur dans les 3 mois (4).
- La plupart des méta-analyses regroupant des études très hétérogènes au niveau de la population étudiée, de l'organisation, de la posologie du traitement médicamenteux et de la durée, il est difficile d'en tirer des conclusions valables (1,2).

#### 3. Efficacité

Il y a lieu de se demander si un grand nombre des différences "statistiquement significatives" qui ont été trouvées dans la plupart des études ont véritablement une pertinence clinique. Ainsi, certains auteurs ont calculé que sur l'échelle de Hamilton, qui est la plus utilisée, l'écart moyen entre le score avec antidépresseurs et celui avec placebo n'était pas supérieur à 1,7 points sur un maximum de 52 points. Or, un tel écart n'est pas cliniquement pertinent (5).

A ce propos, il convient aussi de souligner le fait que 6 des 52 points d'appréciation portent sur l'insomnie: or, les antidépresseurs calmants exercent une action sur l'insomnie et pour cette raison, il n'y a pas de différences au niveau de l'humeur. Par ailleurs, avec les antidépresseurs, il est difficile d'effectuer une étude en double aveugle: de nombreux patients et leur médecin reconnaissent les effets indésirables.

Outre les biais de publication susmentionnés (voir point 2), ces mêmes auteurs renvoient également à des études prospectives qui montrent que les patients soignés par antidépresseurs ont un plus mauvais pronostic que les sujets traités sans antidépresseurs. Par ailleurs, ces antidépresseurs peuvent avoir de nombreux effets indésirables. Pour toutes ces raisons, les auteurs plaident en faveur d'un réexamen de la place des antidépresseurs dans la dépression et d'une révision de toutes les recommandations à propos de la dépression. Ces mêmes auteurs ont été co-auteurs du rapport NICE mais pas de la ligne directrice Prodigy (5).

#### **4. Effets indésirables**

A ce niveau, on peut parler d'une énorme lacune.

Première observation: la plupart des études et articles accordent en fait très peu d'attention aux effets indésirables.

Les études sont le plus souvent de courte durée (8 à 10 semaines) alors qu'en règle générale, les antidépresseurs doivent être pris pendant une période nettement plus longue. Il n'est donc pas raisonnable de se fonder sur les conclusions de ces études limitées. Il se peut que des effets indésirables cliniques importants ne se manifestent qu'à terme. Les chercheurs s'associent aux auteurs qui préconisent de se fonder sur les rapports de cas et les études par observation (6). D'autre part, dans les études cliniques, il faudrait faire appel à des méthodes nettement plus raffinées dans le but d'impliquer les patients dans l'enregistrement de ces effets indésirables (7).

Quelques synopsis et méta-analyses systématiques ont trouvé une meilleure tolérance pour les ISRS que pour les ATC. La question se pose de savoir dans quelle mesure ce constat a une pertinence clinique. Il apparaît de plus en plus que les deux classes possèdent leur propres effets indésirables pouvant parfois être sévères (4): ceci permet au clinicien de poser son choix en pleine connaissance de l'anamnèse et de la comédication.

Les ATC ont davantage d'effets anticholinergiques, sont surtout plus cardiotoxiques et peuvent être plus rapidement mortels chez les patients à risque. D'autre part, les ISRS provoquent davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques, de même qu'un syndrome sérotoninergique, surtout à dose élevée ou en cas d'interactions (4).

En ce qui concerne le suicide et les tendances suicidaires chez l'adulte, les ISRS tels que la fluoxétine et la paroxétine ainsi que les ATC ont été alternativement discréditées (4). D'aucuns ont estimé que pour ces raisons, la prescription des ACT ne devrait plus être admise (8) mais on ne dispose à cette fin d'aucune RCT, ni de révisions systématiques ou de méta-analyses. Récemment, ont été publiées deux méta-analyses qui indiquent un risque accru de suicide associé à l'administration d'ISRS (9). Il se peut très bien que les ACT posent eux aussi un danger similaire: la prudence est donc de rigueur avec les deux groupes (4).

Dans le cas des enfants, les choses sont plus claires. On considère qu'au sein de ce groupe, tous les antidépresseurs augmentent les tendances suicidaires: ces médicaments seront donc réservés au pédopsychiatre (4).

#### **5. Conclusion et agenda de la recherche**

Les chercheurs et les experts de la commission de lecture sont déçus de la qualité des études consacrées à une pathologie aussi importante et aussi fréquente associée à la fois à bien des souffrances et à une mortalité accrue.

Ils constatent que les études cliniques n'apportent pas les preuves souhaitées en termes d'efficacité et que les effets indésirables sont insuffisamment étudiés.

Ils plaident en faveur:

- D'un plus grand nombre d'études contrôlées en première ligne pour la dépression mineure afin de déterminer dans quelle mesure les traitements non médicamenteux ou les antidépresseurs ont une place à ce niveau.
- D'études plus longues: pour le traitement d'un épisode: au minimum un an, et pour la prévention des récurrences: 3 à 10 ans.
- De davantage d'études indépendantes, éventuellement parrainées par les pouvoirs publics, effectuées par des chercheurs indépendants, toute clarté étant faite sur leurs éventuels conflits d'intérêts.
- D'un plus grand nombre de recherches sur la prise en charge non médicamenteuse.

## Références

1. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Volledig rapport Project Farmaka-Minerva. Consensusconferentie, Brussel, 11 mei 2006.
2. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Syntheserapport Project Farmaka-Minerva Consensusconferentie, Brussel, 11 mei 2006.
3. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meyer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
4. Anonymous. Plaats van antidepressiva in de aanpak in de eerste lijn van depressie bij volwassenen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:19-23.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-6.
6. Ionnidis J, Mulrow C, Goodman S. Adverse events: the more you search, the more you find. Editorial. *Annals Intern Medicine* 2006;144:298-299.
7. Bent S, Padula A, Avins A. Brief communication: better ways to question patients about adverse medical events. *Ann Intern Med* 2006;144:257-61.
8. Nutt D. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal. *J Psychopharmacol* 2005;19:123-4.
9. Pieters G. SSRI's en suicide. *Minerva* 2006;5:2-5.

## Remarque à propos du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Il existe actuellement sur le marché belge trois médicaments enregistrés à base de millepertuis (voir tableau 1). Ces produits contiennent 300 mg d'extrait sec normalisé d'*Hypericum perforatum*.

Si le patient prend une des préparations enregistrées, le pharmacien peut, d'une part, se porter garant de la composition et de la qualité du médicament et, d'autre part, contrôler les interactions avec d'autres médicaments que le patient prend de manière concomitante.

Outre ces médicaments, sont également présents sur le marché toute une panoplie de suppléments nutritionnels à base de millepertuis qui ne sont pas notifiés conformément à l'AR du 29/08/97 portant sur la fabrication et le commerce des produits alimentaires à base de végétaux. Compte tenu de la composition variable de ces produits, de même que du danger réel de graves interactions médicamenteuses, il est préférable d'éviter ces produits alimentaires dans le cadre de définition d'une thérapie.

## 5. Les antidépresseurs en traitement initial versus placebo

### 5.1. Antidépresseurs en traitement initial versus placebo: ADULTES

Les ATC à faible dose et les ISRS semblent efficaces face au critère réponse mais sans action identifiée en matière de rémission, et présentent plus d'effets indésirables que le placebo.

Les duloxetine, reboxetine, fluoxetine sont plus efficaces que le placebo sans présenter d'effets indésirables supplémentaires. Le millepertuis présente des caractéristiques similaires à ces trois médicaments par rapport au placebo mais n'est pas disponible aujourd'hui en dosage standard.

La moclobémide semble efficace pour le critère réponse sans présenter également plus d'effets indésirables. Les données comparatives d'emploi disponibles de la venlafaxine n'ont pas permis de conclusion explicite.

- Les ATC à faible dose semblent efficaces comme traitement de la dépression (pas d'indication du degré de sévérité), notamment pour le critère de jugement "réponse". Des données concernant la rémission ne sont pas disponibles. Les ATC provoquent davantage d'effets indésirables que le placebo.
- Les ISRS semblent efficaces dans le traitement des formes modérées à très sévères des dépressions, notamment pour le critère d'évaluation réponse et réduction des symptômes. Les ISRS ne semblent pas efficaces pour l'obtention de rémission. Les ISRS entraînent davantage d'effets indésirables que le placebo.
- La moclobémide semble efficace pour l'obtention d'une réponse et pour la réduction de symptômes; mais pas pour l'obtention d'une rémission. Le traitement à base de moclobémide n'est pas associé à plus d'effets indésirables que le placebo.
- La duloxetine, si suffisamment dosée, est plus efficace que le placebo pour l'obtention d'une réponse et d'une rémission. Le traitement à base de duloxetine n'est pas associé à davantage d'effets indésirables que le placebo.
- Concernant l'efficacité de la venlafaxine, il n'existe pas d'étude contrôlée versus placebo de bonne qualité dans le traitement de la dépression.
- La réboxetine est plus efficace que le placebo pour l'obtention d'une réponse et d'une rémission. Le traitement à base de réboxetine n'entraîne pas davantage d'effets indésirables que le placebo.

- Le millepertuis est plus efficace que le placebo pour l'obtention d'une réponse ou pour une réduction du score de dépression; et ceci pour des patients présentant un degré modéré à élevé de dépression. Le millepertuis a peu d'effets sur l'obtention d'une rémission. Le traitement à base de millepertuis n'est pas associé à davantage d'effets indésirables que le placebo. Les conclusions concernant le millepertuis doivent être interprétées avec précaution. Les extraits et les doses ne sont pas standardisés et peuvent différer fortement selon les études.
- Chez les patients avec une dépression mineure, la fluoxétine semble plus efficace que le placebo pour l'obtention d'une amélioration du score de dépression. D'autres critères d'évaluation ne sont pas rapportés. Pour cette population, il n'y a qu'une RCT disponible.

**Degré B de recommandation:** dans le traitement initial d'une dépression chez un adulte les IMAO, les ISRS, les ATC en faible dose et les antidépresseurs apparentés sont efficaces. Le millepertuis n'est pas repris dans cette recommandation parce que les doses utilisées dans les différentes études ne sont pas standardisées et sont trop différentes les unes des autres.

Tableau 2: Synthèse

Classe	Médicaments	Durée	Efficacité	Sécurité	Références
ATC	Clomipramine <100mgr/jr	4-8 sem. (moy. : 6 sem.)	ATC (low dose) = placebo (niv.1)	Pas de données	NICE 2004 (MA)
	Imipramine, amitriptyline, clomipramine, doxépine desipramine, dosulépine, trimipramine,lofépramine < 100mgr/jr	>8 sem.	ATC (low dose) > placebo (niv.1)	Plus AE et drop out avec ATC. (niv.1)	FURUKAWA 2003 (RCTs)
	Imipramine,amitriptyline, fluvoxamine, trazodone, moclobémide,alprazolam fluoxétine, néfazodone, paroxétine, zimélidine.	4-106 sem. Moy : 7,78sem.	Efficacité modérée (méthodologie faible ?)	Pas de données	JOFFE 1995 (MA)
SSRI	Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline.	4-24 sem.	SSRI>placebo (HDRS– 50%) rémission : pas de diff. signif. (niv.1)	Plus AE et drop out avec SSRI mais moins de drop out prématurés avec SSRI. (niv.1).	NICE 2004
	Escitalopram	8 sem.	Escitalopram > placebo (réponse, rémission, dim. Score MADRS (niv.1)	Plus AE et drop out avec Escitalopram	NICE 2004
	Fluoxétine	12 sem.	Fluoxétine (dépression mineure) >placebo pour score dépress.) pas d'amélioration psychosociale. (niv.2)	Pas de diff. (plus d'insomnies avec fluoxétine).	JIDD 2004 (RCT)
	Paroxétine 12,5 et 25mgr (lib. contrôlée)	8 sem.	Les 2 dosages diminuent le score HRSD. Taux de réponse et de rémission plus élevés avec 25 mgr (niv.2)	Pas d'évaluation suffisante.	TRIVEDI 2004 (RCT)
IMAO	Phénelzine Pas de RCT versus placebo				0
	Moclobemide	4-7 sem.	Moclobemide > placebo pour la réponse, pas de diff. pour la rémission. (niv.1)	Pas de diff. Mais preuves insuffisantes. (niv.1).	NICE 2004

Classe	Médicaments	Durée	Efficacité	Sécurité	Références
3 <sup>ème</sup> Génération.	Duloxétine	8-9 sem.	Duloxétine 80mgr >placebo pour réponse et remission (niv.1) Duloxétine 40mgr= placebo pour réponse ou remission (niv.2).	AE et drop out = placebo. (niv.1).	DUGAN 2004. GOLDSTEIN 2004. (2). DETKE 2004.
	Venlafaxine	12 mois	> placebo pour la prévention de récurrence (niv.2).		MONTGOMERY 2004 (RCT)
	Réboxétine	4-8 sem.	Réboxétine >placebo pour réponse ou remission (niv.1).	AE et drop out = placebo (évidence insuffisante).(niv.1)	NICE 2004.
	Hypericum (Millepertuis).	4-12 sem.	Réponse, remission et score HRSD > placebo. Si dépression sévère, réponse et score HRSD > placebo mais = placebo pour remission (niv1.).	AE et drop out = placebo (niv.1). Attention aux doses non standardisées et cyclosporine.	NICE 2004 BJERKENSTEDT 2005 (RCT).

## 5.2. Aspects particuliers du traitement chez les ENFANTS et ADOLESCENTS

Hormis les ATC jugés non efficaces et créateurs de plus d'effets indésirables que le placebo, les ISRS étudiés (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram), et les mirtazapine et venlafaxine dont les critères d'évaluation d'efficacité sont jugés non concluants à l'exception de la fluoxétine (jugée efficace) et à un degré moindre la venlafaxine (plus efficace), sont tous générateurs de tendance suicidaire et d'arrêt de suivi plus fréquentes par rapport au placebo.

- Les ATC, comparés au placebo, ne sont pas efficaces et provoquent davantage d'effets indésirables que le placebo.
- La fluoxétine est efficace, comparée au placebo. L'on ne trouve pas de différence au niveau de la sécurité. Le nombre de perdus de vue est plus faible en comparaison au placebo.
- L'efficacité de la paroxétine, comparée au placebo n'est pas concluante: une RCT montre plus de rémissions avec la paroxétine, mais l'on ne trouve pas de différence pour d'autres critères de jugement d'efficacité importants (réponse, score moyen de symptômes). Il y a de surcroît davantage d'effets indésirables.
- Pour la sertraline, seules 2 RCT ont été trouvées, qui ne montrent pas de preuve d'efficacité, en comparaison au placebo. Dans le groupe d'âge 6 -11 ans, l'on trouve un grand nombre de perdus de vue en raison des effets indésirables.
- Pour le citalopram, seule 1 RCT est disponible pour des critères de jugement d'efficacité en comparaison avec le placebo. Pour l'aspect sécurité, deux RCT sont disponibles qui ne démontrent pas de différence pour les critères de jugement.
- 2 RCT ne trouvent pas de différence d'efficacité entre la mirtazapine et le placebo, mais un seul critère de jugement est rapporté. 1 RCT ne trouve pas de différence pour la sécurité.
- La venlafaxine est un peu plus efficace que le placebo, mais cette différence est cliniquement peu pertinente. La survenue de 'suicidal behaviour / ideation' est plus fréquente, ainsi que les perdus de vue pour effets indésirables
- Pas de RCT pour l'efficacité et la sécurité du millepertuis.
- 'Suicidal behaviour or ideation' surviennent nettement plus souvent chez des patients, traités par antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazapine, nefazodone), en comparaison au placebo. (Number needed to harm: 65). Si l'on analyse les ISRS séparément, l'on ne trouve pas de différence statistiquement significative, même si une certaine tendance peut être décelée en défaveur des ISRS.
- Les perdus de vue en raison des effets indésirables se rencontrent plus fréquemment chez des patients traités par antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazapine, nefazodone), en comparaison au placebo.

**Degré B de recommandation:** dans le traitement initial d'une dépression chez les enfants et adolescents la fluoxétine et dans une moindre mesure la venlafaxine sont efficaces. Il faut bien tenir compte du fait que ce traitement peut augmenter la tendance suicidaire.

Tableau 3: Synthèse

Classe	Médicaments	Durée	Efficacité	Sécurité	Références
ATC	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, clomipramine.	9-18 sem.	ATC= placebo pour rémission, réponse, score moyen des symptômes. (niv.1) ni amélioration clinique (niv.2).	Plus de drop out avec AE dans le groupe ATC. (niv.1). Pas de différence significative pour AE sérieux (niv.2).	NICE 2005
SSRI	Fluoxétine	7-12 sem.	Fluoxétine > placebo pour rémission, amélioration clinique, score moyen des symptômes (CDRS-R, CGI-S) (niv.1) et pour la réponse et la BDI (niv.2).	Pas de différences pour AE, drop out, idées suicidaires (niv.2) mais moins de drop out avec fluoxétine (niv.1).	NICE 2005
	Paroxétine	8-12 sem.	Paroxétine > placebo pour rémission (niv.2), amélioration clinique et score K-SADS (niv.1); pas de différence pour réponse et score moyen HDRS, CDRS-R et MADRS (niv.1).	Il y a plus de AE et drop out avec paroxétine (niv.1). Pas de différence significative pour idées suicidaires (niv.1).	NICE 2005
	Sertraline	10 sem.	Pas de différence avec le placebo pour réponse, rémission, amélioration clinique et score C-GAS/GAF (niv.1). Sertraline > placebo pour score CDRS-R (niv.1).	Pas de différence pour AE, idées suicidaires sauf plus de drop out dans le groupe 6-11 ans. (niv.1).	NICE 2005
	Citalopram	8-14 sem.	Pas de différence pour rémission et différence peu pertinente pour score moyen en faveur citalopram. (niv.1).	Pas de différence pour AE, drop out et idées suicidaires (niv.1).	NICE 2005
3 <sup>ème</sup> Génération.	Mirtazapine	8 sem.	Pas de différence pour score CDRS-R. (niv.1).	Pas de différence pour drop out pour AE ni idées suicidaires. (niv.2).	NICE 2005
	Venlafaxine	8 sem.	> placebo pour score CDRS-R (niv.1).	Drop out pour ADR et idées suicidaires plus fréquents avec venlafaxine. (niv.1).	NICE 2005
SSRI et 3 <sup>ème</sup> génération	Fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazapine, nefazodone.	7-12 sem.	Uniquement sécurité	Drop out pour ADR et idées suicidaires plus fréquents avec antidépresseurs. (niv.1).	NICE 2005

### 5.3. Aspects particuliers du traitement chez les PERSONNES AGEES

Les ACT (pas de différenciation identifiée au niveau des doses) sont jugés plus efficaces que le placebo. Les antidépresseurs atypiques (selon la revue Cochrane de Wilson pour la mirtazapine, la minaprine et la medifoxamine) sont supérieurs au placebo.

L'ISRS fluoxétine et les IMAO phénelzine et moclobémide sont considérés comme efficaces par rapport au placebo.

Quels que soient les antidépresseurs évoqués (ACT, ISRS, IMAO, atypiques), il n'y a pas de différenciation par rapport au placebo en matière de perdus de vue et il y a absence de données pour les effets indésirables.

- Les ATC sont clairement plus efficaces que le placebo chez des patients âgés de plus de 60 ans. (10 RCT, ≈ 500 patients). Peu de données sont disponibles pour des patients très âgés (80+) (4 RCT), mais il n'y a pas de sous-analyse pour ce groupe dans la méta analyse trouvée. Pas de différence en comparaison avec le placebo en ce qui concerne les perdus de vue ; pas de données concernant les effets indésirables.
- Peu de données en ce qui concerne l'efficacité des ATC à faible dose : 2 RCT totalisant 70 patients ne montrent pas de différence avec le placebo.
- 1 revue Cochrane montre que la fluoxétine est efficace en comparaison avec le placebo (2 RCT, 737 patients). Pas de différence avec le placebo en ce qui concerne les perdus de vue ; pas de données en ce qui concerne les effets indésirables. 1 RCT (323 patients) montre que la paroxétine est efficace en comparaison avec le placebo. La paroxétine 'immediate release' est éventuellement moins efficace que la paroxétine 'controlled release'. Pour les autres ISRS, nous n'avons pas trouvé d'études chez des personnes âgées. Pas de différence avec le placebo en ce qui concerne les perdus de vue; pas de données en ce qui concerne les effets indésirables.
- Les IMAO phénelzine et moclobémide sont efficaces en comparaison avec le placebo, mais le nombre d'études à ce sujet est limité. (2 RCT, 121 patients ). Pas de différence avec le placebo en ce qui concerne les perdus de vue ; pas de données en ce qui concerne les effets indésirables.
- Les antidépresseurs atypiques (la revue Cochrane de Wilson classe parmi ceux-ci: mirtazapine, minaprine et medifoxamine), sont meilleurs que le placebo pour l'obtention de la 'guérison' (2 RCT, 198 patients), mais pas pour l'obtention d'une amélioration du 'score moyen de dépression' (1 RCT, 123 patients). Pas de différence avec le placebo en ce qui concerne les perdus de vue ; pas de données en ce qui concerne les effets indésirables.

**Degré B de recommandation:** dans le traitement initial d'une dépression chez les personnes âgées les IMAO, les ISRS, les ATC et les antidépresseurs apparentés sont efficaces.

Tableau 4: Synthèse

Classe	Médicaments	Durée	Efficacité	Sécurité	Références
ATC	Nortriptyline, doxepine, imipramine, viloxazine, lofepramine, nomifensine, diclofensin	3-20 sem.	ATC > placebo pour guérison, score CGI (niv.1) et pour HRDS (niv.2) mais pas de différence à <100mgr (niv.2).	= placebo pour sorties d'étude mais non significatif. (niv.1).	WILSON 2001 (MA)
SSRI	Fluoxétine	3-20 sem.	Fluoxétine > placebo pour guérison, rémission et score HRDS (niv.1). Pas de différence significative pour QoL (niv.2)	= placebo pour sorties d'étude mais non significatif. (niv.1)	WILSON 2001 (MA)
	Paroxétine IR (immediate) et CR (controled release).	12 sem.	Paroxétine IR et CR > placebo pour rémission. Pour réponse, CR > placebo et IR = placebo mais non significatif. (niv.2).	Pas d'évaluation statistique pour ADR et drop out.	RAPAPORT 2003 (RCT).
IMAO	Phénelzine, moclobémide	3-20 sem.	IMAO > placebo pour guérison (niv.2).	Pas de différence pour les sorties d'étude mais non significatif. (niv.1).	WILSON 2001 (MA).
3 <sup>ème</sup> génération	Mirtazapine, minaprine, médifoxamine.	3-20 sem.	> placebo pour guérison (niv.1) mais pas pour score moyen (non spécifié). (niv.2).	Pas de différence pour les sorties d'étude. Non significatif (niv.1).	WILSON 2001 (MA).

## 5.4. Questions sur les dosages

### Chez les adultes:

ACT < 100mgr (4-8 sem.) = ACT dosage fort pour efficacité (réponse, rémission, score des symptômes) avec moins d'ADR et de sorties d'étude. (NICE 2004) (niveau 1).

Duloxétine 80 mgr > duloxétine 40mgr (qui = placebo) pour rémission ou réponse (Goldstein 2004, RCT). Sorties d'étude: duloxétine = placebo. (niveau 1).

### Chez les enfants:

aucune étude.

### Chez les personnes âgées:

ACT <100 mgr = placebo. Peu de recherches en ce sens.

## 5.5. Questions sur la durée du traitement

### Chez les adultes:

Majorité des études : de 4 à 24 semaines (moy. 8sem.). Données à 12 mois uniquement pour ATC.

### Chez les enfants:

La durée des RCT incluses varie de 7 à 18 semaines. Pas de sous analyses.

### Chez les personnes âgées:

La durée des RCT incluses varie de 3 à 20 semaines. Il n'y a pas de durée optimale dans la littérature.

## 5.6. Combinaison de traitements.

### Chez l'enfant et la personne âgée:

Il n'y a pas d'étude pertinente.

### Chez l'adulte:

Voir sous 5.7: conduite à tenir lorsqu'une dépression ne répond pas au traitement initial.

## 5.7. Conduite à tenir lorsqu'une dépression ne répond pas au traitement initial.

### Définitions:

"Treatment resistant depression" = participants have failed to respond to two or more antidepressants, at an adequate dose, for an adequate duration, given sequentially.

"Acute-phase non-responders" = participants have failed only one course of antidepressants.

- Pas d'étude trouvée pour la première ligne en rapport avec la dépression résistante au traitement.
- Pas d'étude pertinente trouvée pour la dépression qui ne répond pas au traitement initial, chez les enfants / les jeunes ou chez les personnes âgées.
- Pas assez de fondement scientifique que pour appliquer le 'switching stratégique' (1 RCT, 168 patients).
- D'après 1 RCT (123 patients), la venlafaxine est meilleure que la paroxétine pour l'obtention de la rémission dans les "treatment-resistant depression", mais pas pour les autres critères de jugement ('réponse', 'score moyen de dépression de Hamilton (HRSD)').

- Une thérapie additionnelle au lithium est meilleure qu'un antidépresseur seul pour les 'acute phase non-responders'. Trop peu de données pour les patients présentant une 'treatment resistant depression' (1 RCT, 35 patients).
- Pour une thérapie additionnelle avec des anti-épileptiques, le fondement scientifique est insuffisant (2 petites RCT – 23 et 40 patients – ne montrent pas d'efficacité avec la lamotrigine).
- La thérapie additionnelle au pindolol donne, en comparaison avec l'addition de placebo, de meilleurs résultats pour l'obtention de la rémission dans une population mélangée (tant "treatment resistant depression" que "acute phase responders"). Pour le critère de jugement 'score moyen de dépression de Hamilton (HRSD)' la différence est faible, et pour le critère de jugement 'réponse' il n'y a pas de différence.
- Fondement scientifique insuffisant pour la thérapie additionnelle à la triiodothyronine. (données d'une 1 RCT, 33 patients).
- Une thérapie additionnelle aux benzodiazépines ne donne pas d'amélioration du 'score moyen de dépression de Hamilton (HRSD)', rémission ou réponse. (5 RCT, 200 patients)
- Pas assez de fondements scientifiques pour une thérapie associée aux neuroleptiques. (1 RCT, 28 patients)
- Pas de fondement scientifique pour une thérapie associée à la buspirone. (1 RCT, 108 patients)
- Une adjonction de la thérapie cognitive n'est pas supérieure à la thérapie associée au lithium, éventuellement un peu moins bonne (1 RCT, 44 patients)
- Une association de 2 antidépresseurs est plus efficace qu'un antidépresseur en dose standard. Ceci est le cas chez les 'acute phase responders' (3 RCT, ≈ 300 patients) uniquement pour le critère de jugement 'rémission', chez des patients présentant une 'treatment resistant depression', le nombre de données sur lequel ceci est basé est fort limité (2 RCT, 57 patients).
- Une association de 2 antidépresseurs n'est pas plus efficace qu'un antidépresseur à forte dose (3 RCT, ≈ 300 patients). Ceci n'a été étudié que pour les 'acute phase non-responders'.
- Les patients qui utilisent une combinaison de 2 antidépresseurs, rapportent plus d'effets indésirables, sans majoration des perdus de vue, en comparaison avec un antidépresseur. (1 RCT, 197 patients).

## 5.8. Différences de traitement en fonction des différents niveaux de soins/échelons ?

### **Adultes:**

Certaines comparaisons existent. Les données sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur l'AD de premier choix en 1ère ligne.

### **Enfants:**

Essentiellement patients ambulatoires, pas de sous-analyse.

### **Personnes âgées:**

Les études incluses étudient des patients ambulatoires et hospitalisés.

## **5.9. Importance clinique de différences pharmacologiques (PK et PD).**

La littérature n'a pas été revue à ce sujet. C'est regrettable, car nous ne sommes pas bio-équivalents et l'action des médicaments peut être différente, en plus ou en moins, d'un individu à l'autre.

Tableau 5: Synthèse

Switch	Sertraline vers imipramine vs imipramine vers sertraline	12 sem.	Pas de différence pour réponse et score moyen Hamilton. (niv.2).	Plus de sorties d'étude out pour les patients vers imipramine. (niv.2).	NICE 2004
Venlafaxine	vs paroxétine	4 sem.	Venlafaxine > paroxétine pour rémission mais pas pour réponse ou score moyen Hamilton (niv.2).	Pas de différence pour ADR et sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004
Renforcement au Lithium.	Clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, citalopram, fluvoxamine.	1-6 sem.	+ lithium : meilleure réponse et HRSD et MADRS in acute phase N-R (niv.1). Pas de différence in treatment resistant (niv.2)	Plus de drop out avec lithium (niv.1) mais pas de différence pour les ADR rapportés (niv.1)	NICE 2004. BIRKENHÄGER 2004 (RCT)
Renforcement aux anticonvulsivants	Carbamazépine, valproate, lamotrigine.	Pas de données	Pas de données suffisantes.		NICE 2004
+ Autres antidépresseurs.	Amitriptyline, moclobémide, mirtazapine, sertraline, miansérine, fluoxétine, désipramine.	4-6 sem.	In acute phase N-R, 2 AD > 1 AD pour rémission mais pas pour réponse et HRSD (niv.1) ni vs 1 AD haute dose. In treatment resistant, 2 AD sont supérieurs pour réponse (niv.2) et pour score moyen HRSD (niv.1).	Plus d'ADR avec 2 AD.	NICE 2004
+ Pindolol	Non spécifiés	10jr- 6sem.	Pas de différence significative pour réponse, rémission et score moyen HRSD (niv.2).	Pas de différence dans les sorties d'étude (niv.1).	NICE 2004
+ Triiodothyronine (T3)	ATC (non spécifié).	2 sem.	+ T3 > placebo pour réponse (niv.2) mais pas pour score moyen HRSD (niv.2).	Pas de données.	NICE 2004
+ Benzodiazépine (BZD) (flunitrazépam, lormétazépam, clonazépam, diazépam, chlordiazépoxycide)	Maprotiline, nortriptyline, fluoxétine, imipramine, amitriptyline.	3-12 sem.	Pas de différence significative pour réponse (niv.1) et rémission et score HRSD (niv.2).	Pas de différence significative pour drop out et ADR (niv.1) et ADR rapportés (niv.2).	NICE 2004

+ Antipsychotiques : olanzapine	Fluoxétine	8 sem.	La combinaison est > au placebo + fluoxétine pour la réponse (niv.2).	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004
+ Buspirone	Fluoxétine, citalopram	6 sem.	Pas de données significatives	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004
Thérapie cognitive ou lithium	Moclobémide, venlafaxine, ser- traline, paroxétine	8-14 sem.	+ Lithium > psychothérapie pour score moyen HRSD (niv.2) pas de différence pour rémission et BDI (niv.2).	Pas de différence en AE et sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004

## 6. Antidépresseurs en traitement initial comparés à d'autres formes de thérapie

### 6.1. Antidépresseurs comparés entre eux: ADULTES

Si l'on ne distingue pas ou peu de différences d'efficacité et de niveau de sécurité dans l'usage des ATC, ISRS et IMAO, on relève cependant que les ATC utilisés à faible dose sont aussi efficaces qu'à forte dose avec en plus une réduction des effets indésirables.

Le millepertuis, malgré un dosage aujourd'hui non encore standardisé, semble constituer une piste alternative se rapprochant par ses effets des ATC utilisés à faible dose pour le traitement des dépressions modérées.

- Pas de différence entre les ATC et les ISRS en ce qui concerne l'efficacité; les ATC entraînent davantage d'effets indésirables. On ignore toutefois si ces différences sont significatives dans la pratique.
- Pas de différence entre les différents ATC, tant pour l'efficacité que pour la fréquence des effets indésirables.
- Les faibles doses d'ATC sont aussi efficaces que les fortes doses et entraînent moins d'effets indésirables.
- Dans la grande majorité des cas, l'on ne retrouve pas de différence entre les différents ISRS, tant pour l'efficacité que pour la sécurité. Il y a éventuellement un avantage quant à l'efficacité de la sertraline ou de l'escitalopram en comparaison avec les ISRS plus anciens. L'importance clinique de cette donnée n'est pas claire.
- Pas de différence entre les IMAO et les ISRS ou les ATC, en ce qui concerne l'efficacité. En ce qui concerne la sécurité, il n'y a pas de différence entre les IMAO et les ISRS. La sécurité relative des IMAO et des ATC n'est pas claire.
- Lorsque les antidépresseurs de troisième génération sont comparés aux ATC ou aux ISRS, l'on trouve rarement une différence, plutôt en faveur des produits plus récents. Mais ces différences sont, soit faibles et cliniquement non pertinentes, ou seulement basées sur un nombre limité de RCT.
- Le millepertuis pourrait être supérieur aux autres antidépresseurs pour le traitement de la dépression modérée. Il n'y a pas de différence entre le millepertuis et les autres antidépresseurs pour le traitement de la dépression sévère. Le millepertuis donne moins d'effets indésirables que les ATC ou ISRS. Les conclusions concernant le millepertuis doivent être interprétées avec précaution. Les extraits et les doses de millepertuis ne sont pas standardisés et les dosages d'antidépresseurs étudiés, peuvent différer fortement selon les études.

**Degré B de recommandation:** en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité il n'existe que peu de différences entre les ATC, les ISRS et les IMAO. Les ATC à faible dose ont la même efficacité qu'à haute dose mais donnent moins d'effets secondaires. Le millepertuis n'est pas repris dans cette recommandation parce que les doses utilisées dans les différentes études ne sont pas standardisées et sont trop différentes les unes des autres.

Tableau 6: Synthèse

Classe	Médicament	Durée	Efficacité	Sécurité	Références
ATC : amitriptyline, clomipramine, doxépine, désipramine, imipramine, dothiépine, nortriptyline, amineptine, lofepramine.	Autres AD : SSRI (70 RCTs), mirtazapine (7), phénelzine(8), réboxétine(3), venlafaxine (6).	4-24 sem.	Pas de différence pour réponse, rémission, score HRSD, MADRS (niv.1).	Plus de effets indésirables et drop out avec ATC (niv.1).	NICE 2004
Amitriptyline	Autres AD : amineptine amoxapine, clomipramine, dothiépine, doxépine, imipramine, lofépramine, maprotilin, miansérine, minaprine, nomifensine, nortriptyline, protrityline, trazodone, viloxazine, trimipramine.	5 sem.	Amitriptyline aussi efficace pour réponse et réduction des symptômes (niv.1).	Pas de différence pour les critères sûreté (niv.1).	GUIANA 2003 (MA)
ATC « low dose » : <100mgr. Clomipramine, imipramine, amitriptyline, trimipramine	ATC « high dose »	4-8 sem.	ATC <100mgr aussi efficace que haute dose pour réponse, rémission et score HRSD (niv.1).	Plus de drop out pour effets indésirables avec ATC haute dose (niv.1).	NICE 2004
SSRI : citalopram, fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, sertraline.	Autres AD (ATC, IMAO, 3 <sup>ème</sup> génération. (17 produits)	4-24 sem.	Pas de différence d'efficacité sur les scores de symptômes. (niv.1)	Moins de effets indésirables et de sorties d'étude avec les SSRI. (niv.1).	NICE 2004
SSRI :	ATC	4-24 sem.	Pas de différence d'efficacité sur les scores de symptômes. (niv.1).	Moins de effets indésirables et de sorties d'étude avec les SSRI. (niv.1)	NICE 2004 AKHONZADEH 2003 WEHMEIER 2005 (RCTs).
SSRI :	IMAO	4-24 sem.	Pas de différence d'efficacité sur les scores de la dépression (niv.1).	Pas de données.	NICE 2004
SSRI : Fluoxétine	SSRI : fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram	4-24 sem.	Pas de différence significative pour l'efficacité mais Sertraline>fluoxétine pour réponse. (niv.1)	Pas de différence (niv.1).	CIPRIANI 2005 (MA)
SSRI : Fluoxétine	SSRI : paroxétine, sertraline.	6-104 sem.	Pas de différence pour paroxétine mais sertraline > fluoxétine pour la réponse. (niv.1).	Pas de différence (niv.1)	HANSEN 2005 (MA).
SSRI : escitalopram	SSRI : citalopram, sertraline.	8 sem.	Escitalopram > citalopram ou sertraline pour la réponse mais pas de différence pour la rémission ou la réduction des scores. (niv.1).	Pas de différence (niv.1).	NICE 2004

Classe	Médicament	Durée	Efficacité	Sûreté	Références
IMAO	SSRI groupe : cf supra				
IMAO : phénelzine	SSRI : fluoxétine ATC : amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline.	3-7 sem.	Pas de différence avec fluoxétine (niv.2). Phénelzine > ATC pour réponse (niv.2) mais pas pour rémission ou scores moyens. (niv.1).	Pas de différence avec fluoxétine (niv.2) ni avec ATC (niv.1).	NICE 2004
IMAO : Moclobémide	SSRI : fluoxétine, fluvoxamine. ATC : amitriptyline, clomipramine, imipramine, dosulépine, nortriptyline.	4-7 sem.	Pas de différence avec SSRI (niv.2) ni avec ATC (niv.1).	Pas de différence avec SSRI (niv.2) et plus de effets indésirables et sorties d'étude avec ATC (niv.1).	NICE 2004
3 <sup>ème</sup> Génération : mirtazapine, venlafaxine, réboxétine.	SSRI (groupe)	4-24 sem.	3 <sup>ème</sup> génération > SSRI pour score HRSD et MADRS. Pas de différence en 1ère ligne (niv.1).	Pas de données.	NICE 2004
3ème G.: Réboxétine	SSRI et ATC	4-8 sem.	Pas de différence (niv.1).	Pas de différence (niv.1).	NICE 2004
3ème G.: Mirtazapine	ATC et SSRI	5-24 sem.	Mirtazapine > ATC pour réponse mais pas pour rémission ou score HRSD (niv.1). Mirtazapine > SSRI pour réduction score HRSD mais pas pour réponse ou rémission (niv.1).	Mirtazapine < d'effets indésirables et de sorties d'étude que ATC (niv.1). Pas de différence pour les critères sécurité avec SSRI (niv.1).	NICE 2004
3ème G.: Mirtazapine.	Fluoxétine	6 sem.	Différence non significative en faveur de la mirtazapine.	Pas de données	AMINI 2005 (RCT)
3 <sup>ème</sup> G. : Venlafaxine	ATC	4-13 sem.	Pas de différence (niv.1).	Pas de différence (niv.1).	NICE 2004 SAUER 2003 (RCT)
3 <sup>ème</sup> G. : Venlafaxine	SSRI (groupe : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline).	4-13 sem.	Pas de différence (niv.3)	Plus de sorties d'étude avec venlafaxine (niv.1).	NICE 2004 OSLIN 2005 (RCT)
3ème G.: Venlafaxine	Escitalopram	8 sem.	Pas de différence (niv.3)	Pas de différence (niv.1).	NICE 2004
3ème G.: Venlafaxine	Fluoxétine	6-104 sem.	Venlafaxine > fluoxétine pour réponse (niv.3)	Pas de différence. (niv.1).	HANSEN 2004 (MA)
3ème G.: Duloxétine	Paroxétine	8 sem.	Duloxétine > paroxétine pour rémission et score HRSD (niv.2).	Pas de différence (niv.1).	GOLDSTEIN 2004 (RCT) DETKE 2004 (RCT)
3ème G.: Milnacipran (non commercialisé en Belgique).	Paroxétine	6 sem.	Pas de différence (niv.2).	Pas de différence (niv.2).	SECHTER 2004 (RCT)

Classe	Médicament	Durée	Efficacité	Sûreté	Références
(Millepertuis. (Hypericum).	AD : Imipramine, sertraline, fluoxétine, amitriptyline, maprotiline.	4-12 sem.	Pas de différence avec SSRI pour réponse (niv.1). Pas de différence avec ATC pour réponse, rémission et score HRSD (niv.1).	Pas de différence avec SSRI. Plus de effets indésirables et de sorties d'étude avec ATC (niv.1).	NICE 2004
	Fluoxétine	4 sem.	Pas de données	Plus de effets indésirables avec fluoxétine (niv.1).	BJERKENSTEDT 2005 (RCT).
	Sertraline	6 mois	Pas de différence pour réponse et score HRSD. (dépression modérée).	Pas de données statistiques.	GASTPAR 2005 (RCT)
	Paroxétine	6 sem.	Pas de différence pour réponse (niv.1). > pour rémission et score HAMD (niv. ?).		SZEGEDI 2005 (RCT)
	-	-	-	placebo. ATC > (signif.) SSRI > (non signif.). Cave : interaction (ex. Cyclosporine).	KNUPPEL 2004 (syst. Review 35 RCTs).

## 6.2. Antidépresseurs versus psychothérapie et exercices physiques

La thérapie cognitivo-comportementale est aussi efficace que les antidépresseurs en TRAITEMENT INITIAL (<1an). Son ajout au traitement antidépresseur améliore le score de dépression en fin de traitement initial (l'inverse n'est pas vérifié).

La comparaison entre psychothérapie interpersonnelle et antidépresseurs ou l'association des deux apporte peu d'éléments de différenciation, exception faite pour l'obtention de la rémission dite meilleure en cas de combinaison de ces deux traitements.

La « problem solving » thérapie est dite identique en efficacité mais génératrice de plus d'arrêts de traitement de patients sous antidépresseurs en raison d'effets indésirables.

La psychothérapie psychodynamique et les exercices physiques n'apporteraient pas de plus-value.

### 6.2.1. Thérapie cognitivo-comportementale

- La thérapie cognitivo-comportementale semble aussi bonne que les antidépresseurs en traitement initial (10 RCT, ≈ 1000 patients), et semble après un suivi de 1 an (sans traitement complémentaire) même meilleure que les antidépresseurs pour l'obtention d'un meilleur score de dépression (3 RCT, ≈ 140 patients). Les perdus de vue sont plus nombreux avec les antidépresseurs dans le groupe de patients présentant la forme la plus sévère de dépression. (3 RCT, ≈ 130 patients)
- L'ajout de thérapie cognitivo-comportementale aux antidépresseurs, donne une amélioration des scores de dépression à la fin du traitement initial, mais ne donne pas un nombre plus élevé de patients entrant en rémission. (8 RCT, ≈ 700 patients) Après un an de suivi (sans traitement), la différence entre les deux groupes disparaît. (2 RCT, 92 patients)
- L'ajout des antidépresseurs à la thérapie cognitivo-comportementale, ne semble pas donner de plus-value au traitement initial. (4 RCT, 220 patients)

### 6.2.2. "Counselling"

- Il n'y a pas de différence entre les antidépresseurs et le counselling après le traitement initial. Après un suivi de douze mois sans traitement, il y a un avantage en faveur des antidépresseurs. (1 RCT, 103 patients)

### 6.2.3. "Couple-focused" thérapie

- Il n'y a pas d'études de qualité suffisante pour la comparaison avec les antidépresseurs.

### 6.2.4. Psychothérapie interpersonnelle

- 3 RCT (595 patients) ne montrent pas, après traitement initial, de différence entre la psychothérapie interpersonnelle et les antidépresseurs, ni en efficacité, ni en sécurité. 1 RCT (184 patients) ne montre pas de différence en efficacité après poursuite de la thérapie durant 4 mois (après le traitement initial en phase aiguë), entre la psychothérapie interpersonnelle et les antidépresseurs.
- La combinaison de psychothérapie interpersonnelle et d'antidépresseurs est supérieure à la psychothérapie interpersonnelle seule pour l'obtention de la rémission, mais les données qui soutiennent ceci sont fort limitées. (1 RCT, 33 patients)
- Psychothérapie interpersonnelle plus antidépresseurs versus antidépresseurs seuls: les données étayant cette comparaison sont très limitées. Il n'y a pas de différence après traitement initial, entre d'une part la combinaison psychothérapie interpersonnelle et antidépresseurs et d'autre part antidépresseurs seuls, en ce qui concerne l'efficacité (1 RCT, 46 patients) et la sécurité (2 RCT, 76 patients). Lorsque la thérapie est poursuivie durant 6 mois (après le traitement initial) il n'y a pas non plus de différence en efficacité (1 RCT, 23 patients).

### 6.2.5. “Problem-solving” thérapie versus antidépresseurs

- Pas de différence en efficacité, mais davantage de patients sous antidépresseurs quittent l'étude prématurément en raison d'effets indésirables. (2 RCT, 242 patients)

### 6.2.6. Psychothérapie psychodynamique

- Trop peu de données sont disponibles pour permettre la comparaison entre la "psychothérapie psychodynamique" et les antidépresseurs.
- Selon 2 RCT (≈ 260 patients), l'ajout de la "psychothérapie psychodynamique" à un traitement aux antidépresseurs, ne donne pas de plus-value.
- Selon 1 RCT (108 patients), l'ajout d'antidépresseurs à la "psychothérapie psychodynamique", ne donne pas de plus-value.

### 6.2.7. Exercices physiques

- Selon 1 RCT (156 patients), il n'y a pas de différence entre exercices physiques et antidépresseurs. L'ajout d'antidépresseurs aux exercices physiques ou l'ajout d'exercices physiques aux antidépresseurs ne donne selon ces données pas de plus-value.

**Degré B de recommandation:** le traitement initial d'une dépression par thérapie cognitivo-comportementale est aussi efficace que par antidépresseurs. L'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale au traitement par antidépresseurs améliore le score de la dépression.

Tableau 7 : Synthèse

CLASSE	VS MEDIC./AUTRE	DUREE	EFFICACITE	SECURITE	REF.
TC : Thérapie comportementale	Pas de données		Pas de données pour efficacité.	-	-
TCC : Thérapie cognitivo-comportementale	AD : antidépresseurs. (De Rubeis : paroxétine, + lithium, ou + désipramine)	6-21 sem.	Pour les différents degrés de dépression, pas de différence entre TCC et AD pour score HRSD et BDI (niv.1). Après 1 an, TCC > AD (niv.1) et après 2 ans, TCC=AD (niv.2). Pas de différence pour la rémission (niv.1).	Moins de sorties d'étude avec TCC dans forme sévère (niv.1).	NICE 2004. DE RUBEIS 2005 (RCT).
TCC + AD	AD	6-23 sem.	TCC + AD > AD en général (niv.1). Pas de différence pour la rémission selon degré de sévérité (niv.1)	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.1).	NICE 2004
TCC + AD	TCC	8-20 sem.	Pas de différence pour score HRSD et BDI ni pour les degrés de sévérité (niv.1).	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.1).	NICE 2004
Counselling.	AD	8 sem.	Pas de différence pour rémission et score BDI (niv.2).	Pas de données	NICE 2004 BEDI 2000 (RCT).
Counselling. (+AD 30%)	Vs GP care (+AD?)	6-12 sem.	Counselling > GP pour score BDI (niv.2).	Pas de différence pour sorties d'étude à 4-12 mois (niv.2).	NICE 2004 WARD 2000 (RCT).
Counselling + GP (AD 30%)	Vs GP care (+AD?)-	6-12 sem.	Pas de différence (niv.2).	Pas de différence (niv.2).	NICE 2004 SIMPSON 2003 (RCT).
Couple-therapy	AD : désipramine	12 sessions	Pas de données	Plus de sorties d'étude avec désipramine (niv.2).	NICE 2004
Psychothérapie interpersonnelle (TIP).	AD	2-6 mois	Pas de différence pour score BDI (niv.2) ni HRSD (niv.1) ni pour rémission (BDI niv.2 et HRSD niv.1)	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.1) ni pour les AE (niv.2).	NICE 2004
TIP	AD + TIP	6-8 sem.	AD+TIP > TIP pour rémission (HRSD) (niv.2).	Pas de différence pour sorties d'étude et AE (niv.1).	NICE 2004
TIP + AD	AD	8-48 sem.	Pas de différence pour score HRSD ni pour rémission à 8 sem. (niv.2).	Pas de différence pour sorties d'étude ni AE (niv.1).	NICE 2004
TIP	GP care	4-6 mois	TIP > GP pour score HRSD et BDI (niv.2).	GP > TIP pour sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004
Problem-solving therapy (PST).	AD	3 mois	Pas de différence pour score HRSD et BDI (niv.1). Pas de différence pour rémission (niv.2).	Pas de différence pour sorties d'étude (niv.1). PST > AD pour effets indésirables.	NICE 2004

CLASSE	VS MEDIC./AUTRE	DUREE	EFFICACITE	SURETE	REF.
Psychothérapie Psychodynamique (PPD).	AD (amitriptyline)	10 sem.	Pas de données.	Pas de différence (niv.2).	NICE 2004
PPD + AD	AD (clomipramine or citalopram)	10 sem.	Pas de différence pour rémission ni score HRSD (niv.1). Pas de différence pour score CGI-I, CGI-S, QLSD et SCL-D (niv.2).	Pas de différence pour les sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004 KOOL 2003 (RCT).
PPD + AD	PPD	6 mois	Pas de différence pour la rémission ni pour les scores HRSD, CGI-S, CGI-I (niv.2). PPD + AD > PPD pour rémission et score SCL-D (self rating scale) (niv.2).		DE JONGHE 2004 (RCT).
Exercices physiques	AD (sertraline)	16 sem.	Pas de différence pour rémission, score BDI, HRSD (niv.2).	Pas de différence pour sorties d'étude (niv.2).	NICE 2004
Exercices physiques	Exercices physiques + AD (sertraline).				
Exercices physiques + AD	AD (sertraline)				

## 6.3. Aspects particuliers du traitement auprès d'ENFANTS et d'ADOLESCENTS

Le domaine fait l'objet de peu d'études répertoriées.

La méta-analyse « ATC vs placebo » (NICE 2005) ne relève aucune efficacité pour les ATC.

Quant à la comparaison antidépresseurs – psychothérapie, la combinaison de la fluoxétine et de la thérapie cognitivo-comportementale est dite plus efficace que l'une ou l'autre appliquée séparément, sachant en outre que la fluoxétine seule est jugée plus efficace que la psychothérapie seule, avec par contre, pour la fluoxétine, un effet défavorable sur le score « suicide ideation questionnaire ».

### 6.3.1. Antidépresseurs comparés entre eux

- Seuls 2 RCT sont retrouvées qui comparent des antidépresseurs entre eux chez des enfants, notamment la paroxétine versus clomipramine / imipramine. Pas de différence trouvée, ni en efficacité, ni en sécurité. Il est à remarquer que dans la méta-analyse 'ATC versus placebo' (NICE 2005) aucune efficacité n'est prouvée pour les ATC.

### 6.3.2. Antidépresseurs vs psychothérapie

Cette comparaison n'a été étudiée que dans 1 RCT. Les patients inclus sont âgés de 12 à 17 ans. Il n'y a pas de bonnes études concernant les jeunes

- La fluoxétine est plus efficace que la thérapie cognitivo-comportementale, mais les patients traités avec fluoxétine, obtiennent un moins bon score sur le "suicide ideation questionnaire".
- La combinaison fluoxétine et thérapie cognitivo-comportementale est plus efficace que les deux traitements séparément. L'on ne trouve pas de différences pour les critères de jugement de sécurité.

**Degré A de recommandation:** dans le traitement de la dépression chez les enfants la combinaison de la thérapie cognitivo-comportementale et de la fluoxétine donne un meilleur résultat que chaque traitement séparément.

Tableau 8: Synthèse

AD entre eux	Paroxétine vs clomipramine/imipramine	8 sem.	Pas de différence pour rémission, réponse, scores K-SADS et HDRS (niv.2) et amélioration clinique (niv.1).	Pas de différence pour sorties d'étude pour effets indésirables. (niv.1).	NICE 2005
AD vs psychothérapie (TCC).	Fluoxétine vs TCC	12 sem.	Fluoxétine > TCC seule pour score CDRS-R et amélioration clinique (niv.2).	Plus d'idées suicidaires avec fluoxétine (niv.2). Pas de différence pour effets indésirables, TS, AE liés aux TS (niv.2)	NICE 2005
	Fluoxétine + TCC vs fluoxétine seule.	12 sem.	Fluoxétine+TCC> pour score CDRS-R (niv.2) pas de différence pour amélioration clinique.	Pas de différence pour séquelles d'effets indésirables, de TS, d'idées suicidaires, effets indésirables liés aux TS. (niv.2).	NICE 2005
	Fluoxétine + TCC vs TCC seule	12 sem.	Fluoxétine+TCC> CBT pour score CDRS-R et amélioration clinique (niv.2).	Pas de différence pour séquelles d'effets indésirables, de TS, d'idées suicidaires, effets indésirables liés aux TS. (niv.2).	NICE 2005

## 6.4. Aspects particuliers du traitement chez les PERSONNES AGEES

L'essentiel des conclusions sont extraites de la méta-analyse NICE 2004:

- pas de différences entre les antidépresseurs ;
- pas de différences en ce qui concerne les critères de sécurité (d'arrêts de traitement et effets indésirables) ;
- point particulier : la mirtazapine mènerait à moins d'arrêts de traitement pour effets indésirables que la paroxétine.

Une méta-analyse (NICE 2004, 15 RCT, 1083 patients) ne trouve pas de différences entre les antidépresseurs (amitriptyline versus paroxétine ou sertraline, ISRS entre eux, venlafaxine versus clomipramine ou dothiepine, phénelzine versus nortriptyline, mirtazapine versus paroxétine) et entre le millepertuis et la fluoxétine. Pas davantage de différence pour les critères de jugement de sécurité ('perdus de vue', 'perdus de vue pour effets indésirables', 'nombre de patients qui rapportent des effets indésirables'). Selon 1 RCT de 254 patients (NICE 2004) la mirtazapine mènerait à moins de perdus de vue pour effets indésirables que la paroxétine.

L'ajout de lithium à la nortriptyline a une efficacité supérieure à la nortriptyline seule, mais occasionne plus d'arrêts de traitement; ceci est basé sur très peu de données. (1 RCT avec 44 patients)

Une méta-analyse (NICE 2004) inclut 15 RCT reprenant des données d'efficacité de 1083 personnes âgées (65+) et des données de sécurité de 1620 patients. Les patients sont principalement ambulatoires ou hospitalisés. La durée de l'étude varie de 5 à 8 semaines. Les produits examinés sont: amitriptyline, clomipramine, dothiepin, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, phénelzine, mirtazapine, venlafaxine, millepertuis, rajout de lithium. Critère d'inclusion: la dose moyenne étudiée doit être au moins la moitié de la dose recommandée chez l'adulte.

**Degré A de recommandation:** dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées il n'y a aucune différence en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité entre les IMAO, les ISRS, les ATC et les antidépresseurs apparentés.

## 6.5. Dosages

### Chez les adultes:

Il n'y a pas de différence entre les ATC <100 mgr durant 4 à 8 semaines et les dosages forts d'ATC en ce qui concerne l'efficacité (réponse, rémission, score des symptômes) mais les doses faibles causent moins de sorties d'étude en raison d'effets secondaires moindres (NICE 2004).

### Chez les enfants:

Pas de données.

### Chez les personnes âgées:

La méta-analyse (NICE 2004) qui compare les antidépresseurs entre eux (cf. supra) pose comme critère d'inclusion que la dose des antidépresseurs doit atteindre au moins la moitié de la valeur de la dose standard recommandée chez l'adulte. Nous pouvons avancer que les conclusions sont vraies pour une dose inférieure à la dose standard.

## 6.6. Durée du traitement.

### Chez les adultes:

la durée des RCT incluses varie de 4 à 24 semaines. Il n'y a pas de données pour une durée optimale.

### Chez les enfants:

la durée des RCT incluses varie de 8 à 12 semaines. Il n'y a pas d'études qui comparent les différentes durées de traitement.

**Chez les personnes âgées:**

la durée des études varie de 5 à 8 semaines. Il n'y a pas de données pour une durée optimale des traitements.

## 6.7. Combinaison des traitements

Voir Question 5 où la prise en charge de la dépression ne répondant pas au traitement initial est abordée et où les combinaisons sont reprises.

Combinaisons antidépresseurs et psychothérapie, cf. supra pour adultes, enfants et personnes âgées.

## 6.8. Conduite à tenir lorsque la dépression ne répond pas au traitement initial

**Chez l'adulte:**

voir Question 5.

**Chez l'enfant:**

Il n'y a pas d'études pertinentes.

**Chez la personne âgée:**

Il n'y a pas d'études pertinentes.

## 6.9. Thérapies différentes en fonction des différents niveaux de soins/échelons ?

**Chez les adultes:**

les études examinant différentes formes de psychothérapie sont souvent réalisées avec des patients recrutés en 1ère ligne. Dans une étude NICE 2004 (n=269) de 6 à 21 semaines, Il n'y a pas de différence significative entre la thérapie cognitivo-comportementale et les soins en première ligne en ce qui concerne les scores HRSD et BDI (niveau 1) ni pour les sorties d'étude (niveau 1). Deux publications récentes (MacGillivray 2003, Arroll 2005) ne donnent pas de réponse suffisante quant à la place relative des ISRS et des ATC en 1ère ligne.

**Chez les enfants:**

Les études ne se réalisent pas en 1ère ligne. Le cadre dans lequel l'étude se réalise n'est souvent pas clair.

**Chez les personnes âgées:**

Les études incluses étudient surtout des patients ambulatoires et hospitalisés. Il n'y a pas de sous analyses du contexte où elles se déroulent ni de données spécifiques à la 1ère ligne.

## 6.10. Importance clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétique ou pharmacodynamique)?

Non étudiée.

Tableau 9: Synthèse

AD entre eux	Amitriptyline vs paroxétine ou sertraline.	5-8 sem.	Pas de différence pour réponse, score HRSD (niv.1).	Pas de différence pour effets indésirables rapportés et drop out. (niv.1).	NICE 2004
SSRI vs SSRI	Fluoxétine,, fluvoxamine, paroxétine	5-8 sem.	Pas de différence pour réponse, score HRSD (niv.1).	Pas de différence pour effets indésirables rapportés et drop out. (niv.1).	NICE 2004
3ème G. vs ATC.	Venlafaxine vs clomipramine / dothiépine	5-8 sem.	Pas de différence pour réponse, score HRSD (niv.1).	Pas de différence pour effets indésirables rapportés et drop out. (niv.1).	NICE 2004
IMAO vs ATC.	Phénelzine vs nortriptyline.	5-8 sem.	Pas de différence significative pour rémission (niv.2).	Pas de différence pour effets indésirables et drop out (niv.2).	NICE 2004
3ème G. vs SSRI.	Mirtazapine vs paroxétine	5-8 sem.	Pas de différence significative pour réponse, rémission, score HRSD (niv.2).	Pas de différence pour drop out et effets indésirables rapportés (niv.2).	NICE 2004
Hypericum	Vs Fluoxétine	5-8 sem.	Pas de différence pour réponse et score HRSD (niv.2).	Pas de différence pour drop out et effets indésirables rapportés (niv.2).	NICE 2004
Renforcement au Lithium	+ Nortriptyline	5-8 sem.	Nortriptyline seule > à la combinaison avec lithium pour la rémission (niv.2).	Il y a plus de drop out avec la combinaison. (niv.2).	NICE 2004
Psychothérapie (TCC) vs AD.	TCC vs désipramine	3-4 mois	Pas de différence entre désipramine et TCC pour les scores BDI et HRSD (niv.2).	Pas de différence pour les drop out. (niv.2).	NICE 2004
	TCC + désipramine vs désipramine seule.	3-4 mois	Pas de différence entre désipramine + TCC et désipramine seule pour scores BDI et HRSD (niv.2).	Pas de différence pour les drop out. (niv.2).	NICE 2004
Psychothérapie interpersonnelle (PIP) et AD.	PIP vs nortriptyline	8 sem.	Pas de différence pour la rémission (niv.2).	Pas de différence pour drop out et AE (niv.2).	NICE 2004
	PIP vs PIP + nortriptyline	6-8 sem.	PIP + nortriptyline > PIP seule pour rémission (niv.2).	Pas de différence pour les drop out (niv.1).	NICE 2004
	PIP + nortriptyline vs nortriptyline	8 sem.	Pas de différence pour la rémission. (niv.2).	Pas de différence pour drop out et AE. (niv.2).	NICE 2004

## 7. Les antidépresseurs dans la prévention des rechutes

Une certaine imprécision existe quant à la définition clinique exacte d'une "rechute" et ce en dépit du fait que ce concept soit, dans toute son inexactitude, utilisé abondamment dans les études. Une recherche dans le dictionnaire nous apprend qu'une rechute ou une récurrence est la recrudescence d'une maladie après traitement.

Doit-il y avoir rémission complète pour pouvoir parler de rechute ?

On parle de rémission lorsque les principaux symptômes d'une pathologie ne sont plus présents de sorte que le diagnostic de la maladie ne peut plus être posé. La présence de symptômes résiduels ne signifie dès lors pas automatiquement qu'il y ait rechute. En revanche, on ne peut parler de guérison que lorsque les symptômes ne réapparaissent pas pendant une période plus longue exprimée en années. Chez de nombreux patients, la crainte d'une récurrence reste longtemps présente.

Selon NICE, chez l'enfant, on peut parler de rémission lorsque moins de 2 symptômes sont présents et que le jeune patient fonctionne normalement pendant au minimum 8 semaines.

Dans les études évaluant la traitement de la dépression, on utilise le plus souvent comme critère de jugement un score de dépression (souvent sur le Hamilton Rating Scale for Depression). Il s'agit d'une échelle continue. On obtient des critères de jugement dichotomiques en choisissant un point limite sur cette échelle. Généralement, on définit une réponse au traitement comme une réduction d'au moins 50% et une rémission comme équivalente un score Hamilton  $\leq 7$ .

On rencontre des chiffres de récurrence plus élevés. Pour des raisons diverses qui sont: l'absence de traitement, une mauvaise stratégie thérapeutique, l'utilisation indifférenciée des antidépresseurs. De 50 à 80% des patients victimes d'un épisode dépressif en feront au minimum un deuxième. Un tour d'horizon récent des études à long terme, d'une durée moyenne de douze mois, a confirmé que le rythme de récurrence normal sous placebo était de 41%, par rapport à 18% sous médication active.

Pour le traitement de la dépression récurrente, le 'Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing' (CBO) et NICE recommandent la poursuite du traitement pendant une ou plusieurs années. De plus, CBO conseille l'association d'antidépresseurs à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Prodigy propose également de référer le patient à dépression récurrente à une équipe spécialisée.

Dans la dépression chronique, CBO, NICE et Prodigy préconisent l'association d'une approche médicamenteuse et non médicamenteuse (TCC). NHG (Nederlands HuisartsenGenootschap) propose de poursuivre le traitement médicamenteux pendant un à cinq ans au minimum.

Au cours de la phase aiguë du traitement, il est conseillé de ne pas réduire la dose.

Tant pour les ATC, les IMAO (à l'exclusion de la moclobemide), les ISRS et les antidépresseurs plus récents, il existe des éléments probants de leur efficacité dans la prévention des rechutes.

Même si en règle générale, on s'accorde à reconnaître qu'un traitement au lithium est efficace en tant que traitement d'entretien dans les troubles dépressifs (unipolaires), ceci n'a pas été confirmé dans une méta-analyse récente, chez des patients qui avaient, au cours de la phase aiguë, réagi à un traitement associé (antidépresseur et lithium).

Le jury ne dispose pas de données suffisantes pour s'exprimer sur l'usage des antidépresseurs en cas de rechutes.

### 7.1. Comparaison avec un placebo

#### 7.1.1. Prévention des rechutes chez l'adulte

- Par rapport à un placebo, les antidépresseurs en tant que groupe (ISRS et ATC) sont efficaces pour réduire les récurrences de dépression, aussi bien après moins d'un an qu'après plus d'un an de traite-

ment d'entretien. Les études incluses dans le rapport NICE ont une durée de traitement minimale de 6 mois et maximale de 2 ans. La population étudiée est constituée de patients en ambulatoire qui au cours de la phase aiguë de la dépression étaient entrés en rémission après un traitement initial par antidépresseurs. Il s'agit donc d'une population fortement sélectionnée (21 RCT, 3356 patients) (niveau 1).

- Les pertes de suivi avec les antidépresseurs sont plus nombreuses dans les études d'une durée de 6 mois à 3 ans (majorité des études de moins d'un an). (31 RCT, 4410 patients) (niveau 1).
- On ne dispose pas de données sur les effets indésirables des antidépresseurs à long terme (jusqu'à 3 ans). Les ISRS en tant que groupe sont efficaces (14 RCT, ≈ 2800 patients). Pour les ATC, la situation est moins claire: après plus d'une année de traitement, les ATC sont efficaces (5 RCT, 291 patients), à moins d'une année, aucune différence n'a été trouvée mais les données pour cette comparaison sont très limitées (2 RCT, 72 patients) (niveau 1).
- Aucune différence n'a été observée entre le lithium en monothérapie et un placebo, mais les données disponibles sont très limitées (1 RCT, 71 patients) (niveau 2).
- Les antidépresseurs associés au lithium sont efficaces, par rapport à un placebo seul (2 RCT, 129 patients) (niveau 2).
- Dans la prévention des rechutes, la venlafaxine est supérieure au placebo, (2 RCT, ≈ 556 patients) (niveau 2).
- La duloxétine est plus efficace qu'un placebo pour retarder la "perte de réponse" (1 RCT, 273 patients) (niveau 2).

### 7.1.2. Prévention des rechutes chez l'enfant

- 1 RCT a observé que 32 semaines de traitement avec de la fluoxétine entraîne une rémission par rapport à la récurrence de la dépression. Cette étude n'avait toutefois enrôlé que 40 patients. (niveau 2)

### 7.1.3. Prévention des rechutes chez le sujet âgé

- Les antidépresseurs en tant que groupe sont efficaces dans la prévention des rechutes, en cas de traitement d'entretien aussi bien de plus d'un an que de moins d'un an.
- Pour les ATC et les ISRS en tant que classes distinctes, les données sont limitées. Aucune certitude n'existe quant à la durée optimale du traitement.

### 7.1.4. Prévention des rechutes et dosage des antidépresseurs

Des études de qualité n'ont pas été trouvées.

### 7.1.5. Prévention des rechutes et durée du traitement

Voir aussi le point 7.1.1.

Si l'on analyse les antidépresseurs en tant que groupe, on observe qu'après un traitement d'entretien par antidépresseurs d'une durée inférieure ou supérieure à une année, le nombre de cas de récurrence de la dépression est inférieure qu'avec un placebo chez les patients qui avaient auparavant déjà bien réagi à un traitement initial par antidépresseurs. Les études prises en compte avaient une durée comprise entre 6 mois et 2 ans. Aucune preuve n'a été trouvée quant à la "durée optimale du traitement".

### 7.1.6. Association de traitements

Des études de qualité n'ont pas été trouvées.

### 7.1.7. Prévention des rechutes: Conduite à tenir en cas de dépression ne répondant pas au traitement initial

Des études de qualité n'ont pas été trouvées.

### 7.1.8. Prévention des rechutes: différences de traitement prenant en compte les différents lignes/échelons

Les études prises en compte comportaient surtout des données relatives aux patients ambulatoires. Aucune donnée n'a été trouvée permettant de situer l'approche dans des cadres différents (hospitalisation, ...).

### 7.1.9. Importance clinique des différences pharmacologiques (notamment, la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique)

Dans ce domaine aucune étude systématique de la littérature n'a été effectuée.

## 7.2. Comparaison avec d'autres traitements

### 7.2.1. Prévention des rechutes chez l'adulte

- Les données émanent principalement de patients ambulatoires chez qui, durant la phase aiguë de la dépression, une rémission a été obtenue avec une thérapie (psychothérapie ou antidépresseurs). Il ne s'agit dès lors d'une population fortement sélectionnée.
- On n'a pas trouvé de comparaisons entre les traitements d'entretien avec différents antidépresseurs, à l'exception du lithium: avec le lithium en monothérapie, les récurrences sont plus fréquentes qu'avec les antidépresseurs seuls (1 RCT, 77 patients) (niveau 2). L'association d'un antidépresseur et du lithium entraîne moins de récurrences que le lithium seul (1 RCT, 75 patients) (niveau 2) et qu'un antidépresseur seul (3 RCT, 160 patients) (niveau 1).
- Aucune différence n'apparaît entre la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et les antidépresseurs dans la prévention des rechutes. Dans le cas de la psychothérapie, on parle plutôt de prophylaxie alors que les médicaments sont surtout utilisés comme traitement "palliatif". S'agissant de l'association d'une TCC et des antidépresseurs ou l'inverse, il n'y a pas de preuves d'efficacité. Les données disponibles sont toutefois limitées (voir ci-après).
- Aucune différence ne ressort entre la thérapie interpersonnelle (TIP) et les antidépresseurs (1 RCT, 54 patients) (niveau 2). S'agissant de l'association d'une TIP aux antidépresseurs, il n'y a pas de preuves (3 RCT, 131 patients) (niveau 1). En revanche, l'association d'antidépresseurs et d'une TIP est utile (2 RCT, 106 patients) (niveau 1).

### 7.2.2. Aspects particuliers du traitement des enfants et des adolescents

A ce propos, des études de qualité n'ont pas été trouvées.

### 7.2.3. Aspects particuliers du traitement des personnes âgées

- Un traitement d'entretien de 2-3 ans associant une psychothérapie interpersonnelle (TIP) et des antidépresseurs est supérieur à la psychothérapie interpersonnelle (TIP) associée à un placebo (2 RCT, 108 patients) (niveau 1).

- Un traitement d'entretien de 2 ans avec la paroxétine est supérieur à une TIP seule (1 RCT, 58 patients) (niveau 2).
- Il n'y a aucune différence entre un traitement d'entretien de 3 ans associant une TIP et des antidépresseurs, et les antidépresseurs seuls (1 RCT, 53 patients) (niveau 2).

#### **7.2.4. Questions relatives à la posologie**

A ce propos, des études de qualité n'ont pas été trouvées.

#### **7.2.5. Questions relatives à la durée du traitement**

Les études décrites ci-dessus comprenaient une phase de traitement d'entretien de 6 mois à 3 ans chez des patients qui avaient déjà atteint précédemment la rémission grâce à un traitement aigu. On ne dispose d'aucune preuve quant à la durée optimale du traitement.

#### **7.2.6. Associations de thérapies**

Voir point 7.2.1.

#### **7.2.7. Conduite à tenir en cas de dépression ne répondant pas au traitement initial**

A ce propos, des études de qualité n'ont pas été trouvées.

#### **7.2.8. Différences entre les traitements en tenant compte des différents échelons**

Les études décrites ci-dessus comprenaient surtout des patients ambulatoires. Par ailleurs, on n'a pas trouvé de données pertinentes.

#### **7.2.9. Importance clinique des différences pharmacologiques (notamment la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique)**

Dans ce domaine aucune étude systématique de la littérature n'a été effectuée.

## 8. Antidépresseurs dans la dysthymie

On établit le diagnostic de dysthymie lorsque le patient souffre d'humeur dépressive pendant au moins deux ans et présente en même temps deux ou plusieurs des symptômes dépressifs suivants:

- perte ou augmentation de l'appétit, amaigrissement ou prise de poids importante
- modification du sommeil
- tristesse
- impression d'inutilité ou de désespoir
- sentiment injustifié de culpabilité
- apathie, fatigue, perte d'énergie
- pensées de mort ou suicidaires à répétition
- disparition de l'intérêt ou du plaisir pour des activités pourtant considérées précédemment comme agréables
- difficultés de réflexion ou de concentration
- agitation
- symptômes physiologiques tels que céphalées et douleurs d'estomac

A ce stade, le jury souhaite faire remarquer qu'il n'existe pas d'études de longue durée alors que l'on ne parle de dysthymie que lorsque la tristesse est présente pendant au moins deux ans. Les études évoquées ci-après doivent dès lors être prises avec toutes les réserves d'usage. Pour cette raison, il n'est pas possible de formuler de véritable recommandation en ce qui concerne le traitement de la dysthymie.

### 8.1. Comparaison avec un placebo

Les études de référence (Boyer, 1999, Ravindran 1999 et 2000, Davanand 2000, Lima 2000) jugent efficaces l'ensemble des agents particuliers étudiés relevant des ATC, ISRS, IMAO et autres en ce qui concerne la réactivité des sujets y compris la rémission pour les trois premières catégories mentionnées supra.

Les effets indésirables sont plus importants avec les ATC, la sertraline (ISRS) et les «autres antidépresseurs».

Les études connues portent en général sur une durée de 4 à 12 semaines ; mais

- pour les jeunes : aucune étude retrouvée
- pour les personnes âgées : pas de conclusion significative
- pas d'études en cas de non-réponse au traitement initial de la dysthymie

### 8.1.1. Résumé

Tableau 10

Classe	Médicament	Durée de l'étude	Efficacité	Sécurité	Références
ATC	Desipramine (n'est plus commercialisé) et imipramine	4 à 12 semaines	Efficace tant pour la réponse (niveau 1) que la rémission (niveau 1)	Davantage d'effets indésirables (niveau 2) que le placebo	Lima 2000
ISRS	Fluoxétine et sertraline	4 à 12 semaines	Efficace tant pour la réponse (niveau 1) que la rémission (niveau 1)	Pas plus d'abandons qu'avec le placebo (niveau 1). 1 RCT rapporte davantage d'effets indésirables avec sertraline	Lima 2000 Ravindran 99 Ravindran 00 Devanand 00
IMAO	phénelzine et moclobemide	4 à 12 semaines	Efficace tant pour la réponse (niveau 1) que la rémission (niveau 2)	Pas plus d'abandons qu'avec le placebo (niveau 1). Pas davantage d'effets indésirables (niveau 2)	Lima 2000
«Autres »	amisulpride, (amineptine, ritanserine pas sur le marché belge)	4 à 12 semaines	Efficace pour la réponse (niveau 1)	Pas plus d'abandons qu'avec le placebo (niveau 1). Cependant, davantage d'effets indésirables (niveau 1)	Lima 2000 Boyer 1999

### 8.1.2. Aspects du traitement chez les enfants et les adolescents

Aucune étude retrouvée consacrée aux enfants et aux adolescents.

### 8.1.3. Aspects du traitement chez le sujet âgé

Au sujet de la dysthymie chez le sujet âgé, seules deux études (2 RCT) comparant un ISRS avec un placebo ont été trouvées. L'utilisation des ISRS dans la dysthymie au sein de ce groupe d'âge est insuffisamment étayée. Aucune différence significative au niveau de l'obtention d'une réponse entre la fluoxétine et le placebo (niveau 2), 1 RCT a rapporté davantage de bâillements avec la fluoxétine par rapport au placebo.

### 8.1.4. Posologie

Aucun RCT retrouvée à ce propos.

### 8.1.5. Durée du traitement

Les études de référence ont une durée de traitement de 4 à 12 semaines. Il est frappant que pour une pathologie qui dure au minimum deux ans, les études qui ont comparé les antidépresseurs à un placebo ne durent que 4 à 12 semaines seulement. En conséquence, il n'existe aucune certitude à propos de la durée optimale du traitement.

### 8.1.6. Associations de traitements

Aucune RCT pertinente n'a été retrouvée à ce propos.

### 8.1.7. Conduite à tenir si la dysthymie ne répond pas au traitement initial

Aucune étude retrouvée ayant étudié cette situation chez des patients dysthymiques.

### 8.1.8. Différences de traitement en tenant compte des différents échelons

Dans les études de référence, la majorité des patients étaient traités en ambulatoire. Par ailleurs, il n'existe aucune clarté à propos du contexte d'étude.

### 8.1.9. Importance clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétique / pharmacodynamique)

N'est pas connue.

## 8.2. Comparaison avec d'autres traitements

En référence à Lima 2003, les différentes classes d'agents auraient une efficacité comparable avec des effets indésirables spécifiques à chaque catégorie.

Les études analysées évaluant les traitements non médicamenteux sont peu nombreuses, mais accordent une certaine supériorité au traitement médicamenteux.

Cependant l'étude conduite n'a certainement pas exploité tout le champ d'investigation potentiel traitant des différents traitements non médicamenteux (thérapie de groupe cognitive – problem solving therapy – psychothérapie interpersonnelle – thérapie de groupe cognitivo-interpersonnelle), en particulier dans la durée et peut-être aussi par manque de moyens financiers.

En ce qui concerne les jeunes et les personnes âgées : les conclusions évoquées plus haut paraissent globalement être également valables.

Deux points importants sont relevés :

- le traitement non médicamenteux chez les jeunes a un effet réducteur sur la tendance suicidaire ;
- le traitement non médicamenteux chez les personnes âgées est insuffisamment utilisé en dépit de son efficacité avérée.

### 8.2.1. Comparaison avec d'autres traitements médicamenteux

#### A. Résumé

Uniquement études d'une durée de 4 à 12 semaines.

Référence : Lima 2003

Tableau 11

Classe	Médicament	Efficacité	Sécurité
ISRS versus ATC	Sertraline versus Imipramine	Pas de différence pour la réponse (niveau 1) ou la rémission (niveau 1)	Moins d'abandons avec les ISRS (niveau 2)
IMAO versus ATC	Phénelzine/ moclobémide versus Imipramine	Pas de différence pour la réponse (niveau 1) ou la rémission (niveau 2)	Pas de différence pour les abandons (niveau 1). Pas de différence pour les effets indésirables (niveau 2)
« Autres » versus ATC	Tianeptine (pas commercialisé en Belgique)/ Minaprine (pas commercialisé en Belgique)/ ritalanserine (pas commercialisé en Belgique)/ versus Imipramine/ amitriptyline	Pas de différence pour la réponse (niveau 1)	Pas de différence pour les abandons (niveau 1). Pas de différence pour les effets indésirables (niveau 2)
« Autres » versus ISRS	Trazodon/ fluoxétine (+bentazepam pas commercialisé en Belgique)/ Amisulpride versus Fluoxétine seule	Pas de différence pour la réponse (niveau 1)	Pas de différence pour les abandons (niveau 1). Pas de différence pour les effets indésirables (niveau 1)

D'après Prodigy, dans la dysthymie, il n'y a pas de différence d'efficacité entre les ATC et les ISRS, mais avec les ISRS, les cas d'abandons étaient moins nombreux qu'avec les ATC.

ISRS et ATC sont équivalents mais il faut tenir compte des effets indésirables potentiels dans le choix d'une spécialité.

### ***B. Aspects particuliers du traitement des enfants, des adolescents et des personnes âgées***

Aucune étude retrouvée sur le traitement de ces catégories de sujets.

### ***C. Posologie***

Aucune étude retrouvée.

### ***D. Durée du traitement***

Les études de référence qui comparent les antidépresseurs entre eux ont une durée du traitement de 4 à 12 semaines, ce qui est très court dans le cas d'une pathologie d'une durée minimale de 2 ans.

### ***E. Associations de traitements***

Voir exemple ci-dessus.

### ***F. Conduite à tenir si la dysthymie ne répond pas au traitement initial***

Aucune étude retrouvée.

## **G. Différences de traitements en tenant compte des différents échelons**

Les études disponibles concernent des patients ambulatoires recrutés en première ligne.

## **H. Importance clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétique / pharmacodynamique)**

Non étudiée.

### **8.2.2. Comparaison avec d'autres traitements non médicamenteux**

#### **A. Chez l'adulte**

En dépit du fait que les patients souffrant de dysthymie représentent un groupe important, il est frappant de constater à quel point les études consacrées à l'efficacité du traitement non médicamenteux sont peu nombreuses.

Les rares études existantes se sont surtout intéressées aux effets de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et de la problem-solving therapy (PST), en comparaison avec les médicaments. Les études existantes laissent entendre un effet légèrement supérieur des médicaments, alors qu'il n'existe que peu de preuves selon lesquelles l'association d'un traitement médicamenteux et d'une psychothérapie donnerait de meilleurs résultats.

L'une des limitations importantes de ces études est qu'elles se sont intéressées exclusivement aux types de psychothérapie de courte durée, alors que des éléments manifestes indiquent que des interventions plus importantes en psychothérapies pourraient induire des effets plus marqués. Des études complémentaires sont nécessaires sur ce point.

Les critères de recherche utilisés par le groupe chargé de l'examen de la littérature nous paraissent restreints par rapport au traitement non médicamenteux. De ce fait, il existe un risque que toutes les études disponibles n'aient pas été incluses dans l'aperçu de la littérature.

Par ailleurs, il y a de fortes chances pour que la littérature scientifique disponible sur les traitements non-médicamenteux reste limitée pour des raisons de financement.

Le groupe chargé de l'examen de la littérature a étudié quatre types de psychothérapie dans le traitement de la dysthymie. Il s'agit dans tous les cas de thérapies normalisées, clairement décrites et validées:

*a. La thérapie cognitive de groupe (Ravindran 1999). Elle constitue l'un des traitements non médicamenteux de la dépression parmi les plus étudiés. Cette forme de psychothérapie est ciblée sur l'identification et le changement de ce que l'on appelle des comportements ou des schémas dysfonctionnels qui expliqueraient la survenue et la persistance d'une dépression.*

L'association d'une thérapie cognitive de groupe à un traitement à la sertraline ne semble pas meilleure que le traitement seul (niveau 2). De même, par rapport au placebo, la thérapie cognitive de groupe seule n'est pas plus efficace (niveau 2). Durée de l'étude: 12 semaines. Aucune donnée à long terme.

*b. La Problem-Solving Therapy (PST) (Williams 2000, Barrett 2001). Il s'agit d'une méthode d'entretien structuré dans le cadre d'un traitement de 4 à 6 séances, chacune d'une durée maximale d'une demi-heure. Durant le traitement, le patient apprend à résoudre de manière structurée (une partie de) ses problèmes.*

La PST chez l'adulte et le sujet âgé pendant 11 semaines apparaît aussi efficace qu'un traitement avec la paroxétine (niveau 2).

c. *La psychothérapie interpersonnelle (TIP) (Fejo de Mello 2001, Browne 2002). Il s'agit d'une forme de psychothérapie essentiellement ciblée sur le rôle des facteurs interpersonnels et familiaux dans l'apparition de la dépression, surtout le deuil pathologique, l'adaptation à un nouveau rôle, les tensions interpersonnelles et les déficits interpersonnels.*

Dans une première étude de 48 semaines, aucune différence n'est apparue entre la moclobémide et l'association moclobémide + psychothérapie interpersonnelle (niveau 2). Il s'agissait essentiellement de patients souffrant de "double dépression" (dysthymie plus dépression majeure).

Une seconde étude a suivi pendant 6 mois aussi bien des patients souffrant de dysthymie seule que des patients atteints de "double dépression". La sertraline seule, de même que l'association d'une psychothérapie interpersonnelle et de sertraline sont plus efficaces que la psychothérapie seule (niveau 2).

d. *La thérapie de groupe cognitive interpersonnelle (Hellerstein 2001). Ici, c'est la relation entre la dépression et le fonctionnement social qui se trouve au centre de l'attention. Elle a pour but également d'approfondir la relation entre la pensée et le ressenti.*

Le fonctionnement de cette forme de thérapie de groupe a été étudié dans de petites RCT en troisième ligne. Il existe insuffisamment de preuves de l'efficacité de ce traitement.

D'après Prodigy, dans la dysthymie, l'approche non médicamenteuse ne constituerait pas le premier choix, étant donné qu'elle apparaît moins efficace que les antidépresseurs.

A l'inverse du CBO et de Prodigy, NHG affirme que dans la dysthymie, un traitement d'essai avec des antidépresseurs n'est de mise que lorsque l'approche non médicamenteuse ne produit pas d'effets suffisants.

## **B. Aspects du traitement chez les enfants et les adolescents**

Pas d'études retrouvées spécifiques à la dysthymie chez les enfants et les adolescents.

## **C. Aspects du traitement chez le sujet âgé**

Voir PST : la Problem Solving Therapy chez l'adulte et le sujet âgé pendant 11 semaines apparaît aussi efficace qu'un traitement avec la paroxétine (niveau 2).

Les conclusions précitées semblent globalement valables pour la prise en charge non médicamenteuse de la dépression et de la dysthymie chez les jeunes et le sujet âgé. Il importe toutefois d'être attentif aux points suivants:

- (a) les traitements non médicamenteux ne sont pas associés à un risque accru de suicide chez les jeunes, mais semblent au contraire induire une baisse des tendances suicidaires;
- (b) les études indiquent que les traitements non médicamenteux chez le sujet âgé, en dépit de leur efficacité prouvée, sont trop peu appliqués.

## **D. Dose**

Aucune étude trouvée. Davantage de recherches sont nécessaires évaluant une psychothérapie plus intensive.

## **E. Durée du traitement**

Variable, en fonction du type de psychothérapie. Il n'existe pas de données relatives à la durée optimale du traitement, bien qu'il semble logique de le poursuivre plus longtemps, compte tenu du caractère chronique de la pathologie.

### ***F. Associations de traitements***

Dans une première étude d'une durée de 48 semaines, aucune différence n'est ressortie entre la moclobémide et l'association de moclobémide et d'une thérapie interpersonnelle (niveau 2). Il s'agissait essentiellement de patients souffrant d'une "double dépression" (dysthymie plus dépression majeure).

Une seconde étude a suivi pendant 6 mois aussi bien des patients souffrant de dysthymie seule que des patients atteints de "double dépression". La sertraline seule, de même que l'association d'une psychothérapie interpersonnelle et de sertraline sont plus efficaces que la psychothérapie seule (niveau 2).

### ***G. Conduite à tenir si la dépression ne répond pas au traitement initial***

Aucune étude trouvée.

### ***H. Différences entre les traitements en fonction des différents échelons***

La PST et la psychothérapie interpersonnelle ont été étudiées en première ligne, la thérapie de groupe cognitive interpersonnelle en troisième ligne.

### ***I. Importance clinique des différences pharmacologiques (pharmacocinétique / pharmacodynamique)***

Sans objet.

# Conclusion générale

Le traitement d'une dépression reste un problème complexe.

D'une part, se pose le problème d'établir un diagnostic. Pour citer van Praag: "Les architectures diagnostiques sont hétérogènes d'un point de vue symptomatologie, se superposent entre elles, ne sont pas suffisamment circonscrites par rapport aux structures avoisinantes et à la normalité; le facteur sévérité est insuffisamment inclus; les symptômes ne sont pas "pondérés", ils ne sont pas jugés en fonction de leur "valeur" diagnostique; il existe une prolifération de nouveaux diagnostics menant à la mise en évidence de la comorbidité; le facteur psychogenèse est négligé; la valeur prédictive des architectures est minime."

D'autre part, les études disponibles posent également problème. La plupart de ces études sont d'une durée bien trop réduite et ne portent que sur un nombre de patients beaucoup trop limité. En ce qui concerne l'efficacité, on peut se demander dans quelle mesure les différences "statistiquement significatives" sont pertinentes. De même, on accorde trop peu d'attention aux effets indésirables. Le traitement non médicamenteux est beaucoup trop peu étudié.

A l'avenir, il faudra dès lors que les études soient de plus longue durée et les recherches devront être davantage axées sur la prise en charge non médicamenteuse de la dépression.

Le jury désire également formuler quelques remarques à propos du traitement non médicamenteux :

- Ce traitement n'étant pas remboursé, il comporte un coût considérable pour le patient.
- La disponibilité de ce type de traitement est limitée et le temps d'attente est long. Une formation courte des médecins généralistes en thérapie cognitivo-comportementale pourrait contribuer à la solution de cette problématique.
- A l'heure actuelle, le titre de psychothérapeute n'est pas encore protégé de sorte que pour le médecin qui réfère, il est très difficile de savoir vers quel prestataire de soins il doit envoyer le patient pour un traitement non médicamenteux bien déterminé.
- Durant la réunion de consensus, on n'a pratiquement pas abordé l'électroconvulsivothérapie et un certain nombre d'autres techniques thérapeutiques plus récentes (stimulation du nerf vague, stimulation magnétique transcrânienne,...).

Le jury s'interroge à propos du fait qu'en 2004, 170.000 patients avaient seulement reçu un conditionnement d'antidépresseurs. Le jury se trouve dans l'impossibilité de déterminer pour quelles indications tous les antidépresseurs sont actuellement prescrits. Cette question doit être éclaircie.

# Bibliographie

Bibliografiegroep - Projekt farmaka – Minerva : Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Volledig rapport. Consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Bouvard M., J. Cottraux : Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Masson, 185- 188

Bruffaerts R. : De epidemiologie van depressie in België – Stand van zaken en toekomstperspectieven. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Cochrane database of systematic reviews volume (1), 2006 (most recent update 28 08 2005)

Declercq T., Habraken H. : De aanpak van depressie in de eerste lijn : bespreking van de richtlijnen. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

D'haenen H. : Behandeling van depressie en van dysthymie met antidepressiva. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Dumont P., A. Andreoli, S. Borgacci et coll. : Détection rapide de la dépression : un problème important Revue Médicale Suisse, 2005, Fév.2, n° 3005

EBM Guidelines Duodecim Finland

Furlanetto L.M., M.V. Mendlowicz, J.R. Bueno: The validity of the Beck depression inventory-short form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. Journal of Affective Disorders, 2005, 86, 87-91

Gilbody, S; House, AO; Sheldon, TA; Cochrane Depression, anxiety and neurosis group. Screening and case finding instruments for depression: Recognition/ management/ outcome

Khan, Amy E. Brodhead and Russell L. Kolts: Relative sensibility of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the clinical global impressions rating scale in antidepressant clinical trial: a replication analysis. International Clinical Psychopharmacology, 2004, 19, 157-160

Khan, S.R. Khan, E.B. Shankles and al.: Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the clinical global impressions rating scale in antidepressant clinical trials. International Clinical Psychopharmacology, 2002, 17, 281-285

Klinkman, M. S. Competing Demands in Psychosocial Care. A Model for the Identification and Treatment of Depressive Disorders in Primary Care. Gen Hosp. Psychiatry 1997;19(2):98-111

Lamberts, H. and Hofmans, Okkes, I. [Psychological and Social Problems in Family Practice: a Matter of Competence and Autonomy in Physicians and Patients]  
Psychische En Sociale Problemen in De Huisartspraktijk: Een Kwestie Van Competentie En Autonomie Bij Artsen En Patienten. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 15-1-1994;138(3):118-22.

Lowe B., Robert L. Spitzer, K. Gräfe and al.: Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians diagnosis. Journal of Affective Disorders, 2004, 78, 131-140

Luyten P. : Niet medicamenteuze behandeling. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Maes J.M. en Vanderkelen P. : Diagnostic de la dépression : instruments de mesure. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Minerva. <http://www.minerva-ebm.be>

Normes NHG

Pignone M.P., MD, MPH; B.N. Gaynes, MD, MPH; J.L. Rushton, MD, MPH and al.: Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*, 2002, vol. 136, 765-776

VAN PRAAG H.M., ASNIS G.M., KAHN R.S., BROWN S.L., KORN M., HARKAVY- FRIEDMAN J.H., WETZLER.S. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional pathology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 600: 501-510, 1990.

Van Praag H.M. : Onvrede met de diagnostiek van depressie. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

VAN PRAAG H.M. Over the mainstream: diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiat. Res.* 72: 201-212, 1997.

Van Weel-Baumgarten, E. M., Schers, H. J., van den Bosch, W. J., van den Hoogen, H. J., and Zitman, F. G. Long-Term Follow-Up of Depression Among Patients in the Community and in Family Practice Settings - A Systematic Review. *Journal of Family Practice* 2000;49(12):1113-20.

Van Weel – Baumgarten : Depressie in de huisartsenpraktijk. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Watson, Lea en Pignone M. Screening accuracy for late-life depression in primary care: a systematic review (*Journal of Family Practice*.52 (12): 956-964, December 2003

# Annexes

## Annexe 1. Les critères de Wilson & Jungner (WHO, 1968)

1. **Pertinence** : la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants.
2. **Traitabilité** : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise.
3. **Disponibilité des moyens** : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants.
4. **Identification** : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche.
5. **Évolution naturelle** : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue.
6. **Qui est malade ?** Il doit exister un consensus sur les critères de maladie.
7. **Méthode de détection** : une bonne méthode de détection doit exister
8. **Acceptabilité** : la méthode de détection doit être acceptable pour la population.
9. **Coût-bénéfice** : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices.
10. **Continuité** : le processus de détection doit être continu.

## Annexe 2. Critères diagnostiques du DSM-IV d'un épisode dépressif majeur

- A. Au moins 5 des symptômes doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée d'au moins deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
1. **Humeur dépressive** présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., se sent triste ou vide) ou observée par les autres (p. ex., pleure). N.B. : éventuellement irritabilité chez les enfants et les adolescents
  2. **Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir** dans toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)
  3. **Perte ou gain significatif de poids** en l'absence de régime (par exemple, plus de 5% du poids corporel en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
  4. **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours
  5. **Agitation ou ralentissement** psychomoteur, presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)
  6. **Fatigue ou perte** d'énergie presque tous les jours
  7. **Sentiments de dévalorisation ou culpabilité** excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours
  8. **Diminution de l'aptitude à penser** ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours
  9. **Pensées récurrentes de la mort** (pas seulement une peur de mourir), **idées suicidaires** récurrentes sans plan précis, ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un Deuil normal.

## Annexe 3. Aperçu des instruments de mesure disponibles

### Introduction

Sur la base des exposés des experts, il n'est pas possible de répondre de manière exhaustive à la question relative aux instruments valables et fiables dans les deux langues nationales pour poser le diagnostic de la dépression, en apprécier la sévérité et en juger l'évolution.

L'exposé de Maes et Bastan ne fournit qu'un certain nombre d'**instruments francophones pour adultes**. Si l'INAMI désire à l'avenir parvenir à un consensus sur le traitement des troubles psychiques et psychiatriques ou des affections dans lesquelles le fonctionnement de l'être humain doit être évalué au niveau comportemental, cognitif et émotionnel, nous recommandons vivement de faire appel à un expert dans le domaine du psychodiagnostic clinique. La mission de ce psychologue consistera alors à effectuer un tour d'horizon des instruments psychodiagnostiques existants dans les deux (ou trois) langues nationales, pour le groupe d'âge choisi et en mentionnant les propriétés psychométriques.

Les données lacunaires peuvent si vous le désirez être complétées avec des informations puisées dans les sources suivantes:

Pour les instruments francophones:

- Bouvard, M., & Cottraux, J. (2002). Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Paris: Masson.
- L'évaluation standardisée en psychiatrie
- Catalogue du 'Centre de Psychologie appliquée'

Pour les instruments néerlandophones:

- Catalogues de Swets et Zeitlinger et Acco

La **validité** est le degré avec lequel l'instrument mesure ce qu'il dit mesurer. La validité est déterminée en effectuant une comparaison avec d'autres instruments pour mesurer la problématique, notamment l'appréciation clinique et les autres tests existants. La **fiabilité** reflète dans quelle mesure les résultats des tests sont exempts de l'influence de la personne en charge de l'appréciation ou du moment auquel celle-ci est effectuée (test et répétition du test). La **normalisation** fournit les moyennes et les écarts-types au sein du groupe étudié et, sur cette base, détermine les cut-off scores pour la formulation du diagnostic et/ou la détermination des degrés de gravité.

**Instruments psychodiagnostiques élaborés pour la dépression et les symptômes dépressifs: enfants**

	Instrument original	Description	Objectifs	Version française	Données psychométriques version française	Publication ou adresse de commande	Version néerlandaise	Données psychométriques version néerlandaise	Publication ou adresse de commande
<b>Kid-die-SADS</b> 6-18	Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-lifetime version) Puig-Antich et Chambers (1978)	Entretien semi-structuré	Psychopathologie globale (également problèmes émotionnels dont la dépression)	<b>Evaluation des Troubles affectifs et de la Schizophrénie pour enfants d'âge scolaire</b>  Mouren-Siméoni, 1993	V : ND F : ND Normes : ND	Mouren-Siméoni, 1993	<b>KID-SCID</b>	V : NV B : NV Normes : NV	
<b>CBCL</b> 4-18	(Child behavior Check List, Achenbach, 1991)	Hétéro-évaluation par le parent; 118 items	Psychopathologie globale (également problèmes émotionnels dont la dépression)	<b>LCE</b> (Liste des comportements d'enfants) Fombonne, 1988, 1989, 1991, 1992, 1994)	V : O.K. F : O.K. Normes : O.K. (Fombonne, 1989, 1991, 1992, 1994) ;	Bouvard et Cottraux, 2002	<b>CBCL</b> (Vermeersch,	V : O.K., B : O.K. N : O.K. (Vermeersch,	
<b>CDRS-R</b> 6-12	Children's depression rating Scale ; Poznanski, Cook & Carroll, 1979; Poznanski,, Grossman & Buchsbaum, 1984 ; Poznansky, Freeman & Moknos, 1985))	Hétéro-évaluation ; 17 items	Dépression, diagnostic, évaluation de la sévérité et de l'évolution	<b>CDRS-R</b> (Moor, Mack, 1982)	V : O.K. F : O.K. Normes : O.K.	- Bouvard et Cottraux, 2002 ; - Dugas et Bouvard, 1997c			
<b>CDI,</b> 8-17	le <i>Children depression inventory</i> )Kovacs et Beck, 1977, Kovacs 1981)	Auto-évaluation, 27 items	Depressie, diagnostic, évaluation van de ernst en evolutie	<b>Inventaire de dépression chez l'enfant</b> Mack et Moor (1982a).	V : ND F : ND Normes : ND (Dugas, Mouren & Halfon, 1985)	Dugas et Bouvard, 1997b			

<b>BDI 13-18</b>	Beck Depression Inventory, (Beck, Ward & Mendelson, 1961)		Dépression, diagnostic, évaluation de la sévérité et de l'évolution	<b>IDB</b> (Inventaire de dépression de Beck) Bourque, Baeaudette, D., 1982 ; Baron, 1984, 1988, 1993 ; Byrne & Baron, 1994)	V : O.K. F : O.K. Normes : O.K.			V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	
<b>MDI-C 8-17</b>	<i>Multiscore depression inventory for children</i> (MDI-C-Berndt & Kaiser, 1996),	Auto-évaluation, 79 items	Dépression, diagnostic, évaluation de la sévérité et de l'évolution	L'échelle composite de dépression pour enfants (Berndt & Kaiser, 1999)	V : O.K. F : O.K. Normes : O.K.	(Berndt & Kaiser, 1999)			

Validité (V): ND: non déterminée; O.K., étudiée et considérée comme bonne  
 Fiabilité (F): ND: non déterminée; O.K. étudiée et considérée comme bonne  
 Normalisation: ND: non déterminée; O.K. disponible

### Instruments psychodiagnostiques élaborés pour la dépression et les symptômes dépressifs: adultes

Nom	Instrument original	Description	Version française	Données psychométriques version française	Publication ou adresse de commande	Version néerlandaise	Données psychométriques version néerlandaise	Publication ou adresse de commande
SCID	Structured clinical interview	Entretien semi-structuré (basé sur les critères du DSM-IV-TR pour le dépistage des troubles mentaux)						
3 questions (Lowe, Spitzer, Gräfe and al., 2004)		3 questions fermées portant sur les 3 principaux critères: humeur, perte d'activité, désir de changement)	3 questions (Lowe, Spitzer, Gräfe and al., 2004)					
QSP9			QSP-9 ; questionnaire de santé des patients (Dumont, Andreoli, Borgacci et al., 2005)					
HMRS	Hamilton Rating Scale (Hamilton, 1967)	Questionnaire d'hétéro-évaluation 17 items	<b>Echelle d'hétéro-évaluation de dépression de Hamilton (6,7)</b>	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K. Bagby, Ryder, Schuller, and al (2004)	Bouvard et Cottraux, 2002			
MADRS (Khan, Brodhead, & Kolts, 2004)	Montgomery and Asberg depression Rating Scale	Questionnaire d'hétéro-évaluation 10 items	<b>Echelle d'hétéro-évaluation de dépression de Montgomery et Asberg</b>	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Bouvard et Cottraux, 2002			

BDI & BDI-II	Beck Depression Inventory	Questionnaire d'auto-évaluation 21 et 13 items	Inventaire de la dépression de Beck et Inventaire de la dépression de Beck abrégé	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Centre de psychologie appliquée	Beck Depressie Vragenlijst	...	
--------------	---------------------------	--	---	---------------------------------------	---------------------------------	----------------------------	-----	--

## Instruments psychodiagnostiques élaborés pour la dépression et les symptômes dépressifs: personnes âgées

Nom	Instrument original	Description	Version française		Publication ou adresse de commande	Version néerlandaise	Données psychométriques version néerlandaise	
GDS Yesavage et Brinck, 1983)	Geriatric depression scale	Auto-évaluation, 30 items (ui/non)	Echelle de dépression gériatrique Bourque et Blanchard, 1990)	V : O.K. BF: O.K. Normes : O.K.	Bouvard et Cottraux, 2002 Bourque et Blanchard, 1990)			
BDI & BDI-II	Beck Depression Inventory	Auto-évaluation, questionnaire 21 et 13 items	Inventaire de la dépression de Beck et Inventaire de la dépression de Beck abrégé	V : O.K. F : O.K. Normes : O.K.	Centre de psychologie appliquée	Inventaire de la dépression de Beck	...	
EAGP Labo Sandoz (modif. Du SCAG, Sandoz clinical assessment geriatric )	Echelle d'appréciation gériatrique en psychiatrie George et al, 1977)	Hétéro-évaluation d'une psychopathologie chez le sujet âgé 17 items	Echelle d'appréciation gériatrique en psychiatrie	V : O.K. F : O.K. Normes : NB	Bouvard et Cottraux, 2002			
CSDD Alexopoulos GS et al	Cornell Scale for Depression in Dementia (1)							
MMSE Folstein M, Folstein S, McHugh P	Mini-Mental Status Examination)							
ADL Katz S et al.	Activities of Daily Living							

Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23:56-62

Montgomery SA and Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979 Apr;134:382-9

## Annexe 4. Patient Health Questionnaire. (PHQ)

This questionnaire is an important part of providing you with the best health care possible. Your answers will help in understanding problems that you may have. Please answer every question to the best of your ability unless you are requested to skip over a question.

Name \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_ Sex: Female Male Today's date \_\_\_\_\_

**1. During the last 4 weeks, how much have you been bothered by any of the following problems?**

**Not bothered                  Bothered a little                  Bothered a lot**

- a. Stomach pain
- b. Back pain
- c. Pain in your arms, legs, or joints (knees, hips, etc)
- d. Menstrual cramps or other problems with your periods
- e. Pain or problems during sexual intercourse
- f. Headaches
- g. Chest pain
- h. Dizziness
- i. Fainting spells
- j. Feeling your heart pound or race
- k. Shortness of breath
- l. Constipation, loose bowels, or diarrhoea
- m. Nausea, gas, or indigestion

**2. Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?**

**Not at all                  Several days                  More than half the days                  Nearly every day**

- a. Little interest or pleasure in doing things
- b. Feeling down, depressed, or hopeless
- c. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much
- d. Feeling tired or having little energy
- e. Poor appetite or overeating
- f. Feeling bad about yourself, or that you are a failure, or have let yourself or your family down
- g. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television
- h. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual
- i. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way

FOR OFFICE CODING: Som Dis if at least three of #1a-m are .a lot. and lack an adequate biol explanation. Maj Dep Syn if answers to #2a or b and five or more of #2a-i are at least .More than half the days. (count #2i if present at all). Other Dep Syn if #2a or b and two, three, or four of #2a-i are at least .More than half the days. (count #2i if present at all).

**3. Questions about anxiety.**

a. In the last 4 weeks, have you had an anxiety attack . suddenly feeling fear or panic?

**If you checked .NO., go to question #5.**

**NO**

**YES**

- b. Has this ever happened before?
- c. Do some of these attacks come suddenly out of the blue that is, in situations where you dont expect to be nervous or uncomfortable?
- d. Do these attacks bother you a lot or are you worried about having another attack?

**4. Think about your last bad anxiety attack. NO YES**

- a. Were you short of breath?
- b. Did your heart race, pound, or skip?
- c. Did you have chest pain or pressure?
- d. Did you sweat?
- e. Did you feel as if you were choking?
- f. Did you have hot flashes or chills?
- g. Did you have nausea or an upset stomach, or the feeling that you were going to have diarrhea?
- h. Did you feel dizzy, unsteady, or faint?
- i. Did you have tingling or numbness in parts of your body?
- j. Did you tremble or shake?
- k. Were you afraid you were dying?

**5. Over the last 4 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?**

**Not at all                      Several days                      More than half the days**

- a. Feeling nervous, anxious, on edge, or worrying a lot about different things
- If you checked .Not at all., go to question #6.**

- b. Feeling restless so that it is hard to sit still
- c. Getting tired very easily
- d. Muscle tension, aches, or soreness
- e. Trouble falling asleep or staying asleep
- f. Trouble concentrating on things, such as reading a book or watching TV
- g. Becoming easily annoyed or irritable

FOR OFFICE CODING: Pan Syn if all of #3a-d are .YES. and four or more of #4a-k are .YES.. Other Anx Syn if #5a and answers to three or more of #5b-g are .More than half the days..

**6. Questions about eating.**

- a. Do you often feel that you can't control what or how much you eat?

**NO**

**YES**

- b. Do you often eat, within any 2-hour period, what most people would regard as an unusually large amount of food?

**If you checked .NO. to either #a or #b, go to question #9.**

- c. Has this been as often, on average, as twice a week for the last 3 months?

**7. In the last 3 months have you often done any of the following in order to avoid gaining weight ?**

**NO**

**YES**

- a. Made yourself vomit?
- b. Took more than twice the recommended dose of laxatives?
- c. Fasted . not eaten anything at all for at least 24 hours?
- c. Exercised for more than an hour specifically to avoid gaining weight after binge eating?

**8. If you checked .YES. to any of these ways of avoiding gaining weight, were any as often, on average, as twice a week?**

**NO**

**YES**

**9. Do you ever drink alcohol (including beer or wine)?**

**If you checked .NO. go to question #11.**

**NO**

**YES**

**10. Have any of the following happened to you more than once in the last 6 months?**

**NO**

**YES**

- a. You drank alcohol even though a doctor suggested that you stop drinking because of a problem with your health
- b. You drank alcohol, were high from alcohol, or hung over while you were working, going to school, or taking care of children or other responsibilities
- c. You missed or were late for work, school, or other activities because you were drinking or hung over
- d. You had a problem getting along with other people while you were drinking
- e. You drove a car after having several drinks or after drinking too much

**11. If you checked off any problems on this questionnaire, how difficult have these prob for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people**

**Not difficult at all      Somewhat difficult      Very difficult      Extremely difficult**

FOR OFFICE CODING: Bul Ner if #6a,b, and-c and #8 are all .YES.; Bin Eat Dis the same but #8 either .NO. or left blank. Alc Abu if any of #10a-e is .YES..

**12. In the last 4 weeks, how much have you been bothered by any of the following problems?**

**Not bothered      Bothered a little      Bothered a lot**

- a. Worrying about your health
- b. Your weight or how you look
- c. Little or no sexual desire or pleasure during sex
- d. Difficulties with husband/wife, partner/lover or boyfriend/girlfriend
- e. The stress of taking care of children, parents, or other family members
- f. Stress at work outside of the home or at school
- g. Financial problems or worries
- h. Having no one to turn to when you have a problem
- i. Something bad that happened recently
- j. Thinking or dreaming about something terrible that happened to you in the past - like your house being destroyed, a severe accident, being hit or assaulted, or being forced to commit a sexual act

**13. In the last year, have you been hit, slapped, kicked or otherwise physically hurt by someone, or has anyone forced you to have an unwanted sexual act?**

**NO**

**YES**

**14. What is the most stressful thing in your life right now?**

---

**15. Are you taking any medicine for anxiety, depression or stress?**

**NO**

**YES**

**16. FOR WOMEN ONLY: Questions about menstruation, pregnancy and childbirth.**

a. Which best describes your menstrual periods?

**Periods are unchanged**

**No periods because pregnant or recently gave birth**

**Periods have become irregular or changed in frequency, duration or amount**

**No periods for at least a year**

**Having periods because taking hormone replacement (estrogen) therapy or oral contraceptive**

b. During the week before your period starts, do you have a serious problem with your mood - like depression, anxiety, irritability, anger or mood swings?

**NO**

**(or does not apply)**

**YES**

If YES: Do these problems go away by the end of your period?

Have you given birth within the last 6 months?

Have you had a miscarriage within the last 6 months?

Are you having difficulty getting pregnant?

Developed by Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. For research information, contact Dr. Spitzer at [rls8@columbia.edu](mailto:rls8@columbia.edu). The names PRIME-MD® and PRIME-MD TODAY® are trademarks of Pfizer Inc. TX221Y99A © 1999, Pfizer Inc