

# Sertraline un meilleur choix pour la dépression majeure ?

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité, l'acceptation et la tolérance à la sertraline versus antidépresseurs tricycliques, maprotiline, ISRS et nouveaux antidépresseurs dans le traitement de la phase aiguë de la dépression majeure ?
- **Contexte** Dans les guides de pratique, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont mentionnés comme premier choix unique<sup>1</sup> ou à égalité<sup>2,3</sup> avec les tricycliques. Parmi les ISRS, la sertraline est avancée comme étant d'une efficacité supérieure, sur base de comparaisons indirectes et directes<sup>4</sup>. Est-ce vérifié versus tous les ISRS et aussi versus antidépresseurs plus récents, dans des comparaisons directes ?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Référence**

Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (1966 à 2008), EMBASE (1974 à 2008), le Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register et le Cochrane Central Register of Controlled Trials jusqu'à juillet 2008
- consultation des listes de références des études retenues et des précédentes synthèses méthodiques, d'experts, de firmes concernées, des auteurs des études.

Etudes sélectionnées

- RCTs incluant des patients avec dépression majeure et comparant la sertraline à tout autre antidépresseur, de toute durée
- 59 RCTs isolées, avec comparaisons multiples, 58 en double aveugle, 17 incluant moins de 100 patients.

Population étudiée

- environ 10 000 patients âgés d'au moins 18 ans avec diagnostic primaire de dépression majeure (critères DSM IV ou ICD 10, DSM III, DSM III-R) ; majorité (45) des études en ambulatoire ; personnes > 65 ans non exclues dans 35 études
- dépression modérée à sévère dans 56 études, légère à modérée dans 3 études
- exclusion : patients avec autre pathologie sur l'axe I ou II du DSM IV, patients avec une pathologie médicale sérieuse concomitante.

## Mesure des résultats

- critères primaires : nombre d'échecs de réponse à la phase aiguë (6 à 12 semaines) ; une réponse correspond à une diminution d'au moins 50% au score de Hamilton (HAM-D) ou pour un autre score, à une amélioration forte ou très forte au CGI-I
- critères secondaires : nombre de patients en rémission : score  $\leq 7$  au HAM-D, non malade ou à la limite de la mala-

die mentale au CGI-S ; scores moyens initiaux versus finaux sur plusieurs échelles (HAM-D, MADRS), fonctionnement social, qualité de vie, coût, acceptabilité (arrêt de traitement pour inefficacité ou effets indésirables), tolérance (effets indésirables : total ou certains précisément).

## Résultats

- efficacité (total de 9 303 patients) : la sertraline est plus efficace que la fluoxétine (OR 0,73 ; IC à 95% de 0,59 à 0,92 pour le critère primaire) mais moins efficace que la mirtazapine
- acceptation et tolérance (total de 9 950 patients) : la sertraline est mieux acceptée et tolérée que l'amitriptyline, l'imipramine, la paroxétine et la mirtazapine mais moins bien acceptée que le bupropion
- effets indésirables particuliers : la sertraline est généralement associée à une incidence supérieure de diarrhée.
- pour les résultats spécifiquement versus antidépresseurs tricycliques, voir discussion.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cette synthèse méthodique avec méta-analyse montre une tendance en faveur de la sertraline versus autres antidépresseurs en termes d'efficacité et d'acceptation, en ayant recours à un intervalle de confiance à 95% et à une approche conservatrice, avec analyse en **modèle d'effets aléatoires**. Cependant, les études incluses ne procurent pas de données pour les critères présélectionnés dans le protocole. Les résultats de pertinence nette pour les patients et pour les cliniciens ne sont rapportés dans aucune des études incluses.

**Financement** : les auteurs mentionnent un don de la Fondazione Cariverona à un centre de l'OMS situé à l'Université de Vérone (comme le premier auteur) mais sans établir le lien avec cette publication.

**Conflits d'intérêt** : un des auteurs déclare avoir reçu des honoraires de différentes firmes pharmaceutiques pour des recherches ou des présentations.

1. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. *National Clinical Practice Guideline Number 23*.  
2. Van Marwijk HW, Grundmeijer HC, Bijl D, et al. NHC-Standaard Depressieve stoornis (depressie). *Huisarts Wet* 2003;46:614-33.  
3. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Aanbeveling voor medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.  
5. Chevalier P. Nouveaux antidépresseurs : un meilleur choix ? *MinervaF* 2009;8(10):138-9.  
6. De Meyere M. Un lien entre l'efficacité des nouveaux antidépresseurs et la sévérité de la dépression. *MinervaF* 2008;7(9):134-5.

## Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse est élaborée selon une méthodologie correcte : recherche méthodique dans la littérature, dans plusieurs bases de données, validation de la qualité méthodologique des études (élaboration de séquence d'attribution, **secret de l'attribution**, double aveugle, données incomplètes pour certains items, mention sélective des résultats favorables, autres biais), extraction des données indépendamment par 2 chercheurs, recherche d'une hétérogénéité (test  $I^2$  Higgins) et d'un **biais de publication**, analyse de sensibilité en fonction de différentes caractéristiques (méthodologiques ou autres) des études<sup>5</sup>. Les auteurs soulignent la faible qualité générale des études incluses, notamment le fait que près de la moitié des études ne mentionnent que des résultats incomplets et que 18 seulement sont exemptes de compte rendu sélectif. Une constatation : il n'y a aucune donnée chiffrée dans l'abstract, fait rarissime dans une méta-analyse de la Cochrane Collaboration.

## Interprétation des résultats

Les comparaisons sont multiples et les résultats sont donnés, à juste titre, comparaison de médicament à médicament et non sertraline versus classe de médicament. Il n'est pas possible de les discuter toutes ici. Nous nous limiterons donc aux résultats posant question, aux comparaisons versus tricycliques et à une comparaison avec l'autre méta-analyse en réseau des mêmes auteurs pour la plupart<sup>4</sup> analysée dans ce numéro de Minerva<sup>5</sup>.

### • Versus mirtazapine

Les auteurs annoncent une plus grande efficacité de la mirtazapine versus sertraline : aucune différence significative n'est observée dans leurs résultats pour les différents critères.

### • Versus antidépresseurs tricycliques

Pour les comparaisons versus tricycliques, les 18 RCTs datent en général des années 90, la plus récente étant de 2003 et demeurant la seule en faveur de la sertraline. Une seule autre donne aussi un résultat avec une différence significative pour le critère primaire, en faveur de l'amitriptyline. Sur l'ensemble des comparaisons avec l'amitriptyline, la seule différence significative au point de vue efficacité est en faveur de l'amitriptyline : modification moyenne versus valeur initiale : **DMS 0,18** ; IC à 95% de 0,04 à 0,32 ;  $p=0,009$ . La description des populations incluses dans les études est insuffisante pour interpréter l'efficacité en fonction de la sévérité de la dépression comme cela a été fait dans une autre méta-analyse analysée dans Minerva<sup>6</sup>. Au point de vue acceptation, il n'y a pas de différence significative sertraline versus amitriptyline (OR 0,94 ; IC à 95% de 0,74 à 1,18), contrairement à ce que les auteurs indiquent dans leur conclusion. Il y a moins d'effets indésirables (au

total) sous sertraline que sous amitriptyline (OR 0,59 ; IC à 95% de 0,39 à 0,89 ;  $p=0,01$ ), mais avec cependant plus de diarrhée avec la sertraline qu'avec les différents tricycliques. Il n'y a pas significativement plus d'arrêts pour effets indésirables sous amitriptyline que sous sertraline.

### • Versus autre méta-analyse récente

La comparaison avec l'autre méta-analyse récente, en réseau, montre quelques différences dans celle-ci<sup>4,5</sup>. Seules 29 RCTs comparent la sertraline à un autre (nouvel) antidépresseur (comparaisons directes) dans la méta-analyse en réseau (5 090 sujets). Pas de supériorité de la mirtazapine versus sertraline au point de vue efficacité (1 seule étude pour 2 dans la présente méta-analyse). Même efficacité de la sertraline et de l'escitalopram et même acceptation, comme dans la méta-analyse Cochrane. Pas de différence significative pour les sorties d'étude sertraline versus bupropion sur base des 3 mêmes études que la présente méta-analyse qui conclut, elle, à un avantage significatif en faveur du bupropion (moins d'arrêts). Les chiffres de patients pris en considération pour les analyses dans les 2 publications sont différents...

Finalement, les auteurs de la méta-analyse Cochrane signalent eux-mêmes que les résultats de pertinence nette pour les patients et pour les cliniciens ne sont rapportés dans aucune des études incluses, par exemple les attitudes des patients et de leurs soignants vis-à-vis du traitement, la capacité de reprise du travail et d'un fonctionnement social normal.

## Pour la pratique

Cinq auteurs sont communs à deux méta-analyses, l'une comparant la sertraline à tous les autres antidépresseurs (analysée ici), l'autre comparant entre eux, par voie directe ou indirecte tous les nouveaux antidépresseurs<sup>4,5</sup>. Les auteurs concluent la première fois à une tendance en faveur de la sertraline versus autres antidépresseurs et dans l'autre cas à un avantage de la sertraline et de l'escitalopram versus autres nouveaux antidépresseurs (efficacité semblable à d'autres mais meilleure tolérance), la sertraline étant l'antidépresseur le plus efficace. Ils y ajoutent, dans cette méta-analyse-ci, un plus grand intérêt de la mirtazapine (non étayé par les chiffres qu'ils donnent) et du bupropion (moins d'effets indésirables), observation non faite dans leur autre méta-analyse sur les mêmes études. Sur base des résultats donnés, l'amitriptyline est plus efficace que la sertraline. Il n'y a donc pas d'argument robuste pour modifier les recommandations actuelles : choisir, si un antidépresseur est nécessaire, entre tricyclique (amitriptyline la mieux évaluée) et ISRS (sertraline la plus efficace), avec le patient, en fonction des co-morbidités et des effets indésirables possibles.

## ● Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse conclut à une tendance en faveur de la sertraline versus autres antidépresseurs en termes d'efficacité et d'acceptation pour le traitement d'une dépression majeure. Les preuves apportées sont cependant insuffisantes pour remettre en question les guides de pratique actuels.

