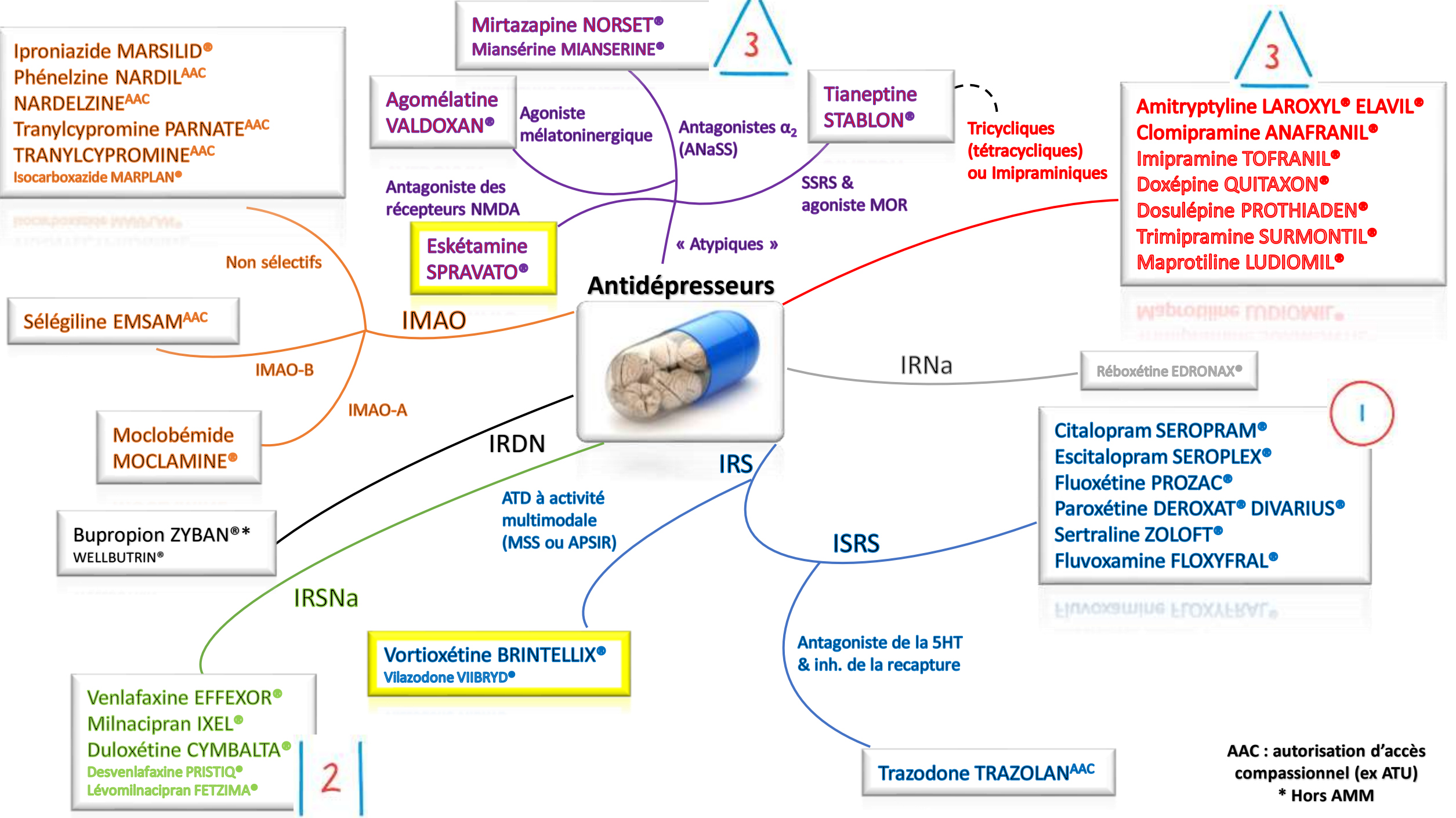


Nouvelles recommandations françaises dans la dépression V2017 & V2024



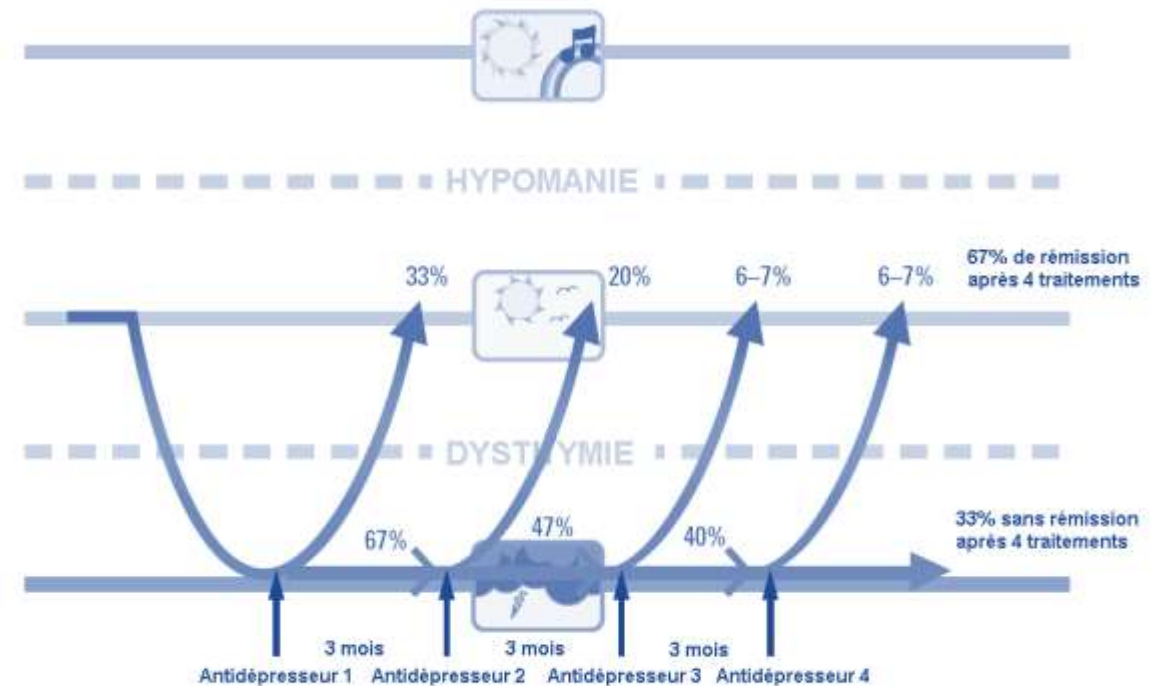


AAC : autorisation d'accès
compassionnel (ex ATU)
* Hors AMM

Dépression « résistante »

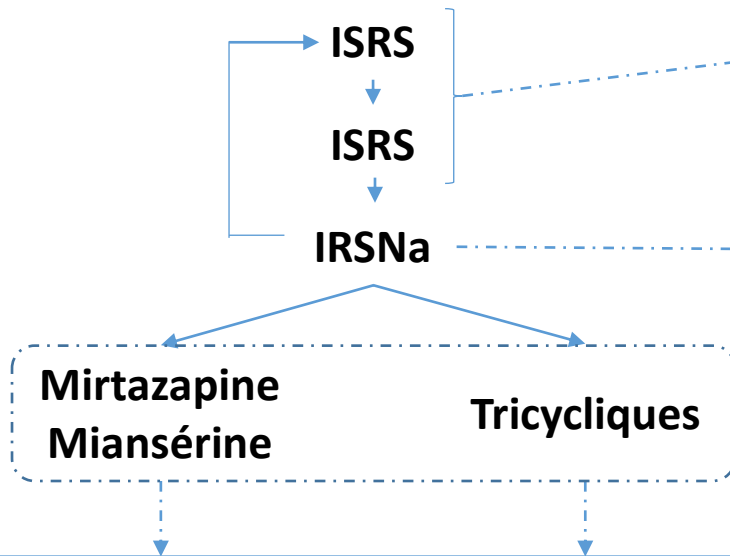
= Description évolutive intégrant un **paramètre pharmacologique**

⇒ **Résistance aux traitements médicamenteux**



Stratégies / dépression & dépression résistante

- **N° 1 : Optimisation (posologique)**
- **N° 2 : Changement**
- **N° 3 : Association (d'antidépresseurs)**
- **N° 4 : Potentialisation**



Taux de réponse à un 2nd ISRS chez les patients :

- Intolérants au 1^{er} (et qui tolèrent le 2^{ème}) : **70%**
- Non-répondeurs au 1^{er} : **50%**

Possibilité 1^{ère} ou 2^{ème} intention si anhédonie ou ralentissement psychomoteur marqué

Rappel : IRSNa = ISRS à faible dose, ex venlafaxine :

- ISRS → 150mg/j
- IRSNa → ≥ 225mg/j

Effets antihistaminiques :

- Risque majoré sédation/ prise de poids,
- Mais bénéfique potentiel sur insomnies / composantes anxieuses, voire perte de poids

Associations

1^{ère} intention combo ISRS/IRSNa + mirtazapine / miansérine

→ notamment **venlafaxine + mirtazapine**

Potentialisations

Potentialisations de 1^{ère} intention, certaines situations cliniques spécifiques peuvent orienter vers d'autres options

Quétiapine^{AMM}

(50-150mg/j en 1^{ère} intention)

Aripiprazole

(2-5mg/j max en 1^{ère} intention)

Lamotrigine

(200-400mg/j en 1^{ère} intention)

Lithium

(0,4-0,6mmol/L en 1^{ère} intention)

- Face aux **situations d'intolérance répétées et/ou de défaut d'efficacité des stratégies antidépressives** (et des éventuels options de potentialisation) il est recommandé de **pratiquer un suivi des concentrations plasmatiques** :

- dosages plasmatiques le matin avant la prise des traitements,
- lors de l'atteinte d'une posologie plasmatique stable
- et à + de 5 ½ vies du médicament

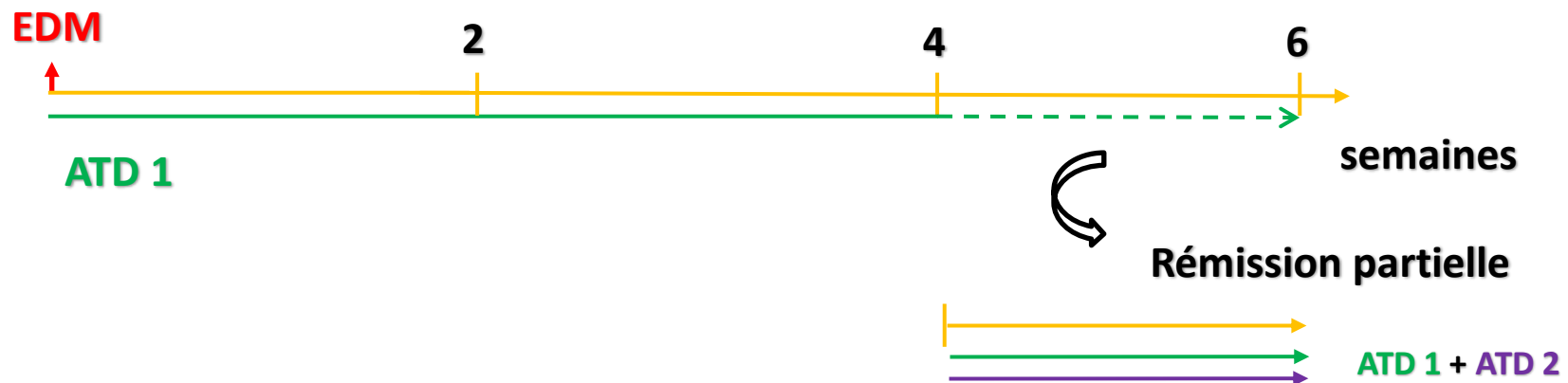
- Viser l'**optimisation posologique de chaque stratégie**
- Utiliser sur les 1^{ères} lignes les stratégies ISRS que vous connaissez le mieux (attendus en termes d'efficacité et de tolérance)
- Si besoin de manière très lentement progressive (schéma + lent que l'AMM) en cas d'intolérances répétées



Les associations d'antidépresseurs

Contexte :

- Echec des monothérapies antérieures (ex 2 ISRS + IRSNa à dose Nadique)
- Réponse partielle au traitement en cours, bien conduit, après 4-6 semaines





Les associations d'antidépresseurs

V2017

Seules stratégies d'association d'antidépresseurs recommandées en 1^{ère} intention

ISRS	+	Antagoniste α_2 - Mirtazapine : 30mg/j - Miansérine : 30-60mg/j (posos cibles initiales → poso max si réponse partielle)
IRSNa	+	
Tricycliques	+	

- Maintien association 2-6 mois jusqu'à rémission clinique complète,
- < 1an

Stratégies d'association d'antidépresseurs possibles en 2^{ème} intention

ISRS	+	Agomélatine
IRSNa	+	
Tricycliques	+	

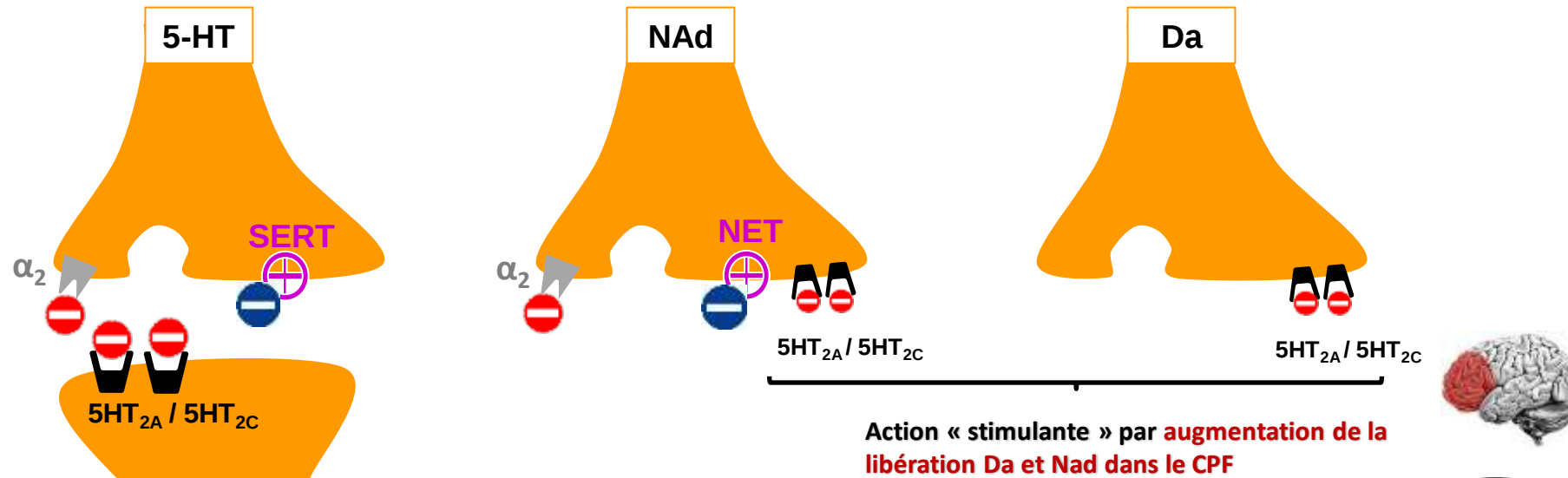
Cumul / risque :
prise de poids
&/ou effets sédatifs

Approche pharmaco :

Action des antagonistes α_2 (mirtazapine & miansérine)
et effets de leur combinaison



mirtazapine + venlafaxine



Blocages **antagonistes α_2 + 5HT_{2A}/5HT_{2C}**
(mirtazapine / miansérine)



Blocages IRSNa (venlafaxine, duloxétine)



Blocage **5HT_{2C}** aussi avec
agomélatine
(assoc' de 2^{ème} intention avec
ISRS/IRSNa/tricycliques)

« California rocket fuel » ou mirtazapine + venlafaxine parmi les
« associations héroïques » de SM. Stahl

Algorithme de STAR*D

+ grand essai clinique prospectif
(2001-06)
NIH
4041 patients “vie réelle” inclus

niveau 1

citalopram

niveau 2

changement

sertraline

venlafaxine

bupropion

potentialisation

+ bupropion

+ buspirone

niveau 3

changement

mirtazapine

nortriptyline

potentialisation

+ Lithium

+ h.
thyroïdienne

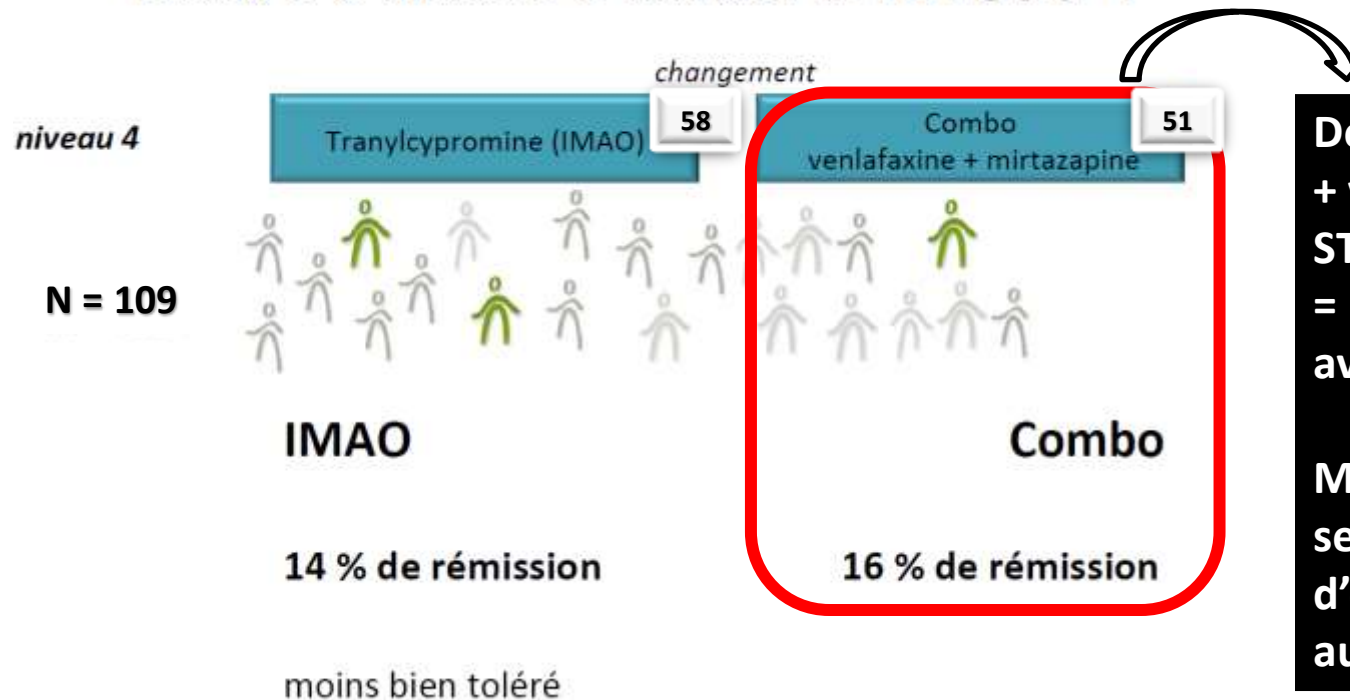
niveau 4

changement

Tranylcypromine (IMAO)

Combo
venlafaxine + mirtazapine

niveau 1 → niveau 2 → niveau 3 → **niveau 4**



Données du bras mirtazapine (45 mg/j) + venlafaxine (300 mg/j) de l'étude STAR*D restent peu concluantes = l'association s'adressait à des patients avec niveau de résistance élevé...

MAIS en situation de haute résistante se présente comme un « équivalent » d'efficacité (avec meilleure tolérance) aux IMAOs.

Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR)

ABSTRACT

OBJECTIVE

To investigate the effectiveness of combining mirtazapine with serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) or selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants for treatment resistant depression in primary care.

DESIGN

Two parallel group multicentre phase III randomised placebo controlled trial.

SETTING

106 general practices in four UK sites; Bristol, Exeter, Hull, and Keele/North Staffs, August 2013 to October 2015.

PARTICIPANTS

480 adults aged 18 or more years who scored 14 or more on the Beck depression inventory, second revision, fulfilled ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision) criteria for depression, and had used an SSRI or SNRI for at least six weeks but were still depressed. 241 were randomised to mirtazapine and 239 to placebo, both given in addition to usual SSRI or SNRI treatment. Participants were stratified by centre and minimised by baseline Beck depression inventory score, sex, and current psychological therapy. They were followed up at 12, 24, and 52 weeks. 431 (89.8%) were included in the (primary) 12 week follow-up.

MAIN OUTCOME MEASURES

Depressive symptoms at 12 weeks after randomisation, measured using the Beck depression inventory II score as a continuous variable. Secondary outcomes included measures of anxiety, quality of life, and adverse effects at 12, 24, and 52 weeks.

RESULTS

Beck depression inventory II scores at 12 weeks were lower in the mirtazapine group after adjustment for baseline scores and minimisation or stratification variables, although the confidence interval included the null (mean (SD) scores at 12 weeks: 18.0 (12.3) in the mirtazapine group, 19.7 (12.4) in the placebo group; adjusted difference between means -1.83 (95% confidence interval -3.92 to 0.27); $P=0.09$). Adverse effects were more common in the mirtazapine group and were associated with the participants stopping the trial drug.

CONCLUSION

This study did not find evidence of a clinically important benefit for mirtazapine in addition to an SSRI or SNRI over placebo in a treatment resistant group of primary care patients with depression. This remains an area of important unmet need where evidence of effective treatment options is limited.

TRIAL REGISTRATION

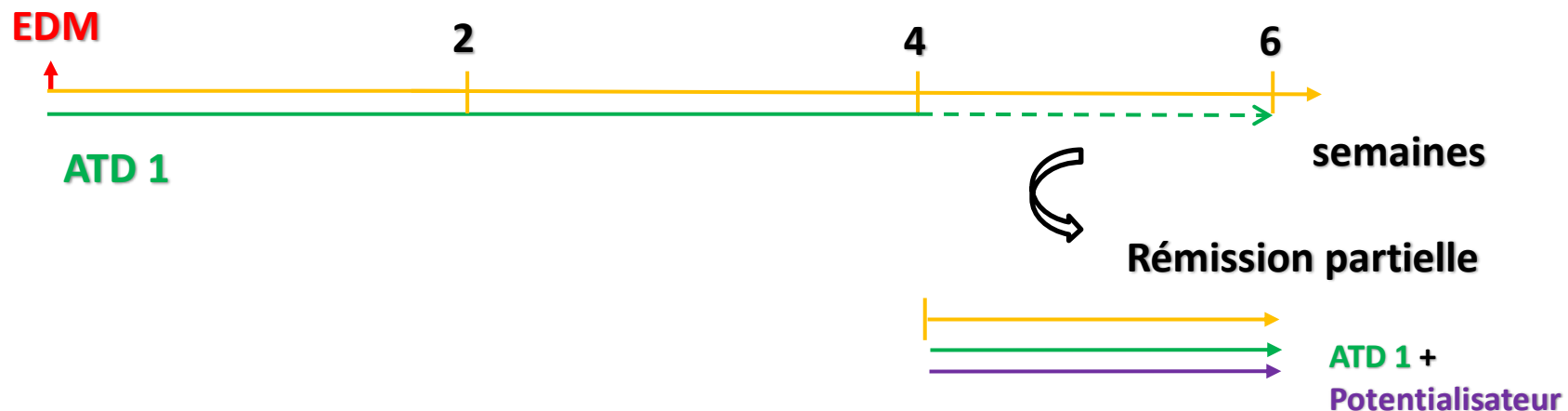
Current Controlled Trials ISRCTN06653773.



La potentialisation

Contexte :

- Echec des monothérapies antérieures (ex 2 ISRS + IRSNa à dose Nadique)
& +/- d'une association d'ATD
- Réponse partielle au traitement en cours, bien conduit, après 4-6 semaines





La potentialisation

V2017

Stratégies de potentialisation recommandées en 1^{ère} intention

ISRS	+	- Quétiapine^{AMM} : 50-150mg/j (<300mg/j) - Lithium : 0,4-0,6mmol/L (>0,4mmol/L) (en 1^{ère} intention)
IRSNa	+	
Tricycliques	+	

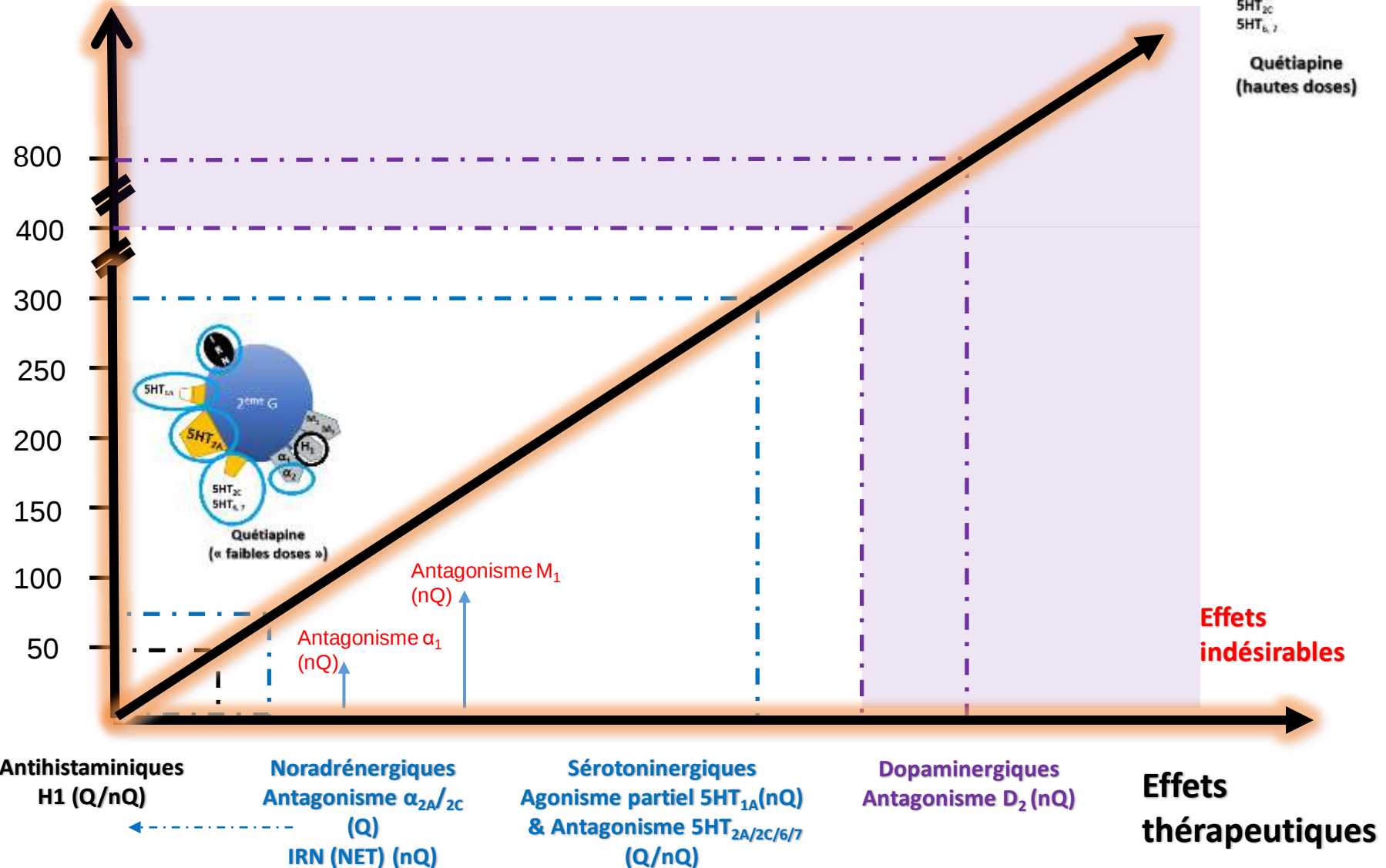
Cumul /risque :
prise de poids
& +/- effets sédatifs

Stratégies de potentialisation possibles en 2^{ème} intention

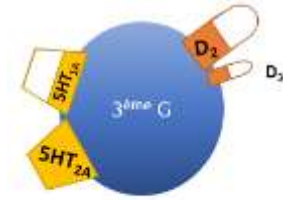
ISRS	+	- Aripiprazole : 2,5-10mg/j (<15mg/j) - Hormone thyroïdienne (T₃) : 25-50µg/j (passage à 50µg/j si pas de rép. à 1 sem.) - Lamotrigine : 200-400mg/j (introduction lente ; monitoring ensuite)
IRSNa	+	
Tricycliques	+	

Approche pharmaco : Rationnel recours APA - quétiapine

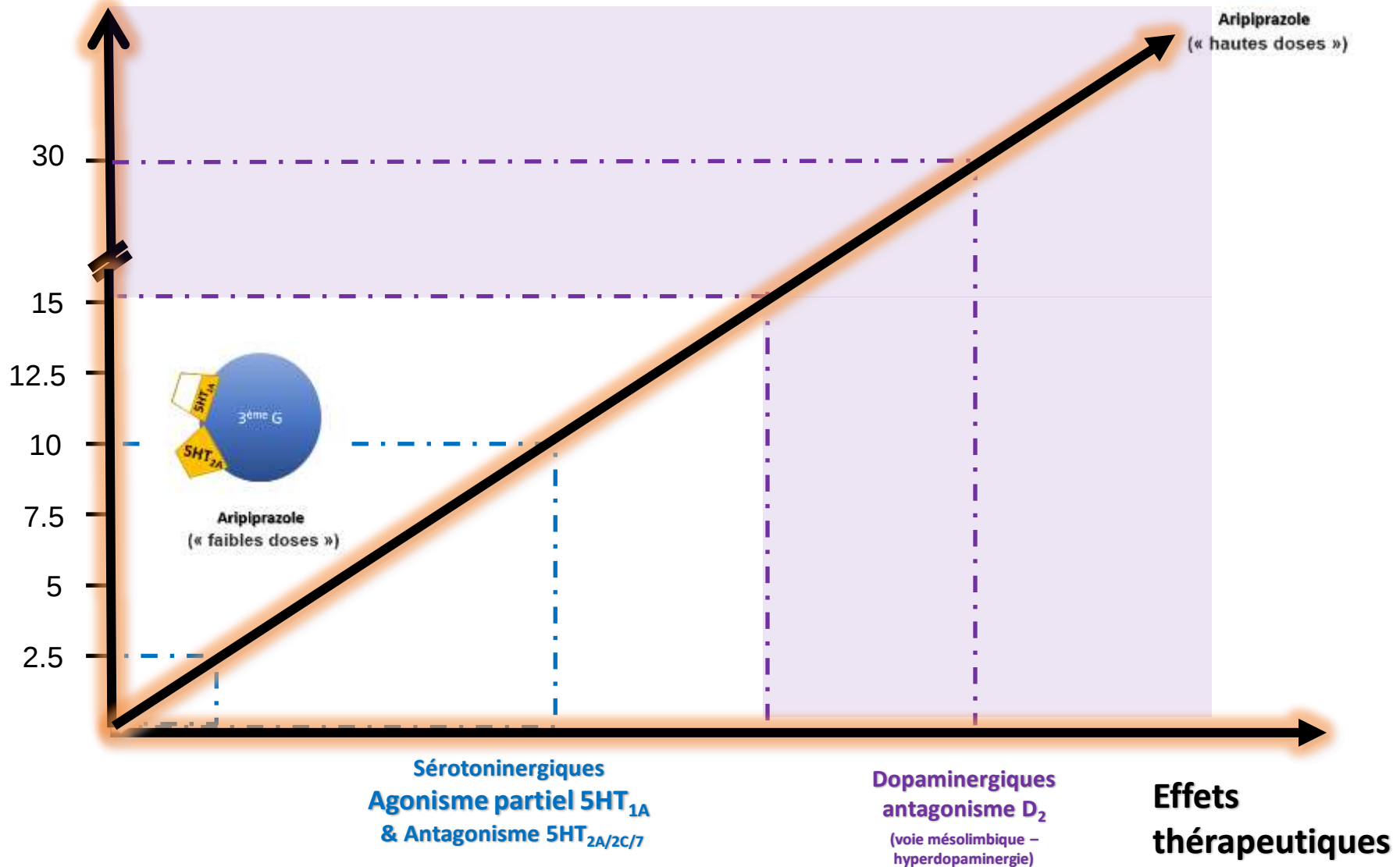
Doses



Approche pharmaco :
Rationnel recours APA - aripiprazole



Doses



Low dose aripiprazole

- Etude/méta-analyse 2022 BJP sur dose optimale d'aripiprazole en add-on dans la dépression résistante : courbe dose-efficacité max cible **2 mg - 5 mg/j (dose 1^{ère} intention)**

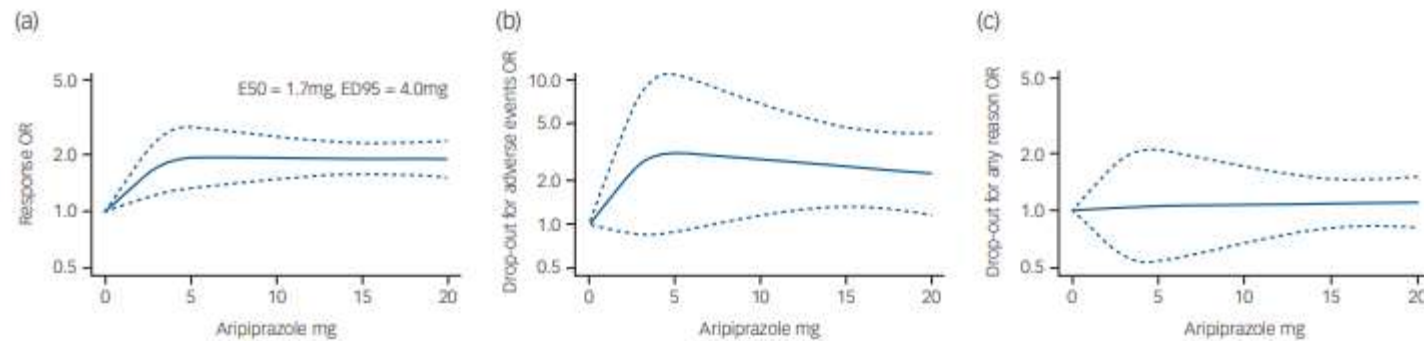


Fig. 2 Dose-effect relationships for aripiprazole augmentation in antidepressant-refractory depression. (a) Response. (b) Drop-out owing to adverse events. (c) Drop-out for any reason. ED50, 50% effective dose; ED95 95% effective dose. The dotted lines represent 95% confidence intervals.

Approche clinique :

Rationnel recours lithium

- Des données assez claires d'efficacité :
 - **potentialisation** d'un antidépresseur,
 - **prévention du risque suicidaire**.
- Des pratiques à confirmer pour :
 - lithémie efficace
 - durée de traitement

Approche clinique :

Rationnel recours lithium

- Lithémie : **1^{ère} intention viser 0.4-0.6** (cf recos 2019 (ISBD/IGSLI))
(dosage à 12h, forme LP en 1^{ère} intention) = **index de dpt « prudent »**
- Durée :
 - Pas de possibilité de le définir sur la base de la littérature...mais des données incitent à la prudence... ([Bauer et al., 2010](#) – cf [Doumy et al., 2016](#))
 - Aussi longtemps que l'antidépresseur = 1 an ?

RFE DEPRESSION RESISTANTE 2024

(publication *Encéphale* 2024)

Yrondi A, Javelot H, Nobile B, Boudieu L, Aouizerate B, Llorca PM, Charpeaud T, Bennabi D, Lefrere A, Samalin L.
 French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPBN) guidelines for the management of patients with partially responsive depression and treatment-resistant depression: Update 2024.
Encephale. 2024:S0013-7006(24)00019-8.

Box 1. Combination (AD + AD) +

First-line	SSRI/SNRI + NaSSA
	TCA + NaSSA
Second-line	SSRI/SNRI + agomelatine
	SSRI + bupropion

Box 2. Add-on (AD + other agent) +

First-line	Lithium Esketamine Quetiapine (50-150 mg/d) Aripiprazole (2,5-10 mg/d) Lamotrigine Pramipexole ECT rTMS
	Tri-iodothyronine Olanzapine (5-10 mg/d) Amisulpride (100 mg/d) Risperidone (1-2 mg/d) Ketamine Methylphenidate tDCS



Les associations d'antidépresseurs

V2024*

Seules stratégies d'association d'antidépresseurs recommandées en 1^{ère} intention

ISRS	+	Antagoniste α_2 - Mirtazapine - Miansérine
IRSNa	+	
Tricycliques	+	

Stratégies d'association d'antidépresseurs possibles en 2^{ème} intention

ISRS	+	Agomélatine
IRSNa		
ISRS	+	Bupropion* (2017 uniquement 2 ^{ème} intention comorbidité addictive / tabagisme actif)

- Maintien association 2-6 mois jusqu'à rémission clinique complète,
- < 1an

La potentialisation



Stratégies de potentialisation recommandées en 1^{ère} intention

ATD		Lithium Quétiapine^{AMM} (50-150 mg/j) Aripiprazole (2,5-10 mg/j) Lamotrigine Eskétamine ^{AMM*} (2017 ∅) Pramipexole* (2017 ∅) ECT* (2017 : 3/4/5 ^{ème} ligne) rTMS* (2017 : 3/4/5 ^{ème} ligne)
-----	---	---

Stratégies de potentialisation possibles en 2^{ème} intention

ATD		Tri-iodothyronine Olanzapine (5-10 mg/j)* Amisulpride (100 mg/j)* Risperidone (1-2 mg/j)* Kétamine* (2017 ∅) Méthylphenidate* (2017 ∅) tDCS* (2017 ∅)	} 2017 : non recommandé
-----	--	--	---

RFE#2017

1^{ère} ligne add-on

2^{ème} ligne add-on

Box 3. Therapeutic management of patients with partially responsive depression (PRD)

First episode			Multiple episodes		
Switch 	First-line	SSRI/SNRI NaSSA	Switch 	First-line	SSRI/SNRI NaSSA
	Second-line	TCA SMS/SARI agomelatine		Second-line	TCA SMS/SARI agomelatine
Combination 		See Box 1.	Combination 		See Box 1.
Add-on 		See Box 2.	Add-on 		See Box 2.

SSRI/SNRI = ISRS / IRSNa

NaSSA = antagonistes α_2 (mirtazapine / miansérine)

TCA = tricycliques

SMS/SARI = vortioxétine

MAOI = IMAO

STAGING PRD → TRD

THASE-RUSH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION (TRD) STAGING METHOD	
TRD STAGE	CRITERIA
STAGE 1	FAILURE OF AN ADEQUATE TRIAL OF 1 CLASS OF MAJOR ANTIDEPRESSANT
STAGE 2	FAILURE OF ADEQUATE TRIALS OF 2 DISTINCTLY DIFFERENT CLASSES OF ANTIDEPRESSANTS
STAGE 3	STAGE 2 PLUS FAILURE OF A THIRD CLASS OF ANTIDEPRESSANT, INCLUDING A TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT
STAGE 4	STAGE 3 PLUS FAILURE OF AN ADEQUATE TRIAL OF A MONOAMINE OXIDASE INHIBITOR
STAGE 5	STAGE 4 PLUS FAILURE OF AN ADEQUATE COURSE OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY

Box 4. Therapeutic management of patients with treatment-resistant depression (TRD)

First episode			Multiple episodes		
Switch 	First-line	SSRI/SNRI	Switch 	First-line	SSRI/SNRI MAOI Bupropion
	Second-line	TCA MAOI Bupropion SMS/SARI Tianeptine		Second-line	TCA SMS/SARI agomelatine
Combination 		See Box 1.	Combination 		See Box 1.
Add-on 		See Box 2.	Add-on 		See Box 2.

Place eskétamine ?

Spravato® : association ISRS ou IRSNa = traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins 2 antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.

Réalité pharmacoclinique et pharmacoéconomique ?

- Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, Ito T, Kambarov Y, Llorca PM, Oliveira-Maia AJ, Messer T, Mulhern-Haughey S, Rive B, von Holt C, Young AH, Godinov Y; ESCAPE-TRD Investigators. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1298-1309.

ETUDE SUR BENEF COMPARE ESKETAMINE^{AMM} VERSUS QUETIAPINE^{AMM} EN ADJONCTION ISRS OU IRSNa

336 patients → eskétamine // 340 patients → quétiapine

Patients souffrant de dépression résistante : **Spray nasal eskétamine + ISRS ou IRSNa > quétiapine LP + ISRS ou IRSNa** en ce qui concerne la rémission à la semaine 8

(Financé par Janssen; ESCAPE-TRD ClinicalTrials.gov numéro, NCT04338321)

→ Données versus lithium ?

- Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 ;278:542-555.

REVUE / META-ANALYSE COMPARAISON ESKETAMINE intranale KETAMINE IV

24 essais cliniques (1877 patients) **kétamine intraveineuse** semble être plus efficace que l'**eskétamine intranasale** pour le traitement de la dépression

→ Données pharmacocliniques + pharmacoéconomique en faveur de la kétamine IV ?

Merci 😊



EPSAN Etablissement Public
de Santé Alsace Nord
Un acteur majeur du dispositif de santé mentale dans le Bas-Rhin

Ligne directe : 03 88 64 61 70

herve.javelot@ch-epsan.fr

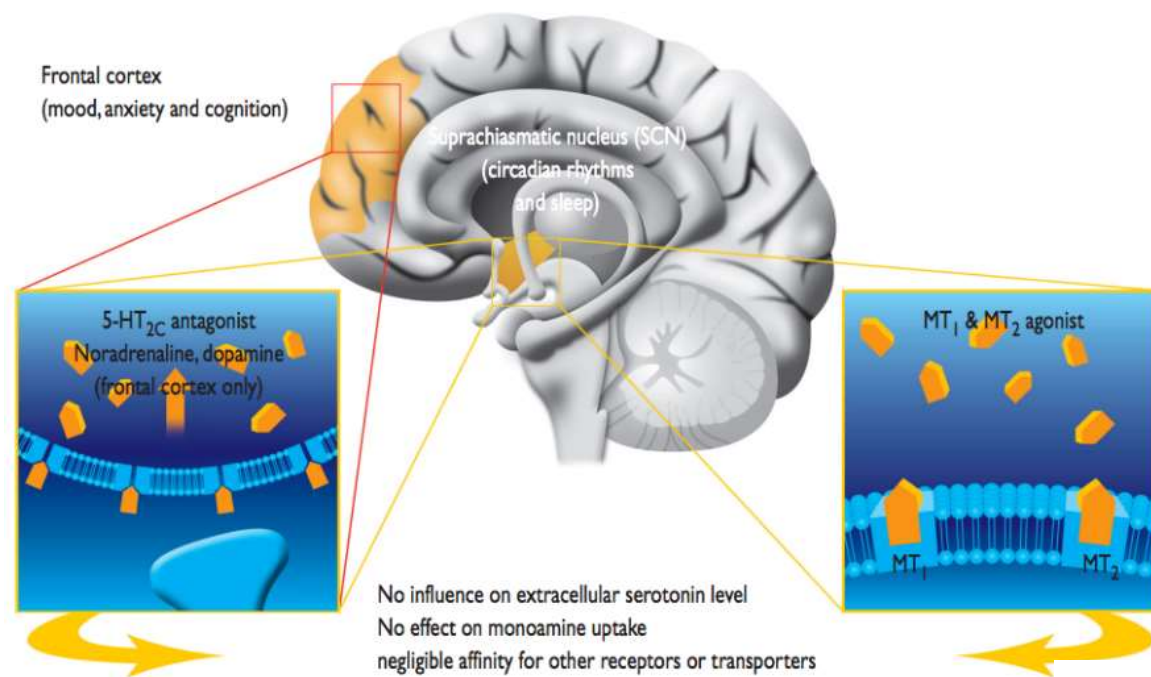
&

crepp@ch-epsan.fr

Annexes

AGOMELATINE / VALDOXAN®



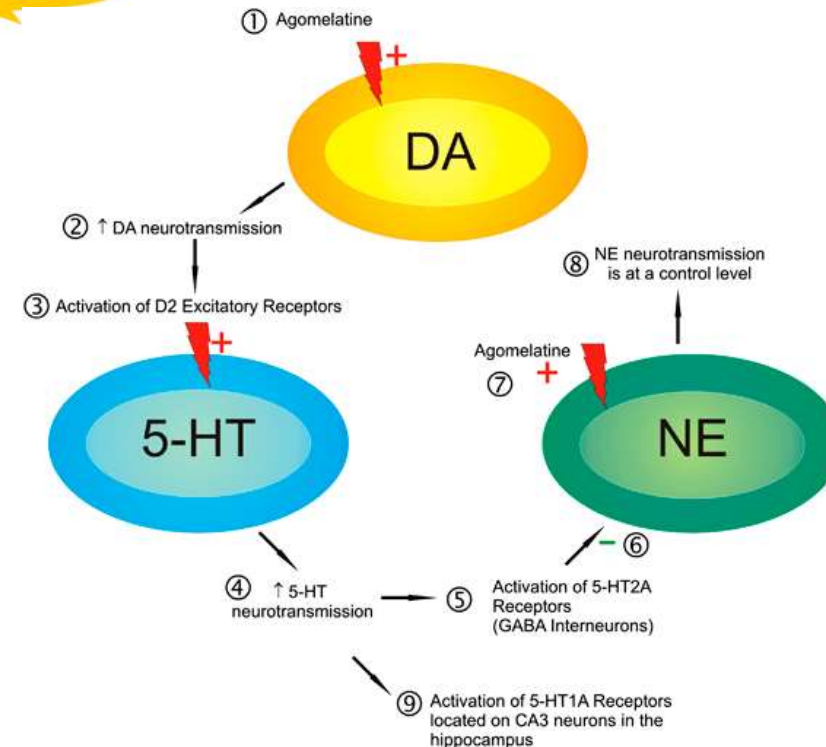


Agomélatine



MT₁ (K_i 0.1 nM)
 MT₂ (K_i = 0.12 nM)
 5-HT_{2C} (K_i = 631 nM)
 5-HT_{2B} (K_i = 660 nM)

$T_{1/2}$ = 1-2h ?
1comp/j



JPET 2003;306:954-64.

Behavioural Pharmacology 2006;17:9-18.

Neuropsychopharmacology 2013;38:275-84.

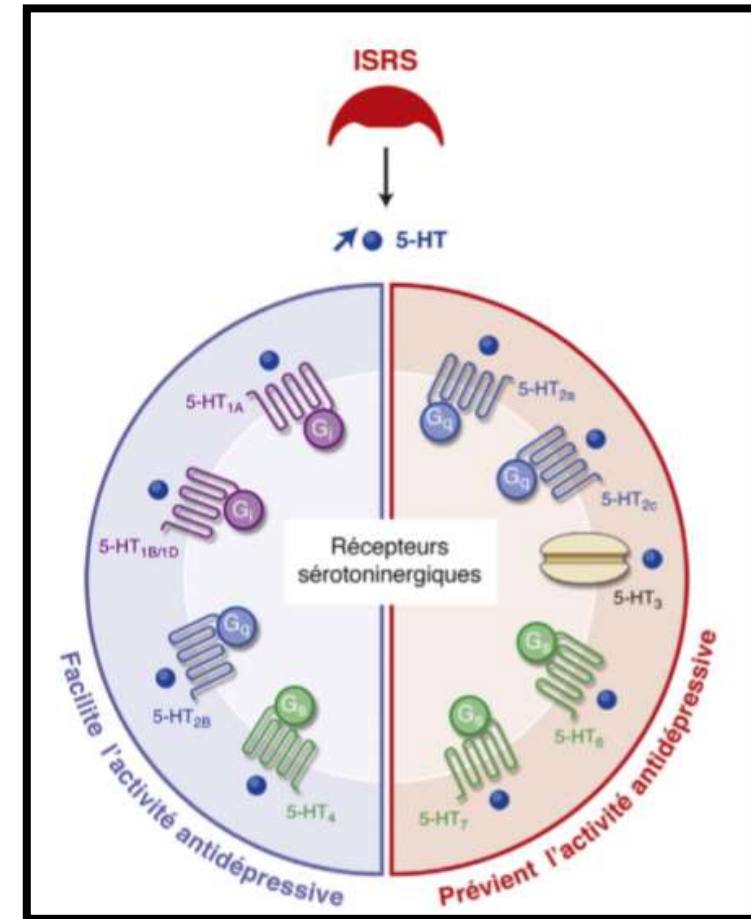
VORTIOXETINE / BRINTELLIX®



« Multimodalité »

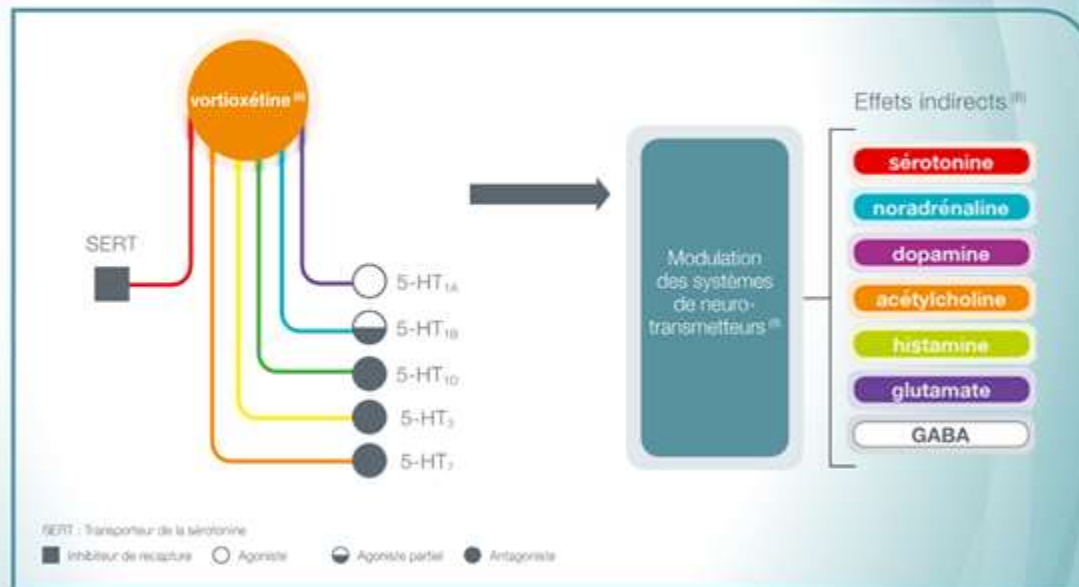
= plusieurs leviers d'action antidépressifs ≠ ?
→ IRS, IRNa, antago α_2 et ago/antago R.5-HT

Récepteurs	Modulation induisant un effet antidépresseur
5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT _{2B} 5HT ₄	Agonisme
5HT _{2A} 5HT _{2C} 5HT ₃ 5HT ₆ 5HT ₇	Antagonisme



ACTION MULTIMODALE : QUEL BÉNÉFICE POTENTIEL ?

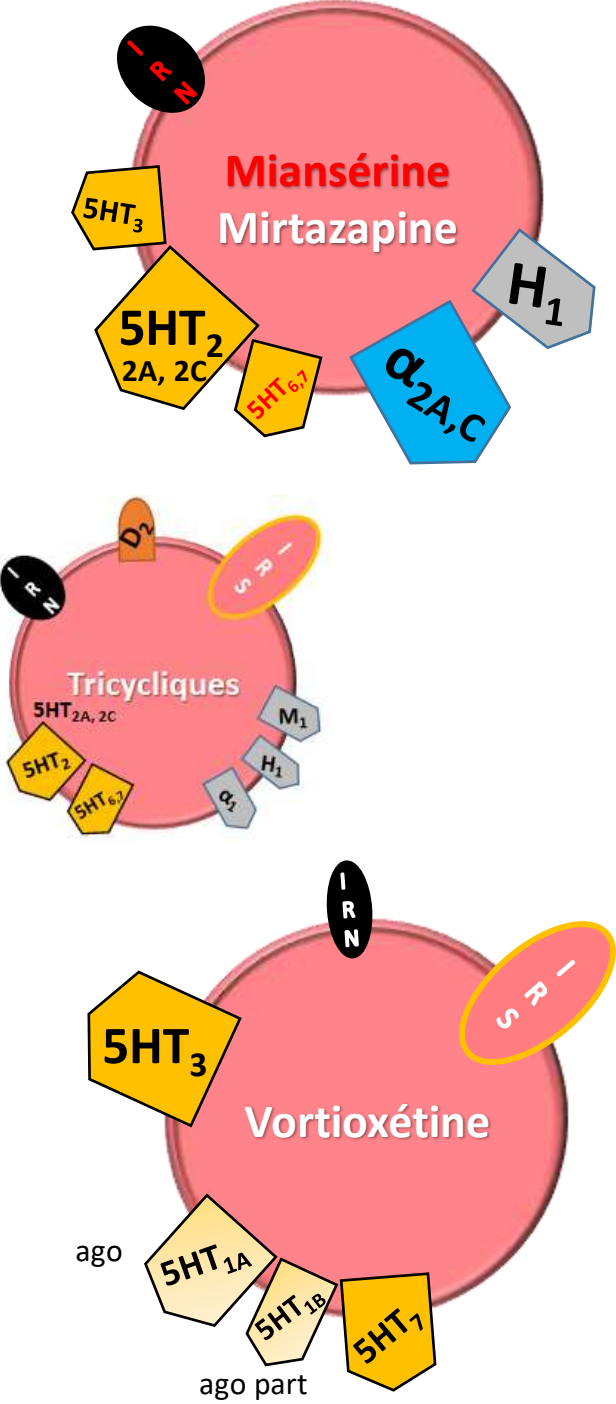
- Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseurs et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux ⁽¹⁾.



Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme ⁽¹⁾.

Multimodalité & « réalité pharmacologique » ...

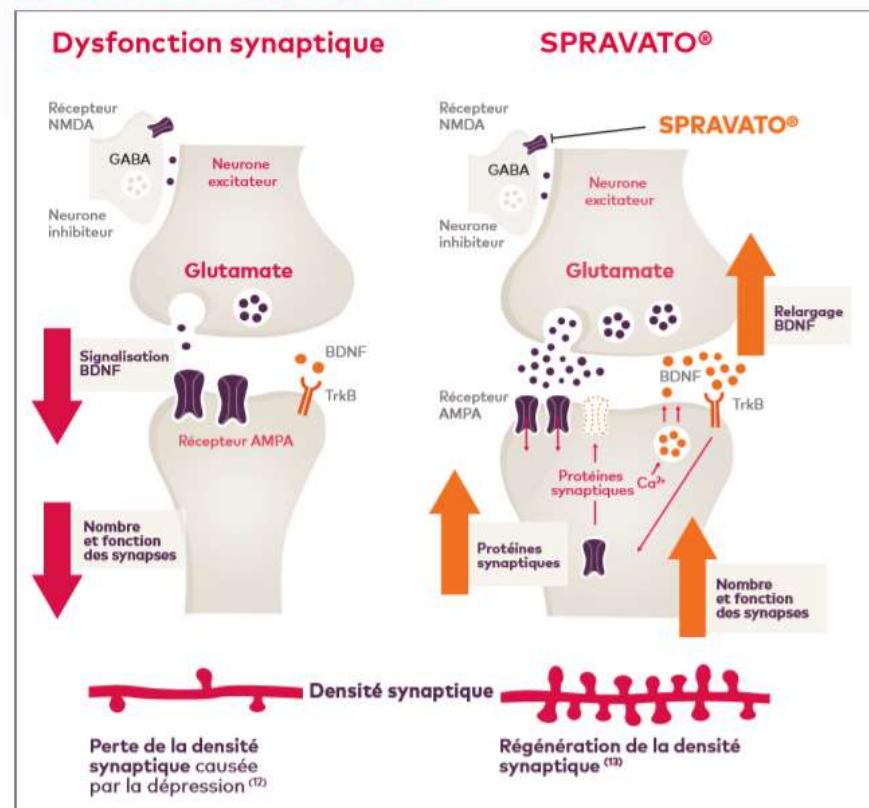
	MIANSERINE	MIRTAZAPINE	CLOMIPRAMINE	VORTIOXETINE
SERT	-	-	0.14–0.28	1.6
NET	71	-	38–54	113
DAT	-	-		-
5-HT _{1A}	-	-		15 (agoniste)
5-HT _{1B}				33 (agoniste partiel)
5-HT _{1D}				54
5-HT _{2A}	3.21	6.3-69	27–36	-
5-HT _{2B}	10.9	200		-
5-HT _{2C}	2.59	8.9-39	65	-
5HT ₃	40	79 énantiomère R (-)		3,7
5-HT ₆	68.1	-	54	-
5-HT ₇	56	265	127	19
α ₁	74	500	3.2–38	-
α _{2A}	4.8	20		-
α _{2B}	27	88		-
α _{2C}	3.8	18		-
D ₁	923	-		-
H ₁	1.0	1.6	13–31	-



ESKETAMINE / SPRAVATO®



Restauration de la fonction et de la densité synaptique (1,12,13)



Mécanisme d'action de la kétamine

Adapté de Duman, RS et al. 2016 (12)

SPRAVATO®, énantiomère S de la kétamine racémique, a été choisi pour son affinité 3 à 4 fois plus élevée au récepteur NMDA comparé à la R-kétamine (14). La kétamine et l'eskétamine sont deux antagonistes non compétitifs du récepteur de la NMDA (1,14). Le mécanisme de la kétamine est transposable à l'eskétamine.

Spravato®
(eskétamine)
solution pour pulvérisation nasale

1^{er} antidépresseur

ciblant la voie glutamatergique (1)

Neurobiologie de la dépression

La dépression est principalement liée à des altérations des neurotransmetteurs monoaminergiques, cholinergiques et glutamatergiques (10).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur dans le système nerveux central (SNC) (11).

En tant qu'**antagoniste des récepteurs NMDA**, **SPRAVATO®** produit une libération de glutamate



Augmentation de la **stimulation des récepteurs AMPA**



La stimulation des récepteurs AMPA entraîne à son tour une augmentation du relargage de **BDNF**, contribuant à l'augmentation de la **synthèse des protéines synaptiques**



Restauration de la fonction et de la densité synaptique

