

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 24

23 mars 2020

ML
1592

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Antidépresseurs..... p. 187

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 24 (ML 1592)

23 mars 2020

ML
1592

DANS CE NUMÉRO

Antidépresseurs

TABLE DES MATIÈRES

ISRS.....	p. 187
IRSN.....	p. 188
Bupropion.....	p. 190
Mirtazapine.....	p. 191
Traitement de deuxième intention.....	p. 191
Autres médicaments.....	p. 191
Augmentation.....	p. 191
Mises en garde.....	p. 192
Autres produits.....	p. 192
Grossesse.....	p. 192
Dépression du post-partum.....	p. 193
Traitements non médicamenteux.....	p. 193

TABLEAUX

Tableau 1. Quelques antidépresseurs.....	p. 188-189
Tableau 2. Interactions médicamenteuses des ISRS et IRSN.....	p. 190

La rémission complète des symptômes est l'objectif du traitement du trouble dépressif majeur; une réponse partielle est associée à un risque accru de rechute. Les symptômes peuvent être soulagés dès les deux premières semaines du traitement antidépresseur, mais un bienfait substantiel se fait parfois attendre de 4 à 8 semaines. Après le traitement réussi d'un premier épisode dépressif majeur, le traitement doit se poursuivre à la même dose pendant au moins 4 à 9 mois de manière à consolider la guérison. Chez les patients qui présentent des épisodes dépressifs récidivants, un traitement d'entretien prolongé réduit le risque de rechute¹.

Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) est généralement utilisé en traitement initial du trouble dépressif majeur. Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), le bupropion (*Wellbutrin SR* et autres; et génériques au Canada) et la mirtazapine (*Remeron* et génériques) sont d'autres options raisonnables.

ISRS – Il n'existe pas de données convaincantes selon lesquelles un ISRS serait plus efficace qu'un autre dans le traitement du trouble dépressif majeur. La sertraline (*Zoloft* et génériques) ou l'escitalopram (*Cipralex* [*Lexapro* aux É.-U.] et génériques) sont un choix raisonnable en première intention chez l'adulte. La fluoxétine (*Prozac* et génériques) est le seul ISRS à avoir reçu l'homologation de la FDA dans le traitement du trouble dépressif majeur chez l'enfant. La fluoxétine et l'escitalopram sont homologués dans le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adolescent². Au Canada, la fluoxétine et l'escitalopram ne sont pas homologués chez les patients de < 18 ans. Les ISRS seraient inefficaces dans le traitement de la dépression chez les patients souffrant de troubles chroniques non psychiatriques tels qu'insuffisance cardiaque ou néphropathie chronique³⁻⁵.

Résumé : Antidépresseurs

- ▶ Un ISRS, un IRSN, le bupropion ou la mirtazapine sont utilisés en première intention contre le trouble dépressif majeur, mais la plupart des cliniciens prescrivent un ISRS.
- ▶ L'efficacité de tous les ISRS semble être comparable. La sertraline ou l'escitalopram sont un choix raisonnable en première intention chez les adultes. La fluoxétine est un choix raisonnable chez les enfants ou les adolescents.
- ▶ Le bupropion est utilisé dans le traitement du trouble dépressif majeur lorsque l'anxiété n'est pas un symptôme prédominant. Il semble être particulièrement utile chez les patients qui manifestent des troubles de concentration, un trouble du désir sexuel hypoactif ou un dysfonctionnement sexuel induit par les antidépresseurs.
- ▶ La mirtazapine peut s'avérer utile chez les patients déprimés qui présentent de l'insomnie ou une perte pondérale importante.
- ▶ Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont des solutions de rechange pour les patients souffrant de dépression modérée à sévère.
- ▶ En l'absence de réponse à la monothérapie ou lorsque la réponse est faible, l'association de deux antidépresseurs (mais pas de deux médicaments sérotoninergiques), comme le bupropion et un ISRS, ou l'ajout d'un autre médicament en augmentation, comme un antipsychotique de deuxième génération, serait bénéfique.
- ▶ L'électroconvulsivothérapie (ECT) s'accompagne du taux de réponse et de rémission le plus élevé de toutes les formes de traitement antidépresseur

Effets indésirables – Les ISRS causent des impatiences, de l'agitation et des troubles du sommeil, surtout de l'insomnie. Nausées, diarrhées, céphalées, étourdissements, fatigue et troubles sexuels, pouvant inclure baisse de la libido, faible excitation, retard de l'orgasme ou anorgasmie sont également possibles⁶. Les ISRS causent l'hyponatrémie, surtout chez les patients âgés. Ils augmentent le risque de saignement en empêchant les plaquettes de capter la sérotonine. Un allongement de l'intervalle QT a été signalé avec tous les ISRS; le risque semble être le plus grand sous le citalopram et l'escitalopram^{7,8}. Certains patients prennent beaucoup de poids avec la poursuite du traitement par un ISRS, en particulier au cours de la deuxième et troisième année du traitement⁹. Les effets à long terme des ISRS sur la croissance, le développement de la personnalité et le comportement des enfants restent à établir.

Lorsque les ISRS sont arrêtés soudainement, des symptômes de sevrage tels que nervosité, anxiété, irritabilité, sensations de décharges électriques, crises de larmes ou pleurs, étourdissements, sensation de vertige, insomnie, confusion, difficulté à se concentrer, nausées et vomissements peuvent

Tableau 1. Quelques antidépresseurs

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie initiale (adultes) ¹	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁵
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)					
Citalopram – générique <i>Celexa</i> (Lundbeck; Allergan aux É.-U.)	co. à 10, 20, 40 mg; sol. de 2 mg/mL ¹⁶ co. à 10, 20, 40 mg ¹⁷	20 mg 1 f.p.j.	20-40 mg 1 f.p.j. ³	2,40 \$ 272,10	4,20 \$ 45,90
Escitalopram – générique <i>Cipralax</i> (Lundbeck); <i>Lexapro</i> (Allergan) aux É.-U.	co. à 5, 10, 20 mg; sol. de 1 mg/mL ¹⁸ co. à 5, 10, 20 mg ¹⁹	10 mg 1 f.p.j.	10-20 mg 1 f.p.j. ⁴	4,80 362,20	9,30 61,90
Fluoxétine – générique <i>Prozac</i> (Lilly) libération retardée – générique	caps. à 10, 20, 40 mg; co. à 10, 20, 60 mg; sol. de 4 mg/mL ²⁰ caps. à 10, 20, 40 mg ²¹ caps. LR à 90 mg	20 mg 1 f.p.j. 90 mg 1 f.p.s.	20-60 mg 1 f.p.j.	2,70 ⁵ 489,00 130,70	9,90 65,40 N.H.C.
Chlorhydrate de paroxétine – générique <i>Paxil</i> (GSK; Apotex aux É.-U.) libération prolongée – générique <i>Paxil CR</i>	co. à 10, 20, 30, 40 mg ²² co. à 10, 20, 30, 40 mg; susp. de 2 mg/mL ²² co. ER à 12,5, 25, 37,5 mg ²³	20 mg 1 f.p.j. 12,5 mg 1 f.p.j.	20-60 mg 1 f.p.j. 25-75 mg 1 f.p.j.	4,10 202,50 83,90 208,60	9,80 59,70 N.H.C. 64,40
Mésylate de paroxétine – <i>Pexeva</i> (Sebela)	co. à 20, 30, 40 mg	20 mg 1 f.p.j.	20-50 mg 1 f.p.j.	391,40	N.H.C.
Sertraline – générique <i>Zoloft</i> (Upjohn; Pfizer aux É.-U.)	co. à 25, 50, 100 mg; sol. de 20 mg/mL ²⁴	50 mg 1 f.p.j.	50-200 mg 1 f.p.j.	11,40 350,90	9,10 55,60
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)					
Succinate de desvenlafaxine – générique <i>Pristiq</i> (Pfizer)	co. ER à 25, 50, 100 mg ²⁵	50 mg 1 f.p.j.	50 mg 1 f.p.j.	161,00 412,80	N.H.C. 74,10
Desvenlafaxine – générique	co. ER à 50, 100 mg	50 mg 1 f.p.j.	50 mg 1 f.p.j.	248,40	70,20
Duloxétine – générique <i>Cymbalta</i> (Lilly) <i>Drizalma Sprinkle</i> (Sun)	caps. LR à 20, 30, 60 mg ²⁶ caps. LR à 30, 40, 60 mg	40-60 mg 1 f.p.j. ou répartis 2 f.p.j.	60-120 mg 1 f.p.j. ou répartis 2 f.p.j.	43,70 256,80 175,50	29,30 128,90 N.H.C.
Venlafaxine – générique libération prolongée – générique <i>Effexor XR</i> (Pfizer)	co. à 25, 37,5, 50, 75, 100 mg caps. ER à 37,5, 75, 150 mg; co. ER à 37,5, 75, 150, 225 mg ²⁷ caps. ER à 37,5, 75, 150 mg ²⁷	37,5 mg 1 f.p.j. 37,5-75 mg 1 f.p.j.	75-375 mg/jour répartis 2 ou 3 f.p.j. 75-375 mg 1 f.p.j.	10,60 9,00 ⁶ 465,00	N.H.C. 5,90 65,00
Lévomilnacipran – <i>Fetzima</i> (Allergan)	caps. ER à 20, 40, 80, 120 mg	20 mg 1 f.p.j. x 2 jours, puis 40 mg 1 f.p.j.	40-120 mg 1 f.p.j.	412,40	121,50

LR : libération retardée; ER : libération prolongée; sol. : solution; susp. : suspension; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'interactions médicamenteuses. Des doses initiales plus faibles sont envisagées chez les patients âgés.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource@ Monthly. 5 février 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. La dose quotidienne maximale est de 40 mg (20 mg chez les patients de ≥ 65 ans > 60 ans aux É.-U.), ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 ou qui prennent un inhibiteur du CYP2C19.

4. La dose quotidienne maximale est de 20 mg. La dose recommandée chez la plupart des patients âgés et les patients atteints d'insuffisance hépatique est de 10 mg/jour.

5. Prix des capsules. Le prix des comprimés est de 20,10 \$.

6. Prix des capsules. Le prix des comprimés est de 115,30 \$.

7. Indice thérapeutique étroit : les concentrations sériques doivent être surveillées à l'état d'équilibre. Les concentrations sériques thérapeutiques sont : amitriptyline 360,5-901,25 nmol/L (100-250 ng/mL aux É.-U.); désipramine ≥ 469,25 nmol/L (≥ 125 ng/mL aux É.-U.); imipramine ≥ 713,20 nmol/L (≥ 200 ng/mL aux É.-U.); nortriptyline 189,85-569,55 nmol/L (50-150 ng/mL aux É.-U.). Au Canada, les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques ne sont pas surveillés systématiquement.

8. Homologué par la FDA exclusivement dans le traitement de la dépression du post-partum.

9. Administré en perfusion intraveineuse continue pendant 60 heures à vitesses variables. À 0-4 et 56-60 heures : 30 µg/kg/h; à 4-24 et 52-56 heures : 60 µg/kg/h; à 24-52 heures : 90 µg/kg/h. Si la perfusion à 90 µg/kg/h n'est pas tolérée, la dose peut être réduite à 60 µg/kg/h.

10. Prix de 5 fioles.

11. Instaurer le traitement avec une autre présentation de bupropion.

12. Administrer 56 mg 2 fois par semaine aux semaines 1 à 4 et 56 ou 84 mg 1 fois par semaine aux semaines 5 à 8.

se produire; ces effets sont le plus sévères sous la paroxétine (*Paxil* et autres; et génériques au Canada), probablement en raison de sa brève demi-vie et de ses effets sérotoninergiques puissants, et sont moins susceptibles de se produire sous la fluoxétine en raison de sa longue demi-vie.

Interactions médicamenteuses – Les ISRS ont des effets variables sur les isoenzymes du cytochrome P450 et interagissent avec de nombreux autres médicaments; certaines de ces interactions sont résumées au Tableau 2.

IRSN – Les IRSN sont également considérés comme des options de première intention dans le traitement du trouble

dépresseur majeur. On n'a pas établi s'ils offrent un quelconque avantage par rapport aux ISRS en ce qui concerne l'efficacité.

Effets indésirables – Les effets indésirables des IRSN sont semblables à ceux des ISRS en plus de sudation excessive, constipation, tachycardie et rétention urinaire. Des symptômes de sevrage surviennent lorsque ces médicaments sont arrêtés soudainement, surtout la venlafaxine (*Effexor XR* et génériques) et la desvenlafaxine (*Pristiq* [et autres aux É.-U.]) en raison de leur brève demi-vie. Les IRSN peuvent causer une hausse proportionnelle à la dose de la tension artérielle; le risque est le plus élevé sous des doses de venlafaxine > 150 mg/jour. De faux positifs de tests immunologiques urinaires de dépistage

Tableau 1. Quelques antidépresseurs (suite)

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie initiale (adultes) ¹	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁵
Antidépresseurs tricycliques (ATC)⁷					
Amitriptyline – générique <i>Elavil</i> (AA Pharma)	co. à 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg ²⁸ co. à 10, 25, 50, 75 mg	25-50 mg 1 f.p.j. ou répartis	100-300 mg 1 f.p.j. ou répartis	28,50 \$ N.D.	9,20 \$ 14,10
Amoxapine – générique	co. à 50, 100, 150 mg	25-50 mg 1, 2 ou 3 f.p.j.	200-300 mg répartis 2 ou 3 f.p.j.	88,10	N.H.C.
Désipramine – générique <i>Norpramin</i> (Validus)	co. à 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg ²⁸ co. à 10, 25 mg	25-50 mg 1 f.p.j. ou répartis	100-300 mg 1 f.p.j. ou répartis	82,90 222,00	30,10 N.H.C.
Imipramine – générique	co. à 10, 25, 50 mg ²⁹	25-50 mg 1 f.p.j. ou répartis	100-300 mg 1 f.p.j. ou répartis	24,80	31,80
Pamoate d'imipramine – générique	caps. à 75, 100, 125, 150 mg	75 mg 1 f.p.j.	150 mg 1 f.p.j.	354,00	N.H.C.
Nortriptyline – générique <i>Pamelor</i> (Mallinckrodt) <i>Aventyl</i> (AA Pharma)	caps. à 10, 25, 50, 75 mg sol. de 2 mg/mL caps. à 10, 25, 50, 75 mg caps. à 10, 25 mg	25 mg 1 f.p.j.	50-200 mg 1 f.p.j. ou répartis	29,40 1226,00 N.D.	N.H.C. N.H.C. 32,90
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)					
Isocarboxazide – <i>Marplan</i> (Validus)	co. à 10 mg	10 mg 2 f.p.j.	30-60 mg/jour répartis	446,10	N.H.C.
Phénelzine – générique <i>Nardil</i> (Erfar; Pfizer aux É.-U.)	co. à 15 mg	15 mg 3 f.p.j.	45-90 mg/jour répartis	58,50 144,60	N.H.C. 44,30
Sélégiline – <i>Emsam</i> (Mylan)	timbres de 6, 9, 12 mg/24 h	6 mg/24 h	6, 9, 12 mg/24 h	1756,80	N.H.C.
Tranlycypromine – générique <i>Parnate</i> (Concordia)	co. à 10 mg	10 mg 1 f.p.j.	20-30 mg 2 f.p.j. ³⁰	324,00 883,50	N.H.C. 25,90
Autres					
Brexanolone – <i>Zulresso</i> (Sage Therapeutics) ⁸	fliales à usage unique de 100 mg/20 mL	Voir note 9	Voir note 9	37 250,00 ¹⁰	N.H.C.
Chlorhydrate de bupropion – générique libération prolongée (12 heures) – générique <i>Wellbutrin SR</i> (Bausch Health; GSK aux É.-U.)	co. à 75, 100 mg co. ER à 100, 150, 200 mg ³¹	100 mg 2 f.p.j. 150 mg 1 f.p.j.	100 mg 3 f.p.j. 150 mg 2 f.p.j.	63,00 19,00 445,30	N.H.C. 13,80 37,40
libération prolongée (24 heures) – générique <i>Wellbutrin XL</i> (Valeant) <i>Forfivo XL</i> (Almatica)	co. ER à 150, 300 mg co. ER à 450 mg	150 mg 1 f.p.j.	300-450 mg 1 f.p.j. 450 mg 1 f.p.j.	78,30 1940,20 446,90	8,80 37,40 N.H.C.
Bromhydrate de bupropion – <i>Aplenzin</i> (Valeant)	co. ER à 174, 348, 522 mg	174 mg 1 f.p.j.	348 mg 1 f.p.j.	1962,40	N.H.C.
Eskétamine – <i>Spravato</i> (Janssen)	trousses de 56, 84 mg	56 mg dans les narines x 1 dose ¹²	56 ou 84 mg dans les narines q1 ou 2 sem.	1237,80	N.H.C.
Mirtazapine – générique <i>Remeron</i> (Merck; Organon aux É.-U.) orodispersible – générique <i>Remeron RD</i> ; <i>Remeron SolTab</i> aux É.-U.	co. à 7,5, 15, 30, 45 mg ³² co. à 15, 30 mg ³³ co. orodispersible à 15, 30, 45 mg	15 mg 1 f.p.j. au coucher	15-45 mg 1 f.p.j.	6,00 160,20 53,00 127,50	11,20 58,60 ³⁴ 2,90 17,10
Néfazodone ¹³ – générique	co. à 50, 100, 150, 200, 250 mg	50 mg 1 f.p.j.	150-300 mg/jour répartis 2 f.p.j.	78,50	N.H.C.
Olanzapine/fluoxétine – générique <i>Symbyax</i> (Lilly)	caps. à 3/25, 6/25, 6/50, 12/25, 12/50 mg caps. à 3/25, 6/25, 6/50, 12/50 mg	6/25 mg 1 f.p.j.	6/25-12/50 mg 1 f.p.j.	321,80 402,30 ¹⁴	N.H.C. N.H.C.
Trazodone – générique	co. à 50, 100, 150, 300 mg ³⁵	75 mg 2 f.p.j.	150-600 mg/jour répartis 2 f.p.j.	36,10	28,00
Vilazodone – <i>Viibryd</i> (Allergan)	co. à 10, 20, 40 mg	10 mg 1 f.p.j.	20-40 mg 1 f.p.j.	285,90	98,90
Vortioxétine – <i>Trintellix</i> (Takeda/Lundbeck)	co. à 5, 10, 20 mg	10 mg 1 f.p.j.	10-20 mg 1 f.p.j.	383,70	95,60

LR : libération retardée; ER : libération prolongée; sol. : solution; susp. : suspension; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine

13. La néfazodone de marque (*Serzone*) a été retirée du marché en raison d'hépatotoxicité.

14. Prix de gros selon le fabricant.

15. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2020).

16. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20 et 40 mg.

17. Commercialisé au Canada en comprimés à 20 et 40 mg.

18. Commercialisé au Canada en comprimés à 10 et 20 mg et en comprimés orodispersibles.

19. Commercialisé au Canada en comprimés à 10 et 20 mg.

20. Commercialisé au Canada en capsules à 10, 20, 40 et 60 mg, et en solution orale de 20 mg/5 mL.

21. Commercialisé au Canada en capsules à 10 et 20 mg.

22. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20 et 30 mg.

23. *Paxil CR* est commercialisé au Canada en comprimés à libération prolongée à 12,5 et 25 mg.

24. La sertraline est commercialisée au Canada en capsules à 25, 50 et 100 mg.

25. *Pristiq* est commercialisé au Canada en comprimés à libération prolongée à 50 et 100 mg.

26. Commercialisé au Canada en capsules à libération retardée à 30 et 60 mg.

27. Commercialisé au Canada en capsules à libération prolongée à 37,5, 75 et 150 mg.

28. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 25, 50, 75 et 100 mg.

29. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 25, 50 et 75 mg.

30. Au Canada, la dose habituelle recommandée chez les adultes est de 20-30 mg/jour, répartis 2 fois par jour.

31. Au Canada, le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (12 heures) est présenté en comprimés à libération prolongée à 100 et 150 mg.

32. Au Canada, la mirtazapine générique est commercialisée en comprimés à 15, 30 et 45 mg.

33. Commercialisé au Canada en comprimés à 30 mg.

34. Prix pour 30 mg 1 fois par jour.

35. Commercialisé au Canada en comprimés à 50, 75, 100 et 150 mg.

Tableau 2. Quelques interactions médicamenteuses des ISRS et IRSN

Médicament	Propriétés/Effets sur le cytochrome P450	Commentaires
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)		
Classe des ISRS	Effet sérotoninergique	▶ L'emploi d'un ISRS et d'autres médicaments sérotoninergiques augmente le risque de syndrome sérotoninergique ¹
	Allongement de l'intervalle QT	▶ L'emploi d'un ISRS et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT pourrait avoir des effets additifs sur l'intervalle QT et augmenter le risque de torsades de pointes ²
	Effet antiplaquettaire possible	▶ L'emploi d'un ISRS et d'un antiplaquettaire ou anticoagulant augmente le risque de saignement
Citalopram	Métabolisme par les 2C19 ³ et 3A4	▶ Dose maximale de 20 mg/jour chez les métaboliseurs lents du 2C19 ou avec des inhibiteurs du 2C19 ⁴
Escitalopram	Métabolisme par les 2C19 ³ et 3A4	▶ Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose avec les inhibiteurs du 2C19 ⁴
Fluoxétine ⁵	Inhibition puissante du 2D6	▶ Réduction possible de l'efficacité des médicaments dont l'activation nécessite le 2D6, et hausse des concentrations des substrats du 2D6 ⁶
	Inhibition modérée du 2C19	▶ Hausse possible des concentrations sériques de phénytoïne
	Métabolisme par les 2D6 ³ et 2C9	▶ Les inhibiteurs puissants du 2D6 ou du 2C9 augmentent les concentrations sériques de fluoxétine ⁴
Paroxétine	Inhibition puissante du 2D6	▶ Réduction possible de l'efficacité des médicaments dont l'activation nécessite le 2D6, et hausse des concentrations des substrats du 2D6 ⁶
	Métabolisme par le 2D6	▶ Des doses plus faibles de paroxétine sont parfois nécessaires avec les inhibiteurs du 2D6 ⁴
Sertraline ⁷	Inhibition modérée du 2D6	▶ Hausse possible des concentrations des substrats du 2D6 ⁶
	Métabolisme par les 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	▶ Les inducteurs puissants des isoenzymes du cytochrome P450 réduisent possiblement les concentrations sériques de sertraline ⁴
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)		
Classe des IRSN	Effet sérotoninergique	▶ L'emploi d'un IRSN et d'autres médicaments sérotoninergiques augmente le risque de syndrome sérotoninergique ¹
	Effet antiplaquettaire possible	▶ L'emploi d'un IRSN et d'un antiplaquettaire ou anticoagulant augmente le risque de saignement
Desvenlafaxine	Inhibition faible du 2D6	▶ La dose des substrats du 2D6 doit être réduite de jusqu'à 50 % s'ils sont administrés avec 400 mg de desvenlafaxine ⁶
Duloxétine	Métabolisme par les 1A2 ³ et 2D6	▶ Les inhibiteurs puissants du 1A2 doivent être évités ⁴
	Inhibition modérée du 2D6	▶ Les inhibiteurs du 2D6 augmentent possiblement les concentrations de duloxétine ⁴
	Effets hépatiques	▶ Hausse possible des concentrations des substrats du 2D6 ⁶ ▶ Risque accru d'hépatotoxicité avec une forte consommation d'alcool
Lévomilnacipran ⁸	Métabolisme par le 3A4 ³	▶ Il est nécessaire d'ajuster la dose lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs puissants du 3A4 ⁴ (max. 80 mg/jour)
Venlafaxine	Métabolisme par les 2D6 ³ et 3A4	▶ Les inhibiteurs du 3A4 en augmentent possiblement les concentrations sériques ⁴
	Allongement de l'intervalle QT	▶ L'emploi avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT pourrait avoir des effets additifs et accroître le risque de torsades de pointes

1. L'emploi de médicaments sérotoninergiques et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) en concomitance ou à moins de deux semaines d'intervalle (trois semaines pour la vortioxétine et cinq à six semaines pour la fluoxétine) augmente le risque de syndrome sérotoninergique et est par conséquent contre-indiqué.

2. L'allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec tous les ISRS; le risque semble être le plus élevé sous le citalopram et l'escitalopram.

3. Voie de signalisation primaire.

4. Inhibitors and inducers of CYP enzymes et P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther, 6 novembre 2019 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

5. La longue demi-vie est problématique dans les cas d'interaction.

6. Le tamoxifène, la codéine, l'hydrocodone et le tramadol nécessitent le 2D6 pour être convertis en leurs métabolites actifs. Les antidépresseurs tricycliques, l'aripiprazole, le brexpiprazole, le métoprolol et le propranolol sont des substrats du 2D6.

7. La solution orale contient de l'alcool et pourrait interagir avec le disulfirame.

8. L'alcool stimule la libération du médicament des capsules à libération prolongée et doit donc être évité.

de la phencyclidine (PCP) et d'amphétamines ont été rapportés chez des patients sous la venlafaxine ou la desvenlafaxine.

Interactions médicamenteuses – Les IRSN ont des effets variables sur les isoenzymes du cytochrome P450 et interagissent avec de nombreux autres médicaments; certaines de ces interactions sont résumées au Tableau 2.

BUPROPION – L'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine bupropion est utilisé en première intention au lieu d'un ISRS ou d'un IRSN dans le traitement du trouble dépressif majeur lorsque l'anxiété n'est pas un symptôme prédominant. Il n'a pas d'effet sédatif et n'est pas lié à la prise pondérale, au dysfonctionnement sexuel ni à un risque accru de saignement. Le bupropion semble être particulièrement utile

chez les patients aux prises avec des troubles de concentration, un trouble du désir sexuel hypoactif ou un dysfonctionnement sexuel induit par les antidépresseurs¹⁰.

Effets indésirables – Le bupropion cause agitation, tremblements, irritabilité, anxiété, insomnie, céphalées, nausées, anorexie et hypertension artérielle. Des convulsions liées à la dose ont été rapportées.

MIRTAZAPINE – La mirtazapine bloque les récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques, ce qui stimule la libération de noradrénaline et de sérotonine. Elle est particulièrement utile chez les patients qui souffrent d'insomnie ou qui présentent une perte pondérale importante. La mirtazapine est également utile chez les patients qui subissent des nausées significatives avec les ISRS, les IRSN ou le bupropion.

Effets indésirables – La mirtazapine cause la sédation, une prise pondérale, des étourdissements, la sécheresse buccale et la constipation. Des fièvres neutropéniques sont survenues rarement. L'emploi simultané de mirtazapine et d'autres médicaments sérotoninergiques augmente le risque de syndrome sérotoninergique.

TRAITEMENT DE DEUXIÈME INTENTION – En l'absence de réponse ou lorsque la réponse est faible à un traitement adéquat par un ISRS (4 à 8 semaines), beaucoup de cliniciens passent à un autre ISRS, à un IRSN ou à un antidépresseur d'une autre classe. L'association de deux antidépresseurs (mais pas de deux médicaments sérotoninergiques) de classes différentes, comme le bupropion et un ISRS, ou l'ajout d'un autre médicament pour obtenir un effet d'augmentation sont d'autres options^{1,11,12}.

AUTRES MÉDICAMENTS – La **trazodone** est rarement utilisée en monothérapie, mais elle est souvent administrée à faibles doses au coucher en appoint à un ISRS ou à un IRSN chez les patients souffrant d'insomnie. La trazodone cause sédation, étourdissements, nervosité, hypotension orthostatique, effets indésirables cardiovasculaires et priapisme. La **néfazodone**, qui est structurellement semblable à la trazodone, a été retirée du marché dans certains pays (y compris au Canada) en raison d'hépatotoxicité grave.

La **vilazodone** (*Viibryd*), qui inhibe la recapture de la sérotonine et agit comme un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement du trouble dépressif majeur. Aucune donnée acceptable n'étaye la revendication selon laquelle elle agirait plus rapidement que les ISRS¹³. Le profil d'effets indésirables de la vilazodone est semblable à celui des ISRS.

La **vortioxétine** (*Trintellix*), qui inhibe la recapture de la sérotonine et agit comme agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et antagoniste des récepteurs 5-HT₃, est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement du trouble dépressif majeur¹⁴. Son profil d'effets indésirables est semblable à celui des ISRS, mais avec moins d'insomnie et plus de nausées et de vomissements.

Malgré les inquiétudes concernant leur innocuité, les **antidépresseurs tricycliques** (ATC) et les **inhibiteurs de la monoamine oxydase** (IMAO) restent des choix très utiles dans le traitement de la dépression modérée à sévère. L'indice thérapeutique des ATC est étroit; les concentrations sériques doivent être surveillées (voir note 7 du Tableau 1). Les ATC

causent des effets indésirables anticholinergiques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, vision trouble), de l'hypotension orthostatique, une prise pondérale, de la sédation et un dysfonctionnement sexuel. Ils allongent également l'intervalle QT⁹ et causent des retards de la conduction cardiaque, et dans les cas de surdose, des arythmies et le décès. Les ATC doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et ils ne sont généralement pas recommandés chez les patients dont l'intervalle QRS ou QTc est allongé.

Les **IMAO** sont contre-indiqués en concomitance avec les ISRS, les IRSN et d'autres médicaments sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques, et leur emploi exige d'adhérer rigoureusement à un régime à faible teneur en tyramine pour éviter un syndrome sérotoninergique ou une crise hypertensive mortelle. Ces interactions n'ont pas été rapportées sous la dose de 6 mg/jour de sélégiline transdermique (*Emsam*; non homologuée au Canada), mais elles peuvent se produire à des doses plus fortes¹⁵. Les effets inhibiteurs des IMAO sur les enzymes persistent jusqu'à deux semaines après l'arrêt du médicament (période pendant laquelle les autres médicaments sérotoninergiques sont contre-indiqués). Les effets indésirables des IMAO sont troubles du sommeil, hypotension orthostatique, dysfonctionnement sexuel et prise pondérale.

Une seule perfusion i.v. de l'anesthésique **kétamine**, qui peut avoir des effets dissociatifs, s'est montrée efficace dans plusieurs études dans le traitement de la dépression, mais elle n'est pas approuvée par Santé Canada ou la FDA dans cette indication¹⁶. La kétamine fait l'objet d'usage abusif depuis de nombreuses années en raison de ses effets hallucinogènes; elle est inscrite à l'annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (à l'annexe III des substances contrôlées aux É.-U.).

L'énantiomère S de la kétamine **eskétamine** (*Spravato*; non homologué au Canada) est homologué par la FDA par voie intranasale en plus d'un antidépresseur oral chez les patients atteints de dépression réfractaire au traitement; elle s'est montrée plus efficace qu'un placebo pour induire la rémission chez ces patients^{17,18}. L'eskétamine est administrée sous la supervision directe d'un professionnel de la santé et n'est accessible que dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*). En raison des risques de sédation et de dissociation, il faut surveiller les patients pendant au moins deux heures après l'administration. L'eskétamine est inscrite à l'annexe III des substances contrôlées aux É.-U.

AUGMENTATION – L'augmentation du traitement avec un **antipsychotique** de deuxième génération est efficace, mais elle entraîne une prise pondérale, des effets indésirables métaboliques et l'acathisie¹⁹⁻²¹. L'**aripiprazole** (*Abilify* et génériques), le **brexpiprazole** (*Rexulti*)²² et la **quetiapine** à libération prolongée (*Xeroquel XR* et génériques) sont homologués par Santé Canada et la FDA en traitement d'appoint du trouble dépressif majeur. Une association à doses fixes d'**olanzapine** et de **fluoxétine** (*Symbyax* [non homologué au Canada] et génériques) est homologuée par la FDA dans le traitement de la dépression réfractaire au traitement.

L'augmentation par de faibles doses de **lithium** s'est montrée efficace chez certains patients. Lorsque l'anxiété persiste malgré le traitement efficace de la dépression, l'augmentation

avec l'anxiolytique **buspirone** (*Buspar* et génériques; génériques seulement au Canada) est légèrement utile²³.

MISES EN GARDE – Suicidalité – La monographie de tous les antidépresseurs homologués par Santé Canada et la FDA comporte un avertissement encadré concernant un risque accru de pensées et de comportements suicidaires chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Une analyse d'études contrôlées par placebo effectuée par la FDA a montré que les antidépresseurs stimulaient les pensées ou comportements suicidaires chez les patients de ≤ 24 ans et les réprimaient chez les patients de ≥ 65 ans²⁴. Aucune hausse des suicides réussis n'a été consignée chez les patients sous antidépresseurs et, dans certaines études, les ISRS étaient liés à une baisse des pensées suicidaires et à un taux de suicide inférieur chez les enfants et les adolescents dépressifs^{25,26}. Il faut surveiller la présence d'idées et de comportements suicidaires chez tous les enfants, adolescents et adultes dépressifs.

Manie – Tous les antidépresseurs causent la manie, le plus souvent chez les patients atteints de trouble bipolaire non dépisté ou non diagnostiqué. Il faut rechercher les antécédents personnels, ou chez un parent du premier degré, de manie, d'hypomanie ou de tout autre signe de trouble bipolaire avant d'instaurer un traitement antidépresseur, et les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant les premières semaines ou les premiers mois du traitement.

Syndrome sérotoninergique – Tous les médicaments sérotoninergiques peuvent causer un syndrome sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle qui se caractérise par une altération de l'état mental, la fièvre, la tachycardie, l'hypertension, l'agitation, des tremblements, la myoclonie, l'hyperréflexie, l'ataxie, des troubles de la coordination, la diaphorèse, des frissons et des symptômes gastro-intestinaux²⁷. Le syndrome sérotoninergique survient rarement sous les ISRS en monothérapie aux doses recommandées; il découle le plus souvent d'interactions avec d'autres médicaments. Les médicaments sérotoninergiques et les IMAO ne doivent pas être utilisés en concomitance ou à moins de deux semaines d'intervalle (trois semaines pour la vortioxétine et cinq à six semaines pour la fluoxétine). Certains médicaments dotés d'une activité inhibitrice de la MAO, comme l'antibiotique linézolide (*Zyvoxam* [*Zyvox* aux É.-U.] et génériques) et d'autres médicaments qui ne sont peut-être pas reconnus comme étant sérotoninergiques, tels que le dextrométhorphan, le tramadol (*Ultram* et génériques), les triptans, la méthadone et le millepertuis sont susceptibles de causer un syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec un ISRS ou un IRSN²⁸. Les opioïdes administrés avec des médicaments sérotoninergiques causent également le syndrome sérotoninergique²⁹.

AUTRES PRODUITS – Le **L-méthylfolate** (*Deplin*; non homologué au Canada), un aliment médical sur ordonnance, est commercialisé à l'intention des patients atteints de trouble dépressif majeur qui présentent un taux sous-optimal de L-méthylfolate. Les aliments médicaux sont réglementés, mais ils ne sont ni évalués ni approuvés par la FDA. Au Canada, la catégorie « aliment médical » n'existe pas. Les « aliments spéciaux » sont assujettis au *Règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada. Les patients dont le taux de folate est réduit répondraient moins bien à un traitement antidépresseur

et seraient plus enclins aux rechutes. Le L-méthylfolate est nécessaire à la synthèse endogène de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, et des taux accrus de ces neurotransmetteurs sont associés à une meilleure réponse au traitement antidépresseur³⁰. Il n'existe cependant aucune donnée acceptable indiquant que le L-méthylfolate est efficace dans le traitement de la dépression, que le patient présente une carence en folate ou non³¹.

Le **millepertuis** est commercialisé sous forme de supplément alimentaire et est grandement utilisé dans le traitement de la dépression (commercialisé à titre de Produit de santé naturel au Canada). Les résultats des études cliniques étayant cette utilisation sont contradictoires³². Le millepertuis induit les CY3A4 et 2C19 ainsi que la glycoprotéine P (P-gp); il interagit avec de nombreux autres médicaments³³. Son emploi avec d'autres médicaments sérotoninergiques ou des IMAO peut causer un syndrome sérotoninergique. Comme c'est le cas pour tous les suppléments alimentaires, la puissance et la pureté des produits à base de millepertuis varient.

GROSSESSE – On peut envisager le traitement non pharmacologique de la dépression légère, mais la dépression non traitée serait plus nocive sur le fœtus que la pharmacothérapie. L'abandon des antidépresseurs pendant la grossesse augmente le risque de rechute. Il faut tenir compte du potentiel de grossesse durant le traitement de la dépression chez les femmes en âge de procréer.

Les **ISRS** sont les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le traitement de la dépression pendant la grossesse. Le risque de malformations congénitales après la prise d'un ISRS durant la grossesse semble être très faible, et aucune hausse de la mortalité périnatale n'a été observée³⁴. Un risque accru de malformations cardiovasculaires et autres a été signalé chez les nourrissons de mères ayant pris la paroxétine au premier trimestre³⁵. La dépression maternelle non traitée et l'emploi d'ISRS pendant la grossesse sont associés à des retards de développement fœtal, à des naissances prématurées et à un faible poids à la naissance³⁶. La prise d'un ISRS au troisième trimestre est associée au syndrome néonatal spontanément résolutif se manifestant par des symptômes moteurs, du SNC, respiratoires et gastro-intestinaux, à l'admission aux soins intensifs néonataux et à un risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né^{37,38}. Les concentrations de fluoxétine dans le lait maternel sont plus élevées que celles de la plupart des autres ISRS; son métabolite actif a été détecté dans le sérum des nourrissons allaités.

Les études portant sur les **IRSN** pendant la grossesse sont limitées; un risque accru de syndrome néonatal et de complications périnatales a été rapporté à l'emploi d'IRSN pendant la grossesse³⁹.

L'innocuité du **bupropion** pendant la grossesse n'est pas établie. Les études sur l'emploi de la **mirtazapine** pendant la grossesse sont limitées; aucune augmentation du risque de malformations congénitales n'a été observée⁴⁰. L'emploi d'**ATC** durant la grossesse est lié à l'agitation et aux convulsions chez le nouveau-né. Certains cliniciens déconseillent d'utiliser un **IMAO** pendant la grossesse, car les interactions médicamenteuses ou alimentaires favoriseraient la crise hypertensive. L'**eskétamine** n'est pas recommandée durant la grossesse.

Les effets à long terme sur le développement de l'enfant découlant de l'emploi d'antidépresseurs par la mère ne sont pas élucidés. Aucune donnée convaincante n'indique que les antidépresseurs augmentent le risque de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), de trouble du spectre de l'autisme ou de retard du développement moteur chez l'enfant, pas plus que de dépression⁴¹⁻⁴³.

DÉPRESSION DU POST-PARTUM – Jusqu'à 20 % des femmes présentent une dépression du post-partum (DPP) après l'accouchement. Les **ISRS** sont en général utilisés en traitement initial de la DPP modérée à sévère, mais les données sur leur efficacité dans cette indication sont contradictoires et l'effet maximal se fait attendre pendant plusieurs semaines de traitement. Les **IRSN** et les **ATC** sont aussi utilisés, mais les données portant sur leur efficacité sont limitées.

Le modulateur du récepteur GABA_A **brexanolone** (*Zulresso*; non homologuée au Canada) est le premier médicament à avoir reçu l'homologation de la FDA dans le traitement de la DPP^{44,45}. Administrée en perfusion intraveineuse continue de 60 heures, elle s'est montrée légèrement plus efficace qu'un placebo pour réduire les scores des symptômes dépressifs après la perfusion chez les femmes souffrant de DPP modérée à sévère. La durabilité de l'effet antidépresseur de la brexanolone est inconnue et rien ne prouve qu'elle soit plus efficace que les ISRS ou d'autres antidépresseurs pour traiter la DPP. La brexanolone peut causer la sédation excessive et une perte de conscience soudaine; elle est accessible exclusivement dans le cadre d'un programme REMS. Une oxymétrie pulsée continue est nécessaire pendant la perfusion et celle-ci doit être interrompue immédiatement et ne doit pas être reprise dans les cas d'hypoxie. Aux États-Unis, le prix du médicament seulement pour perfusion unique est de plus de 35 000 \$US⁴⁶. La brexanolone est inscrite à l'annexe IV des substances contrôlées aux É.-U.

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX – L'**électroconvulsivothérapie** (ECT) a le taux de réponse et de rémission le plus élevé de toutes les formes de traitement antidépresseur, soit 70 à 90 %; elle est très efficace dans le traitement de la dépression sévère, de la dépression avec psychose, de la dépression bipolaire, de la catatonie dépressive et de la dépression réfractaire au traitement⁴⁷. La **psychothérapie**, surtout la **thérapie cognitivo-comportementale** (TCC) et la **thérapie interpersonnelle**, est efficace dans le traitement de la dépression non psychotique légère à modérément sévère. La **stimulation magnétique transcrânienne** (SMT) et la **stimulation du nerf vague** (SNV) sont homologuées par Santé Canada et la FDA dans les cas de dépression réfractaire au traitement. Contrairement à l'ECT, la SMT ne nécessite pas d'anesthésie et ne semble pas avoir d'effets négatifs sur la fonction cognitive. Dans les études cliniques, le taux de réponse et de rémission lié à la SMT était comparable à celui des antidépresseurs⁴⁸. La **stimulation cérébrale profonde** (SCT) s'est montrée efficace chez un petit nombre de patients souffrant de dépression réfractaire au traitement, mais elle n'était pas supérieure au traitement factice dans le cadre des études cliniques^{49,50}. ■

1. American Psychiatric Association. Treating major depressive disorder: a quick reference guide. Based on practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition 2010. Accessible à : <http://bit.ly/2GTff02>. Consulté le 13 février 2020.

2. A Cipriani et coll. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388:881.
3. CE Angermann et coll. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MODD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2683.
4. SS Hedayati et coll. Effect of sertraline on depressive symptoms in patients with chronic kidney disease without dialysis dependence: the CAST randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1876.
5. CP Walther et coll. Treating depression in patients with advanced CKD: beyond the generalizability frontier. *JAMA* 2017; 318:1873.
6. MD Waldinger. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2015; 130:469.
7. Citalopram, escitalopram et intervalle QT. *Lettre Médicale* 2013; 37:35.
8. MC Funk et coll. APA resource document. Resource document on QTC prolongation and psychotropic medications approved by the Joint Reference Committee, June 2018.
9. R Gafoor et coll. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ* 2018; 361:k1951.
10. VM Pereira et coll. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13:1079.
11. KR Connolly et ME Thase. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 2011; 71:43.
12. MH Trivedi et coll. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1243.
13. Vilazodone (Viibryd) – Un nouvel anti-dépresseur. *Lettre Médicale* 2011; 35:29.
14. Vortioxétine (Trintellix) pour traiter la dépression. *Lettre Médicale* 2013; 37:69.
15. Sélégiline transdermique (Emsam). *Lettre Médicale* 2006; 30:17.
16. C Caddy et coll. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9:CD011612.
17. K Bozyski et coll. Esketamine: A novel option for treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother* 2019 Dec 4 (epub).
18. Vaporisateur nasal d'eskétilamine (Spravato) pour traiter la dépression réfractaire au traitement. *Lettre Médicale* 2019; 43:6.
19. Antipsychotiques pour le traitement adjuvant de la dépression majeure. *Lettre Médicale* 2011; 35:50.
20. BM Wright et coll. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy* 2013; 33:344.
21. M Hobart et coll. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as adjunctive therapy in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39:203.
22. Brexpiprazole (Rexulti) contre la schizophrénie et la dépression. *Lettre Médicale* 2015; 39:74.
23. MB Stein et J Sareen. Clinical practice. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med* 2015; 373:2059.
24. M Fornaro et coll. The FDA "Black Box" warning on antidepressant suicide risk in young adults: more harm than benefits? *Front Psychiatry* 2019; 10:294.
25. J March et coll. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:807.
26. RD Gibbons et coll. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1898.
27. NA Buckley et coll. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014; 348:g1626.
28. EW Boyer et M Shannon. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112.

29. FDA Drug Safety Communications: FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. March 22, 2016. Accessible à : <http://bit.ly/3bulrDo>. Consulté le 13 février 2020.
30. R Jain et coll. Good, better, best: clinical scenarios for the use of L-methylfolate in patients with MDD. *CNS Spectr* 2019 Dec 13 (epub).
31. L-méthylfolate pour traiter la dépression et la schizophrénie. *Lettre Médicale* 2010; 34:7.
32. RC Shelton. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depression. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (suppl 5):23.
33. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 6 novembre 2019 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
34. O Stephansson et coll. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309:48.
35. A Bérard et coll. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. *Curr Drug Saf* 2012; 7:207.
36. H Malm et coll. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015; 172:1224.
37. S Gentile. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr* 2010; 15:167.
38. CD Chambers et coll. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354:579.
39. C Bellantuono et coll. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30:143.
40. U Winterfeld et coll. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35:250.
41. LH Pedersen. The safety of antidepressant in pregnancy: maternal antidepressants are implicated in ADHD, but so is maternal depression. *BMJ* 2017; 357:j2544.
42. K Grove et coll. Prenatal antidepressant exposure and child motor development: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 142:e20180356.
43. T Boukhris et coll. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170:117.
44. Brexanolone (Zulresso) dans le traitement de la dépression du post-partum. *Lettre Médicale* 2019; 43:20.
45. JG Powell et coll. Brexanolone (Zulresso): finally, an FDA-approved treatment for postpartum depression. *Ann Pharmacother* 2020; 54:157.
46. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
47. PE Holtzheimer et HS Mayberg. Neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000 Med Rep* 2012; 4:22.
48. Qualité des services de santé Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16:1.
49. JO Bergfeld. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73:456.
50. DD Dougherty. A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2015; 78:240.

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhM; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P, Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhM, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.

Get Connected:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

The Medical Letter

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

Additional Contributor:

Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Contributing Editor has disclosed that she is a Consultant for Wolters Kluwer and serves on the Board of Directors for the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists..

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the treatment of depression.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of depression and compare them based on their efficacy, dosage and administration, potential adverse effects, and drug interactions.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with depression.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1592 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #31-40 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Drugs for Depression	
<p>1. To consolidate recovery following remission after a first major depressive episode, antidepressant drug treatment should be continued at the same dose for at least:</p> <ol style="list-style-type: none">1-2 months4-9 months12 months18 months <p>2. SSRIs can cause:</p> <ol style="list-style-type: none">insomnianauseasexual dysfunctionall of the above <p>3. A 31-year-old woman with major depressive disorder would like to start pharmacologic therapy, but she is concerned about gaining weight and sexual dysfunction. Which of the following drugs is least likely to cause these adverse effects?</p> <ol style="list-style-type: none">fluoxetinesertralinebupropionmirtazapine <p>4. Bupropion should not be used for first-line treatment of major depressive disorder in patients who have:</p> <ol style="list-style-type: none">severe anxietyrenal impairmenthepatic impairmentan allergy to sulfonamides <p>5. Which of the following patients with major depressive disorder would be a good candidate for treatment with mirtazapine?</p> <ol style="list-style-type: none">a 61-year-old man with hypersomniaa 22-year-old woman with marked weight lossa 36-year-old obese womanall of the above	<p>6. Tricyclic antidepressants remain valuable alternatives to newer drugs for treatment of moderate to severe depression, but an overdose of these drugs can cause:</p> <ol style="list-style-type: none">severe hypertensionhepatic necrosisarrhythmias and deathaplastic anemia <p>7. Use of an MAO inhibitor requires strict adherence to a low tyramine diet to avoid:</p> <ol style="list-style-type: none">renal failureserotonin syndromeQT interval prolongationanaphylaxis <p>8. Which of the following statements about antidepressant use during pregnancy is true?</p> <ol style="list-style-type: none">SSRIs are contraindicated for use during the first trimester because of an increased risk of fetal mortalityuse of an SSRI during the third trimester has been associated with a self-limited neonatal syndromeSSRI use during any trimester of pregnancy is associated with a 10-fold increase in the risk of autism in the offspringall of the above <p>9. Brexanolone:</p> <ol style="list-style-type: none">is the first drug to be FDA-approved for treatment of postpartum depressionis administered as a continuous 60-hour IV infusioncan cause excessive sedation and sudden loss of consciousnessall of the above <p>10. Which of the following has been shown to be highly effective for treatment-resistant depression?</p> <ol style="list-style-type: none">St. John's wortL-methylfolateelectroconvulsive therapyall of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-592-H01-P; Release: February 24, 2020, Expire: February 24, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021