



La déprescription des antidépresseurs

Ludovic Dormegny-Jeanjean

*Centre de Neuromodulation Non-Invasive de Strasbourg & Centre Expert Dépression Résistante d'Alsace
Service de Physiologie & d'Explorations Fonctionnelles – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
UMR CNRS 7357 ICube – Université de Strasbourg*

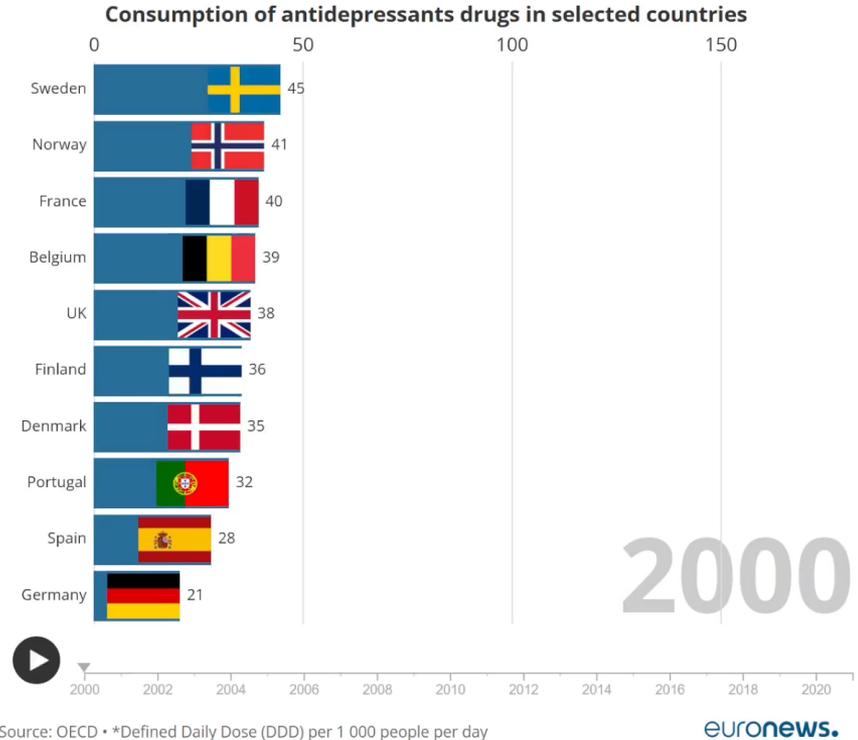


Chapitre 1

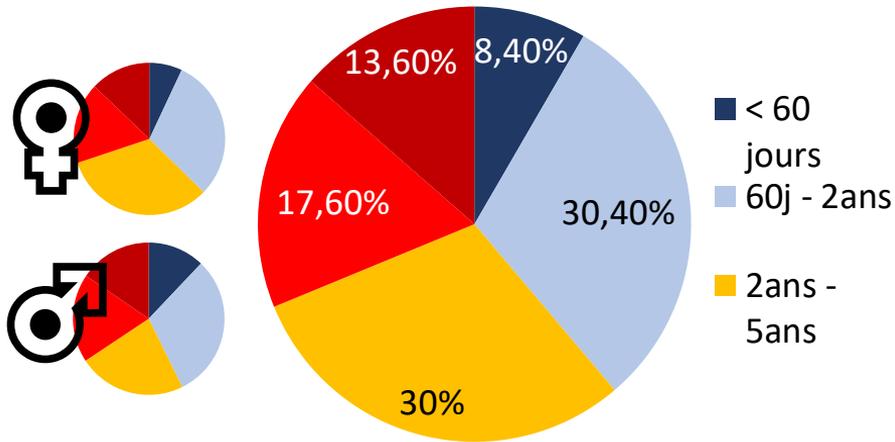
État des lieux sur la consommation des antidépresseurs

Qui consomme des antidépresseurs ?

La France n'est pas la championne de la consommation d'antidépresseurs



Aperçu des prescriptions



Proportions des patients traités en fonction de la durée du traitement par antidépresseurs, données issues de Pratt et al. 2011

La majorité des traitements antidépresseurs sont prescrits en maintenance

USA 2005-2008

- > 60% = traitement > 2ans
 - +/- 85% prescrits par un généraliste
 - < 1/3 ont vu un psychiatre dans l'année
 - 30-50% = pas/plus indiqué
- Pratt et al. 2011

Chiffres comparables dans les autres pays

Brett et al. 2017, Johnson et al. 2012, Lockhart et al. 2011

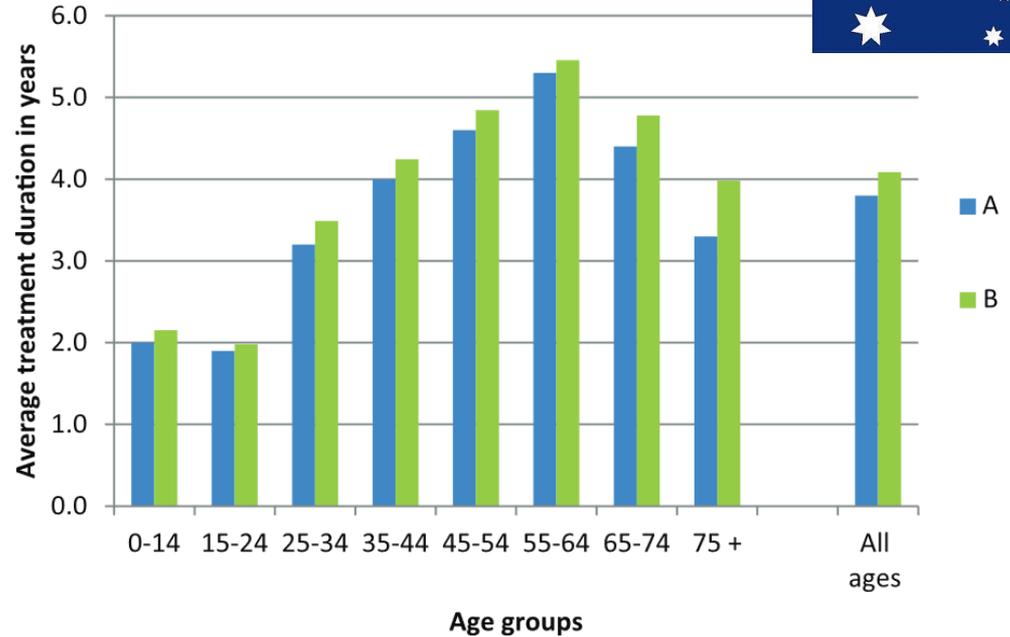
Aperçu des prescriptions

Le traitement devient plus long avec l'âge

→ probabilité d'avoir vécu une récurrence ↑

→ prévalence vie entière récurrence + -40-50% Monroe et al. 2022

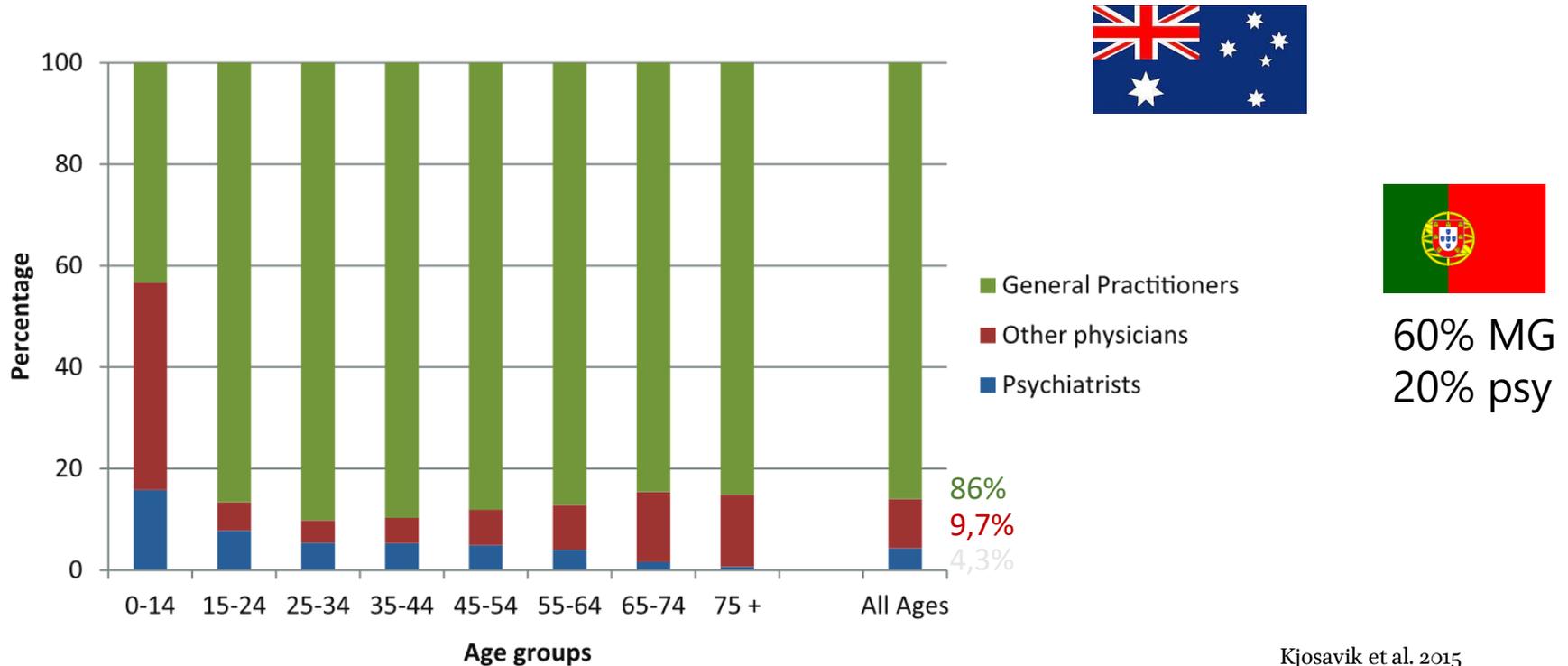
MAIS > 75% de prescription > 1an chez la personne âgée Harris et al. 2010



Kjosavik et al. 2015

Aperçu des prescriptions

Une affaire de psychiatres, mais pas que...



Kjosavik et al. 2015

Des freins à la déprescription

Pourquoi maintenir les antidépresseurs ?

- ◆ « c'est le patient qui doit se sentir prêt à la déprescription »
- ◆ « le contexte n'y est pas favorable »
- ◆ « Cela va nécessiter un accompagnement spé / du temps... auxquels je n'ai pas accès »
- ◆ « **il y a un risque de rechute ou de déstabiliser la situation actuelle plus grand que le risque encouru en continuant → on ne change pas une équipe qui gagne** »

Bowers et al. 2019, Van Leeuwen et al. 2021, Maund et al. 2019,
Donald et al. 2021, Bosman et al. 2016

La maintenance = objet de recommandations

Des éléments décisionnels issus des recommandations



2010

- 4 à 9 mois si 1^{er} épisode
- Maintenance si > 3 épisodes ou FR rechute



2016

- 6-9 mois si 1^{er} épisode
- > 2ans si > 1 épisode ou FR rechute



2017

- 6mois - 1an



2022

- 6 mois si 1^{er} épisode
- 2ans si > 1 épisode ou FR rechute

FR de rechute : symptômes résiduels, comorbidité psy ou somatique, environnement contributif

Quel risque est le plus anticipé par les recommandations ?

Le risque de rechute.

Serait diminué par la maintenance

La maintenance réduit le risque de rechute

REVIEW ARTICLE

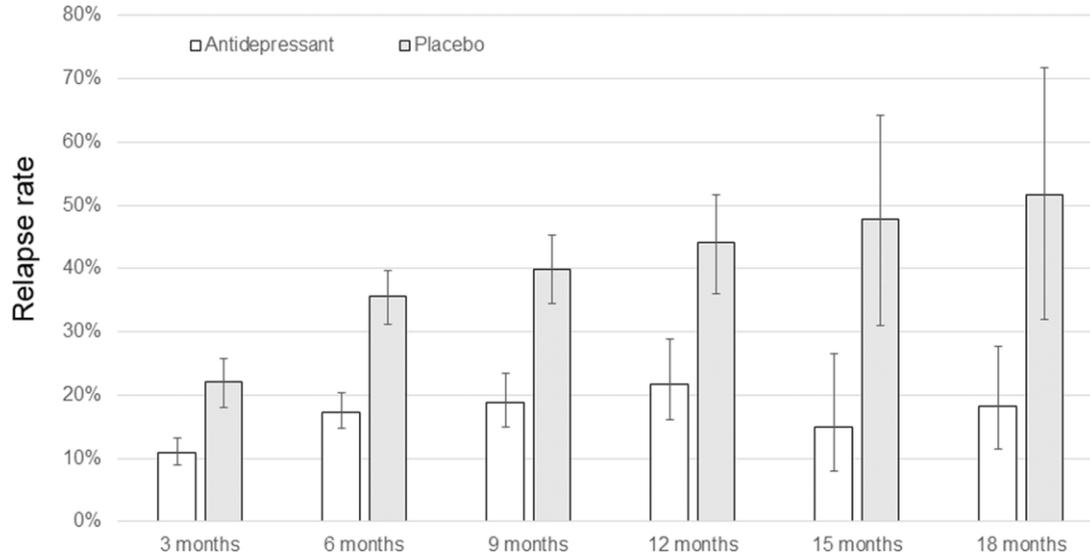
**Molecular
Psychiatry**

Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis

Masaki Kato¹ · Hikaru Hori² · Takeshi Inoue³ · Junichi Iga⁴ · Masaaki Iwata⁵ · Tz

- OR rechute = 0,38 fav. AD (0,33 – 0,43)
20,9% (antidépresseurs) vs. 39,7% (placebo)
Ado : 41% vs. 66,7%
PPA : 19% vs. 42,1%
- Acceptabilité meilleure pour les antidep
Arrêt : 43,3% vs. 58,2% (placebo)
- Tolérance similaire
Arrêt cause EI : 4,1% vs. 3,9%
- Taux similaires si maintenance = 6mois ou 1an

La maintenance réduit le risque de rechute



	3 months	6 months	9 months	12 months	15 months	18 months
K (n)	33 (8691)	35 (9247)	21 (4650)	13 (2442)	4 (668)	4 (668)
RR (95% CI)	0.49 (0.43-0.57)	0.51 (0.46-0.58)	0.48 (0.40-0.58)	0.52 (0.44-0.61)	0.35 (0.27-0.46)	0.37 (0.29-0.47)
NNTB (95% CI)	9 (8-10)	5 (5-7)	5 (4-6)	4 (4-6)	3 (3-4)	3 (3-4)

Kishi et al. 2023

Molecular Psychiatry

Les effets de la maintenance pour la prévention des rechutes seraient plus importants à partir de 12 mois de traitement

Plus-value de la maintenance en cas de récurrence ou de chronicisation



Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care

Gemma Lewis, Ph.D., Louise Marston, Ph.D., Larisa Duffy, B.Sc., Nick Freemantle, Ph.D., Simon Gilbody, Ph.D.,

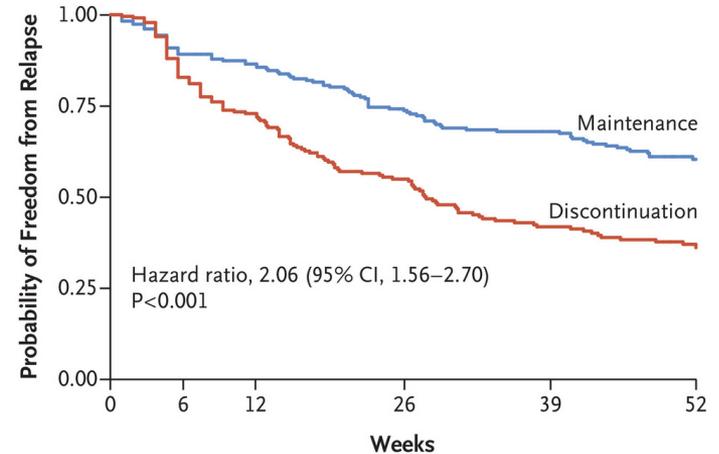
NIHR | National Institute for Health and Care Research

- 478 patients récidivants ou chroniques (> 2ans)
- Traités par FLX, SERT ou MTZ > 1 an; 70% > 3ans
- Maintenance ou arrêt + placebo
- Décroissance sur 2 mois (sauf FLX)
- Suivi pendant un an

Plus-value de la maintenance en cas de récurrence ou de chronicisation

De prime-abord : intérêt au maintien de l'antidépresseur

- augmentation du taux de rechute à un an : 56% *versus* 39%
- augmentation du coût global
- pas plus d'EI sérieux en maintenance



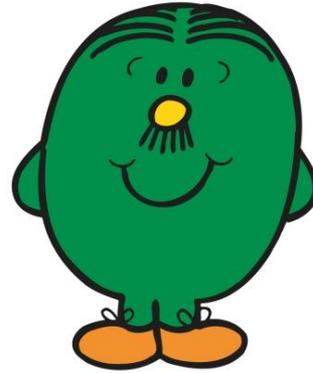
No. at Risk	0	6	12	26	39	52
Maintenance	232	205	193	158	140	63
Discontinuation	236	192	155	103	74	40

Lewis et al., 2021

En gros...
Tout va bien !
Sauf que...

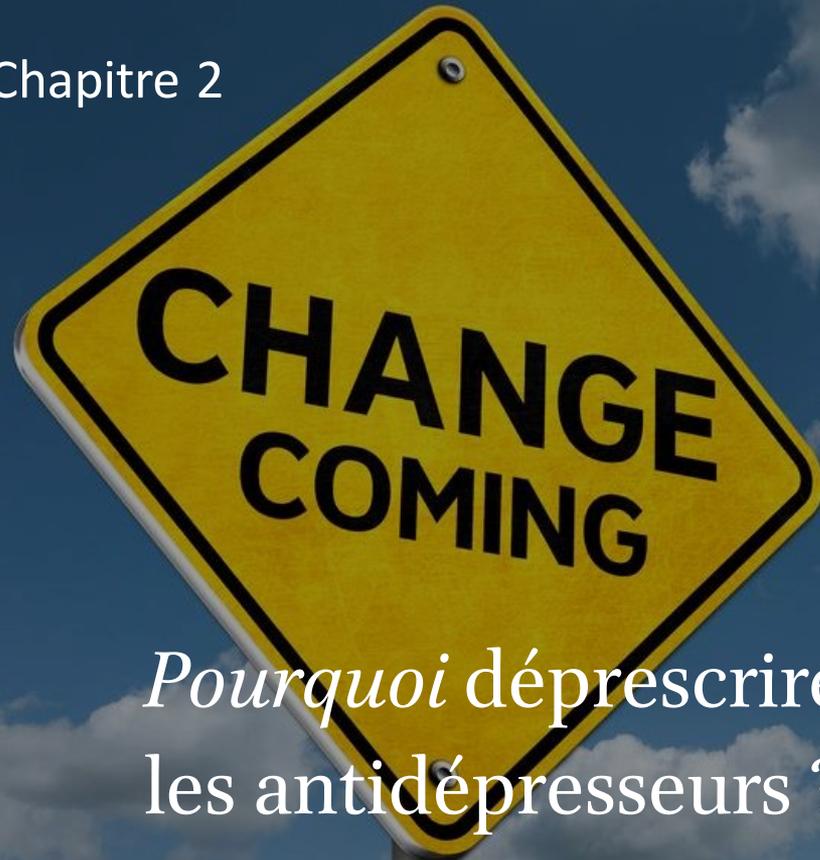
MONSIEUR MADAME ROGER HARGREAVES

M. TATILLON



hachette
JEUNESSE

Chapitre 2



*Pourquoi déprescrire
les antidépresseurs ?*

Un changement de paradigme en approche ?



Joanna Moncrieff



Mark Horowitz



Ellen van Leeuwen

Deux points principaux

1) Les effets indésirables à long court terme sont sous-estimés

2) Les récurrences sur déprescription ont été surestimées

- équipe leader à l'UCL
- positions controversées
- proposent des options pratiques

La balance bénéfice risque : vue traditionnelle

- Risque de récurrence important
- EI/risques au long terme nuls ou inconnus
- Risque de mésusage nul ou limité
- Difficulté de mise en place et risque de sevrage

- Désir du patient
- Risque de non-résolution des EI de court terme, ++ la prise de poids



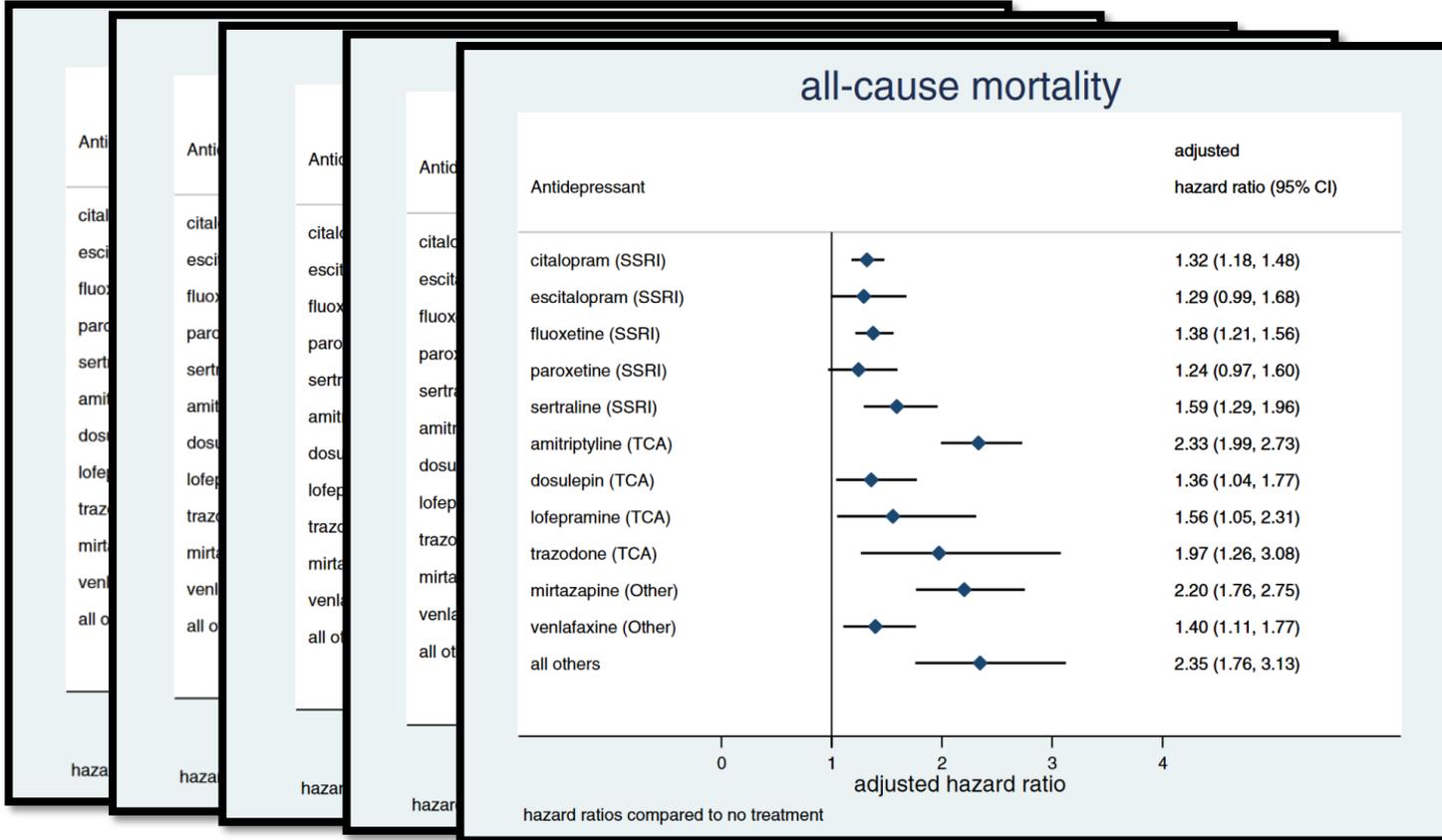
Faveur maintenance

Faveur déprescription

La tolérance au long cours des antidépresseurs

Les effets indésirables au long court ont été sous-estimés

La tolérance au long cours des antidépresseurs



Risque moins élevé si traitement > 85 jours pour tous les EI sauf risque de chutes avec ISRS et « autres »

La tolérance au long cours des antidépresseurs

Risque relatif ajusté

Risque de complication si prise d'antidépresseurs à long terme

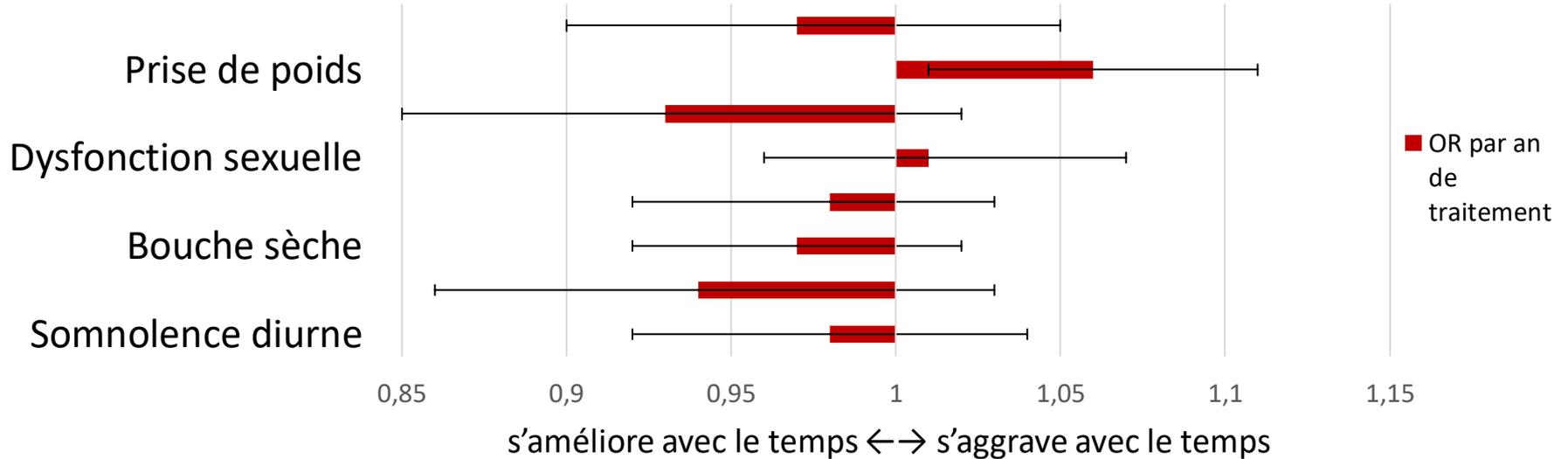


	Diabete	Hypertensio n	Evenement CV	IDM	Mortalité CV	Mortalité
■ Tout AD 5 ans	0,83	0,93	1,04	1,47	1,21	1,37
■ tout AD - 10 ans	0,77	0,8	1,26	1,32	1,89	1,86

Données issues de Bansal et al. 2022

La tolérance au long cours des antidépresseurs

Evolution du risque d'EI avec la durée du traitement antidépresseur



Données issues de Bet et al. 2013

La tolérance au long cours des antidépresseurs

Les antidépresseurs s'accompagnent d'effets cognitifs au long cours alors qu'ils ont été efficaces

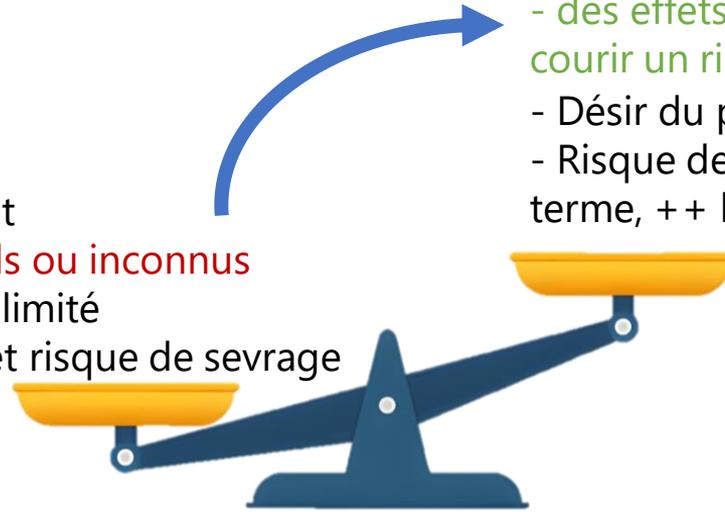
→ 30% des patients en rémission
*apathie, troubles de l'attention,
distraction, perte du mots...*
Fava et al. 2006

La tolérance au long cours des antidépresseurs

A défaut de s'aggraver avec la durée du traitement, les effets indésirables à long terme constituent un risque qui a été sous-estimé

La balance bénéfice risque : des effets à long terme pas si anodins

- Risque de récurrence important
- **EI/risques au long terme nuls ou inconnus**
- Risque de mésusage nul ou limité
- Difficulté de mise en place et risque de sevrage



- des effets de long terme qui peuvent faire courir un risque au patient
- Désir du patient
- Risque de non-résolution des EI de court terme, ++ la prise de poids

Faveur maintenance

Faveur déprescription

Le syndrome de sevrage aux antidépresseurs

Les récurrences sur déprescription ont été surestimées

Le syndrome de sevrage aux antidépresseurs

Symptomatologie

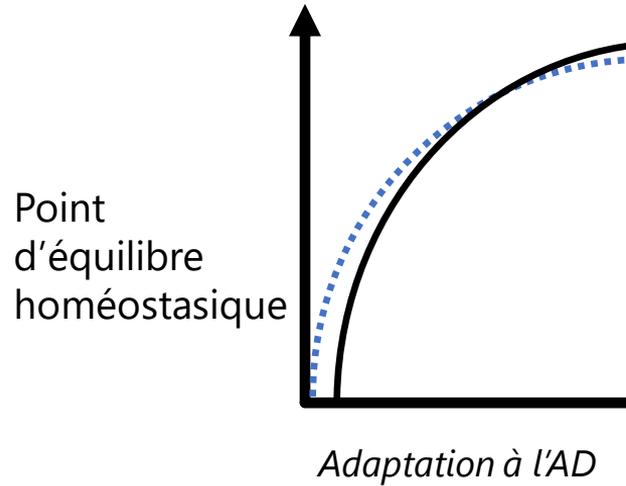
- syndrome pseudo-grippal, nausées, vertiges, ataxie, chutes, chocs électriques
- insomnie, hypervigilance, anxiété / agitation
- dégradation thymique, crises de pleurs, crise suicidaire

Concerne 55% des patients

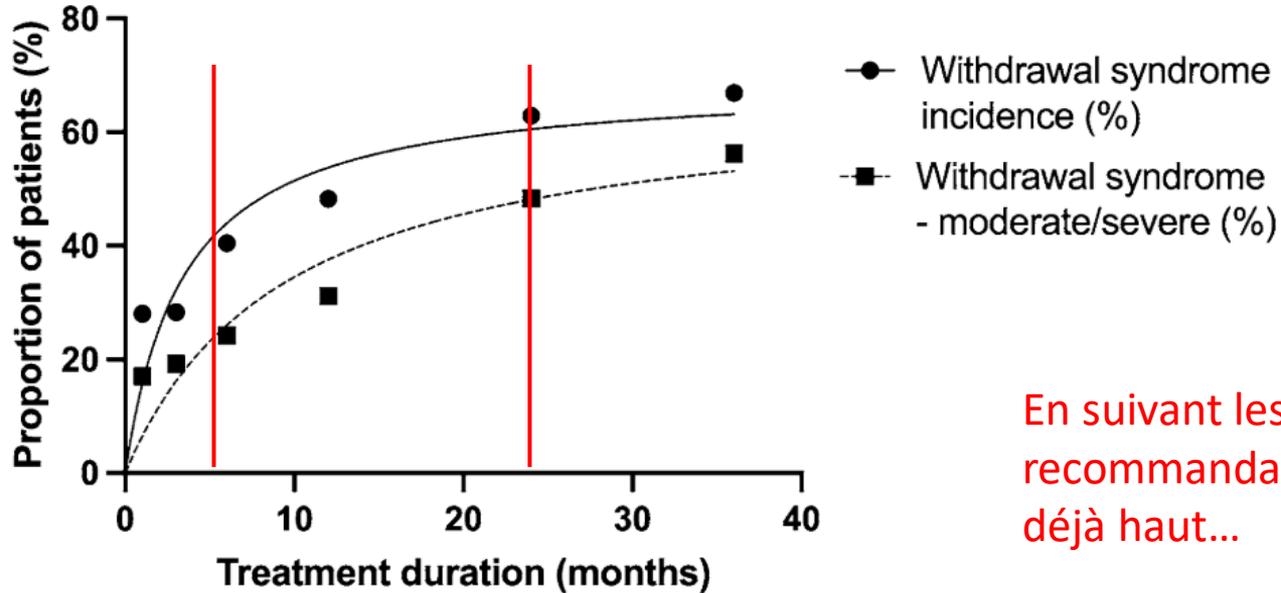
Peut durer entre 10 jours et plus d'un an (anxiété ++), 40% > six semaines

Pas de symptômes d'addiction = dépendance physiologique

Le syndrome de sevrage aux antidépresseurs



Les déterminants du syndrome de sevrage



En suivant les recommandations, on est déjà haut...

Les déterminants du syndrome de sevrage

Molécule	Faible risque	Agomélatine, Fluoxétine, milnacipran
	Risque intermédiaire	Sertraline, (es)citalopram, vortioxétine, Clomipramine
	Risque élevé	Paroxétine Venlafaxine, duloxétine IMAO Imipramine, amitriptyline Mirtazapine
Dose	Association + entre dosage et intensité du sevrage	
Antécédents	Risque + si antécédent de sevrage	
Vitesse arrêt	Risque + si arrêt brutal // courte demi-vie	

Sevrage ou rechute ?

+/-27% des syndromes
de sevrage seraient
étiquetés
« rechute »...

... et les vraies
rechutes plus rares
que nous pensions

- les sevrages les plus sévères
- apparaissent dans les 7-8 jours après un arrêt (selon 1/2 vie)
- les protocoles d'arrêt sont souvent rapides (< 4 semaines)
- souvent associés à un effet rebond
- risque suicidaire important

La balance bénéfice risque : prendre en compte le risque de dépendance

- **Risque de récurrence important**
- EI/risques au long terme nuls ou inconnus
- Risque de mésusage nul ou limité
- Difficulté de mise en place et risque de sevrage

- 
- Une dépendance physiologique qui augmente avec le temps
 - Des effets de long terme qui peuvent faire courir un risque au patient
 - Désir du patient
 - Risque de non-résolution des EI de court terme, ++ la prise de poids



Faveur maintenance

Faveur déprescription

Doit-on déprescrire ?

La déprescription des antidépresseurs doit être un objectif, mais pas une urgence...

- doit être une décision partagée qui prend en compte l'avis du patient et le contexte
- les recommandations restent d'actualité et elles évoluent
- plus on le fait tôt, plus le risque de rechute est élevé
- plus on le fait tard, plus ce sera difficile

*Comment déprescrire
les antidépresseurs ?*

Évaluer le risque de syndrome de sevrage

Table 6 Preliminary tool for evaluation of risk of withdrawal for an individual patient

Determinant of withdrawal risk	Weighting
Duration of use^a	
Short term (1–6 months)	0 points
Intermediate term (6–12 months)	1 point
Long term (1–3 years)	2 points
Very long-term use (> 3 years)	3 points
Antidepressant type	
Lowest risk (e.g. agomelatine)	0 points
Low risk (e.g. fluoxetine, milnacipran, trimipramine, doxepin, dosulepin)	1 point
Moderate risk (SSRIs: citalopram, escitalopram, sertraline, vortioxetine; some TCAs: nortriptyline, clomipramine, lofepramine)	2 points
High risk (e.g. SNRIs: desvenlafaxine, duloxetine, venlafaxine; paroxetine; MAOIs: phenelzine, moclobemide; some TCAs: amitriptyline, imipramine; mirtazapine)	4 points
Dosage	
Minimum therapeutic dosage or lower	0 points
Greater than the minimum therapeutic dosage	1 point
Past experience of withdrawal symptoms	
Stopped antidepressant in past with no withdrawal symptoms/unknown	0 points
Mild to moderate withdrawal symptoms	1 point
Severe withdrawal symptoms	2 points
Very severe withdrawal symptoms	3 points

Low risk = 0 points. Medium risk = 1–3 points. High risk = 4–6 points. Very high risk = or >7 points

MAOI monoamine oxidase inhibitor, SNRI serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant

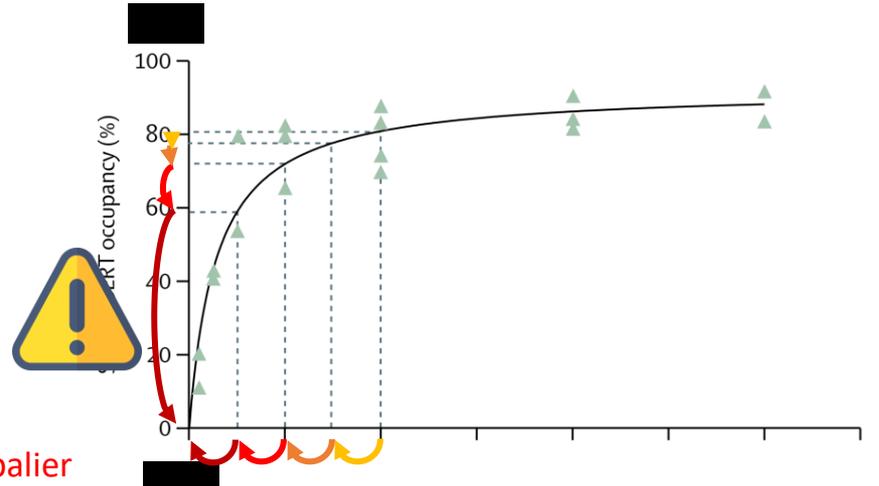
^aNote that very short-term use (<4 weeks) is not normally associated with a significant risk of withdrawal

Faire une décroissance hyperbolique

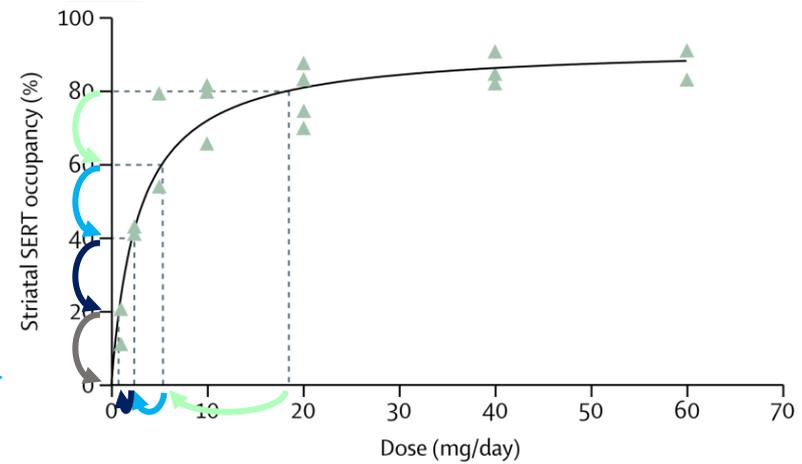
Citalopram dose (mg)	SERT occupancy (%)
60-0	87.8%
40-0	85.9%
20-0	80.5%
19-0	80.0%
9-1	70.0%
5-4	60.0%
3-4	50.0%
2-3	40.0%
1-5	30.0%
0-8	20.0%
0-37	10.0%

SERT occupancy was calculated using the Michaelis-Menten equation of best fit derived by Meyer and colleagues.⁶⁰ Common clinical doses and doses corresponding to 10% decrements of SERT inhibition are displayed. These doses could be produced by a combination of tablets and liquid formulations. Approximations might be necessary. SERT=serotonin transporter.

Table 2: Derivation of SERT occupancy from citalopram dose using the Michaelis-Menten equation of best fit



Dosage
-5mg par palier



Occupation SERT
-20% par palier

Faire une décroissance hyperbolique

Citalopram dose (mg)	SERT occupancy (%)
60-0	87.8%
40-0	85.9%
20-0	80.5%
19-0	80.0%
9-1	70.0%
5-4	60.0%
3-4	50.0%
2-3	40.0%
1-5	30.0%
0-8	20.0%
0-37	10.0%

SERT occupancy was calculated using the Michaelis-Menten equation of best fit derived by Meyer and colleagues.⁶⁰ Common clinical doses and doses corresponding to 10% decrements of SERT inhibition are displayed. These doses could be produced by a combination of tablets and liquid formulations. Approximations might be necessary. SERT=serotonin transporter.

Table 2: Derivation of SERT occupancy from citalopram dose using the Michaelis-Menten equation of best fit

La décroissance hyperbolique nécessite de revoir nos galéniques

- ❖ Recourir aux formes gouttes, aux préparations magistrales, à une prise 1 jour / 2 ou 3 si longue $\frac{1}{2}$ vie
- ❖ Switch sur molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
- ❖ Avenir → conditionnements dédiés

Adapter la durée des paliers

Les paliers doivent être fonction de la demi-vie et du temps nécessaire pour atteindre un état stable

	Daily dose (mg)	Half-life	Time to reach steady state	Linear kinetics	Cytochrome P450 inhibition
Fluoxetine	20-80	1-4 days	5-11 weeks	No	2D6
Norfluoxetine	..	7-15 days	2D6, 3A4
Fluvoxamine	50-300	15 h	10 days	No	1A2, 2C19
Paroxetine	20-50	20 h	7-14 days	No	2D6
Sertraline	50-150	26 h	5-7 days	Yes	Minimal
Citalopram	10-60	36 h	6-10 days	Yes	Not relevant
Escitalopram	5-30	27-33 h	7-10 days	Yes	2C19, 2D6, 3A4

Adapted from Hiemke and colleagues.⁷²

Table 3: Pharmacokinetic characteristics of SSRIs and their clinically active metabolites

Évaluer et différencier sevrage et rechute

Repérer les signes de
rechute ou de sevrage
en utilisant un outil
standardisé

→ Discontinuation Emergent Signs and
Symptoms (DESS) - 43 items auto-évalués

Fava et al. 1988

→ possible aussi par MADRS ou HAMD =
nombreux signes transversaux

Horowitz et al. 2022

Évaluer et différencier sevrage et rechute

Apparition	Dans les heures ou les jours suivant un arrêt ou diminution <i>Sauf FLX, IMAO...</i>	Dans les semaines / mois suivant l'arrêt
Durée	Quelques jours / quelques mois	Plusieurs semaines à plusieurs mois
Réponse à reprise des AD	Amélioration en quelques heures / jours, ++ si réintroduction rapide	Plusieurs semaines
Symptômes physiques	Caractéristiques <i>Vertiges, nausées, douleurs musculaires, "zap" cérébraux</i>	Rares ou symptômes habituels de dépression / connus lors d'épisodes antérieurs
Chronologie	Par vague : <i>début, aggravation, acmé, diminution, résolution</i>	Stables dans le temps

En faveur d'un sevrage



En faveur d'une rechute



Pourquoi j'arrêteraï ?

Les vertus préventives ont peut-être été surestimées.
La prise de poids est cumulative et se compliquera avec l'âge.
C'est aussi une question d'hygiène médicale



Comment j'arrête ?

Par une décroissance hyperbolique, je peux vous aider selon les caractéristiques de la molécule et pour la galénique



...



Oscour ! mon patient rechute

Etes-vous sûre qu'il s'agisse d'une rechute ? La chronologie et la phénoménologie peuvent vous aider. Si précoce, un sevrage est plus probable.



*Merci pour votre
attention*

Remerciements

CEMNIS : C.de BILLY MD ; J. FOUCHER. MD, PhD ; M.HAUMESSER ;
O.MAINBERGER MD ; A.OBRECHT ; M.RICKA ; A.SCHNEIDER ;
T.SCHILT ; N.MARZAK ; C.COCKEDEY ; A.MOREAU ;
C.BEHRENDT ; S.LEBLANC ; R.PRUDHOMME

ICUBE : P. LOUREIRO de SOUSA PhD ; L.HARSAN PhD ; L.LANDRE
PhD ;
M. de MATHELIN PhD

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : F.BERNA MD, PhD ;
G.BERTSCHY MD, PhD ; S.WEIBEL MD, PhD ; F.BLANC MD, PhD

CEDRA : J-B.CAUSIN MD ; G.PFLEGGER MD ; A.ERB MD ;
F.DUVAL,MD ; M.POP MD ; V.DANILA MD

La section STEP de l'AFPBN

l.jeanjean@unistra.fr

