

Docteur, sauvez-moi je déprime!

La Quétiapine en monothérapie dans le
traitement de la dépression majeure



Par PHAM Le Phuong Quynh
Résidente à HMR
Université de Montréal
Mai 2014

Introduction

- Prévalence de la dépression majeure: 16 %
- Taux de rémission 30-55% (ISRS ou ISRN)
- Abandon du traitement 20-40%
- Début tardif de l'effet thérapeutique



Introduction

- Intérêt de la Quétiapine

- Efficacité prouvée de la Quétiapine vs les Sx dépressifs (schizophrénie et trouble bipolaire)
- Effets thérapeutiques plus rapides
- Profil effets secondaires différents
- Alternative possible si échec de réponse
- Alternative pour des populations spécifiques



Objectifs

- Objectif primaire
 - Évaluer l'efficacité de la quétiapine en monothérapie vs placebo dans le traitement de la dépression majeure chez les adultes.
- Objectifs secondaires
 - Tolérabilité (effets secondaires)
 - Effets métaboliques



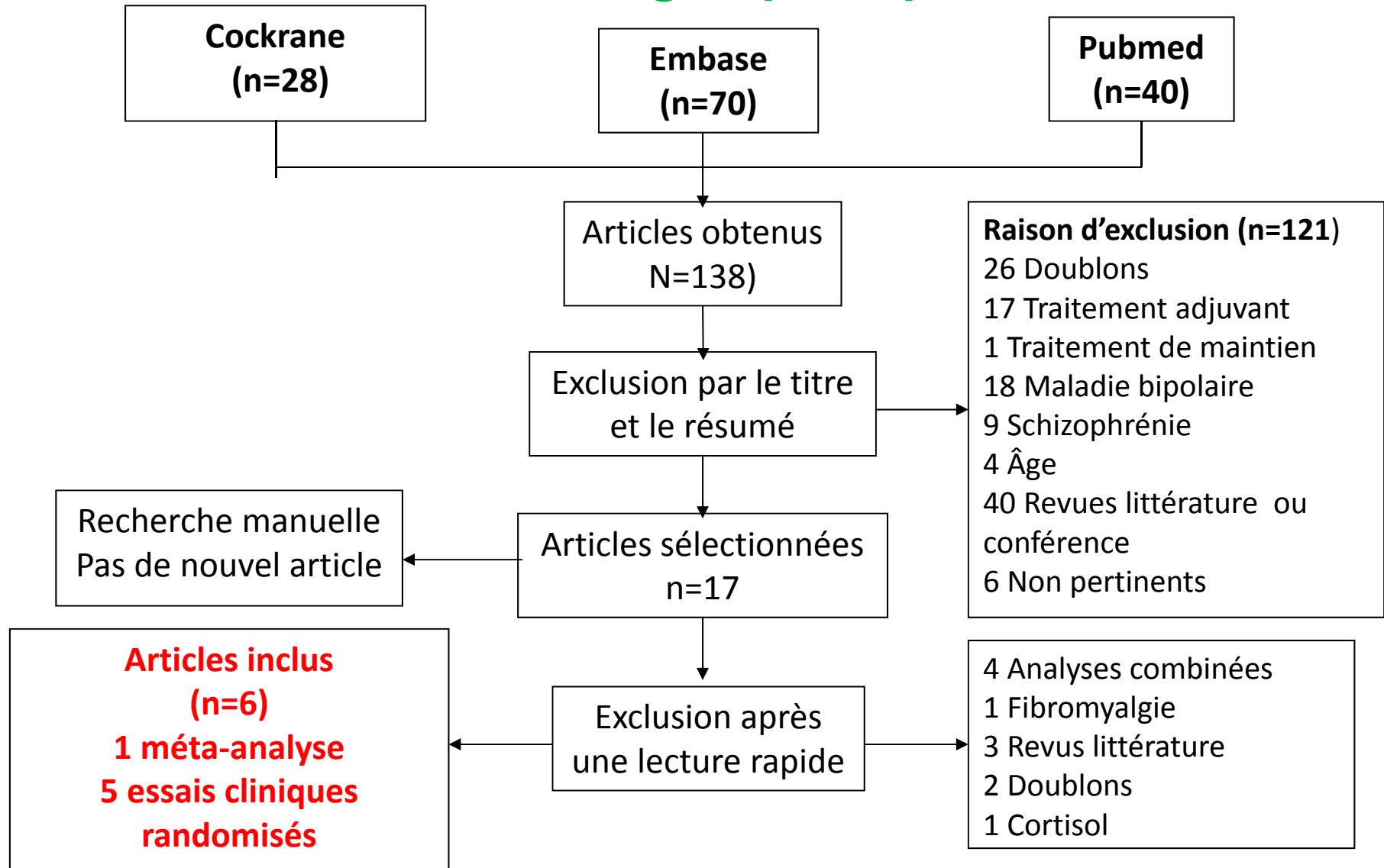
Recherche bibliographique

- Bases de données
 - Pubmed
 - Embase
 - Cockrane Controlled Trials
- Période couverte: jusqu'en mai 2014
- Mots clés
 - Mesh: Dibenzothiazepines ET Depressive Disorder
 - Seroquel ou Quetiapine ET Depression ou Depressive disorder
ET Monotherapy

Recherche bibliographique

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">➤ Essais cliniques randomisés ou Méta-analyse➤ Adulte 18-65 ans➤ Diagnostic de dépression majeure➤ Quétiapine en monothérapie➤ Langue (français ou anglais)	<ul style="list-style-type: none">➤ Autres troubles psychiatriques (Schizophrénie, Maladie bipolaire)➤ Quétiapine en traitement de maintien ou adjuvant➤ Analyses de résultats combinés

Recherche bibliographique



Caractéristiques des études retenues

- Essais cliniques
 - randomisés
 - double-aveugle
 - en parallèle
 - VS placebo comme groupe contrôle (phase 3)
 - approche explicatif
- Issue primaire: changement au résultat sur l'échelle MADRS à la fin du traitement par rapport à l'évaluation au départ



Échelle de Dépression de Montgomery-Asberg



- Instrument de mesure de référence , validé
- Évaluateur = médecin
- 10 critères, 6 points par critères (total sur 60)
 - Tristesse (apparente, exprimée), tension intérieure, sommeil, appétit, concentration, lassitude, incapacité à ressentir, pensée pessimiste, idée suicidaire
- Rémission < 10 points
- Dépression sévère > 30-35 points
- Différence minimale cliniquement importante: entre 1.6-1.9 (non validée)

Échelle MADRS

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostic de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

Caractéristiques des études retenues

- Plusieurs centres
 - 3 études aux États-Unis
 - 1 étude internationale (Amérique du Nord, Asie, Europe, Afrique du Sud)
- Durée moyenne: 6-8 semaines de traitement et 2 semaines de suivi
- Environ 4 sem de recrutement/sevrage thérapeutique



Caractéristiques des études retenues

- Traitement (Quétiapine 50 mg, 150 mg ou 300mg) vs Contrôle (Placebo, Escitalopram, Duloxétine)
- Hypothèse de supériorité
- Double-aveugle
 - Médicaments et placebo identiques
 - Évaluation de l'échelle MADRS par un évaluateur aveugle



Caractéristiques des études retenues



Critères d'inclusion

- Patients en externe
- 18-65 ans
- Diagnostic de Dépression majeure selon le DSM-IV (confirmé par MINI)
- Dépression modérée à sévère (selon HAM-D)

Caractéristiques des études retenues

Critères d'exclusion

- Autres diagnostics à l'axe I (6 derniers mois)
- **Diagnostics à l'axe II**
- Durée de l'épisode < 4 sem ou >12 mois
- Atcd de non-réponse au traitement (> 2 antidépresseurs)
- Abus/Dépendance à une substance
- Risque suicidaire ou homicidaire
- Atcd de tentative de suicide
- **Maladies physiques**
- **Bilans sanguins ou ECG anormaux**



Caractéristiques des études retenues

Randomisation

- Par ordinateur, aléatoire
- Caractéristiques de base des patients
 - Sexe
 - Âge
 - Ethnie
 - IMC/Poids
 - Premier épisode vs récurrence
 - Résultats moyens sur les échelles



Caractéristiques des études retenues

Analyse statistique

- Intention de traiter modifiée
 - Au moins une dose du médicament
 - Évaluation du résultat sur l'échelle MADRS (1 fois à la randomisation et > 1 fois au suivi)
- Dernières observations rapportées
- Calcul de la taille d'échantillon : Puissance 80%
- Valeur-p = 0.05 et IC 95%
- Différence significative: 3.5 dans l'échelle et écart-type 9
- Analyse selon le modèle de covariance

Résultats (Issue primaire)

Études	Médicament	Nombre de patients	Résultat au départ	Différence moyenne
Cutler 2009 (n=612)	Quetiapine 150	152	30.3	-14.81
	Quetiapine 300	152	29.8	-15.29
	Duloxetine	149	30.1	-14.64
	Placebo	157	30.4	-11.8
Weisler 2009 (n=511)	Quetiapine 50	182	30.9	-13.56
	Quetiapine 150	178	30.9	-14.50
	Quetiapine 300	179	30.6	-14.18
	Placebo	184	30.5	-11.07
Bortnick 2011 (N=310)	Quetiapine	154	29.7	-16.49
	Placebo	156	29.3	-13.10
Wang 2014 (N=471)	Quetiapine	157	32.2	-17.21
	Escitalopram	157	32.0	-16.73
	Placebo	157	31.6	-15.61

En Rouge: p<0.05

Résultats

Études	Médicament	Taux de rémission (MADRS < 8) %	Taux de rémission (MADRS < 10) %	Taux de réponse (diminution >50% MADRS) %	NNT
Cutler 2009	Quetiapine	32.0	39.5	55.1	5.3
	Duloxetine	31.9	39.0	49.6	7.5
	Placebo	20.4	27.6	36.2	
Weisler 2009	Quetiapine	26.1	30.7	44.9	6.9
	Placebo	18.5	21.3	30.3	
Bortnick 2011	Quetiapine	34.7	49.7	61.9	7.2
	Placebo	25.0	33.6	48.0	
Wang 2014	Quetiapine	35.7	44.8	60.4	10.6
	Escitalopram	40.8	48.0	59.9	11.3
	Placebo	35.3	40.5	51.0	

En Rouge: $p < 0.05$

Manneton 2012

- Seule méta-analyse sur le sujet
- Période couverte: 1991 et Février 2012
- Bases de données: Medline, Embase, CINHL, PsycINFO, AstraZeneca
- Critères d'inclusion
 - Essais cliniques randomisés
 - Groupe de contrôle = placebo
 - Quétiapine en monothérapie
 - Adultes (18-65 ans)
 - Dépression évaluée selon une échelle standard
 - Taux d'abandon et taux de réponse expliqués
- Inclut 3 essais cliniques randomisés (n=1 497)
 - Cutler 2009, Weisler 2009 et Bortnick 2011

Manneton 2012

$I^2=0\%$
IC 95 %

Résultats combinés (vs placebo)

- Différence moyenne dans le résultat du MADRS:
RR -3.37 (-3.95, -2.79)
- Taux de réponse clinique (\downarrow MADRS > 50%):
RR 1.44 (1.26, 1.64)
- Taux de rémission (MADRS < 8): RR 1.37 (1.12, 1.68)
- Nombre nécessaire à traiter: 7.2 (5.2, 11.7)
- Taux d'abandon: RR 1.16 (0.97, 1.39)
- Taux d'abandon dû aux effets 2^e: RR 2.90 (1.87, 4.48)

Discussion

- Choix de l'issue primaire
 - Outil non standard
 - Absence de seuil valide pour la DMCI
 - Difficile à évaluer la significativité clinique
 - Influence calcul taille de l'échantillon (puissance)
- Choix du groupe contrôle
 - Supériorité plus probable vs placebo
 - Antidépresseurs prouvés efficaces déjà sur le marché
 - Question éthique?

Discussion

- Critères d'inclusion adéquats
 - Dépression modérée à sévère
- Critères d'exclusion sévères
 - Biais de sélection probables
 - Exclut patients avec des comorbidités
 - Peu représentatif de la population (↓ validité externe)



Discussion

- Durée des études
 - Trop courte
 - Difficile à évaluer impact clinique à long terme
- Taux de participation
 - Acceptable (environ 65%)
- Bonne puissance statistique (80%)
 - Mais limitée par l'issue primaire

Discussion

- Randomisation
 - Pas de différence majeure entre les groupes
 - Diminue le risque de biais de sélection
 - Biais de confusion possibles
 - Manque des données dans les caractéristiques de bases (ex: statut civil, socioéconomique, etc.)
- Insu (double-aveugle)
 - Dissimulation de la répartition bien expliquée
 - Probablement non maintenue → effets 2^e ++
 - Pas de mesure de l'efficacité de l'insu



Discussion

- Biais d'observation possible (↓ validité interne)
 - 5 essais cliniques financés par AstraZeneca
 - Implication dans :
 - le développement de l'étude
 - l'analyse et interprétation des résultats
 - l'écriture de l'article
 - Investigateurs formés et certifiés par la compagnie
 - Influence possible sur la réponse des patients lors de l'évaluation de l'échelle MADRS
- Risque de biais de publication



Répartition des patients

Études	Médicament	Pertes au suivi N (%)	Taux d'abandon N (%)	Taux d'abandon dû aux effets 2 ^e N (%)
Cutler 2009 (n=612)	Quetiapine 150	10 (6.6)	52 (34.2)	30 (19.7)
	Quetiapine 300	6 (3.9)	39 (25.7)	23 (15.1)
	Duloxetine	7 (4.6)	46 (30.5)	20 (13.1)
	Placebo	9 (5.7)	33 (21.0)	7 (4.5)
Weisler 2009 (n=511)	Quetiapine 50	15 (8.2)	48 (26.3)	3 (1.6)
	Quetiapine 150	25 (14.0)	55 (30.1)	0 (0)
	Quetiapine 300	34 (19.0)	59 (32.9)	1 (0.6)
	Placebo	11 (6.0)	50 (27.1)	1 (0.5)
Bortnick 2011 (N=310)	Quetiapine	11 (7.1)	46 (29.9)	13 (8.4)
	Placebo	12 (7.7)	45 (28.8)	4 (2.6)
Wang 2014 (N=471)	Quetiapine	4 (2.5)	50 (31.8)	24 (15.3)
	Escitalopram	5 (3.2)	36 (22.9)	9 (5.7)
	Placebo	9 (5.7)	40 (25.5)	7 (4.5)

Discussion

- Pertes au suivi
 - Similaires dans 2 études (Cutler et Bortnick)
 - Inégales dans les études de Wang et Weisler
- Intention de traiter modifiée
 - Acceptable: ↓ risque de biais de contamination avec > 1 dose de traitement
 - Pas trop d'influence sur la validité externe
- Dernières observations rapportées
 - Diminuent l'efficacité du traitement
 - Impact si pertes au suivi inégales dans les groupes

Discussion

- Tolérabilité

- Taux d'abandon

- Placebo (21-30%) et quéliapine (25-35%)

- Taux d'abandon dû aux effets secondaires

- Autour de 3x plus avec la Quéliapine

- Principaux effets 2^e : Somnolence, étourdissements, xérostomie

- Effets métaboliques

- ↑ du poids
 - ↑ Triglycérides



Discussion

- Bien que les résultats semblent montrer statistiquement une ↓ des Sx dépressifs, peu d'impact sur la pratique actuelle
 - Faibles validités interne et externe des essais cliniques
 - Issue primaire avec peu de significativité clinique
 - Pas d'avantages clairs rapportés
 - Beaucoup d'effets secondaires et métaboliques
 - Taux d'abandon élevé
 - Efficacité non supérieure aux antidépresseurs actuels

Conclusion

- La Quétiapine pourrait avoir une efficacité contre les symptômes dépressifs
- Par contre, les études actuelles ne nous permettent pas de la suggérer comme traitement en 1^{ère} ligne de la dépression majeure.
- Pour la considérer comme option thérapeutique
 - Études plus rigoureuses pour prouver son efficacité clinique
 - Bénéfices évidents par rapport aux antidépresseurs déjà sur le marché

QUESTIONS?



Bibliographie

- Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2012 Sep 27; 12:160.
- Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*. 2011 Jan;128(1-2):83-94.
- Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H; Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*. 2009 Jun;14(6):299-313.
- Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):526-39.
- Wang G., McIntyre A., Earley W.R., Raines S., Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 45 (1) (pp 5-30), 2012.

Bibliographie

Bauer M., Dell'Osso L., Kasper S., Pitchot W., Vansvik E.D., Kohler J., Jorgensen L., Montgomery S.A. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 151 (1) (pp 209-219), 2013.

Astrazeneca Canada Inc. Product Monograph Seroquel XR. Dec 2013.

Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004 Nov-Dec;38(6):577-82. PubMed PMID: 15458853.

Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1329-35. PubMed PMID: 18377706.

Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jan;24(1):10-7. Review. PubMed PMID: 21088586.