

# Vortioxétine : Quelle place dans la prise en charge de la dépression majeure ?

*Vortioxetine : What place in the management of major depression ?*

**Hein M., Mungo A. et Hubain P.**

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RESUME

La Vortioxétine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs de sévérité modérée à sévère. L'action clinique de la Vortioxétine est médiée par un blocage sélectif de la recapture de la sérotonine et par une modulation de l'activité des récepteurs à la sérotonine. Même si la Vortioxétine semble plus efficace que le placebo dans la prise en charge de la dépression majeure, sa place dans le traitement de cette pathologie n'est pas claire. En effet, l'absence d'études contrôlées randomisées comparant la Vortioxétine aux traitements de première ligne de la dépression majeure (comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) limite fortement l'interprétation des données actuellement disponibles dans la littérature. Cependant, au vu de sa potentielle action pro-cognitive, la Vortioxétine pourrait donc être un traitement de choix dans la prise en charge des symptômes cognitifs associés à la dépression majeure, ce qui justifie la réalisation d'études supplémentaires.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 177-9  
Doi : 10.30637/2019.19-013

## ABSTRACT

Vortioxetine is indicated for the treatment of moderate to severe major depressive episodes. The clinical action of Vortioxetine is mediated by selective blockade of serotonin reuptake and modulation of serotonin receptor activity. Although Vortioxetine appears to be more effective than placebo in the management of major depression, its place in the treatment of this pathology is unclear. Indeed, the lack of randomized controlled trials comparing Vortioxetine with first-line treatments for major depression (such as selective serotonin reuptake inhibitors) severely limits the interpretation of currently available data in the literature. However, given its potential pro-cognitive action, Vortioxetine may therefore be a treatment of choice in the management of cognitive symptoms associated with major depression, which justifies additional studies.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 177-9  
Doi : 10.30637/2019.19-013

Key words : Vortioxetine, major depression, antidepressant treatment

## INTRODUCTION

### Epidémiologie

En Europe occidentale, la dépression majeure a une prévalence annuelle de 3,9 % à 6,6 % et une prévalence au cours de la vie de 9,9 % à 16,2 %. La durée moyenne d'un épisode dépressif majeur est de trois mois. En effet, 50 % des individus déprimés majeurs présenteront une rémission durant cette période tandis que dans 20 % des cas, la dépression deviendra chronique. Par ailleurs, les individus déprimés majeurs en rémission ont un risque de rechute élevé

compris entre 21 % et 37 % pouvant augmenter jusqu'à 85 % après 15 ans. De plus, la dépression majeure est un important problème de santé publique vu ses conséquences négatives sur la qualité de vie et la productivité professionnelle<sup>1,2</sup>.

### Indications de la prise en charge pharmacologique

Les traitements antidépresseurs sont recommandés dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs de sévérité modérée à sévère. Pour les épisodes dépressifs majeurs de sévérité légère, les

traitements antidépresseurs sont recommandés uniquement en cas de préférence du patient, de réponse antérieure à un traitement antidépresseur ou d'absence de réponse aux prises en charge non pharmacologiques<sup>3,4</sup>.

### But de la prise en charge pharmacologique

Lors de la phase aiguë de l'épisode dépressif majeur, le but du traitement pharmacologique sera d'obtenir une rémission complète des symptômes dépressifs, de restaurer le fonctionnement psychosocial prémorbide et d'éviter un passage à la chronicité tandis que lors de la phase de maintenance, son but sera d'éviter la survenue d'une rechute<sup>3,4</sup>.

### Recommandations pour le choix de l'antidépresseur

Les classes d'antidépresseur recommandées sont :

- En première ligne : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou combinés à la noradrénaline (IRSN) ainsi que les agonistes adrénergiques ;
- En deuxième ligne : les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase ;
- En troisième ligne : les inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline<sup>3,4</sup>.

En cas de résistance à ces traitements antidépresseurs, un traitement par des techniques de neurostimulation (électro-convulsivothérapie, stimulation électrique ou magnétique transcrânienne, stimulation du nerf vague et stimulation cérébrale profonde) peut être envisagé<sup>5</sup>.

## PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIE DE LA DÉPRESSION MAJEURE : CAS PARTICULIER DE LA VORTIOXÉTINE

### Indications

La Vortioxétine a été approuvée par la *Food and Drug Administration* et par la *European Medicines Agency* pour le traitement de première ligne des épisodes dépressifs majeurs de sévérité modérée à sévère depuis 2013<sup>6,7</sup>. Cependant, en Belgique, la Vortioxétine ne sera introduite que courant 2019 sans remboursement suite à la décision des autorités belges compétentes de ne pas accorder celui-ci. La justification de ce refus de remboursement est que les données cliniques actuelles ne permettent pas de démontrer un avantage de la Vortioxétine par rapport aux autres traitements antidépresseurs disponibles sur le marché belge. Dès lors, en l'absence de ce remboursement, le coût estimé pour un mois de traitement serait de l'ordre de 40 euros à charge du patient.

### Mécanismes d'action

La Vortioxétine augmente les taux extracellulaires de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline, acétylcholine et histamine) dans les régions cérébrales impliquées dans la dépression majeure et module la neurotransmission glutamatergique et GABAergique en inhibant la recapture de la sérotonine (via un blocage des transporteurs de la sérotonine) et en modulant l'activité des récepteurs sérotoninergiques (via un agonisme des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, un agonisme partiel des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et un antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>7</sub>). Actuellement, la Vortioxétine est le seul antidépresseur ayant ce type de mécanismes d'action, ce qui le rend tout à fait particulier et donc impossible à classer dans une des catégories existantes d'antidépresseurs<sup>6,7</sup>.

### Posologie et propriétés pharmacologiques

La Vortioxétine doit être administrée oralement à une dose initiale de 10 mg/jour pouvant être majorée à 20 mg/jour en cas de réponse insuffisante. Cependant, une dose de 5 mg/jour peut être envisagée chez les individus ne tolérant pas les dosages plus élevés. La Vortioxétine présente une demi-vie d'environ 66 heures, est métabolisée par les cytochromes P450 et est éliminée majoritairement par les voies urinaires<sup>6,7</sup>.

### Efficacité et tolérance dans la dépression majeure

Dans la méta-analyse de Koesters et *al.* (2017)<sup>8</sup> réalisée par le *Cochrane Review Group*, 15 études contrôlées randomisées (7.746 participants) ont été incluses : 7 études Vortioxétine vs placebo et 8 études Vortioxétine vs IRSN (Duloxétine ou Venlafaxine).

Les résultats principaux de cette méta-analyse semblent confirmer les résultats des méta-analyses précédentes<sup>9-11</sup> et peuvent être synthétisés de la manière suivante :

- **Comparée au placebo**, la Vortioxétine était plus efficace au niveau des trois critères d'évaluation : réponse au traitement, rémission et diminution des symptômes dépressifs mesurés par l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg. Cependant, plus de participants ont dû suspendre la prise de Vortioxétine par rapport au placebo à cause de la survenue d'effets secondaires, mais peu de participants l'ont arrêtée suite à un manque d'efficacité ;
- **Comparée aux IRSN**, la Vortioxétine présentait une efficacité similaire au niveau de la réponse au traitement et de la rémission. Cependant, il existait une petite différence en faveur des IRSN au niveau de la diminution des symptômes dépressifs mesurés par l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg. Concernant les arrêts de traitements suite à la survenue d'effets secondaires ou au manque d'efficacité, il n'y avait pas de différence significative entre la Vortioxétine et les IRSN.

Même si la Vortioxétine semble plus efficace que le placebo dans la prise en charge de la dépression majeure, elle n'a donc pas démontré un avantage par rapport aux alternatives pharmacologiques testées (principalement les IRSN) dans les études contrôlées randomisées actuellement disponibles dans la littérature.

Par ailleurs, l'absence d'études contrôlées randomisées comparant la Vortioxétine aux traitements de première ligne de la dépression majeure (comme les ISRS) ne permet qu'une comparaison indirecte de ces traitements<sup>12</sup> ce qui peut limiter l'interprétation des résultats de ces différentes méta-analyses et rend peu clair la place de la Vortioxétine dans la prise en charge de la dépression majeure.

### Potentiel intérêt clinique

La Vortioxétine semble avoir une action pro-cognitive grâce à son action sur de multiples neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline, histamine, acétylcholine, glutamate et GABA) au niveau des aires cérébrales impliquées dans les dysfonctionnements cognitifs associées à la dépression majeure. La Vortioxétine pourrait donc permettre une amélioration des symptômes cognitifs présents chez certains individus déprimés majeurs<sup>13</sup>.

### CONCLUSION

Même si la Vortioxétine semble plus efficace que le placebo dans la prise en charge de la dépression majeure, sa place dans le traitement de cette pathologie n'est pas claire. En effet, l'absence d'études contrôlées randomisées comparant la Vortioxétine aux traitements de première ligne de la dépression majeure (comme les ISRS) limite fortement l'interprétation des données actuellement disponibles dans la littérature. Cependant, au vu de sa potentielle action pro-cognitive, la Vortioxétine pourrait être un traitement de choix dans la prise en charge des symptômes cognitifs associés à la dépression majeure, ce qui justifie la réalisation d'études supplémentaires.

Conflits d'intérêt : néant.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Hein M, Senterre C, Lanquart JP, Montana X, Loas G, Linkowski P *et al.* Hyperarousal during sleep in untreated, major depressed subjects with prodromal insomnia: A polysomnographic study. *Psychiatry Res.* 2017;258:387-95.
2. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):273.

3. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):510-23.
4. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):540-60.
5. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):561-75.
6. Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. *Drugs.* 2014;74(1):135-45.
7. Salagre E, Grande I, Solé B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11(1):48-59.
8. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD011520.
9. Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry.* 2014;14:276.
10. Li G, Wang X, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):509-17.
11. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS *et al.* Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(3):174-86.
12. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L *et al.* Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2589-606.
13. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2). pii: pyv082.

#### Correspondance :

M. HEIN  
Hôpital Erasme  
Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil  
Route de Lennik, 808  
1070 Anderlecht  
E-mail : matthieu.hein@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 12 mars 2019 ; accepté dans sa version définitive le 21 mars 2019.