

La duloxétine (Cymbalta) et la desvenlafaxine (Pristiq)

des nouvelles molécules prometteuses, mais...

Mario Wilhelmy et Sarah Janecek



**Vous voulez prescrire... ?
Lisez ce qui suit !**

Malgré l'arsenal thérapeutique actuel, de 30 % à 50 % des patients traités pour un trouble dépressif majeur auront une réponse inadéquate à un premier antidépresseur, ce qui augmente le risque de récurrence et de chronicité de la maladie¹. Santé Canada a récemment approuvé deux nouveaux antidépresseurs, soit la duloxétine (Cymbalta) et la desvenlafaxine (Pristiq), portant à trois le nombre d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) après la venlafaxine (Effexor).

Le succinate de desvenlafaxine, principal métabolite actif de la venlafaxine, ainsi que la duloxétine inhibent de façon compétitive le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils ont peu ou pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminiques et alpha1-adrénergiques, ce qui limite le potentiel d'effets indésirables liés au blocage de ces derniers^{2,3}. Ces deux molécules sont actuellement indiquées dans le traitement du trouble dépressif majeur²⁻⁴. La duloxétine est également approuvée au Canada contre le trouble d'anxiété généralisée, la fibromyalgie et la neuropathie diabétique^{2,3}.

Le Dr Mario Wilhelmy, omnipraticien, exerce en médecine générale au GMF du Lac, à Magog, et au CSSS de Memphrémagog au sein du service hospitalier et au laboratoire de cardiologie (épreuve d'effort) et en réadaptation cardiaque dans la collectivité. M^{me} Sarah Janecek, pharmacienne, exerce à la pharmacie de quartier Francine Robert, en milieu ambulatoire au GMF du Lac à Magog ainsi qu'en milieu hospitalier au CSSS de Memphrémagog.



**Quelques outils
pour vous aider à prescrire...**

La desvenlafaxine

Métabolite actif de la venlafaxine, la desvenlafaxine évite l'étape d'activation liée à l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450, enzyme hépatique pour laquelle il existe des métaboliseurs lents (de 5 % à 10 % de la population de race blanche) et des métaboliseurs rapides¹. Ainsi, la desvenlafaxine devrait présenter moins de variabilité interindividuelle en ce qui a trait à son efficacité et à son innocuité. Elle est offerte en comprimés non sécables (50 mg ou 100 mg) à libération prolongée permettant une administration unique quotidienne. La dose recommandée pour le traitement du trouble dépressif majeur est de 50 mg/j^{1,5,6}. Des doses plus fortes (100 mg, 200 mg et 400 mg) ne se sont pas révélées plus efficaces, mais pourraient être associées à un taux d'effets indésirables plus élevé menant à l'inobservance du traitement^{1,6}.

La duloxétine

La duloxétine semble avoir un effet sur le système sérotoninergique et noradrénergique à faible dose comparativement à la venlafaxine, dont l'effet clinique sur la noradrénaline serait lié à la dose³. Chez la majorité des patients traités pour les indications reconnues, la dose recommandée est de 60 mg/j (capsule à libération retardée). Une dose initiale de 30 mg/j pendant sept jours peut aider à mieux tolérer le médicament. Des doses supérieures à 60 mg/j ne confèrent pas d'efficacité supplémentaire, surtout chez les patients n'ayant pas répondu à une dose de 60 mg/j, et pourraient même être associées à une augmentation des effets indésirables³. Une récente méta-analyse comparative évaluant les antidépresseurs de seconde génération en

Tableau I

Administration de duloxétine et de desvenlafaxine en cas d'insuffisance rénale et hépatique^{2,3}

	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
Duloxétine	<ul style="list-style-type: none">⊗ Médicament contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale importante ($Cl_{cr} < 30$ ml/min).⊗ Dose initiale plus faible en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{cr} entre 30 ml/min et 80 ml/min).	<ul style="list-style-type: none">⊗ Médicament contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique. Il ne doit pas être prescrit à un patient dont la consommation d'alcool est substantielle.
Desvenlafaxine	<ul style="list-style-type: none">⊗ Insuffisance rénale importante ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) et en phase terminale : dose de 50 mg tous les deux jours. Aucune dose supplémentaire après la dialyse.⊗ Insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} entre 30 ml/min et 50 ml/min) : dose maximale de 50 mg/j.	<ul style="list-style-type: none">⊗ Aucun ajustement.

phase aiguë du trouble dépressif majeur a conclu que la mirtazapine, l'escitalopram, la venlafaxine et la sertraline entraîneraient une meilleure réponse que la duloxétine⁷. Par ailleurs, la duloxétine comme la venlafaxine aurait un moins bon profil d'acceptabilité que l'escitalopram et la sertraline⁷. Contre la fibromyalgie, la duloxétine semble efficace surtout chez les femmes, atteintes ou non de dépression majeure, mais son efficacité devrait être évaluée après douze semaines de traitement compte tenu de la durée des études pour cette indication^{3,8}. Dans le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique, le délai d'action de la dose de 60 mg/j de duloxétine semble court, soit une semaine chez certains patients³. L'association avec un autre agent serait probablement préférable à une augmentation de la dose au-delà de 60 mg/j.



Les pièges à éviter...

Malgré le fait que les deux antidépresseurs peuvent être prescrits à dose thérapeutique dès le début du traitement sans ajustement, il y a un risque de sevrage lors de l'interruption du traitement. Les réactions signalées (étourdissements, nausées, maux de tête, irritabilité, insomnie, anxiété, fatigue) surviennent rapidement à la suite de l'arrêt et durent d'une à deux semaines. Il est donc recommandé de réduire la dose de desvenlafaxine à 50 mg tous les deux jours avant de mettre fin au traitement étant donné que le comprimé

n'est pas sécable². La dose de duloxétine pourra être réduite graduellement jusqu'à 30 mg/j³. Certains patients pourraient bénéficier d'un transfert vers la fluoxétine (demi-vie plus longue) pour limiter les symptômes au moment de l'interruption.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Les ajustements recommandés sont présentés dans le tableau I^{2,3}.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Les effets indésirables des deux molécules sont généralement attribuables à la dose^{2,3}. Les nausées sont fréquentes (22 % pour la desvenlafaxine et entre 20 % et 34 % pour la duloxétine), surviennent surtout en début de traitement (deux premières semaines) et sont associées à l'abandon du traitement dans les études¹⁻³. Les effets gastro-intestinaux incluent également la constipation, la diarrhée et la xérostomie^{2,3}. D'autres effets indésirables sont liés au système noradrénergique (tachycardie, augmentation de la pression artérielle et diaphorèse) et aux troubles du système nerveux (étourdissements, somnolence, céphalées)^{2,3}. Les problèmes sexuels, tels que les troubles érectiles, sont plutôt rares (3 % pour la desvenlafaxine et ≤ 5 % pour la duloxétine)^{2,3}. La desvenlafaxine a aussi été associée à des troubles métaboliques, comme la perturbation du bilan lipidique et l'augmentation des taux d'enzymes

Tableau II**Principales interactions médicamenteuses avec la duloxétine⁹**

Médicaments ou substances	Voie métabolique	Interactions et répercussions cliniques
Tabac	CYP1A2	Induction enzymatique de la duloxétine chez les fumeurs ⇒ ↓ des concentrations de duloxétine de 30 %. Pas d'ajustement d'emblée de la posologie
Fluvoxamine	CYP1A2	Inhibition enzymatique de la duloxétine ⇒ ↑ significative de l'exposition (aire sous la courbe) à la duloxétine. Association à éviter.
Ciprofloxacine	CYP1A2	Inhibition enzymatique de la duloxétine ⇒ ↑ des concentrations sanguines. Association à éviter.
Paroxétine	CYP2D6	Inhibition enzymatique de la duloxétine ⇒ ↑ des concentrations de 60 % de la duloxétine. Association à éviter.
Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine) Antiarythmiques (propafénone et flécaïnide)	CYP2D6	Inhibition de la CYP2D6 par la duloxétine ⇒ ↑ des concentrations de ces médicaments*. Prudence au moment de l'association.

* Médicaments à indice thérapeutique étroit

hépatiques, qui semblaient cliniquement non significatifs à court terme et réversibles à l'arrêt^{1,5}. Des rapports de pharmacovigilance ont associé la duloxétine à de rares cas d'élévation importante des taux d'enzymes hépatiques et d'hépatite, d'où la contre-indication de cette molécule en présence d'insuffisance hépatique quel qu'en soit le degré³.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Puisque l'activation de la desvenlafaxine ne dépend pas, contrairement à la venlafaxine, du passage par l'isoenzyme CYP2D6 et que la majeure partie de son métabolisme se fait par la glucuroconjugaison, les interactions pharmacocinétiques sont réduites au minimum¹.

La duloxétine est, quant à elle, métabolisée par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6 et posséderait également une action d'inhibition de faible à modérée sur l'isoenzyme CYP2D6⁹. De par son métabolisme, elle est responsable de certaines interactions médicamenteuses, dont les principales sont énumérées dans le *tableau II*.

Les deux molécules peuvent être en cause dans les interactions pharmacodynamiques telles que la toxicité sérotoninergique lors de l'administration concomitante de molécules agissant sur la transmission sérotoninergique (linézolide, IMAO, ISRS, triptans, tramadol, milépertuis, lithium)^{2,3,9}. La prudence est de mise lors du

passage d'un IRSN à un IMAO ou vice-versa (délai de quatorze jours entre la cessation de l'IMAO et le début d'un IRSN et de sept jours entre la cessation d'un IRSN et le début d'un IMAO)^{2,3,9}. L'administration concomitante d'AAS, d'AINS et d'anticoagulants pourrait augmenter le risque de saignements gastro-intestinaux^{2,3,9}.



Et le prix ?

Le prix d'un traitement de trente jours par la desvenlafaxine à 50 mg ou à 100 mg est d'environ 85 \$ pour les deux teneurs. Le prix d'un traitement de trente jours par la duloxétine est de 58,74 \$ et de 113,48 \$ pour les teneurs de 30 mg et de 60 mg, respectivement. En comparaison, la venlafaxine coûte environ 25 \$ pour trente capsules de 75 mg d'un générique et l'amitriptyline, 10,40 \$ pour trente comprimés de 25 mg.



Est-ce sur la liste ou pas ?

La desvenlafaxine ne figure pas sur la liste de la Régie de l'assurance maladie du Québec. La duloxétine, par contre, est remboursée comme médicament d'exception dans le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique ou à la fibromyalgie. Pour la fibromyalgie, la duloxétine est remboursée pour une période initiale de quatre mois lorsque l'amitriptyline n'est pas tolérée, est contre-indiquée ou n'est pas

assez efficace au cours d'un traitement d'au moins douze semaines. Pour la poursuite du traitement, la duloxétine devra procurer une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur, une amélioration de l'état fonctionnel ou des bienfaits, comme une réduction de la consommation d'analgésiques. 🦋

Le Dr Mario Wilhelmy est conférencier pour AstraZeneca en 2011-12. M^{me} Sarah Janeczek n'a déclaré aucun conflit d'intérêt potentiel.

Bibliographie

1. Lourenco C, Kennedy SH. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder: Expert Opinion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009 ; 5 : 127-36.
2. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Monographie de la desvenlafaxine (Pristiq). Ottawa : L'Association ; 2011. p. 2200-4.
3. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Monographie de la duloxétine (Cymbalta). Ottawa : L'Association ; 2011. p. 804-11.
4. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 : S26-S43. Site Internet : www.canmat.org/resources/CANMAT%20Depression%20Guidelines%202009.pdf (Date de consultation : le 10 janvier 2012).
5. Boyer P, Montgomery S, Lepola U et coll. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 ; 23 (5) : 243-54.
6. Sopko MA, Ehret MJ, Gras M. Desvenlafaxine: Another "Me Too" Drug? *Ann Pharmacother* 2008 ; 42 (10) : 1439-46.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et coll. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 (9665) : 746-58.
8. Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. *Drugs* 2009 ; 69 (9) : 1217-27.
9. Knadler MP, Lobo E, Chappell J et coll. Duloxetine: clinical phar-

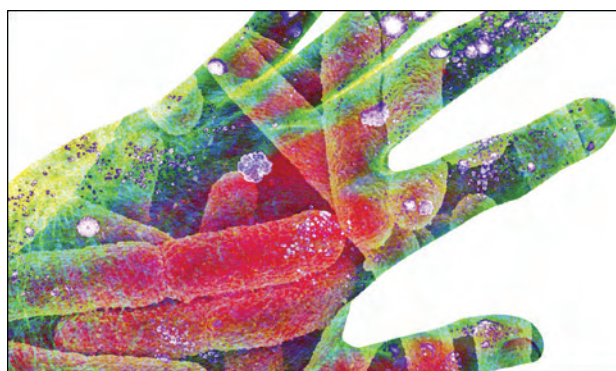


Ce que vous devez retenir...

- La duloxétine et la desvenlafaxine semblent agir à la fois sur les récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques à faibles doses.
- Les deux molécules semblent efficaces à doses fixes (desvenlafaxine à 50 mg/j et duloxétine à 60 mg/j) et nécessitent peu ou pas d'ajustement, ce qui peut être un avantage ou un inconvénient au moment de l'introduction et du retrait du médicament, et en cas d'intolérance (nausées fréquentes en début de traitement) ou d'inefficacité.
- La desvenlafaxine semble aussi efficace que la venlafaxine par rapport au placebo dans les études respectives. De par son métabolisme évitant l'activation par la CYP2D6, elle serait associée à moins d'interactions médicamenteuses.
- La duloxétine semble utile contre la douleur neuropathique. Cependant, l'amitriptyline semble aussi efficace et à moindre coût.
- La duloxétine et la desvenlafaxine coûtent plus cher et ne sont pas inscrites au formulaire provincial des médicaments.
- Ces deux nouvelles molécules sont donc intéressantes, mais sont réservées à des indications particulières !

macokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2011 ; 50 (5) : 281-94.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.



L'infectiologie

17 et 18 mai 2012

Hôtel Sheraton Laval, Laval

Inscrivez-vous avant le 4 mai 2012 !

Pour informations :
congrès@fmoq.org

