

LE MÉDICAMENT DU MOIS

La duloxétine (Cymbalta®)

W. PITCHOT (1)

RÉSUMÉ : La duloxétine (Cymbalta®) est un antidépresseur appartenant à la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'efficacité de la duloxétine à la dose quotidienne de 60 mg a été bien démontrée dans le traitement aigu et à long terme de la dépression majeure. La duloxétine possède également une activité antidouleur indépendante de l'effet antidépresseur. Son profil d'effets secondaires est assez avantageux et proche de celui des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les nausées constituant l'effet indésirable principal. Globalement, la duloxétine représente un progrès réel dans le traitement pharmacologique de la dépression majeure.

MOTS-CLÉS : *Duloxétine - Antidépresseurs - Inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline - Dépression - Douleur*

DULOXETINE (CYMBALTA®)

SUMMARY : Duloxetine (Cymbalta®) is an antidepressant of the class of serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. The efficacy of duloxetine 60 mg/day has been well demonstrated in the acute and long term treatment of major depression. The level of effectiveness of duloxetine is particularly high and associated with a shorter latency of action. Duloxetine also exhibits antinociceptive properties independently of the antidepressant effect. The side-effect profile of duloxetine is particularly good and similar to selective serotonin reuptake inhibitors with mainly nausea. In total, duloxetine represents a real progress in the pharmacological treatment of major depression.

KEYWORDS : *Duloxetine - Antidepressants - Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors - Depression - Pain*

INTRODUCTION

Les troubles de l'humeur constituent un problème majeur de santé publique. La dépression est une maladie fréquente (1). Selon l'Epidemiologic Catchment Area Study (ECA), étude épidémiologique réalisée aux Etats-Unis et portant sur 18.000 sujets, le taux de prévalence sur la vie entière est de 1,2% pour le trouble bipolaire, 3,1% pour le trouble dysthymique et 4,4% pour la dépression majeure. Dans une étude américaine plus récente réalisée sur 8.098 sujets, la National Comorbidity Survey (NCS), la prévalence sur la vie entière est de 17,1% pour la dépression majeure avec un taux de prévalence sur 1 an de 10,3%. Dans l'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), projet européen évaluant la prévalence des troubles anxieux, affectifs et des problèmes d'alcool, le risque de présenter un épisode dépressif majeur au cours de son existence était de 14%. Globalement, la vérité se situe aux environs de 18%.

La dépression est une maladie chronique et récidivante (2). Environ 15 à 20% des patients déprimés ont une évolution chronique et la fréquence de passage à la chronicité augmente avec l'âge. La chronicité du trouble est en relation avec une comorbidité psychiatrique éventuelle, la présence de troubles physiques, un trouble de personnalité prémorbide, un faible support social. Moins de 20% des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs se situe entre 5 et 6. Après un premier épisode dépressif entre 30 et 50% des

sujets rechutent dans l'année, 75% connaissent un nouvel épisode dépressif dans les 5 ans et 85% au cours de leur vie. En outre, environ 10 à 15% des patients présentant un épisode dépressif se révéleront bipolaires avec la survenue d'un état maniaque ou hypomaniaque. Peu de facteurs sont corrélés avec le risque de récurrence. Le trouble bipolaire, un âge de début précoce, l'absence d'un support social et le sous-type mélancolique sont des éléments associés à un risque élevé de récurrence.

La dépression est une maladie grave. La dépression implique une souffrance personnelle et familiale considérable et un coût social et économique élevé : 20% du coût des maladies mentales et 4% du coût total des maladies. En outre, la dépression est associée à un risque suicidaire important : la prévalence du suicide, sur une vie entière, est de 8,6 % pour les patients avec des antécédents d'hospitalisation pour comportement suicidaire, et de 2,2 % pour l'ensemble des sujets déprimés (ambulatoires et hospitalisés) (3). Dans la plupart des pays, le suicide se classe dans le top 12 des causes de décès et parmi les 2 ou 3 principales causes de mortalité pour la population âgée entre 15 et 34 ans. En outre, les patients déprimés ont un risque plus élevé de mortalité en relation avec des pathologies somatiques comme les affections cardio-vasculaires.

Dans le traitement de la dépression, l'objectif ultime est d'atteindre la rémission complète. Classiquement, la rémission correspond à une guérison *quasi* complète de l'épisode dépressif associé à un retour à un fonctionnement psychosocial normal. Malheureusement, malgré les nombreuses options pharmacologiques dont on dispose, 30 à 45 % des patients déprimés répondent partiellement ou ne répondent pas à un traitement antidépresseur. Souvent, les patients

(1) Chef de Service Associé, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège

gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et un risque accru de rechute et de récurrence. En outre, dans les études cliniques évaluant l'efficacité des antidépresseurs dans la phase aiguë, la rémission est atteinte au mieux dans 45% des cas. Ces observations montrent l'importance de développer des nouvelles thérapeutiques pour traiter plus efficacement les patients souffrant de dépression majeure.

Les antidépresseurs sont indiqués principalement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée ou sévère ou s'il existe des caractéristiques mélancoliques ainsi que dans la prévention des épisodes dépressifs récidivants. Cependant, les antidépresseurs peuvent être efficaces dans d'autres types de dépression comme la dysthymie ou la dépression atypique. Les antidépresseurs sont également utilisés dans le traitement des troubles anxieux et, notamment, le trouble panique, la phobie sociale, le trouble obsessionnel-compulsif, l'état de stress post-traumatique et le trouble anxieux généralisé (4).

Les antidépresseurs peuvent être classés en plusieurs groupes, basés soit sur leur structure chimique, soit sur leur mécanisme d'action. On retrouve notamment les tricycliques avec des molécules classiques comme l'amitriptyline (Redomex®, Tryptizol®) ou la clomipramine (Anafranil®), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) comme la phénelzine (Nardelzine®), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (NARIs) comme la réboxétine (Edronax®), les antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques et noradrénergiques comme la mirtazapine (Remergon®) et la miansérine (Lerivon®).

La duloxétine (Cymbalta®) est une amine secondaire structurellement apparentée à la fluoxétine (5). La duloxétine appartient à la classe des SNRIs dans laquelle on trouve également la venlafaxine (Efexor®). Plusieurs données scientifiques récentes suggèrent que les antidépresseurs inhibant le recaptage à la fois la sérotonine et de la noradrénaline seraient plus efficaces que ceux avec un seul mécanisme d'action (6). Le système sérotoninergique peut être impliqué dans la modulation du sommeil, de l'appétit, de l'activité sexuelle, de l'anxiété, de l'impulsivité et de l'humeur, alors que le système noradrénergique serait impliqué dans l'éveil, l'anxiété, la cognition et l'humeur. L'interaction complexe entre ces deux systèmes dans

différentes régions du cerveau explique probablement les effets de chevauchement sur l'humeur, le contrôle des émotions, l'anxiété, l'irritabilité et les fonctions cognitives. Les antidépresseurs à action mixte influencent les systèmes sérotoninergique et noradrénergique et peuvent ainsi exercer un effet thérapeutique élargi par une action sur tous les symptômes de la dépression. Selon la littérature actuelle, ces agents avec un mécanisme d'action multiple seraient associés à un plus grand taux de rémission, une plus grande rapidité d'action et une efficacité particulière chez les patients déprimés majeurs avec des plaintes douloureuses. Cette hypothèse reste cependant controversée.

Sur le plan pharmacocinétique, la liaison de la duloxétine aux protéines plasmatiques est d'environ 95%. Sa demi-vie de 12 heures est assez courte. Administrée par voie orale, la duloxétine est bien absorbée après une période d'environ 2 heures. L'absorption n'est pas influencée par les repas ou le moment de la journée. Le délai pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est d'environ 6 heures, l'état d'équilibre étant atteint en 3 jours. La duloxétine est métabolisée par le foie sans métabolite actif connu. La métabolisation hépatique se fait par l'intermédiaire des cytochromes CYP2D6 et CYP1A2. La duloxétine est à la fois un substrat et un inhibiteur modéré du CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP2D6 sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de duloxétine. La paroxétine (Seroxat®, Aropax®), par exemple, est apparue capable d'augmenter les taux sanguins de duloxétine de 60%. Comme inhibiteur du CYP2D6, la duloxétine peut également accroître les concentrations plasmatiques des autres médicaments métabolisés par le CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP1A2, comme la fluvoxamine et les antibiotiques de type quinolone, pourraient augmenter les niveaux sanguins de duloxétine. Par contre, la duloxétine ne paraît pas inhiber ou influencer l'activité CYP1A2 (5).

La duloxétine est actuellement l'agent pharmacologique présentant l'inhibition à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline la mieux équilibrée (5). Chez le rat, la duloxétine induit simultanément une augmentation extracellulaire de sérotonine et de noradrénaline au niveau de l'hypothalamus et du cortex frontal (15). Son affinité pour le transporteur de la noradrénaline est plus élevée que celle de la venlafaxine (Tableau I). Le rapport des constantes de dissociation de la noradrénaline sur la sérotonine (NE/5HT K_i) est de 9 pour la duloxétine et de 30 pour la venlafaxine. Une inhibition de la recap-

TABLEAU I : COMPARAISON DE LA PUISSANCE D'ACTION DES ANTIDÉPRESSEURS SUR DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS

Antidépresseur	Noradrénaline	Sérotonine	Muscarinique	Histaminergique	α -adrénergique
Citalopram	+	+++	+	+	+
Fluoxétine	+	+++	+	+	+
Fluvoxamine	+	+++	+	+	+
Paroxétine	++	+++	++	+	+
Sertraline	+	+++	+	+	+
Venlafaxine	++ à +++	+++	+	+	+
Duloxétine	++++	++++	+	+	+

+ = négligeable à bas ; ++ = modéré ; +++ = grand

ture à la fois de la noradrénaline et de la sérotonine devrait être présente à partir de doses quotidiennes de duloxétine de 60 à 80 mg. Par contre, elle ne semble pas avoir une affinité significative pour d'autres récepteurs (muscarinique, histamine H1, α 2, dopamine D2, 5HT 1A, 1B, 1D et 2C).

Des données récentes montrent l'efficacité de la duloxétine dans le traitement aigu et à long terme de la dépression majeure (7, 8). La duloxétine aurait même un niveau d'efficacité particulièrement élevé et une rapidité d'action équivalente à la venlafaxine (Efexor®). Une méta-analyse de 6 études randomisées en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo fait apparaître des taux de rémission de 43% dans le groupe duloxétine et 38% dans le groupe SSRI comparés à 28% dans le groupe placebo (9). Chez des patients plus sévèrement déprimés, la duloxétine était statistiquement supérieure en terme de taux de rémission par comparaison avec les SSRI et le placebo (38% *versus* 29% *versus* 18%, respectivement). Dans une étude ouverte de 52 semaines réalisée chez des patients ambulatoires, un taux de rémission de près de 82% était observé dans le groupe duloxétine (10). La duloxétine serait aussi particulièrement efficace dans le traitement de symptômes spécifiques fréquemment observés dans la dépression majeure comme les symptômes physiques et émotionnels (11, 12). Dans une étude récente, la duloxétine est apparue plus efficace que les SSRI dans le traitement des symptômes anxieux dans la dépression majeure (13). En outre, la duloxétine est associée à une amélioration significative de la douleur par comparaison avec le placebo dans le traitement de la dépression majeure (11, 14). Cet effet positif sur les symptômes physiques douloureux pourrait expliquer au moins en partie la grande efficacité du produit. Une dose unique de 60 mg de duloxétine peut entraîner une diminution

significative des symptômes physiques douloureux (douleurs généralisées, lombalgies), indépendamment d'un effet sur la sévérité de la symptomatologie dépressive (14). La duloxétine réduit également, de manière significative, la sévérité de la douleur chez les patients diabétiques avec des douleurs neuropathiques (15).

Le profil d'effets secondaires de la duloxétine est assez favorable et globalement très proche de celui des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (5). Dans les études cliniques, environ 17% des patients ont arrêté le traitement en relation avec des manifestations indésirables. Les principaux effets secondaires sont les nausées, la sécheresse de bouche, la fatigue, la somnolence et l'insomnie. D'autres effets secondaires comme l'anxiété, la diarrhée, les vertiges, les céphalées, l'anorexie, la constipation, les vomissements, l'agitation et la transpiration peuvent également se manifester. Les troubles sexuels sont assez peu fréquents, surtout chez la femme. Dans une étude ouverte à long terme, certains patients ont rapporté une diminution de libido (4,1%), les hommes se plaignant surtout de troubles érectiles (2,5%) et de retard d'éjaculation (2,7%) (10). Dans la plupart des études, la duloxétine a été associée à une modeste perte de poids (1 kg en moyenne). Par contre, la duloxétine ne semble pas avoir d'effets significatifs sur le plan cardio-vasculaire.

Un arrêt brutal de la duloxétine après une utilisation à court ou à long terme peut entraîner un syndrome de discontinuation caractérisé par des symptômes comme des nausées, de l'irritabilité, de l'insomnie, des cauchemars, des vertiges et des céphalées. La véritable importance de ce syndrome de discontinuation n'est pas vraiment connue. Cependant, une diminution progressive de la dose peut être envisagée et même conseillée pour éviter ce type de complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Angst J.— Epidemiology of depression. In Depression : Neurobiological, Psychopathological and Therapeutic Advances, Honig A. and van Praag H.M. (Eds.), John Wiley & Sons Ltd, 1997, 17-27.
2. Hirschfeld R.M.A.— Guidelines for long-term treatment of depression. *J Clinical Psychiatry*, 1994, **55**, 61-69.
3. Bostwick JM, Pankratz VS.— Affective disorders and suicide risk : a reexamination. *Am J Psychiatry*, 2000, **157**, 1925-1932.
4. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P. (Eds), *Manuel de Psychopharmacothérapie*, Gent, Academia Press, 2003, 169-230.
5. Kirwin JL, Gören JL.— Duloxetine : a dual serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy*, 2005, **25**, 396-410.
6. Bollen J, Constant E, Domken MA, et al.— Through a better and broader symptom control. *Acta Psychiatrica Belgica*, in press.
7. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, et al.— Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder : a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, **14**, 457-470.
8. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al.— Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics*, 2004, **45**, 17-28.
9. Thase M et al.— Remission rates in double-blind, placebo-controlled clinical trials of duloxetine with SSRI as a comparator. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, **13**, S214.
10. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB.— Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 1237-1244.
11. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al.— The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates ? *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 521-530.
12. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, et al.— Duloxetine : A new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003, **5**, 19-28.
13. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, et al.— Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety*, 2003, **18**, 53-61.
14. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al.— Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatric Res*, 2005, **39**, 43-53.
15. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al.— A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 2005, **6**, 346-356.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur W. Pitchot, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.