

Quelle place pour l'agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression ?

L'agomélatine est un antidépresseur appartenant à une nouvelle classe pharmacologique : il est à la fois agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2C} de la sérotonine.

L'ESSENTIEL

Une efficacité modeste

- Valdoxan® (agomélatine) est indiqué dans le traitement des **épisodes dépressifs majeurs** (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Comme tout antidépresseur, si la dépression est d'intensité légère, il n'est à utiliser qu'en deuxième intention, après échec d'une psychothérapie.
- L'efficacité à court terme de Valdoxan® a été montrée par rapport au placebo dans 2 études de phase III (6 et 8 semaines), sur 5 études de ce type.
- Le service médical rendu (SMR)* par Valdoxan® est important, comme celui des autres antidépresseurs.

Compte tenu d'une tolérance susceptible de permettre une meilleure adhésion au traitement antidépresseur et malgré son efficacité modeste, Valdoxan® apporte **une amélioration du service médical rendu mineure**** (ASMR IV) dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés.

⚠ Une surveillance hépatique est nécessaire

- Valdoxan® est bien toléré en ce qui concerne le poids, la fonction sexuelle, les effets cardio-vasculaires et gastro-intestinaux.
Il n'expose pas au risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Les effets hépatiques observés au cours des études nécessitent un contrôle de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, puis **une surveillance régulière des transaminases** des patients traités (risque d'hépatite cytolytique).
- Le recul est insuffisant pour préciser le risque suicidaire, observé avec tout antidépresseur.
- C'est pourquoi la commission de la transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme en situation de pratique quotidienne.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

DONNÉES CLINIQUES

- En dehors des formes mineures, le traitement d'un épisode dépressif caractérisé associe un médicament antidépresseur et des entretiens psychothérapeutiques. Les antidépresseurs peuvent déclencher des effets indésirables entraînant un arrêt précoce du traitement, alors que pour être efficace, ce traitement doit durer au moins 6 mois.
- **L'efficacité** de l'agomélatine a été étudiée contre placebo et comparateurs actifs, le plus souvent à la posologie de 25 à 50 mg par jour.
 - L'efficacité antidépressive de l'agomélatine a été supérieure à celle du placebo dans 2 études de phase III à court terme (6 ou 8 semaines) sur 5 études de ce type.
 - À long terme (6 mois), l'incidence des rechutes a été inférieure avec l'agomélatine à celle observée avec le placebo, dans 1 étude sur 2 de ce type.
 - L'effet antidépresseur de l'agomélatine a été supérieur dans une étude à celui de la fluoxétine, mais la pertinence clinique est difficile à apprécier.
 - L'effet de l'agomélatine sur la qualité du sommeil a été supérieur dans une étude à celui de la venlafaxine (critère endormissement) lors des 3 premières semaines de traitement.
- **La tolérance** de l'agomélatine a été étudiée chez 5 260 patients, dont plus de 3 900 déprimés.
 - Les effets indésirables les plus fréquents, d'intensité légère à modérée, ont été des nausées et sensations vertigineuses apparues les 2 premières semaines de traitement.
 - Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de prise de poids ni d'effets cardio-vasculaires.
 - La tolérance sur la fonction sexuelle apparaît bonne. Une étude comparative avec la venlafaxine n'a pas montré de différence.
 - L'arrêt du traitement par agomélatine ne provoque pas de syndrome de sevrage.
 - Une augmentation des **transaminases** supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 1,1 % des patients, *versus* 0,7 % avec le placebo. Toutes ces augmentations ont été réversibles. Un cas d'hépatite cytolytique a été observé.
 - Le risque suicidaire est inconnu. Par analogie avec les autres antidépresseurs, il est à surveiller.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

- **Posologie** – Un comprimé à 25 mg par jour au coucher. En l'absence d'amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à deux comprimés à 25 mg en une prise au coucher. L'arrêt du traitement ne nécessite pas de baisse progressive de la posologie.
- **Contre-indication** – Insuffisance hépatique. Interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP-1A2 (ciprofloxacine...).
- **Précautions d'emploi** – Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis après 6, 12 et 24 semaines, et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- Voir aussi le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur afssaps.sante.fr.
- ⚠ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>.
- **Prix et comparaisons** (remboursement = 65 %).

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ)
Valdoxan® (agomélatine)	1,49 à 2,98 € (25 à 50 mg par jour)
Fluoxétine (générique)	0,37 à 1,11 € (20 à 60 mg par jour)
Venlafaxine LP (générique)	0,50 à 1,50 € (75 à 225 mg par jour)

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

HAS

Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Mai 2010