


Ajustement des antidépresseurs pour
le suivi d'un trouble dépressif
caractérisé (majeur) ou d'un trouble
anxieux

Rapport en soutien au protocole médical
national

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Ajustement des antidépresseurs pour le suivi d'un trouble dépressif caractérisé (majeur) ou d'un trouble anxieux

Rapport en soutien au protocole médical national

Rédaction

Éric Plante
Catherine Awad

Collaboration

Cédric Bressan
Caroline Tétreault
Renée Charpentier

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteure principaux

Eric Plante, Ph. D.

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateur et collaboratrices internes

Cédric Bressan, Ph. D.

Caroline Tétreault, B. Pharm., M. Sc., BCPS

Renée Charpentier, inf. clin., consultante

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Traduction Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98512-9 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Ajustement des antidépresseurs pour le suivi d'un trouble dépressif caractérisé (majeur) ou d'un trouble anxieux. Rapport en soutien rédigé par Éric Plante et Catherine Awad. Québec, Qc : INESSS; 2024. 85 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité consultatif sont :

M^{me} Marie Auclair, pharmacienne d'établissement de santé, Hôpital en santé mentale Pierre-Janet, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de l'Outaouais

D^r Denis Audet, omnipraticien, Groupe de médecine familiale universitaire (GMF-U) Saint-François d'Assise, Québec

M^{me} Amélie Boudreau, pharmacienne, Groupe de médecine familiale (GMF) Lafontaine, Rivière-du-Loup

M^{me} Dominique Boudreau, infirmière conseillère-cadre, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Odile Guérette-Berthiaume, infirmière clinicienne, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Francis Malenfant, infirmier praticien spécialisé en santé mentale, Centre hospitalier régional de Rimouski, CISSS du Bas-Saint-Laurent

D^r Simon Patry, psychiatre, Institut universitaire de santé mentale de Québec (IUSMQ), Québec

D^r Eric Teboul, psychiatre, Hôpital régional de Saint-Jérôme, CISSS des Laurentides

Lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^r André Bélanger, omnipraticien, clinique médicale Valcartier, Québec

D^r Guillaume Dumont, psychiatre, CISSS Côte-Nord, Sept-Îles

M. Philippe Vincent, pharmacien d'établissement, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Autres contributions

L'institut tient à aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la validation externe du protocole médical national à titre de futurs utilisateurs :

M^{me} Johanne Bouffard, infirmière clinicienne, GMF Concorde, CISSS de Laval

M. Pierre Duranleau-Gagnon, pharmacien d'établissement de santé, IUSMQ, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Cédric Pageau, pharmacien d'établissement de santé, IUSMQ, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M^{me} Estelle Rancourt, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), GMF Nouvelle-Beauce, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Élise Saless-Gauthier, infirmière clinicienne, Guichet d'accès en santé mentale adulte et Équipe ABC (accompagnement bref en communauté), CISSS de Laval

M^{me} Caroline Théberge, infirmière clinicienne, CLSC de l'Ouest-de-l'Île, CISSS de Laval

M^{me} Geneviève Vincent, infirmière clinicienne, GMF Cité Mirabel et GMF Blainville, CISSS des Laurentides

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

M^{me} Marie Auclair : membre active du regroupement des pharmaciens experts en psychiatrie de l'Association des pharmaciens en établissement de santé du Québec (APES)

D^r André Bélanger : honoraires pour diverses collaborations avec Pfizer, Novartis, BI, Amgen, Novo Nordisk, AbbVie, Bausch Health et Eli Lilly

M^{me} Amélie Boudreau : membre active du comité régional sur les services pharmaceutiques, membre active de la table locale médicale de Rivière-du-Loup, membre active de la table locale des pharmaciens de Rivière-du-Loup et des basques et participation à une consultation pharmacienne sur l'avenir des produits de santé contenant du cannabis, financé par Spectrum Therapeutic

M^{me} Dominique Boudreau : formatrice en prévention du suicide financée par l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

D^r Simon Patry : responsable du suivi de la qualité de la pratique de l'électroconvulsivothérapie en contexte réel, financé par Partenariat Innovation Québec – Jassen, membre du conseil d'administration du Collège des médecins du Québec (CMQ) et président du comité d'inspection professionnelle du CMQ

D^r Eric Teboul : membre du conseil consultatif et conférencier pour AbbVie et modérateur de conférence pour Otsuka

M. Philippe Vincent : titulaire d'une bourse de recherche de la Fondation canadienne pour l'innovation en pharmacie, participation à un comité consultatif de HLS pharma concernant un test de laboratoire de clozapinémie par immunoessai, conférencier pour l'Ordre des pharmaciens du Québec et le congrès annuel PharmacyU concernant l'Alliance thérapeutique et la stigmatisation en pharmacie, membre du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	4
2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	5
2.1 Aspects cliniques.....	5
2.1.1 Situation clinique et indication	5
2.1.2 Contre-indications à l'application du protocole médical national	6
2.2 Généralités.....	7
2.3 Appréciation de la condition de santé.....	10
2.3.1 Symptômes.....	12
2.3.1.1 Évaluation des symptômes dépressifs et anxieux	12
2.3.1.2 Évaluation du degré de fonctionnement	13
2.3.1.3 Évaluation de la détresse anxieuse.....	14
2.3.2 Histoire de santé et médicamenteuse.....	16
2.3.2.1 Observance au traitement.....	16
2.3.2.2 Risque suicidaire	16
2.3.2.3 Effets indésirables	17
2.3.2.4 Autres approches pharmacologiques et non pharmacologiques	18
2.3.3 Habitudes de vie	20
2.4 Analyses de laboratoire	21
2.5 Conduite thérapeutique.....	23
2.5.1 Objectif de traitement.....	23
2.5.2 Information sur les antidépresseurs et les modalités d'ajustement	25
2.5.2.1 Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline	25
2.5.2.2 Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : desvenlafaxine, duloxétine, lévomitnacipran, venlafaxine	31
2.5.2.3 Vortioxétine	35
2.5.2.4 Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine : bupropion	36
2.5.2.5 Mirtazapine.....	39
2.5.2.6 Vilazodone	41
2.5.2.7 Quétiapine à libération prolongée	43
2.5.2.8 Antidépresseurs tricycliques (ATC).....	45
2.5.2.9 Effets indésirables des antidépresseurs	48

2.5.3	Principes d'ajustement	50
2.5.3.1	Principes généraux	50
2.5.3.2	Conduite thérapeutique	51
2.6	Information à transmettre à la personne	57
2.7	Modalité de suivi	58
2.8	Situations qui exigent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire	60
	FORCES ET LIMITES	63
	ENJEUX ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX	64
	MISE À JOUR	65
	RÉFÉRENCES	66
	ANNEXE I	71
	Méthodologie	71
	ANNEXE II	83
	Documents retenus	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations	74
Tableau I-2	Formulation des recommandations	80

RÉSUMÉ

Introduction

Les antidépresseurs constituent la première ligne de traitement pharmacologique pour plusieurs problématiques de santé mentale, dont le trouble dépressif caractérisé et les troubles anxieux. Souvent présents de façon concomitante, le trouble dépressif caractérisé et les troubles anxieux touchent environ 1,5 million de Canadiens chaque année. L'utilisation d'antidépresseurs nécessite un suivi régulier pour évaluer l'état du patient, surveiller les effets secondaires et optimiser le traitement. Afin d'améliorer la prestation des soins, la loi 90 a modifié le Code des professions pour permettre un partage collaboratif des compétences en santé, et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a élaboré un protocole médical national (PMN) pour l'ajustement des antidépresseurs, dont la dernière version date de juin 2019. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a maintenant confié à l'INESSS le mandat de réaliser des travaux visant la mise à jour de ce PMN.

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature sur les meilleures pratiques cliniques pour assurer l'ajustement des antidépresseurs lors du suivi d'un trouble dépressif caractérisé ou de troubles anxieux a été réalisée selon les normes usuelles de l'INESSS. L'analyse de l'information a été réalisée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur la perspective des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de cliniciens de différentes spécialités et expertises a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que par de futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

Résultats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les parties prenantes, les constats et messages clés suivants ont été reconnus comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et faciliter la prise en charge des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux ayant débuté un traitement antidépresseur.

Élargissement de la portée de la situation clinique du PMN

- Étant donné la grande prévalence de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale et du trouble panique, leur concomitance fréquente avec le trouble dépressif caractérisé, et la prise en charge similaire de ces problématiques de santé mentale qui inclut l'utilisation d'antidépresseurs, ces troubles anxieux ont été ajoutés à la situation clinique du PMN.

- Certaines contre-indications à l'application du PMN ont été retirées, soit les troubles dépressifs saisonniers ou lors du péripartum, puisqu'elles ne nécessitent pas une procédure d'ajustement de la médication différente de celle de la population générale.

Un suivi régulier pendant la phase aiguë est important pour une prise en charge optimale

- Bien que l'effet thérapeutique des antidépresseurs puisse prendre du temps avant d'être observé, une appréciation de la condition de la santé devrait être faite de façon régulière pour évaluer notamment l'observance au traitement, la présence d'effets indésirables et le risque suicidaire de la personne.
- Afin de faciliter les interventions interprofessionnelles, l'utilisation d'échelles de mesures validées devrait être favorisée pour le suivi des symptômes dépressifs et anxieux de la personne, de même que pour le suivi de son fonctionnement, ce dernier étant un élément important à considérer pour juger du rétablissement de la personne.
- Il est par ailleurs pertinent de renforcer l'adoption de saines habitudes de vie et de documenter les modifications relatives aux approches non pharmacologiques car elles peuvent directement influencer l'évolution des symptômes de la personne.
- Certaines situations pourraient nécessiter une attention particulière ou une réévaluation, et sont donc importantes à repérer, notamment l'apparition d'une détresse anxieuse ou d'un risque suicidaire élevé.

Un ajustement thérapeutique qui tient compte des préférences et des besoins individuels

- La prise d'un antidépresseur peut provoquer certains effets indésirables qui peuvent être difficiles à supporter et compromettre la suite du traitement. La présence d'effets indésirables doit être prise en compte en premier lieu, à la suite de l'initiation d'un antidépresseur et à chaque augmentation de dose.
- En l'absence d'effets indésirables intolérables, l'atteinte de la dose minimale thérapeutique est une première étape à atteindre, suivi du maintien de cette dose pendant une période suffisante pour observer les bienfaits attendus.
- Même si certaines sociétés savantes préconisent l'optimisation de la dose comme stratégie à privilégier pour améliorer la réponse thérapeutique, peu de données scientifiques semblent soutenir cette pratique, qui augmente par ailleurs le risque d'effets indésirables. Considérant que le traitement peut nécessiter plus de temps avant qu'un effet significatif soit observé, le maintien de la posologie peut également être une option adéquate, bien qu'il soit important selon les parties prenantes d'éviter un report excessif d'un ajustement thérapeutique dans l'espoir d'une éventuelle amélioration des symptômes. Pour tenir compte de cette incertitude, le PMN met donc de l'avant, dans certaines situations, l'importance de

discuter avec la personne concernée, en fournissant les informations nécessaires pour soutenir la prise de décision.

- Lorsque nécessaire, l'ajustement posologique doit tenir compte des spécificités de chaque antidépresseur, avec des ajustements plus prudents pour les troubles anxieux, les personnes de 65 ans et plus, ou en présence d'insuffisance rénale ou hépatique.

Recommandations et outils cliniques

À la suite du processus itératif avec les parties prenantes, où l'information clinique et les recommandations tirées de la littérature, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, une série de constats et de recommandations ont été formulés relativement à l'ajustement des antidépresseurs lors du suivi du trouble dépressif caractérisé, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale et du trouble panique. Ces recommandations sont mises en encart tout au long du présent rapport et elles sont intégrées dans le PMN, l'outil clinique qui découle de ces travaux.

Conclusions

La mise à jour du PMN sur l'ajustement des antidépresseurs lors du suivi d'un trouble dépressif caractérisé ou de troubles anxieux s'appuie sur des recommandations de pratique clinique qui ont été bonifiées par la perspective des parties prenantes consultées et contextualisées par rapport à la pratique québécoise. Cet outil devrait permettre un rehaussement et une harmonisation de la pratique, qui dépendront :

- de la diffusion du PMN mis à jour;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la mise en place de conditions gagnantes au travail interprofessionnel dans les différents milieux de soins, notamment en première ligne;
- de la disponibilité de formations lorsque nécessaire et
- de la promotion de ces outils au sein du réseau.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou des changements significatifs dans les critères de remboursement au régime public d'assurance médicaments ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Adjustment of Antidepressants for the Follow-Up of a Major Depressive Disorder or an Anxiety Disorder

Report in support of national medical protocol

Introduction

Antidepressants are the first line of pharmacological treatment for many mental health problems, including major depressive disorder and anxiety disorders. Major depressive disorder and anxiety disorders, which often occur concurrently, affect around 1.5 million Canadians each year. The use of antidepressants requires regular follow-up to assess the patient's condition, monitor side effects and optimize treatment. To improve the delivery of care, Bill 90 amended the Professional Code to enable collaborative sharing of healthcare expertise, and the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) developed a National Medical Protocol (NMP) for the adjustment of antidepressants, the latest version of which dates from June 2019. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) has now mandated the INESSS to update this NMP.

Methodology

A systematic review of the literature on the best clinical practices for adjusting antidepressants during the follow-up of a major depressive disorder or anxiety disorders was conducted according to usual INESSS standards. Information analysis was conducted to contextualize practice in Quebec, based in particular on elements of the legislative, regulatory and organizational context specific to Quebec, and then on the perspective of various stakeholders consulted. To gather the stakeholders' perspective, an Advisory Committee was formed, made up of clinicians from various specialties and areas of expertise. Finally, the overall quality of the work, its acceptability and applicability were evaluated by external readers specializing in the field of interest, as well as by future users who had not participated in the work.

Results

At the end of the analysis of all the information gathered and the iterative process with stakeholders, the following key findings and messages were recognized as promising for supporting the harmonization of clinical practice and facilitating the management of people with a major depressive disorder or an anxiety disorder who have started antidepressant treatment.

Expanding the scope of the NMP clinical situation

- Given the high prevalence of generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder, their frequent concomitance with major depressive disorder, and the similar management of these mental health problems, which includes the use of antidepressants, these anxiety disorders have been added to the NMP clinical situation.
- Certain contraindications to the application of NMP have been removed, namely seasonal or peripartum depressive disorders, since they do not require a different medication adjustment procedure from that of the general population.

Regular monitoring during the acute phase is important for optimal management

- Although the therapeutic effect of antidepressants may take time to be observed, a health status assessment should be conducted on a regular basis to evaluate, among other things, compliance with treatment, the presence of adverse effects and the person's suicidal risk.
- To facilitate interprofessional intervention, the use of validated measurement scales should be encouraged to monitor depressive and anxiety symptoms, as well as functioning, which is an important element in assessing recovery.
- It is also important to reinforce the adoption of healthy lifestyle habits and to document changes in non-pharmacological approaches, as these can directly influence the evolution of the person's symptoms.
- Certain situations may require special attention or reassessment, and are therefore important to identify, such as the onset of anxious distress or high suicidal risk.

Therapeutic adjustment to individual needs and preferences

- Taking an antidepressant can have certain undesirable effects, which can be difficult to bear and compromise further treatment. The presence of undesirable effects must first be considered, following the initiation of an antidepressant and each time the dose is increased.
- In the absence of intolerable side effects, reaching the minimum therapeutic dose is the first step, followed by maintaining this dose for a sufficient period to observe the expected benefits.
- Although some learned societies advocate dose optimization as the preferred strategy for improving therapeutic response, little scientific evidence seems to support this practice, which also increases the risk of adverse effects. Considering that treatment may require more time before a significant effect is observed, maintaining dosage may also be an appropriate option, although it is important, according to stakeholders, to avoid excessive postponement of therapeutic adjustment in the hope of a possible improvement in symptoms. To take account

of this uncertainty, the NMP therefore emphasizes, in certain situations, the importance of discussion with the individual in question, providing the necessary information to support decision-making.

- When necessary, dosage adjustment should be based on the specific features of each antidepressant, with more cautious adjustments for anxiety disorders, people aged 65 and over, or in the presence of renal or hepatic impairment.

Recommendations and clinical tools

Following an iterative process with stakeholders, in which clinical information and recommendations drawn from the literature, contextual elements and the perspective of various stakeholders consulted were triangulated, a series of findings and recommendations were formulated regarding the adjustment of antidepressants in the follow-up of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder. These recommendations are presented throughout this report, and are incorporated into the NMP, the clinical tool resulting from this work.

Conclusions

The updated NMP for adjusting antidepressants in the follow-up of major depressive disorder and anxiety disorders is based on clinical practice recommendations that have been enhanced by the perspective of the stakeholders consulted and contextualized in relation to Quebec practice. This tool should enable practice to be enhanced and harmonized, which will depend on:

- dissemination of the updated NMP;
- adherence to the changes and appropriation of the recommendations by the healthcare professionals involved;
- establishment of winning conditions for interprofessional work in the various care environments, particularly on the front line;
- availability of training when needed, and
- promoting these tools within the network.

Updating

The relevance of updating the recommendations will be evaluated four years from the date of publication, based on the advancement of scientific data and the evolution of clinical practices, the listing of new drugs or significant changes in the criteria for reimbursement by the public drug insurance plan, as well as the needs of the health and social services network.

SIGLES ET ACRONYMES

ACP	<i>American College of Physicians</i>
AGREE GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Global Rating Scale)</i>
AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
APA	<i>American Psychological Association</i>
APES	Association des pharmaciens en établissement de santé du Québec
APhC	Association des pharmaciens du Canada
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	Antidépresseurs tricycliques
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCSMPA	Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CICr	Clairance de la créatinine
CMQ	Collège des médecins du Québec
CRDS	Centres de répartition des demandes de services
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
e-CPS	Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne
FPG	<i>Florida best practice guidelines</i>
GAD-7	<i>Generalised Anxiety Disorder-7</i>
GMF	Groupe de médecine familiale
GMF-U	Groupe de médecine familiale universitaire
GPC	Guide de pratique clinique
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Scale</i>
HAS	Haute autorité de santé
IH	Insuffisance hépatique
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPSP	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
IR	Insuffisance rénale
IRSN	Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

IUSMQ	Institut universitaire de santé mentale de Québec
LSAS	<i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i>
MIA	<i>Mobility Inventory for Agoraphobia</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIA	Ordonnance individuelle d'ajustement
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
PAS	<i>Panic and Agoraphobia Scale</i>
PDSS	<i>Panic Disorder Severity Scale</i>
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire-9</i>
PMN	Protocole médical national
PSWQ-3	<i>Penn State Worry Questionnaire-3</i>
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RUSHGQ	Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec
SIADH	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SIAS	<i>Social Interaction Anxiety Scale</i>
SIPS	<i>Social Interaction Phobia Scale</i>
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TIP	Psychothérapie interpersonnelle
UETMIS	Unités d'évaluation des technologies en santé
VA/DoD	<i>Department of Veterans Affairs / Department of Defense</i>
WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
WSAS	<i>Work and Social Adjustment Scale</i>

INTRODUCTION

Problématique

Chaque année, environ 1,5 million de Canadiens (soit 4,7 % de la population) sont touchés par le trouble dépressif caractérisé, dont les antidépresseurs constituent la première ligne de traitement pharmacologique [Lam *et al.*, 2016]. Ce type de traitement peut nécessiter un suivi régulier, surtout en début de traitement, notamment afin d'évaluer la réponse au traitement et de surveiller la survenue d'effets indésirables. Étant donné le poids que cela représente pour le système de santé, il est important d'optimiser la prestation des soins en déployant de manière collaborative les compétences des différents intervenants du réseau de santé.

Pour faciliter ce déploiement, la loi 90 est venue modifier le Code des professions et ainsi instaurer un nouveau partage des champs d'exercice professionnels et des activités réservées dans le domaine de la santé. Dans cette optique, l'INESSS a élaboré en 2016, puis mis à jour en 2019, un protocole médical national (PMN) sur l'ajustement des antidépresseurs de première intention pour le suivi du trouble dépressif caractérisé, sous réserve de l'obtention d'une ordonnance individuelle.

Contexte de l'amorce des travaux

Depuis 2014, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux et les modèles d'ordonnance en vigueur, et de réaliser de nouveaux protocoles qui découlent d'un exercice de priorisation mené par le comité directeur de la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS. Pour harmoniser et baliser les ordonnances appliquées par des professionnels de la santé autorisés, le Collège des médecins du Québec (CMQ) publiait son guide d'exercice [Les ordonnances collectives – Guide d'exercice](#) en mai 2017 à la suite de la modification du *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*. Ce règlement prévoit notamment l'obligation de se référer intégralement aux protocoles médicaux nationaux publiés par l'INESSS lorsque l'ordonnance réalisée au sein d'un établissement porte sur une condition clinique visée par un tel protocole. En mars 2020, le CMQ a revu le processus pour que les deux seuls documents nécessaires soient 1) l'ordonnance individuelle rédigée par le prescripteur (médecin ou infirmière praticienne spécialisée) pour initier la médication, et 2) le formulaire de liaison rempli par le professionnel habilité pour permettre au pharmacien de servir les doses ajustées. L'INESSS a par conséquent retiré de son site web tous les modèles d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA).

La version actuellement en vigueur du PMN sur l'ajustement d'un antidépresseur de première intention pour le suivi d'un trouble dépressif caractérisé (majeur) date de juin 2019. Après un exercice de priorisation, la DNSSI du MSSS a donné à l'INESSS le mandat de mettre à jour ce document.

Selon les données de l'Institut de la statistique du Québec, environ 11 % de la population présente des symptômes de trouble d'anxiété généralisée [Institut de la statistique du Québec, 2023]. D'après des consultations préliminaires effectuées par l'INESSS, la relative rareté du trouble dépressif caractérisé en tant qu'affection isolée contribuerait au faible taux d'utilisation du protocole observé en pratique, ce trouble de santé mentale étant souvent associé à un trouble anxieux. Par ailleurs, les antidépresseurs sont également les traitements pharmacologiques de première intention pour le trouble anxieux (avec ou sans dépression associée). L'élargissement de la situation clinique de ce PNM pour inclure les personnes traitées pour un trouble anxieux pourrait ainsi en permettre une plus grande utilisation. Bien que le suivi des antidépresseurs utilisés pour un trouble anxieux soit en général similaire à celui effectué pour un trouble dépressif, certaines particularités d'ajustement pourraient toutefois s'appliquer.

Objectifs

Les objectifs de ces travaux sont :

- d'apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité de la version en vigueur du PNM;
- d'actualiser l'information et les directives pour refléter les plus récentes recommandations émises par des sociétés savantes et agences d'évaluation en se basant sur des données probantes;
- d'ajouter les informations requises pour l'ajustement des antidépresseurs de première intention en présence d'un trouble anxieux;
- de revoir le format et la configuration des différentes sections du PMN en fonction des gabarits maintenant en usage à l'INESSS depuis 2019.

Les outils proposés visent à soutenir les milieux et faciliter le travail interprofessionnel au sein de la première ligne, notamment dans les groupes de médecine familiale.

Livrables

En plus du présent rapport Guides et Normes, l'INESSS met à jour un PMN, accompagné d'un tutoriel.

Aspects exclus

Pour réaliser ces travaux, la littérature scientifique portant sur les aspects économiques, organisationnels et éthiques n'a pas été consultée. Aucune analyse d'études primaires permettant d'apprécier l'efficacité et l'innocuité des différents antidépresseurs n'a été réalisée. La majorité des données tirées de ces études avaient été appréciées par l'INESSS lors de l'évaluation à des fins d'inscription aux Listes de médicaments, puis par les auteurs des guides de pratique clinique et lignes directrices retenus dans l'analyse. De même, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée, celle-ci ayant été documentée antérieurement par l'INESSS au moment de l'évaluation à des fins d'inscription. Les données scientifiques ou les normes portant sur des aspects liés à l'implantation et au déploiement des outils cliniques n'ont pas été recensées. Par ailleurs,

les activités réservées sans ordonnance, non liées à l'application du PNM, de même que la conduite associée à un élément non documenté dans le cadre du protocole, n'ont pas été considérées. Enfin, les modalités d'ajustement des antidépresseurs chez les personnes âgées de moins de 18 ans ont été exclues des travaux.

1 MÉTHODOLOGIE

Les questions d'évaluation et la méthodologie complète pour mener à terme ces travaux sont décrites à l'[annexe I](#) du présent document.

2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section présente la synthèse de l'information clinique tirée des 16 documents retenus ainsi que l'information contextuelle et les perspectives des parties prenantes consultées. La description complète des documents retenus est consultable à l'[annexe II](#).

2.1 Aspects cliniques

2.1.1 Situation clinique et indication

Les directives antérieures du PMN concernaient l'ajustement des antidépresseurs spécifiquement pour les adultes atteints d'un trouble dépressif caractérisé, incluant la possibilité d'une atteinte avec une caractéristique de détresse anxieuse. La possibilité d'élargir la situation clinique visée aux troubles anxieux a été discutée avec les parties prenantes en 2024. À ce sujet, il a été souligné que la portée clinique du protocole antérieur était plutôt limitée et ne permettait pas de prendre en considération une importante proportion de personnes dont le diagnostic clinique posé en première ligne s'accompagne d'une prescription d'antidépresseur. En effet, ils ont précisé que le diagnostic d'un trouble anxieux est une raison majeure menant à l'initiation d'un antidépresseur. De plus, ils ont souligné qu'un trouble dépressif caractérisé survient fréquemment avec un trouble anxieux, et vice versa. Une présence fréquente de comorbidité dépressive et anxieuse est d'ailleurs corroborée dans deux des guides de pratique clinique retenus [MSSS, 2022b; RANZCP, 2018]. Selon le NICE, cette situation est particulièrement fréquente chez les personnes âgées [NICE, 2020]. Selon d'autres guides de pratique clinique retenus, l'un ou l'autre des troubles dépressifs et anxieux peuvent aggraver un trouble dépressif caractérisé ou anxieux préexistant ou prédominant [WFSBP, 2023; VA/DoD, 2022]. Ainsi, afin d'améliorer la portée et l'applicabilité du protocole, les parties prenantes se sont positionnées en faveur d'un élargissement de la situation clinique, soit une approche plus globale de la gestion des antidépresseurs en présence d'un trouble dépressif caractérisé, d'anxiété généralisée, d'anxiété sociale ou de trouble panique. L'application du protocole ne serait toutefois pas appropriée, selon elles, pour le suivi d'autres troubles anxieux tels le trouble de stress post-traumatique et le trouble obsessionnel compulsif.

Par ailleurs, bien que plusieurs GPC et lignes directrices ont une section entière dédiée au traitement du trouble dépressif caractérisé et des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent, cette patientèle au Québec est suivie par des spécialistes en pédiatrie dont les cas cliniques vont au-delà de la portée générale d'un outil clinique destiné majoritairement à une pratique de première ligne. Ainsi, les parties prenantes sont d'avis de maintenir l'application du PMN uniquement pour les personnes de 18 ans et plus, comme dans la version antérieure du protocole.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATION CLINIQUE ET INDICATION

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de conclure que les recommandations contenues dans le PMN devraient s'adresser à la situation clinique et à l'indication suivantes :

Situation clinique

- ▶ Personne qui présente un des diagnostics suivants :
 - trouble dépressif caractérisé avec ou sans détresse anxieuse;
 - anxiété généralisée;
 - anxiété sociale;
 - trouble panique.

Indication

- ▶ Personne de 18 ans ou plus.
ET
- ▶ Personne qui suit un traitement avec un antidépresseur.

2.1.2 Contre-indications à l'application du protocole médical national

Lors de l'élaboration initiale du PMN en 2017 et de sa révision en 2019, plusieurs contre-indications à son application avaient été retenues après discussions avec les membres du comité consultatif. En 2024, les parties prenantes sont d'avis que plusieurs de celles-ci doivent être maintenues, dont :

- toute condition clinique limitant l'utilisation d'un outil d'évaluation clinique (p. ex. démence, maladie d'Alzheimer, déficience intellectuelle);
- le trouble dépressif persistant et le trouble bipolaire – en raison d'une efficacité moindre des traitements dans ces situations;
- les troubles dépressifs présentant des caractéristiques mixtes, psychotiques ou catatoniques, car le protocole vise principalement la prise en charge en première ligne.

Cependant, les parties prenantes considèrent que la présence d'un trouble dépressif à caractère saisonnier ou survenant lors du péripartum devrait être retirée des contre-indications à l'application du protocole, car ces situations ne nécessiteraient pas une prise en charge différente de la population générale concernant l'ajustement du traitement. D'ailleurs, aucun des GPC retenus ne fait cette distinction dans leurs recommandations.

Par ailleurs, la présence d'un trouble lié à l'usage de substances, souvent concomitant avec un trouble dépressif ou un trouble anxieux, a fait l'objet de discussion lors de la mise à jour de 2024. La consommation abusive ou le trouble de l'usage de substances sont identifiés comme des facteurs aggravants par plusieurs guides de pratique [WFSBP, 2023; VA/DoD, 2022; MSSS, 2022b; CCSMPA, 2021; NICE, 2020; RANZCP, 2018; Driot *et al.*, 2017]. Ces comportements peuvent altérer, masquer ou accentuer les symptômes de troubles mentaux fréquents [MSSS, 2022b], avec une influence négative sur la sévérité de l'anxiété, la réponse au traitement et la vitesse de rémission [RANZCP, 2018]. Les parties prenantes soutiennent qu'un trouble lié à l'usage de substances n'affecte pas la prise en charge d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux à l'aide d'antidépresseurs, et ne devrait donc pas constituer une contre-indication à l'application du protocole. Néanmoins, selon un guide de pratique clinique, il demeure important de considérer le traitement de l'abus de substance en priorité, ce qui peut conduire à une amélioration significative des symptômes anxieux et dépressifs [NICE, 2020]. Les parties prenantes se sont également penchées sur l'application du protocole chez des personnes en situation de rechute. Bien que le taux de réponse au traitement pharmacologique à la suite d'une rechute soit en général plus faible, ils sont d'avis que cette situation ne devrait pas constituer une contre-indication puisque la prise en charge de ces personnes n'est pas différente.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATION À L'APPLICATION DE CE PROTOCOLE

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir les conditions suivantes en tant que contre-indication à l'application du PMN :

- ▶ Condition clinique limitant l'utilisation d'un questionnaire d'évaluation (p. ex. démence, maladie d'Alzheimer, déficience intellectuelle).
- ▶ Trouble dépressif avec caractéristiques mixtes, atypiques, psychotiques, avec catatonie.
- ▶ Trouble dépressif persistant.
- ▶ Trouble bipolaire.

2.2 Généralités

Bien que ces travaux se concentrent spécifiquement sur l'ajustement d'un traitement pharmacologique par antidépresseur, il a été souligné par les parties prenantes que la prise en charge du trouble dépressif caractérisé et des troubles anxieux dépasse le cadre de la médication. Ainsi, il a été jugé pertinent d'intégrer, dès le début du protocole, quelques rappels généraux sur la gestion du trouble dépressif caractérisé et des troubles anxieux.

Plusieurs GPC recommandent des interventions psychosociales, psychothérapeutiques, médicamenteuses, ou leur combinaison, pour traiter un trouble dépressif caractérisé ou un trouble anxieux, en fonction de plusieurs facteurs individuels, dont la sévérité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les préférences de la personne [ASCO, 2023; MSSS, 2022a; MSSS, 2022b; NICE, 2022; APA, 2019; HAS, 2017]. Il est généralement recommandé d'envisager d'abord une intervention psychosociale ou psychologique telle que les autosoins, les groupes de soutien, le counseling, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la psychothérapie interpersonnelle (TIP) pour le trouble dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée [ASCO, 2023; NICE, 2022; NICE, 2020; APA, 2019; HAS, 2017] et les troubles anxieux [MSSS, 2022a; MSSS, 2022b; NICE, 2020]. Néanmoins, selon ces mêmes GPC, la pharmacothérapie antidépressive est aussi considérée comme une option valable dans ces circonstances. Lorsque la personne est atteinte d'un trouble dépressif caractérisé sévère ou d'un trouble anxieux accompagné d'une altération importante du fonctionnement, plusieurs GPC recommandent un traitement antidépresseur d'emblée, au même titre que les autres interventions ci-haut nommées [MSSS, 2022a; MSSS, 2022b; NICE, 2020]. Une efficacité comparable des interventions psychothérapeutiques et pharmacologiques est soulignée dans certains guides, avec une insuffisance de preuves scientifiques pour privilégier une approche sur l'autre [Lam *et al.*, 2024; APA, 2019]. Dans tous les cas, la décision quant au choix du type de traitement devrait reposer sur une prise de décision partagée et découler d'une discussion sur les avantages et les inconvénients de chaque option de traitement [Lam *et al.*, 2024; NICE, 2022; APA, 2019].

La combinaison des interventions psychothérapeutiques et pharmacologiques pourrait entraîner des bénéfices supplémentaires sur l'amélioration des symptômes, le taux de réponse au traitement, le taux de rémission, la qualité de vie et sur le fonctionnement de la personne. D'ailleurs, lors de la prise en charge de troubles anxieux, plusieurs GPC mentionnent que les traitements psychothérapeutiques et pharmacologiques doivent être considérés comme des approches collaboratives, et non comme des alternatives [WFSBP, 2023; German, 2022; RANZCP, 2018]. Selon un GPC, l'observance au traitement médicamenteux peut d'ailleurs être améliorée par l'utilisation de méthodes psychothérapeutiques et psychoéducatives [WFSBP, 2023]. Certains notent que les effets des psychothérapies semblent se maintenir de 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement au contraire des antidépresseurs qui ont un taux de rechute important après leurs arrêts [APA, 2019]. D'autre part, la pharmacothérapie des troubles anxieux doit toujours être accompagnée d'instructions pour une exposition graduelle aux situations redoutées [RANZCP, 2018].

Un programme structuré sur l'activité physique et l'exercice est aussi une thérapie complémentaire recommandée par certains GPC dans le traitement du trouble dépressif caractérisé et du trouble panique [ASCO, 2023; German, 2022; MSSS, 2022b]. À ce sujet, les parties prenantes soulignent que l'exercice permettrait de diminuer l'intensité de la souffrance de la personne, et ce, même plus rapidement parfois que la médication.

Enfin, il est mis en avant par les parties prenantes que bien que les antidépresseurs soient les principales options pharmacologiques utilisées pour la prise en charge de l'anxiété, ce ne sont pas les seules et d'autres traitements pharmacologiques sont aussi possibles (p. ex. la prégabaline, la buspirone et les benzodiazépines), ce qui devrait être mentionné à titre informatif dans le PMN selon elles. La prise de benzodiazépines serait d'ailleurs fréquente pour soulager l'anxiété plus rapidement, surtout en début de traitement. Son usage ne devrait généralement pas être pris sur une période prolongée, bien que parfois nécessaire, selon les parties prenantes.

Par ailleurs, en cas de concomitance d'un trouble dépressif et d'un trouble anxieux, deux approches différentes sont recommandées dans les guides de pratique clinique, soit de privilégier le traitement du trouble principal, considéré comme le plus grave, en raison de sa probabilité accrue d'améliorer le fonctionnement global du patient [MSSS, 2022b; NICE, 2020] ou de donner la priorité au traitement des symptômes dépressifs par rapport aux symptômes anxieux [ASCO, 2023; ACP, 2023].

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section généralités sur le traitement devrait inclure les éléments suivants :

Le traitement du trouble dépressif caractérisé, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale et du trouble panique englobe une série d'actions visant le rétablissement de la personne et repose sur un modèle de soins par étapes. Les diverses interventions possibles (pharmacologiques et non pharmacologiques) permettent de tenir compte de la sévérité de l'atteinte, des antécédents de traitement et des préférences de la personne.

- Des interventions psychosociales ou psychothérapeutiques sont généralement offertes en premier lieu, en particulier pour le trouble dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée et les troubles anxieux. De plus, les programmes structurés d'activité physique peuvent aussi contribuer à diminuer les symptômes dépressifs et anxieux.
- Bien que les antidépresseurs soient généralement utilisés pour traiter les cas plus sévères de trouble dépressif caractérisé, ils peuvent être considérés peu importe la sévérité du trouble dépressif caractérisé et pour les troubles anxieux.

En présence de troubles dépressifs et anxieux concomitants, le traitement des symptômes dépressifs est généralement privilégié. Toutefois, la priorisation du traitement des symptômes les plus sévères peut également bénéficier au fonctionnement global de la personne.

D'autres classes de molécules peuvent aussi être utilisées pour le traitement de ces conditions. Par ailleurs, bien que l'usage de benzodiazépines soit fréquent pour soulager plus rapidement l'anxiété, celles-ci ne sont généralement pas prises sur une période prolongée.

2.3 Appréciation de la condition de santé

À la suite de l'initiation d'un antidépresseur, plusieurs guides de pratique clinique recommandent d'effectuer un suivi régulier afin d'apprécier les symptômes, l'observance au traitement, les effets indésirables et le risque suicidaire [ASCO, 2023; ACP, 2023; NICE, 2022; CCSMPA, 2021; Driot *et al.*, 2017]. Durant la phase aiguë du traitement du trouble dépressif caractérisé, deux GPC recommandent un suivi toutes les 2 semaines au cours du premier mois, suivi d'une fréquence toutes les 2 à 4 semaines, ajustée en fonction de l'évolution des symptômes de la personne [NICE, 2022; Driot *et al.*, 2017]. Des recommandations de suivi avec une amplitude de fréquence similaire sont aussi formulées dans les GPC traitant des troubles anxieux, soit un suivi toutes les 2 à 4 semaines au cours des 3 premiers mois, suivi d'un espacement de 12 semaines suivant 3 mois de traitement lors d'anxiété généralisée et d'anxiété sociale [ASCO 2023, MSSS TAG 2022, MSSS AS 2022, MSSS TAG 2022, NICE 2020, Hurtado 2020, Driot 2017] et toutes les 2, 4, 6 et 12 semaines, et toutes les 8 à 12 semaines au-delà de cette période en cas de trouble panique [MSSS, 2022b; NICE, 2020]. Dans un contexte de trouble anxieux, un seul guide recommande une évaluation hebdomadaire de l'observance au traitement et des effets indésirables après l'initiation d'un antidépresseur, et ce jusqu'à l'obtention d'une réponse et la stabilisation des effets indésirables [RANZCP, 2018]. Les recommandations de suivi diffèrent toutefois dans les guides de pratiques en fonction de certaines populations. Ainsi, un suivi 1 à 2 semaines après l'initiation d'un antidépresseur est recommandé pour la personne âgée [CCSMPA, 2021]. De plus, la plupart des GPC recommandent un suivi hebdomadaire au cours du premier mois pour les personnes présentant un risque suicidaire plus élevé, notamment les jeunes adultes de 18 à 25 ans [NICE, 2022] ou de moins de 30 ans [MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; Hurtado *et al.*, 2020; NICE, 2020; Driot *et al.*, 2017]. Par ailleurs, un autre guide se concentrant sur une population atteinte de cancer recommande un suivi toutes les 4 et à 8 semaines, autant dans un contexte de trouble dépressif caractérisé que de trouble anxieux [ASCO, 2023].

Selon les parties prenantes consultées, les modalités de bonne pratique clinique qui entourent le suivi des personnes ayant commencé un traitement pharmacologique antidépresseur concernent également l'appréciation du degré de fonctionnement de la personne et de l'observance de bonnes habitudes de vie. De façon générale, les parties prenantes soulignent l'importance d'une étroite surveillance à la suite de l'initiation d'un antidépresseur. Toutefois, aucune donnée probante ne permet selon eux de déterminer la meilleure pratique concernant la nature et la fréquence du suivi. En pratique, les parties prenantes mentionnent que la nature et la fréquence du suivi peuvent varier en fonction des caractéristiques de la personne, notamment la sévérité des symptômes, l'âge de la personne et le type d'antidépresseur prescrit. Ils privilégient généralement une première évaluation de la personne 2 semaines après l'initiation d'un antidépresseur, avec pour objectif d'encourager la personne dans sa démarche, d'assurer sa sécurité, d'évaluer leur tolérance à la médication et de suivre l'évolution des symptômes. Ils soulignent qu'un suivi hebdomadaire peut être envisagé dans des situations de troubles sévères, d'amorce de traitement à faibles doses ou présentant des antécédents de non-réponse, et particulièrement chez les jeunes patients à risque suicidaire. Ensuite, si aucune préoccupation majeure n'est présente, l'évaluation suivante de la personne se fait généralement 4 semaines plus tard. Ainsi, conformément aux recommandations des GPC, la majorité des parties prenantes est d'accord de mentionner dans le PMN qu'une appréciation de la condition de santé devrait être réalisée toutes les 2 à 4 semaines, ce qui offre une flexibilité adéquate pour déterminer les modalités de suivi avec la personne concernée. Il a aussi été précisé qu'un suivi précoce est crucial car certaines personnes répondent rapidement au traitement, ce qui peut 1) prédire une réponse complète après 4 à 6 semaines, ou 2) entraîner une suspicion de virage maniaque si la réponse est très importante et rapide. Par ailleurs, les parties prenantes consultées ont souligné l'importance de colliger au dossier médical de la personne l'information obtenue lors de l'appréciation de la condition de santé de la personne pour faciliter la collaboration interprofessionnelle, qui est d'autant plus importante depuis l'adoption du projet de loi 31 permettant aux pharmaciens d'ajuster la médication.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – APPRÉCIATION DE LA CONDITION DE SANTÉ

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'appréciation de la condition de santé devrait inclure l'élément suivant :

Une appréciation de la condition de santé est généralement effectuée toutes les 2-4 semaines suivant l'initiation d'un antidépresseur, et ce, pendant les trois premiers mois de traitement (ou jusqu'à l'atteinte d'un rétablissement fonctionnel). La fréquence pourrait être plus rapprochée selon le jugement clinique.

2.3.1 Symptômes

2.3.1.1 Évaluation des symptômes dépressifs et anxieux

Cinq guides de pratique clinique (GPC) recommandent l'utilisation d'outils d'évaluation pour l'appréciation des signes et symptômes lors du suivi d'un traitement antidépresseur, en utilisant la même échelle de mesure tout le long du suivi [ASCO, 2023; ACP, 2023; NICE, 2022; CCSMPA, 2021; RANZCP, 2018; Driot *et al.*, 2017].

Pour le trouble dépressif caractérisé, deux GPC recommandent l'utilisation du *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) comme outil d'évaluation pour effectuer le suivi des symptômes et apprécier la réponse thérapeutique [VA/DoD, 2022; NICE, 2022].

Pour évaluer l'évolution des symptômes et la réponse thérapeutique lors d'anxiété généralisée, trois outils d'évaluation sont suggérés dans les guides de pratique clinique consultés, soit :

- le *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) [WFSBP, 2023; Driot *et al.*, 2017];
- le *Penn State Worry Questionnaire-3* (PSWQ-3) [RANZCP, 2018];
- le *Generalised Anxiety Disorder-7* (GAD-7) [MSSS, 2022b; RANZCP, 2018].

Quant à l'évaluation dans un contexte de trouble panique/agoraphobie, quatre outils d'évaluation sont proposés, soit :

- le *Panic Disorder Severity Scale* (PDSS) [MSSS, 2022b; RANZCP, 2018];
- le *Panic and Agoraphobia Scale* (PAS) [WFSBP, 2023; RANZCP, 2018];
- le *Mobility Inventory for Agoraphobia* (MIA) (il est précisé que cet outil est conçu pour apprécier les symptômes de l'agoraphobie, mais doit être utilisé conjointement avec le PDSS) [MSSS, 2022b; NICE, 2020] et
- le GAD-7 (cet outil d'évaluation conçu pour l'évaluation de l'anxiété généralisée présente la sensibilité et la spécificité nécessaire pour détecter et apprécier la présence d'un trouble panique) [MSSS, 2022b].

Pour l'évaluation des symptômes lors d'anxiété sociale, quatre outils sont préconisés, soit :

- le *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) [WFSBP, 2023];
- le *Social Interaction Phobia Scale* (SIPS) [MSSS, 2022a; RANZCP, 2018];
- le *Social Interaction Anxiety Scale* (SIAS) [RANZCP, 2018] et
- le PHQ-9 [MSSS, 2022a]. Selon le guide du MSSS, ce dernier présente une bonne sensibilité pour détecter la présence de détresse psychologique en général [MSSS, 2022a].

De plus, pour évaluer l'évolution de la symptomatologie d'un trouble anxieux de manière générale, il est proposé dans un guide de pratique clinique d'utiliser l'outil *Clinical Global Impression* (CGI) [WFSBP, 2023]. Quant aux cliniciens consultés, ils ont souligné que le GAD-7 offre une sensibilité pour le suivi de différents troubles anxieux et la détection des symptômes de la détresse anxieuse. De plus, selon les commentaires colligés, le GAD-7 peut être aidant pour la personne.

Pour évaluer et documenter les symptômes dépressifs et anxieux, les parties prenantes sont favorables à l'utilisation des outils PHQ-9 et GAD-7. Selon eux, l'utilisation d'un outil d'évaluation permet de faciliter le suivi interprofessionnel, en ayant une base d'évaluation commune et objective pour suivre l'évolution de la condition de la personne. De plus, le pointage de ces outils permet d'encourager les personnes à constater les améliorations au quotidien ou détecter une aggravation des symptômes. Ils soulignent par ailleurs qu'autant le PHQ-9 que le GAD-7 sont reconnus pour leur validité interévaluateurs lors du suivi d'un trouble anxieux ou d'un trouble dépressif caractérisé, respectivement. Les parties prenantes insistent toutefois sur la nécessité de ne pas définir l'appréciation des symptômes et de la réponse thérapeutique seulement sur la base d'un pointage, puisque ces outils ne captent pas tous les aspects importants à suivre, notamment le contexte psychosocial de la personne, et que certains items de ces outils peuvent nécessiter une interprétation. À cet égard, il importe d'être vigilant dans l'interprétation du PHQ-9 en tenant compte des symptômes d'état clinique préexistant tels que l'insomnie et la fatigue afin de déterminer la rémission de manière adéquate.

Par ailleurs, il a été souligné que le GAD-7 est un auto-questionnaire conçu initialement pour le dépistage de l'anxiété généralisée. Son utilisation, avec des questions portant sur l'état de la personne au cours des deux semaines précédentes, semble appropriée pour suivre l'anxiété de manière générale. Bien qu'il présente une bonne sensibilité pour le trouble panique et l'anxiété sociale, il est moins spécifique pour ces troubles. Toutefois, selon certains membres du comité, l'utilisation d'échelles d'évaluation des symptômes spécifiques à chacun des troubles anxieux complexifierait inutilement le PMN. D'ailleurs, les échelles spécifiques à ces conditions sont davantage des outils de recherche et sont peu utilisées dans un contexte formel.

2.3.1.2 Évaluation du degré de fonctionnement

Lorsqu'un trouble dépressif caractérisé ou un trouble anxieux conduit certaines personnes à cesser de travailler, le prescripteur se trouve dans la nécessité de fournir une justification aux assurances. L'échelle de Sheehan était un outil d'évaluation proposé à cet effet dans le PMN en 2017 pour l'évaluation du degré de fonctionnement. Les parties prenantes considèrent, pour la mise à jour du PMN, que l'évaluation du fonctionnement est primordiale pour évaluer l'état de la personne et qu'elle devrait être faite à chaque rencontre de suivi. D'ailleurs, elles mentionnent que les récentes études pharmacologiques semblent accorder une importance croissante aux échelles de rétablissement fonctionnel. Les parties prenantes ont souligné que l'utilisation d'une échelle validée pour l'évaluation du fonctionnement peut être utile en offrant la possibilité de documenter les informations nécessaires au dossier de la personne. Cela se

révélerait d'ailleurs particulièrement avantageux lorsque le prescripteur doit justifier le prolongement d'une compensation liée au travail. Certaines parties prenantes soulignent toutefois que l'utilisation de l'échelle de Sheehan est peu fréquente dans la pratique. En revanche, le *Work and Social Adjustment Scale* (WSAS) semble préféré par les parties prenantes en raison de sa simplicité d'utilisation et de la familiarité des cliniciens avec cet outil, en plus de nécessiter seulement environ une minute pour son administration. Bien que les divers guides de pratiques cliniques consultés abordent peu ce sujet, ils présentent des approches distinctes pour évaluer le fonctionnement de la personne. Un GPC opte pour une définition narrative du degré de fonctionnement, reliant celui-ci au retentissement sur les activités sociales et professionnelles en fonction de la sévérité des symptômes. Pareillement, un autre GPC évalue le degré de fonctionnement en se basant sur la sévérité des symptômes, mais en combinant l'évaluation de l'outil clinique PHQ-9 et le nombre de symptômes selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) pour déterminer une atteinte fonctionnelle légère, modérée ou sévère [VA/DoD, 2022]. Finalement, le WSAS est une échelle de fonctionnement recommandée par les lignes directrices du PQPTM, évaluant les difficultés fonctionnelles, interpersonnelles et sociales associées aux troubles mentaux [MSSS, 2022a]. Selon certaines parties prenantes, le WSAS est considéré comme le meilleur outil pour évaluer le rétablissement fonctionnel sous différents aspects tels que familial, social, professionnel et interpersonnel. Cette échelle offre une couverture large et s'applique à diverses pathologies. De plus, elle est souvent bien acceptée par les compagnies d'assurance, ce qui en fait un choix pratique.

2.3.1.3 Évaluation de la détresse anxieuse

Selon le DSM-5, une détresse anxieuse peut être présente lors d'un trouble dépressif caractérisé et se manifeste par au moins deux des symptômes suivants : 1) sentiment d'énerverment ou de tension, 2) sentiment d'agitation inhabituel, 3) difficultés de concentration dues à des soucis, 4) peur que quelque chose d'horrible ne survienne, et 5) sentiment d'une possible perte de contrôle de soi. La gravité varie de légère (deux symptômes), moyenne (trois symptômes), moyennement grave (quatre ou cinq symptômes) grave (quatre ou cinq symptômes avec agitation motrice). Toujours selon le DSM-5, cette détresse anxieuse est liée à un risque suicidaire accru, une durée de maladie prolongée et une réponse au traitement moins probable. Il en résulte qu'il est cliniquement utile de spécifier avec soin la présence et le niveau de sévérité de la détresse anxieuse pour la planification du traitement et la surveillance de la réponse thérapeutique [Crocq et al., 2015]. Aucun des PMN retenus n'a néanmoins traité de la prise en charge du trouble dépressif caractérisé avec détresse anxieuse. À ce propos, les parties prenantes adhèrent aux spécifications du DSM-5 et aux éléments associés à la détresse anxieuse. Ils soulignent également que la détresse anxieuse est souvent liée à une plus grande fréquence de troubles liés à l'usage de substances et à des effets indésirables en cas de détresse anxieuse. Elles s'accordent également sur le fait qu'une apparition de détresse anxieuse pendant le traitement nécessiterait une réévaluation par le médecin traitant. De plus, il a été mentionné qu'en cas de difficulté à contrôler rapidement (dans un délai de 2 à 4 semaines) une détresse anxieuse déjà

diagnostiquée, il est approprié que la personne concernée retourne vers le prescripteur. Cette démarche vise non seulement à réduire les risques associés, mais aussi à soulager rapidement un niveau d'inconfort souvent très élevé chez ces personnes, qui supportent difficilement l'attente. Sinon, lorsque le nombre de symptômes passe à deux ou moins, indiquant une détresse anxieuse légère, cela marque un point de repère montrant que la détresse anxieuse est maîtrisée. Ainsi, après concertation, les parties prenantes conviennent qu'il est approprié de se référer aux critères du DSM-5 pour détecter ou suivre une détresse anxieuse dans le cadre du PMN.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – APPRÉCIATION DES SYMPTÔMES

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'appréciation de la condition de santé, en ce qui a trait aux symptômes, devrait inclure les éléments suivants :

- ▶ Apprécier et documenter l'évolution des symptômes dépressifs ou anxieux et le fonctionnement de la personne.
 - Afin de faciliter la collaboration interprofessionnelle, l'utilisation des outils de mesure ci-dessous devrait être favorisée :
 - Questionnaire pour la santé du patient [PHQ-9] pour l'évaluation des symptômes dépressifs;
 - Questionnaire sur le trouble d'anxiété « *Generalized anxiety disorder* » [GAD-7] pour l'évaluation des symptômes anxieux;
 - Échelle d'évaluation WSAS [Work and Social Adjustment Scale] pour l'évaluation du fonctionnement de la personne.
- ▶ Chez les personnes qui présentent un trouble dépressif caractérisé, rechercher la présence des symptômes ci-dessous, la plupart des jours (suggestifs d'une détresse anxieuse)¹ :
 - Sentiment d'énervement ou de tension;
 - Sentiment d'agitation inhabituel;
 - Difficultés de concentration dues à des soucis;
 - Peur que quelque chose d'horrible survienne;
 - Sentiment d'une possible perte de contrôle de soi.

- Une réévaluation du traitement est requise :
 - lorsqu'une détresse anxieuse est nouvellement repérée (c'est-à-dire en présence d'au moins 2 de ces symptômes);
 - si plus de 2 de ces symptômes persistent pendant plus de 4 semaines suivant l'initiation d'un antidépresseur (en cas de détresse anxieuse déjà identifiée avant le traitement).

¹ Des niveaux élevés d'anxiété ont été associés à un risque suicidaire plus élevé, à une durée plus longue de la maladie et une plus forte probabilité de non-réponse au traitement.

2.3.2 Histoire de santé et médicamenteuse

2.3.2.1 Observance au traitement

Selon le GPC du NICE, il faut s'assurer de l'observance au traitement, particulièrement pendant les premières semaines suivant l'initiation du traitement [NICE, 2022]. Selon deux guides, en cas de non-réponse à un traitement, l'observance du patient à celui-ci doit être évaluée [ILAE, 2022; FPG, 2017]. Il faut s'assurer de l'observance des antidépresseurs à une posologie comprise dans l'intervalle thérapeutique durant une période adéquate avant de considérer qu'une personne est réfractaire au traitement pharmacologique [WFSBP, 2023]. Si l'observance est faible, il est recommandé d'évaluer et d'élaborer un plan pour contourner les obstacles à l'observance, ou de discuter d'interventions alternatives qui présentent moins d'obstacles [ASCO, 2023]. Parmi les facteurs qui peuvent amener à une observance moindre, on retrouve notamment les effets indésirables potentiels [Driot *et al.*, 2017]. Il est d'ailleurs souligné dans un guide de pratique clinique que l'observance peut être améliorée en informant les personnes des effets indésirables potentiels et en commençant par la moitié de la dose habituellement recommandée [German, 2022]. Dans un autre guide, il est mentionné que l'observance au traitement pharmacologique peut être améliorée en utilisant des méthodes psychothérapeutiques et psychoéducatives [WFSBP, 2023].

2.3.2.2 Risque suicidaire

Selon plusieurs guides de pratiques cliniques, l'évaluation du risque suicidaire est importante lors de la prise en charge des troubles anxieux et dépressifs. Il est recommandé de procéder à cette évaluation au cours des deux premiers mois de traitement [ACP, 2023], en particulier lors des premières semaines de traitement [Lam *et al.*, 2024; NICE, 2022]. D'ailleurs, il est recommandé d'évaluer le risque suicidaire chez toutes les personnes souffrant de trouble anxieux comorbide avec un trouble dépressif caractérisé car les pensées suicidaires et le risque d'automutilation sont sujets à être plus élevés [RANZCP, 2018]. Certains guides de pratique clinique soulignent aussi une augmentation du risque chez une minorité de personnes de moins de 30 ans prenant des ISRS ou des IRSN, nécessitant pour ce groupe de personnes une surveillance étroite pendant la semaine suivant l'initiation du traitement et chaque semaine durant le premier mois [MSSS, 2022b; Hurtado *et al.*, 2020; NICE, 2020; RANZCP, 2018]. Les parties

prenantes estiment qu'il n'est pas nécessaire de faire une distinction significative quant au risque suicidaire entre les troubles dépressifs et les troubles anxieux. Selon eux, le risque suicidaire chez les personnes avec un trouble anxieux est généralement moins préoccupant, sauf dans le cas d'une comorbidité d'un trouble panique avec un trouble dépressif caractérisé concomitant. Ils soulignent que le risque suicidaire est associé à un jeune âge, mais dépend également du degré d'impulsivité de la personne. Ils ajoutent par ailleurs qu'un avertissement est émis dans les monographies des ISRS concernant leur utilisation chez les adolescents et les jeunes adultes. Bien que la littérature ne montre pas une augmentation des suicides liés à ce risque, les parties prenantes sont d'avis qu'il est important d'informer cette patientèle qu'au début du traitement, des pensées ou comportements suicidaires pourraient émerger. Les membres du comité ont mentionné que les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les moins de 18 ans, avec une surreprésentation de la dépression évoluant vers une bipolarité. Étant donné que l'émergence de symptômes suicidaires est associée à la bipolarité, ils ont également souligné qu'il est nécessaire de porter une vigilance accrue chez toutes les personnes dépressives recevant un antidépresseur puisque jusqu'à la moitié de ces personnes pourraient être sujet à un trouble bipolaire. Cette vigilance implique donc la recherche des signes de bipolarité lors de trouble dépressif, avant même l'apparition potentielle d'un premier épisode hypomaniaque. Par ailleurs, une comorbidité épileptique est un autre facteur qui peut favoriser un risque suicidaire plus important [ILAE, 2022].

Pour apprécier le risque suicidaire, la HAS propose une évaluation complète des idées et intentions suicidaires, couvrant des éléments tels que la durée, l'intensité, la fréquence des idées suicidaires, l'imminence du passage à l'acte, les comportements préparatoires, et l'accès à des moyens létaux [HAS, 2017]. Cette société savante mentionne aussi l'importance de la prise en compte du contexte socio-environnemental et culturel, incluant des facteurs tels que l'instabilité, les événements de vie particuliers, la désinsertion, la solitude, et un environnement social toxique [HAS, 2017]. Par ailleurs, il est souligné dans un autre guide de pratique clinique l'importance de considérer la toxicité d'une surdose de l'antidépresseur prescrit [NICE, 2022]. Ces éléments soulignent l'importance d'une approche intégrée, prenant en compte divers facteurs pour une évaluation et une gestion efficace du risque suicidaire. Parmi les guides de pratique consultés, un seul propose une échelle d'évaluation comme outil de suivi du risque suicidaire, soit le *Hamilton Anxiety Scale* [RANZCP, 2018]. Par ailleurs, si le risque suicidaire s'avère élevé, deux des GPC retenus recommandent de diriger la personne vers un professionnel ou un service spécialisé en santé mentale [NICE, 2022; CCSMPA, 2021].

2.3.2.3 Effets indésirables

Les antidépresseurs sont associés à plusieurs effets indésirables qui étaient bien détaillés dans la version antérieure du PMN, notamment ceux qui surviennent en début de traitement et qui sont généralement transitoires (p. ex. troubles gastro-intestinaux, anxiété, agitation, nervosité et céphalées) et ceux qui doivent être considérés avec vigilance (p. ex. gain de poids, dysfonction sexuelle, virage maniaque ou hypomaniaque, syndrome sérotoninergique, prolongation de l'intervalle QT et symptômes de sevrage).

Concernant le syndrome sérotoninergique, certaines parties prenantes ont souligné que c'est un phénomène extrêmement rare, généralement attribuable à une dose excessive ou à des interactions médicamenteuses. Selon elles, il serait plus judicieux de se concentrer sur la recherche et la documentation des symptômes et des signes de toxicité sérotoninergique, résultant d'une accumulation excessive de sérotonine, plutôt que sur ceux suggérant un syndrome sérotoninergique. Cette préoccupation est particulièrement pertinente chez les personnes faisant l'objet d'une escalade médicamenteuse. Les parties prenantes ont aussi souligné l'importance de porter une attention particulière à la dysfonction sexuelle qui est une raison majeure au manque d'observance du traitement.

Il est recommandé dans plusieurs des GPC retenus d'évaluer régulièrement l'apparition d'effets indésirables ainsi que la tolérance de la personne à leur égard [ASCO, 2023; MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2020]. L'équilibre entre les effets indésirables potentiels et les des antidépresseurs devrait être considérée en prenant en compte l'historique personnel de la personne [ILAE, 2022]. L'apparition d'effets indésirables peut d'ailleurs avoir un effet sur la conduite à suivre pour l'ajustement de la médication (voir section 2.5).

2.3.2.4 Autres approches pharmacologiques et non pharmacologiques

Un GPC mentionne l'importance d'informer les personnes du risque d'interactions avec d'autres médicaments prescrits ou en vente libre [NICE, 2020], ce qui est corroboré par les parties prenantes qui insistent sur l'importance de consigner toute autre médication. De plus, comme mentionné à la section 2.2, le traitement du trouble dépressif caractérisé et des troubles anxieux inclut également l'utilisation d'approches non pharmacologiques. Les membres du comité sont donc d'avis qu'il est important dans le cadre du présent protocole de documenter les approches non pharmacologiques utilisées de façon concomitante au traitement pharmacologique. Ils ont noté qu'il n'est pas suffisant de seulement évaluer l'efficacité pharmacologique, car toutes les mesures prises exercent une influence sur l'évolution des symptômes. Par conséquent, il est important de les interroger et de les documenter.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – APPRÉCIATION DE L’HISTOIRE DE SANTÉ ET MÉDICAMENTEUSE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L’analyse de l’ensemble de l’information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l’appréciation de la condition de santé, en ce qui a trait à l’histoire de santé et médicamenteuse, devrait inclure les éléments suivants :

- ▶ Vérifier l’observance au traitement antidépresseur.
- ▶ Prendre les renseignements et documenter les plus récents changements qui pourraient requérir un ajustement du traitement antidépresseur prescrit, une substitution, une réévaluation ou un suivi particulier :
 - Idées suicidaires¹, d’automutilation et de comportements autodestructeurs. Celles-ci peuvent s’amplifier en début de traitement.
 - Symptômes suggestifs d’un virage hypomaniaque (p. ex. humeur expansive, idées de grandeur, augmentation de l’estime de soi, irritabilité, plus grande communicabilité ou désir de parler constamment, réduction du besoin de sommeil), surtout si une réponse complète au traitement est observée après quelques jours ou une semaine de traitement).
 - Effets indésirables intolérables ou qui peuvent porter atteinte à la santé de la personne (p. ex, gain de poids corporel de 5 % ou plus, troubles sexuels, augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque).
 - Symptômes ou signes suggestifs d’une toxicité sérotoninergique² tels que clonies, hyperréflexie, altération de l’état mental (p. ex, anxiété, confusion, délirium, agitation), akathisie, tremblements, hyperthermie, diaphorèse.
 - Symptômes suggestifs d’un syndrome de retrait pouvant apparaître quelques heures ou jours après l’arrêt soudain ou la diminution de la dose de l’antidépresseur, tels que symptômes pseudogrippaux, insomnie, nausées, état vertigineux, perturbations sensorielles (comme des chocs électriques), excitation (symptômes généralement légers et transitoires).
 - Prise de nouveaux médicaments, prescrits ou en vente libre.

- Questionner et documenter les changements concernant les approches non pharmacologiques (intervention psychosociale, psychothérapeutique ou approches complémentaires).

- ¹ Notamment, lorsque l'item 9 du PHQ-9 a un score supérieur ou égal à 1, il peut être utile d'évaluer le risque suicidaire à l'aide de la mnémotechnique « COQ » : Comment, Où et Quand la personne compte passer à l'acte, l'accessibilité au moyen envisagé et sa létalité. L'évaluation du risque suicidaire tient également compte des facteurs de risque potentialisateurs, des signes avant-coureurs, des facteurs de protection, de l'examen de l'état mental et de l'histoire des gestes de violence antérieurs.
- ² La toxicité sérotoninergique survient le plus souvent en cas de surdose ou d'interactions médicamenteuses et apparaît généralement au cours des 24 à 48 heures suivant le début du traitement ou l'augmentation de la dose. Cette toxicité est rare, mais potentiellement grave.

2.3.3 Habitudes de vie

Les guides de pratique clinique soulignent l'importance d'offrir aux personnes des informations spécifiques pour les soutenir dans la gestion de leur maladie, notamment des conseils sur la participation à des groupes de soutien [ASCO, 2023; German, 2022; MSSS, 2022b; NICE, 2020], la promotion de l'activité physique et de la nutrition [ASCO, 2023; RANZCP, 2018], la mise en place de stratégies de réduction du stress [ASCO, 2023; CCSMPA, 2021] ainsi que la gestion du sommeil et de la fatigue [ASCO, 2023; RANZCP, 2018]. D'ailleurs, selon certains GPC, l'adoption et le maintien de saines habitudes de vie ainsi que l'utilisation d'approches complémentaires pour réduire le stress et améliorer le bien-être de la personne sont des interventions de base qui contribuent à aider la personne [Lam *et al.*, 2024; NICE, 2022; HAS, 2017]. Les parties prenantes ont particulièrement souligné l'importance d'une alimentation saine et variée en accord avec les principes du guide alimentaire pour obtenir les acides aminés nécessaires à la production de neurotransmetteurs. En effet, selon elles, de nombreuses personnes présentent des habitudes alimentaires insuffisantes qui peuvent compromettre l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) puisque le tryptophane issu de l'alimentation contribue à la production de la sérotonine dans le cerveau. Il est aussi souligné dans les GPC retenus d'informer les personnes des effets aggravants de certaines substances (caféine, tabac, alcool et autres drogues) [ASCO, 2023; RANZCP, 2018]. Une référence au tabagisme parmi les substances pouvant avoir des effets aggravants ne semble toutefois pas nécessaire, selon les parties prenantes, arguant que celui-ci n'a pas nécessairement d'impact direct sur le trouble dépressif caractérisé ni sur les troubles anxieux, et que cesser de fumer ne garantit pas une amélioration du bien-être. Néanmoins, les parties prenantes sont unanimes quant à la nécessité pour les cliniciens de documenter et de renforcer l'adoption de saines habitudes de vie. Elles ont suggéré de mettre en avant le fait qu'une alimentation équilibrée, l'exercice physique, la gestion du stress et une bonne hygiène de sommeil, lorsqu'ils sont rigoureusement adoptés, contribuent directement au rétablissement de la personne en favorisant une amélioration plus rapide des symptômes. Selon les parties prenantes, alors que l'on ne peut pas garantir l'efficacité de la médication, il est possible de modifier ses habitudes de vie pour les rapprocher davantage de celles qui sont considérées comme saines, avec un effet bénéfique sur les symptômes qui est

solidement documenté. Ceci s'inscrit dans une approche globale de prise en charge visant à favoriser le rétablissement des patients.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – APPRÉCIATION DES HABITUDES DE VIE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'appréciation de la condition de santé, en ce qui a trait aux habitudes de vie, devrait inclure les éléments suivants :

- ▶ Renforcer l'adoption des saines habitudes de vie qui peuvent contribuer directement au rétablissement de la personne, et documenter les plus récentes modifications apportées :
 - au niveau d'activité physique;
 - aux habitudes alimentaires;
 - à l'hygiène du sommeil;
 - à la gestion du stress;
 - à la consommation d'alcool, de cannabis et autres substances.

2.4 Analyses de laboratoire

Selon trois des guides de pratique clinique retenus, il est nécessaire d'évaluer régulièrement la natrémie chez les personnes âgées sous traitement antidépresseur [Lam *et al.*, 2024; NICE, 2022], particulièrement pour les ISRS [CCSMPA, 2021; HAS, 2017] et les IRSN [CCSMPA, 2021]. Les recommandations varient toutefois quant à la périodicité de ces vérifications, soit de 1 à 2 semaines suivant le début du traitement [CCSMPA, 2021; HAS, 2017] et après chaque changement de dose [HAS, 2017], alors que seul le GPC du CCSMPA recommande également d'effectuer ce type d'analyse 2 à 4 semaines avant le début du traitement. D'un même point de vue, les critères de Beers de l'*American Geriatrics Society* (AGS) recommandent d'utiliser les antidépresseurs (ISRS, IRSN, mirtazapine et ATC) avec précautions chez les personnes âgées car ils peuvent exacerber ou provoquer un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou une hyponatrémie. Il est ainsi conseillé de surveiller étroitement la natrémie lors de l'instauration ou de la modification de la posologie d'un antidépresseur chez les personnes âgées [AGS, 2023]. En outre, un guide de pratique clinique recommande d'évaluer la tension artérielle lors du suivi des traitements incluant un IRSN, ainsi que la fréquence cardiaque pour les traitements incluant de la venlafaxine [Driot *et al.*, 2017]. La majorité des parties prenantes ont souligné l'importance d'inclure des recommandations concernant un bilan électrolytique, en particulier pour les femmes présentant un faible poids et un âge avancé, ou celles prenant des diurétiques. Ils

suggèrent d'ailleurs de ne pas tarder après le début d'un antidépresseur avant de procéder à ces analyses de laboratoire, soit dans un délai de 2 à 4 semaines. Certaines parties prenantes considèrent qu'il n'est pas nécessaire d'inclure dans le PMN une directive pour effectuer un bilan électrolytique à chaque palier d'ajustement posologique des antidépresseurs. Elles suggèrent plutôt d'indiquer que ce bilan peut être demandé après un changement de dose, en fonction du jugement clinique. Ces recommandations s'appliquent généralement aux ISRS et aux IRSN, selon certaines parties prenantes, bien que des données issues du Regroupement des unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ) indiquent également un risque d'hyponatrémie associé à l'utilisation de la mirtazapine, des antidépresseurs tricycliques, de la trazodone et de la vortioxétine. En revanche, toujours selon le RUSHGQ, les cas signalés sont rares pour le bupropion, et aucune mention n'est faite de la quétiapine [Hill et Clerc, 2019].

En ce qui concerne la quétiapine, les membres du comité sont en accord avec la directive d'effectuer un bilan lipidique et une glycémie à jeun 3 mois suivant le début du traitement, ce qui est cohérent avec les recommandations contenues dans le logiciel de soutien spécialisé RxVigilance. Il a aussi été souligné par certains que la glycémie à jeun est parfois difficile à réaliser en externe, certains protocoles suggérant plutôt de surveiller l'hémoglobine glyquée (HbA1C) après 3 mois. Selon le CANMAT, un suivi régulier du poids, de la glycémie et des profils lipidiques est recommandé aux 6 mois chez les personnes qui prennent des médicaments associés à une prise de poids [Lam et al., 2024]. Certaines parties prenantes précisent aussi qu'un suivi du bilan lipidique à toutes les 2 à 5 ans et une glycémie à jeun annuelle sont recommandés après stabilisation du traitement à la quétiapine. Ces recommandations dépassent toutefois le cadre du PMN.

Enfin, selon la monographie de l'APhC pour les antidépresseurs tricycliques, il peut être utile de mesurer les concentrations sériques de ces médicaments chez les personnes âgées, ou encore lorsque la réponse est insuffisante, en présence d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables graves [APhC, 2018]. Bien que certaines parties prenantes ont mentionné que le dosage plasmatique de cette classe médicamenteuse pouvait s'avérer fort utile pour effectuer le suivi de l'innocuité, en particulier si des doses supérieures aux doses maximales recommandées sont utilisées, ceci dépasse le cadre du PMN.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – ANALYSES DE LABORATOIRE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section des analyses de laboratoire devrait inclure les éléments suivants :

- ▶ Consulter le dossier de la personne et rédiger la requête appropriée afin de demander les analyses de laboratoire, si celles-ci n'ont pas déjà été réalisées dans les délais indiqués :
 - Chez les personnes âgées de plus de 65 ans à risque d'hyponatrémie (p. ex. : sexe féminin, faible poids, prise concomitante d'un diurétique), et à l'exception des personnes sous bupropion ou quétiapine seuls, effectuer un bilan électrolytique 2 à 4 semaines suivant l'initiation de l'antidépresseur et, au besoin, selon le jugement clinique, après une augmentation de dose;
 - Pour les personnes sous quétiapine, effectuer un bilan lipidique et une glycémie à jeun 3 mois suivant le début du traitement.

2.5 Conduite thérapeutique

2.5.1 Objectif de traitement

Dans les GPC, l'objectif de la phase aiguë du traitement d'un trouble dépressif caractérisé et d'un trouble anxieux est d'atteindre une rémission. Dans le cas d'un trouble dépressif caractérisé, il est décrit que la rémission se définit par la disparition de tous les symptômes ou un score PHQ-9 inférieur ou égal à 4 pendant au moins un mois [VA/DoD, 2022; ILAE, 2022; HAS, 2017]. Selon les GPC retenus concernant les troubles anxieux, le soulagement complet des symptômes associé à un meilleur fonctionnement détermine le moment de la rémission [MSSS, 2022b; NICE, 2020].

Selon les parties prenantes, l'objectif principal du traitement dans ce protocole est d'atteindre un rétablissement fonctionnel. Il ne s'agit donc pas seulement de vérifier si l'état de santé du patient s'est amélioré, mais aussi de s'assurer qu'il perçoit une amélioration dans sa vie quotidienne. Les parties prenantes soulignent que ceci serait d'autant plus important dans le cas d'un trouble dépressif caractérisé où le rétablissement fonctionnel va au-delà de la rémission, alors que dans les cas d'anxiété, la rémission équivaut au rétablissement fonctionnel. Les parties prenantes précisent également que les scores des outils cliniques d'évaluation des symptômes ne devraient servir principalement qu'à suivre l'évolution de la personne et à encourager son engagement dans le traitement. Selon elles, les indications de rémission en fonction de l'outil utilisé ne devraient être inscrites au PMN qu'à titre indicatif, car les outils d'évaluation sont imparfaits et définissent la rémission par un score prédéfini, malgré une

certaine subjectivité. D'après les seuils d'interprétation établis par les auteurs des échelles d'évaluation, un score inférieur à 5 au PHQ-9 indique une absence de dépression et un score inférieur à 5 au GAD-7 indique une absence d'anxiété. Pour l'échelle WSAS, un score inférieur à 10 est généralement associé à une absence de difficulté de fonctionnement.

Selon les informations contenues dans un GPC, la réponse à la phase aiguë du traitement d'un trouble dépressif caractérisé est habituellement attendue au cours des 6 à 12 semaines suivant le début du traitement [VA/DoD, 2022]. Quant à l'effet anxiolytique des antidépresseurs, selon d'autres GPC retenus, il serait optimal dans une fenêtre allant de 1 à 6 semaines, avec une moyenne approximative de deux semaines suivant l'initiation du traitement [RANZCP, 2018; HAS, 2017]. Une réponse à un trouble anxieux peut toutefois nécessiter un traitement de 12 semaines à la dose thérapeutique complète [Villanueva *et al.*, 2023; VA/DoD, 2022; ILAE, 2022; CCSMPA, 2021; Driot *et al.*, 2017]. Les parties prenantes sont en accord avec cette information, mais pour simplifier le message, elles précisent qu'il peut falloir jusqu'à huit semaines de traitement à une dose thérapeutique pour constater une réponse significative et qu'en général, une période de 6 à 12 semaines de traitement antidépresseur à une dose optimale est nécessaire pour atteindre un rétablissement fonctionnel et une rémission complète des symptômes dépressifs et anxieux.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – OBJECTIF DE TRAITEMENT

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section « objectif de traitement » devrait considérer les éléments suivants :

Obtenir une rémission des symptômes et, ultimement, un rétablissement fonctionnel, soit le retour à un niveau de fonctionnement similaire à celui qui prévalait avant l'épisode de trouble dépressif caractérisé ou de trouble anxieux.

- ▶ La rémission des symptômes du trouble dépressif caractérisé correspond généralement à un score PHQ-9 inférieur à 5.
- ▶ La rémission des symptômes de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique correspond généralement à un score GAD-7 inférieur à 5.
- ▶ Le rétablissement fonctionnel correspond généralement à un score WSAS inférieur à 10.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – OBJECTIF DE TRAITEMENT

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section « objectif de traitement » devrait inclure les informations suivantes :

L'effet des antidépresseurs peut se manifester aussi tôt que 2 semaines suivant le début du traitement. Il peut toutefois s'écouler jusqu'à 8 semaines de traitement, avec une dose comprise dans l'intervalle thérapeutique, avant d'observer une réponse thérapeutique. Généralement, 6 à 12 semaines de traitement antidépresseur à une dose optimale sont nécessaires pour obtenir un rétablissement fonctionnel et une rémission complète des symptômes dépressifs et anxieux.

2.5.2 Information sur les antidépresseurs et les modalités d'ajustement

Les modalités d'ajustement spécifiques à chaque antidépresseur, y compris pour l'atteinte de la dose minimale de l'intervalle thérapeutique, sont détaillées dans les tableaux de l'annexe V du PMN. Ces tableaux contiennent également une liste non exhaustive d'information générale sur les antidépresseurs. Les informations relatives aux médicaments fournies dans ces tableaux sont principalement basées sur les monographies canadiennes. Pour tous les médicaments présentés dans le PMN, les parties prenantes ont jugé adéquat de ne pas présenter les interactions médicamenteuses. Ils proposent plutôt d'ajouter une mention générale d'évaluer le potentiel d'interaction lors de tout ajout ou modification au profil pharmacologique. Ils sont aussi en accord de ne pas présenter de particularité des traitements en grossesse ou en allaitement, mais ajoutent qu'une évaluation des risques et des bénéfices d'utiliser un antidépresseur chez ces femmes devrait être faite. Un lien vers l'outil clinique de l'INESSS « Trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse » a été ajouté au PMN afin de guider les cliniciens à ce sujet.

2.5.2.1 Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline

Les ISRS disponibles au Canada, soit le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline, ne diffèrent pas de ceux présentés dans la version 2019 du PMN. Certaines teneurs (pour l'escitalopram et la fluoxétine) et nouvelles formes pharmaceutiques (pour les comprimés orodispersibles d'escitalopram) ont toutefois été ajoutées au tableau.

Contre-indications et précautions

La seule contre-indication spécifiée dans le PMN 2019 concernait l'allergie médicamenteuse connue à un ISRS. La contre-indication mentionnée dans les monographies des ISRS concernant l'usage concomitant d'un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO) a aussi été ajoutée. L'IMAO doit être cessé depuis au moins 14 jours avant de débiter un ISRS. Il faut aussi attendre 5 semaines suivant l'arrêt de la fluoxétine avant de débiter un IMAO. De plus, le citalopram et l'escitalopram sont contre-indiqués en présence d'un allongement connu de l'intervalle QT ou syndrome du QT long congénital [Lundbeck Canada Inc., 2023b; 2023a].

La monographie de l'Association des pharmaciens du Canada (APhC) mentionne de demeurer prudent lorsqu'on administre un ISRS à une personne atteinte d'insuffisance rénale importante [APhC, 2019]. De plus, puisque les ISRS subissent un métabolisme hépatique important, leur clairance est grandement réduite chez les personnes avec une atteinte hépatique [APhC, 2019]. Les parties prenantes consultées précisent que la fluoxétine et la sertraline ne sont pas recommandées en IH modérée à sévère, alors que la paroxétine et la fluvoxamine sont à éviter en IH sévère. En outre, comme mentionné dans la monographie de l'APhC, la paroxétine serait l'agent de cette classe avec les effets anticholinergiques les plus prononcés [APhC, 2019]. Les parties prenantes consultées jugent aussi qu'il faut être prudent lors de l'utilisation de cette molécule en gériatrie, vu les risques d'hypotension orthostatique. Elles précisent aussi que la prudence est de mise avec la fluoxétine en gériatrie, vu sa longue demi-vie. Les autres précautions mentionnées à la monographie et jugées pertinentes pour le PMN concernent le glaucome à angle aigu, le risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu ainsi que le risque de saignements et d'hyponatrémie [APhC, 2019].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (ISRS)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les ISRS **ne devraient pas** être utilisés dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue à un ISRS.
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours, et attendre 5 semaines suivant l'arrêt de fluoxétine avant de débiter un IMAO).
- Citalopram et escitalopram : allongement connu de l'intervalle QT ou syndrome du QT long congénital.

Les ISRS **pourraient être considérés** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale importante.
- Certains ISRS ne sont pas recommandés en IH modérée à sévère (fluoxétine, sertraline), ou en IH sévère (fluvoxamine, paroxétine).
- Gériatrie : prudence avec certains ISRS comme la fluoxétine (longue demi-vie) et la paroxétine (effets anticholinergiques importants, risque d'hypotension orthostatique).
- Glaucome à angle aigu.
- Risque de saignements.
- Risque d'hyponatrémie.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu.

Posologies et modalités d'ajustement

Selon les informations retrouvées dans la monographie du citalopram, la dose de départ est généralement de 20 mg pour la population générale. Des doses initiales de 10 mg de citalopram et de 5 mg d'escitalopram sont toutefois à privilégier aussi chez les personnes âgées, les personnes avec une insuffisance hépatique, les métaboliseurs lents du CYP2C19, ou lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 [Lundbeck Canada Inc., 2023b; 2023a]. Selon les parties prenantes consultées, une dose de départ de 5 mg à 10 mg et une dose maximale de 10 mg à 20 mg de citalopram seraient aussi recommandables chez les personnes avec un trouble anxieux. Bien qu'aucune recommandation ne soit faite à cet égard dans la monographie, certaines parties prenantes précisent aussi qu'une dose de départ de 5 mg d'escitalopram pourrait être considérée chez les personnes avec des troubles anxieux. De plus, la recommandation d'une dose maximale de 20 mg par jour pour le citalopram en cas d'insuffisance rénale, présente dans le PMN 2019, a également été retirée sur avis des parties prenantes, et parce que cette information n'est pas mentionnée dans la monographie. Enfin, selon les informations retrouvées dans la monographie de l'Association des pharmaciens du Canada (APhC), le délai minimal d'ajustement du citalopram et de l'escitalopram a été réduit à une semaine au lieu de deux [APhC, 2019].

Selon la monographie de la fluoxétine, une posologie réduite ou des doses moins fréquentes sont recommandées chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Des doses minimales et maximales de 10 mg et de 20 mg, respectivement, ont donc été spécifiées dans le PMN pour cette population. Les parties prenantes mentionnent aussi qu'il est pertinent de débiter à 10 mg chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, bien que les doses habituelles et maximales ne diffèrent généralement pas pour cette population. Ils ajoutent que la dose de 80 mg présente dans l'ancienne version du PMN provient de la monographie américaine. Ils sont toutefois d'avis de se conformer aux recommandations de la monographie canadienne, qui spécifie une dose quotidienne maximale de 60 mg. De plus, bien que la monographie mentionne que la fluoxétine n'a été évaluée qu'à 20 mg/jour chez les personnes âgées et qu'une posologie réduite devrait être envisagée dans cette population, les parties prenantes consultées jugent qu'il s'agit plutôt d'une précaution et non d'un réel maximum [Eli Lilly Canada Inc., 2021].

En ce qui concerne la fluvoxamine, une dose de départ de 25 mg PO HS a été ajoutée en insuffisance rénale ou hépatique, de même qu'en gériatrie, en lien avec la mention dans la monographie que les personnes avec insuffisance hépatique (IH) ou insuffisance rénale (IR) devraient recevoir des doses plus faibles au départ [BGP Pharma ULC, 2021]. De plus, la monographie de la fluvoxamine invite à la prudence chez les personnes âgées, puisque des concentrations plasmatiques et une demi-vie d'élimination plus élevées ont été observées dans cette population. Les parties prenantes consultées privilégieraient aussi une dose de départ de 25 mg chez les personnes avec un trouble anxieux. La dose minimale habituelle a été modifiée à 100 mg au lieu de 50 mg, puisque c'est cette dose qui se retrouve dans la monographie. Il est spécifié dans la monographie que l'ajustement peut se faire par paliers de 50 mg après quelques jours; les parties

prenantes jugeaient adéquat de spécifier au PMN un délai minimal d'une semaine entre les changements de doses, en utilisant des paliers de 25 mg à 50 mg.

Selon les informations retrouvées dans les monographies de la paroxétine et de la paroxétine CR, la dose de départ de 10 mg de paroxétine est aussi adéquate pour le traitement du trouble panique et celle de 12,5 mg de paroxétine CR, pour le trouble panique et la phobie sociale [GlaxoSmithKline Inc, 2023; 2022]. Par ailleurs, il y est précisé que la dose de paroxétine peut être augmentée jusqu'à 60 mg en trouble panique, mais est limitée à 50 mg par jour en dépression et à 40 mg en IH, IR et chez les personnes âgées. Pour la paroxétine CR, la dose maximale de 62,5 mg concerne le traitement de la dépression; des doses maximales de 37,5 mg et de 75 mg sont recommandées en phobie sociale et en trouble panique, respectivement. Une dose maximale de 50 mg de paroxétine CR est recommandée en IR, IH et chez les personnes âgées. Le délai d'ajustement de la paroxétine a été modifié à 1 à 2 semaines, pour tenir compte de la monographie qui spécifie que « selon les paramètres pharmacocinétiques, les taux plasmatiques de paroxétine atteignent l'état d'équilibre en 7 à 14 jours. La posologie sera donc augmentée par paliers de 10 mg à intervalles de 1 ou 2 semaines ou selon le jugement du clinicien ».

La monographie de la sertraline mentionne qu'une dose de départ de 25 mg est recommandée en trouble panique. Cependant, la mention d'ajuster à la baisse les doses en présence d'IR a été retirée du PMN, puisque selon la monographie : « étant donné le faible taux d'excrétion rénale de la sertraline, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du degré de l'atteinte rénale » [BGP Pharma ULC, 2023b]. La mention de prendre le médicament avec de la nourriture puisque cela augmente son absorption a été ajoutée [BGP Pharma ULC, 2023b]. Enfin, selon certaines parties prenantes consultées, le délai minimal pour l'augmentation de la dose de sertraline est de 1 semaine, puisque la demi-vie est d'environ 24 à 32h. C'est d'ailleurs cet intervalle minimal d'ajustement qui est proposé dans la monographie, du fait que la concentration plasmatique du médicament atteint l'état d'équilibre après 1 semaine [BGP Pharma ULC, 2023b]. Toutefois, bien que la monographie ne recommande pas d'augmentation plus lente pour certaines populations, d'autres parties prenantes ont rapporté avoir connu dans leur pratique plusieurs cas de personnes âgées avec troubles anxieux chez qui le délai d'ajustement aux semaines avait été mal toléré. De plus, ils soulignent que la demi-vie du métabolite de la sertraline est de 62 à 104 heures. Un délai de 1 à 2 semaines a donc été proposé au PMN, en précisant de privilégier un délai de 2 semaines en troubles anxieux et en gériatrie.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT DES ISRS

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d'ajustement suivantes devraient s'appliquer :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT DES ISRS					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l'ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Citalopram Comprimés sécables de 10, 20, 30, 40 mg	20 mg DIE (5 à 10 mg : trouble anxieux) (10 mg DIE : gériatrie, IH, métaboliseurs lents du CYP2C19, en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 ¹)	20 mg/jour	40 mg/jour (10-20 mg : trouble anxieux) (20 mg/jour : gériatrie, IH, en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 ¹)	10 à 20 mg/jour (paliers de 5 mg si débutés à une dose plus faible)	1 semaine
Escitalopram** Comprimés sécables de 5, 10, 15, 20 mg; Comprimés orodispersibles ² de 10, 20 mg	10 mg DIE (5 mg DIE ³ : gériatrie, IH, métaboliseurs lents du CYP2C19, en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 ¹)	10 mg/jour	20 mg/jour (10 mg/jour : gériatrie, IH, en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C19 ¹)	5 à 10 mg/jour	1 semaine
Fluoxétine⁵ Capsules de 10, 20, 40, 60 mg Solution orale de 20 mg/5 ml	20 mg DIE (10 mg DIE : gériatrie, IH, IR)	20 mg/jour (10 mg/jour : gériatrie, IH)	60 mg/jour. (20 mg/jour : IH)	10 à 20 mg/jour	2 semaines
Fluvoxamine⁴ Comprimés sécables de 50, 100 mg	50 mg HS (25 mg HS : trouble anxieux, gériatrie, IH, IR)	100 mg/jour	300 mg/jour	25 à 50 mg/jour	1 semaine
Paroxétine** Comprimés sécables de 10, 20, 30 mg	20 mg DIE (10 mg DIE : trouble anxieux, gériatrie, IH, IR)	20 mg/jour (10 mg/jour : gériatrie, IH, IR)	50 mg/jour (jusqu'à 60 mg/jour en trouble panique) (40 mg/jour : gériatrie, IH, IR)	10 mg/jour	1 à 2 semaines

Paroxétine CR** Comprimés non sécables à libération prolongée de 12,5, 25 mg	25 mg PO DIE (12,5 mg PO DIE : trouble anxieux, gériatrie, IH, IR)	25 mg/jour (12,5 mg/jour : gériatrie)	37,5 mg/jour (phobie sociale) 62,5 mg/jour (dépression) 75 mg/jour (trouble panique) (50 mg/jour : gériatrie, IH, IR)	12,5 mg/jour	1 semaine
Sertraline**^{5,6} Capsules de 25, 50, 100 mg	50 mg PO DIE (25 mg PO DIE : trouble anxieux, gériatrie, IH)	50 mg/jour	200 mg/jour	25 à 50 mg/jour	1 à 2 semaines (privilégier un délai de 2 semaines en troubles anxieux et en gériatrie)

Sigles et abréviations : IH : insuffisance hépatique; IR : insuffisance rénale; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; ** : médicament approuvé par Santé Canada pour le traitement des troubles anxieux.

1. p. ex. : oméprazole, cimetidine.
2. Les comprimés orodispersibles ne devraient pas être coupés.
3. Selon l'expertise de certains cliniciens consultés, une dose de départ de 5 mg pourrait aussi être privilégiée chez les personnes avec troubles anxieux.
4. Fréquence d'administration : Dose ≤ 150 mg/jour : HS; Dose de plus de 150 mg/jour : BID.
5. Prendre le médicament avec de la nourriture (augmente l'absorption).
6. Le contenu de la capsule peut être saupoudré sur les aliments immédiatement avant la prise.

2.5.2.2 Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : desvenlafaxine, duloxétine, lévomitnacipran, venlafaxine

Les IRSN disponibles au Canada, soit la desvenlafaxine, la duloxétine, le lévomitnacipran et la venlafaxine, ne diffèrent pas de ceux présentés dans la version 2019 du PMN.

Contre-indications et précautions

La contre-indication concernant l'usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours) a été ajoutée, puisqu'elle est mentionnée dans la monographie des IRSN [BGP Pharma ULC, 2023a; Corporation AbbVie, 2023a; Pfizer Canada, 2023; Eli Lilly Canada Inc, 2021]. Selon la monographie, la duloxétine est quant à elle aussi contre-indiquée en IR grave (clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min) et en IH. Les parties prenantes consultées mentionnent que la duloxétine n'est pas recommandée en présence d'une IH de stades Child-Pugh B ou C, mais l'absence de données en IH Child-Pugh-A requiert plutôt une précaution sans être une contre-indication absolue à l'utilisation. L'abus d'alcool ne figure pas comme contre-indication dans la monographie; il y est plutôt recommandé d'utiliser la duloxétine avec précautions chez les personnes ayant une consommation d'alcool substantielle vu les risques d'hépatotoxicité [Eli Lilly Canada Inc, 2021]. Seul le lévomitnacipran est contre-indiqué selon la monographie en présence d'hypertension ou de tachyarythmie non contrôlées, de même qu'en présence d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV,

d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou après une chirurgie cardiaque récente [Corporation AbbVie, 2023a]. Pour les autres IRSN, cela constitue une précaution. De plus, selon les parties prenantes consultées, l'utilisation du lévomitnacipran n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale terminale $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$.

Aucune précaution concernant les IRSN ne figurait dans le PMN 2019. Lors de la mise à jour, les précautions mentionnées dans les monographies et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées ont été ajoutées. Ils ont aussi jugé important de mentionner de suivre la tension artérielle et la fréquence cardiaque chaque mois pendant l'ajustement, vu les risques d'augmentation de ces deux paramètres avec les IRSN. Certains cliniciens consultés ont aussi mentionné que les personnes âgées pouvaient aussi présenter de l'hypotension avec ces médicaments.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (IRSN)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les IRSN **ne devraient pas** être utilisés dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue au médicament (pas de risque d'allergie croisée entre les IRSN, sauf entre la desvenlafaxine et la venlafaxine).
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours).
- Hypertension ou tachyarythmie non contrôlée, infarctus du myocarde ou chirurgie cardiaque récente, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV, antécédents d'AVC (lévomilnacipran).
- Insuffisance rénale terminale ($\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$: utilisation non recommandée du lévomitnacipran).
- Insuffisance hépatique (Child-Pugh B ou C) ou insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) (duloxétine).

Les IRSN **pourraient être considérés** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale.
- Desvenlafaxine, lévomitnacipran, venlafaxine : ajustement posologique recommandé.
- Insuffisance hépatique.

- Duloxétine : absence de données (Child-Pugh A).
- Venlafaxine : prudence, ajustement posologique recommandé (Child-Pugh A et B); absence de données (Child-Pugh C).
- Risque de modifier de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque : suivre chaque mois pendant l'ajustement.
- Risque de saignements.
- Risque d'hyponatrémie.
- Risque d'occlusion avec la desvenlafaxine chez les personnes dont le tractus gastro-intestinal présente un rétrécissement.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu.
- Risque d'hépatotoxicité avec la duloxétine chez les personnes ayant une consommation d'alcool substantielle.
- Troubles cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou du métabolisme des lipides, hypertension préexistante (venlafaxine, desvenlafaxine, lévomitnacipran).
- Glaucome à angle aigu.

Posologies et modalités d'ajustement

Puisqu'elles correspondent toujours à l'information retrouvée dans la monographie, les posologies et modalités d'ajustement de la desvenlafaxine présentées dans le PMN sont demeurées inchangées par rapport à la version 2019 [Pfizer Canada, 2023].

La dose de départ recommandée dans la monographie de la venlafaxine est de 37,5 mg (en anxiété généralisée et en trouble panique) et de 75 mg (en trouble dépressif caractérisé et en anxiété sociale). Les parties prenantes consultées spécifient toutefois qu'une dose de 37,5 mg serait à privilégier chez les personnes avec des troubles anxieux. La monographie de la venlafaxine recommande de diminuer la dose totale quotidienne de 25 % à 50 % en insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine (ClCr) entre 10 ml/min et 70 ml/min et de 50 % chez les personnes hémodialysées. La dose devrait également être réduite de 50 % chez les personnes avec insuffisance hépatique légère à modérée. En présence de cirrhose, il peut être nécessaire de réduire la dose d'au moins 50 %. Ces précautions ont été ajoutées au bas du tableau dans le PMN, et concerne à la fois les doses de départ, minimale et maximale pour la venlafaxine. Quant au délai d'augmentation des doses, celui-ci a été modifié pour 4 à 7 jours, au lieu de 2 semaines, en lien avec les informations retrouvées dans la monographie [BGP Pharma ULC, 2023a]. Les parties prenantes consultées ont toutefois spécifié qu'un délai d'une semaine serait à privilégier chez les personnes avec un trouble anxieux ou en gériatrie. Enfin, les cliniciens consultés ont aussi spécifié que le contenu

de la capsule peut être saupoudré sur les aliments; ne pas croquer ou mâcher les granules. Si une préparation magistrale est utilisée, il faut alors séparer la dose quotidienne en trois prises.

Selon les parties prenantes consultées, la dose minimale habituelle de duloxétine est de 30 mg par jour en gériatrie. Le délai minimal entre les changements de doses a quant à lui été modifié à 1 à 2 semaines au lieu de 2 semaines, conformément à ce qui se retrouve dans la monographie [Eli Lilly Canada Inc, 2021].

Selon les informations retrouvées dans la monographie du lévomilnacipran, celui-ci peut être augmenté après un délai de 2 jours [Corporation AbbVie, 2023a]. Les parties prenantes consultées ont aussi spécifié que les paliers d'augmentation peuvent être de 20 mg à 40 mg au lieu de seulement 40 mg comme spécifié dans la version 2019 du PMN. Enfin, il a été précisé en bas de tableau que le lévomilnacipran n'est pas utilisé pour le traitement des troubles anxieux.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT DES IRSN

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d'ajustement suivantes devraient s'appliquer :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT DES IRSN					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l'ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Desvenlafaxine Comprimés à libération prolongée non sécables de 50, 100 mg	50 mg DIE	50 mg/jour	100 mg/jour	50 mg/jour	2 semaines
	<u>CiCr < 30 ml/min</u> : 50 mg PO aux 2 jours		<u>CiCr 30-50 ml/min</u> : 50 mg/jour		
		<u>CiCr < 30 ml/min</u> : 50 mg PO aux 2 jours			
Duloxétine**3 Capsules à libération retardée non sécables de 30, 60 mg	30 mg DIE	60 mg/jour (30 mg/jour : gériatrie)	120 mg/jour (peu de bénéfice observé à des doses > 60 mg/jour)	30 mg/jour	1 à 2 semaines
Lévomilnacipran Capsules à libération prolongée non sécables de 20, 40, 80, 120 mg	20 mg DIE	40 mg/jour	120 mg/jour <u>CiCr 30-59 ml/min</u> : 80 mg/jour <u>CiCr 15-29 ml/min</u> : 40 mg/jour	20 à 40 mg/jour	2 jours
Venlafaxine XR**3,4 Capsules à libération	37,5 ou 75 mg DIE (37,5 mg DIE: trouble anxieux)	75 mg DIE	225 mg/jour	37,5 à 75 mg/jour	4 à 7 jours (privilégier un délai de 1 semaine en troubles)

prolongée de 37,5, 75, 150 mg	(IH ou IR : Une dose inférieure peut être appropriée ^{1,2})	anxieux et en gériatrie)
-------------------------------	---	--------------------------

Sigles et abréviations : IH : insuffisance hépatique; IR : insuffisance rénale; ** : médicament approuvé par Santé Canada pour le traitement des troubles anxieux.

1. IH légère à modérée (Child-Pugh A et B) : diminuer la dose de 50 %; IH sévère (Child-Pugh C) : diminuer la dose d'au moins 50 %.
2. CICr de 10-70 ml/min : diminuer la dose de 25-50 %; CICr inférieure à 10 ml/min : diminuer la dose d'au moins 50 % chez les hémodialysés.
3. Le contenu de la capsule peut être saupoudré sur les aliments immédiatement avant la prise; ne pas croquer ou mâcher les granules.
4. Si une préparation magistrale est utilisée, séparer la dose quotidienne en trois prises.

2.5.2.3 Vortioxétine

Contre-indications et précautions

La seule contre-indication spécifiée dans le PMN 2019 concernait l'allergie médicamenteuse connue à la vortioxétine. L'usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours) a aussi été ajouté comme contre-indication, puisqu'elle est mentionnée dans la monographie.

Dans le PMN 2019, la seule précaution mentionnée pour la vortioxétine était d'éviter ce médicament en IH grave. Puisque la monographie mentionne plutôt de faire preuve de prudence lorsque ce médicament est utilisé chez les personnes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, c'est l'information qui a été retenue pour la mise à jour du PMN [Lundbeck Canada Inc, 2021]. De plus, les précautions mentionnées dans la monographie et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées ont été ajoutées.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (VORTIOXÉTINE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

La vortioxétine **ne devrait pas** être utilisée dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue à la vortioxétine.
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours).

La vortioxétine **pourrait être considérée** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique modérée ou grave : prudence.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu.
- Risque de saignements.
- Risque d'hyponatrémie.
- Glaucome à angle aigu.

Posologies et modalités d'ajustement

La dose initiale recommandée en gériatrie par la monographie de la vortioxétine est de 5 mg en gériatrie [Lundbeck Canada Inc, 2021]. De plus, il y est aussi mentionné que les doses devraient être diminuées de moitié lorsque le médicament est combiné à un inhibiteur puissant du cytochrome CYP 2D6 (par exemple, le bupropion, la fluoxétine ou la paroxétine). De plus, selon les parties prenantes consultées, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 14 jours, puisque la demi-vie de ce médicament est de 66 heures. Certaines autres références consultées (UpToDate, Vigilance) suggérant un délai d'au moins 1 semaine avant d'augmenter la dose, un intervalle d'une à deux semaines est alors proposé plutôt que la période de 2 semaines qui apparaît au PMN 2019.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT (VORTIOXÉTINE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d'ajustement suivantes devraient s'appliquer :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POUR LA VORTIOXÉTINE					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l'ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Vortioxétine Comprimés sécables de 5, 10, 20 mg	10 mg DIE (5 mg DIE : gériatrie)	10 mg PO DIE (5 mg PO DIE : gériatrie)	20 mg/jour (10 mg/jour : gériatrie)	5 à 10 mg	1 à 2 semaines
	↓ dose de moitié si combinée à un inhibiteur puissant du CYP 2D6 ¹				

Sigles et abréviations : IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

¹ p. ex. : bupropion, fluoxétine, paroxétine

2.5.2.4 Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine : bupropion

Contre-indications et précautions

La seule contre-indication spécifiée dans le PMN 2019 concernait l'allergie médicamenteuse connue au bupropion. D'autres contre-indications mentionnées à la monographie ont été ajoutées, soit : l'usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours), les personnes avec troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives, celles souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale ainsi que celles subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait

soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs [Bausch Health Canada Inc, 2022; Laboratoires Odan Ltée, 2022].

Dans le PMN 2019, la seule précaution mentionnée pour le bupropion concernait l'IH et l'IR. Ces précautions ont été conservées pour la mise à jour, en précisant de diminuer les doses pour ces populations particulières. De plus, le risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu ou facteurs prédisposant aux convulsions ainsi que le risque d'augmentation de la tension artérielle chez les personnes avec antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable sont des précautions mentionnées dans les monographies et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées [Bausch Health Canada Inc, 2022; Laboratoires Odan Ltée, 2022].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (BUPROPION)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Le bupropion **ne devrait pas** être utilisé dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue au bupropion.
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours).
- Troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives.
- Personne souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale.
- Personne subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

Le bupropion **pourrait être considéré** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale : prudence, ↓ les doses.
- Insuffisance hépatique : prudence, ↓ les doses.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu ou facteurs prédisposant aux convulsions.
- Risque d'↑ de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque : suivre chaque mois pendant l'ajustement.

Posologies et modalités d'ajustement

Les modifications apportées dans le PMN concernant le bupropion SR et XL sont en lien avec les informations retrouvées dans les monographies. Ainsi, la dose de bupropion SR habituellement recommandée est de 100 mg à 150 mg, une fois par jour. En raison du risque d'accumulation du médicament chez les personnes avec insuffisance rénale, une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux devrait être envisagée pour cette population [Bausch Health Canada Inc, 2022; Laboratoires Odan Ltée, 2022]. Les monographies du bupropion SR et XL mentionnent que ces médicaments devraient être instaurés à la plus faible dose recommandée chez les personnes présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh). En présence d'une atteinte hépatique grave, la dose de bupropion ne devrait pas dépasser 150 mg par jour [Bausch Health Canada Inc, 2022; Laboratoires Odan Ltée, 2022]. Des doses de bupropion SR supérieures à 150 mg par jour doivent être administrées en 2 prises quotidiennes, de préférence à intervalles d'au moins 8 heures. Selon l'expérience des cliniciens consultés, le bupropion SR à dose de 100 mg peut être une option comme dose de départ avant le passage au XL 150 mg pour limiter les effets indésirables en début de traitement, par exemple chez les personnes avec un trouble anxieux. Quant à la dose maximale, les monographies canadiennes du bupropion SR et XL recommandent une dose d'au plus 300 mg par jour, alors que le CANMAT 2023 mentionne une dose maximale quotidienne de 450 mg [Lam *et al.*, 2024]. La monographie américaine du bupropion SR mentionne aussi qu'il peut être envisagé d'augmenter la dose jusqu'à 400 mg par jour chez les personnes qui n'ont pas eu d'amélioration clinique après plusieurs semaines de traitement avec 300 mg par jour [National Library of Medicine, 2024]. La monographie américaine du bupropion XL recommande de ne pas excéder 450 mg par jour [Bausch Health Companies, 2024]. La plupart des parties prenantes consultées sont toutefois en accord de conserver une dose maximale de 300 mg par jour pour les formes SR et XL de bupropion, en cohérence avec les monographies canadiennes. L'intervalle minimal d'ajustement spécifié dans les monographies est d'une semaine. Les paliers d'augmentation ne sont toutefois pas spécifiés dans la monographie, mais les parties prenantes consultées ont suggéré d'inscrire 100 mg à 150 mg comme paliers pour le bupropion SR.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’AJUSTEMENT (BUPROPION)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’ajustement suivantes devraient s’appliquer :

MODALITÉS D’AJUSTEMENT POUR LE BUPROPION					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l’ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Bupropion SR Comprimés à libération prolongée non sécables ¹ de 100, 150 mg	100 à 150 mg DIE (100 mg DIE : gériatrie, IH, IR)	150 mg/jour 100 mg/jour (IH grave)	300 mg/jour ⁴ 150 mg/jour (IH grave)	100 à 150 mg/jour	1 semaine
Bupropion XL Comprimés à libération prolongée (24h) non sécables ¹ de 150, 300 mg	150 mg DIE ³ (150 mg aux 2 jours : IH, IR)	150 mg/jour (150 mg aux 2 jours : IH grave)	300 mg/jour ⁵ (150 mg/jour : IH grave)	150 mg/jour	

Sigles et abréviations : IH : insuffisance hépatique; IR : insuffisance rénale.

1. Le fait de couper, d’écraser ou de mâcher les comprimés de bupropion augmente le risque de convulsions.
2. Les doses de plus de 150 mg par jour doivent être divisées en deux prises et espacées d’au moins 8 heures afin de diminuer le risque de convulsions.
3. Selon l’expérience des cliniciens consultés, le bupropion SR à dose de 100 mg peut être une option comme dose de départ avant le passage au XL 150 mg pour limiter les effets indésirables en début de traitement, par exemple chez les personnes avec un trouble anxieux.
4. La dose maximale recommandée dans la monographie américaine est de 400 mg par jour, en doses divisées d’au plus 200 mg chacune.
5. La dose maximale recommandée dans la monographie américaine est de 450 mg par jour.

2.5.2.5 Mirtazapine

La mirtazapine était présente dans la version 2019 du PMN. L’information concernant les comprimés à désintégration orale a toutefois été ajoutée au tableau. Selon la monographie, ces comprimés ne devraient pas être coupés [Organon Canada Inc, 2021].

Contre-indications et précautions

La seule contre-indication spécifiée dans le PMN 2019 concernait l’allergie médicamenteuse connue à la mirtazapine. L’usage concomitant d’un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours) a aussi été ajouté comme contre-indication, puisqu’elle est mentionnée dans la monographie.

Dans le PMN 2019, la seule précaution mentionnée pour la mirtazapine concernait l’IH et l’IR. Ces précautions ont été conservées pour la mise à jour, en précisant de faire preuve de prudence lors de l’augmentation des doses pour ces populations particulières. De

plus, les monographies de la mirtazapine mentionnent aussi d'augmenter graduellement les doses chez les personnes âgées. La précaution liée au glaucome à angle aigu, présente dans les monographies, a aussi été ajoutée. Enfin, les parties prenantes consultées ont jugé pertinent de préciser que la prudence est de mise si des enjeux sont associés à un potentiel gain de poids, possible avec la mirtazapine.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (MIRTAZAPINE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

La mirtazapine **ne devrait pas** être utilisée dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue à la mirtazapine.
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours).

La mirtazapine **pourrait être considérée** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique ou rénale : prudence lors de l'augmentation des doses.
- Personnes âgées : prudence lors de l'augmentation des doses.
- Prudence si enjeux associés à gain de poids.
- Glaucome à angle aigu.

Posologies et modalités d'ajustement

La monographie mentionne que la dose devrait être ajustée pour les personnes âgées ainsi que chez celles qui sont atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave. Les parties prenantes consultées ont jugé pertinent de spécifier une dose initiale de 7,5 mg en gériatrie, ainsi qu'une dose entre 7,5 mg et 15 mg en insuffisance rénale ou hépatique, peu importe son stade. De plus, la dose minimale habituelle est de 15 mg par jour; la monographie mentionne en effet qu'au cours des études cliniques, des doses entre 15 mg et 45 mg par jour étaient généralement administrées. Les parties prenantes consultées ont de plus jugé important de spécifier que les doses quotidiennes de 15 mg ou moins peuvent causer davantage de somnolence. Quant à la dose maximale pouvant être utilisée en dépression, des doses jusqu'à 60 mg par jour sont rapportées dans la littérature, mais les parties prenantes consultées jugent adéquat de conserver la dose de 45 mg spécifiée dans la monographie. La monographie spécifie que la dose ne devrait pas être modifiée à des intervalles de moins d'une semaine; le délai spécifié dans le

PMN a donc été modifié pour une à deux semaines au lieu de deux semaines [Organon Canada Inc, 2021].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’AJUSTEMENT (MIRTAZAPINE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’ajustement suivantes devraient s’appliquer :

MODALITÉS D’AJUSTEMENT POUR LA MIRTAZAPINE					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l’ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Mirtazapine Comprimés sécables et comprimés à désintégration orale ¹ de 15, 30, 45 mg	15 mg HS (7,5 mg HS : gériatrie) (7,5 ou 15 mg HS : IH, IR)	15 mg/jour ²	45 mg/jour	15 mg/jour	1 à 2 semaines

Sigles et abréviations : IH : insuffisance hépatique; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase; IR : insuffisance rénale.

1. Les comprimés à désintégration orale ne devraient pas être coupés.

2. Les doses ≤ 15 mg/jour peuvent causer davantage de somnolence.

2.5.2.6 Vilazodone

Ce médicament n’était pas présenté dans le PMN 2019. Au Canada, ce médicament est commercialisé sous forme de comprimés de 10 mg, 20 mg ou 40 mg.

Contre-indications et précautions

Les contre-indications à l’utilisation de la vilazodone spécifiées dans la monographie concernent l’allergie médicamenteuse connue à ce médicament et l’usage concomitant d’un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours) [Corporation AbbVie, 2023b]. Ce médicament étant seulement indiqué en trouble dépressif caractérisé au Canada, les parties prenantes ont suggéré de préciser au PMN que la vilazodone n’est pas approuvée par Santé Canada pour le traitement des troubles anxieux. Les précautions mentionnées dans la monographie et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées ont été ajoutées.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (VILAZODONE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

La vilazodone **ne devrait pas** être utilisée dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue à la vilazodone.
- Usage concomitant d'un IMAO (celui-ci doit être cessé depuis au moins 14 jours).

La vilazodone **pourrait être considérée** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale grave ou insuffisance hépatique grave : prudence, peu de données.
- Hypertension non maîtrisée ou autre affection cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale susceptible d'être aggravée par une \uparrow de la pression artérielle.
- Saignements anormaux.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu.
- Glaucome à angle aigu.

Posologies et modalités d'ajustement

Selon la monographie de la vilazodone, le traitement doit être amorcé à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour pendant 7 jours, suivie d'une dose quotidienne de 20 mg. La dose recommandée est de 20 mg à 40 mg par jour. Une dose maximale devrait toutefois être limitée à 20 mg par jour si la vilazodone est administrée en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées ni en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. Selon l'efficacité et la tolérabilité, la dose peut passer de 20 mg à 40 mg par jour après 1 semaine de traitement [Corporation AbbVie, 2023b]. Les parties prenantes ont jugé adéquat de recommander des paliers d'ajustement entre 10 mg et 20 mg par jour pour ce médicament.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’AJUSTEMENT (VILAZODONE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’ajustement suivantes devraient s’appliquer :

MODALITÉS D’AJUSTEMENT POUR LA VILAZODONE					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l’ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Vilazodone Comprimés sécables de 10, 20, 40 mg	10 mg DIE	20 mg/jour	40 mg/jour 20 mg/jour : si administré en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ¹	10 à 20 mg/jour	1 semaine

Sigles et abréviations : IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

¹ p. ex. : le kétoconazole.

2.5.2.7 Quétiapine à libération prolongée

Ce médicament n’était pas présenté dans le PMN 2019. Toutefois, il a été jugé pertinent de l’ajouter dans cette nouvelle version, puisqu’il possède des propriétés antidépressives et une indication officielle de Santé Canada pour le traitement du trouble dépressif caractérisé [AstraZeneca Canada Inc, 2022].

Contre-indications et précautions

La seule contre-indication spécifiée dans la monographie et jugée pertinente dans le PMN par les parties prenantes consultées concerne l’allergie médicamenteuse connue à la quétiapine [AstraZeneca Canada Inc, 2022]. Puisque la forme à libération prolongée (XR) est indiquée en trouble dépressif caractérisé, mais pas pour les troubles anxieux au Canada, les parties prenantes ont suggéré de préciser que cette forme n’est pas approuvée par Santé Canada pour le traitement des troubles anxieux.

Les précautions mentionnées dans la monographie et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées ont été ajoutées dans le PMN [AstraZeneca Canada Inc, 2022]. En ce qui concerne le risque de cataractes, la monographie recommande d’effectuer un examen ophtalmologique avant ou peu après l’instauration du traitement puis tous les 6 mois. Bien que certaines parties prenantes consultées aient jugé pertinent de préciser un suivi tous les ans chez les personnes de plus de 40 ans, et tous les deux ans dans les autres cas, d’autres ont mentionné que ce suivi n’était pas justifié cliniquement et pas fait en pratique. Puisqu’il concerne le début du traitement et son suivi à plus long terme, il n’a donc pas été inclus au PMN. De plus, les parties prenantes ont suggéré de mentionner le risque de perturbations métaboliques avec la quétiapine (gain de poids, hyperglycémie,

dyslipidémie) et l'importance de surveiller le tour de taille, la glycémie à jeun et le bilan lipidique.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (QUÉTIAPINE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

La quétiapine **ne devrait pas** être utilisée dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue à la quétiapine.

La quétiapine **pourrait être considérée** avec précautions dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique : prudence, ↑ les doses plus lentement.
- Insuffisance rénale : prudence, données limitées.
- Personnes âgées : ↑ les doses plus lentement.
- Risque d'hypotension orthostatique.
- Risque de perturbations métaboliques (gain de poids, hyperglycémie, dyslipidémie) : surveiller le tour de taille, la glycémie à jeun et le bilan lipidique.
- Intervalle QT allongé : ↑ du risque d'arythmies.
- Glaucome à angle aigu.

Posologies et modalités d'ajustement

Comme spécifié dans la monographie, la dose de départ habituelle en dépression est de 50 mg une fois par jour (en général le soir) pendant 2 jours, puis de 150 mg au jour 3. Selon les parties prenantes consultées, l'augmentation de la dose de départ vers la dose minimale habituelle devrait se faire plus lentement en gériatrie à cause des risques d'hypotension orthostatique, par exemple avec un délai minimal d'une semaine entre les doses de 50 mg, 100 mg et 150 mg. Certains cliniciens précisent aussi que l'administration en début de soirée (autour de 19h) permettrait de limiter la sédation matinale. La dose thérapeutique minimale spécifiée dans la monographie est de 150 mg par jour, bien que certaines personnes répondent à une dose quotidienne de 50 mg. Il est possible d'augmenter la quétiapine à libération prolongée par paliers de 50 mg toutes les semaines jusqu'à une dose quotidienne maximale de 300 mg [AstraZeneca Canada Inc, 2022].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D’AJUSTEMENT (QUÉTIAPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d’ajustement suivantes devraient s’appliquer :

MODALITÉS D’AJUSTEMENT POUR LA QUÉTIAPINE À LIBÉRATION PROLONGÉE					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l’ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Quétiapine XR Comprimés à libération prolongée (non sécables) de 50, 150, 200, 300, 400 mg	50 mg DIE ¹ pendant 2 jours puis 150 mg DIE au jour 3 (gériatrie : ↑ plus lentement, par exemple par paliers de 50 mg toutes les semaines)	150 mg/jour (certaines personnes peuvent répondre à 50 mg/jour)	300 mg/jour	50 mg	1 semaine

Sigles et abréviations : IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

¹ Généralement administré en soirée. Selon l’expérience des cliniciens consultés, la prise en début de soirée permet d’éviter la sédation matinale.

² Lorsque la dose minimale thérapeutique est atteinte.

2.5.2.8 Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Cette classe de médicaments n’était pas présentée dans le PMN 2019. Les ATC commercialisés au Canada sont l’amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, la doxépine, l’imipramine, la nortriptyline et la trimipramine.

Contre-indications et précautions

La monographie de l’APhC spécifie que les ATC sont contre-indiqués en présence d’allergie médicamenteuse connue au médicament, lors de la prise concomitante d’un IMAO ou au cours des derniers 14 jours ainsi que dans la phase de récupération faisant suite à un infarctus du myocarde [APhC, 2018].

Les précautions mentionnées dans la monographie et jugées pertinentes par les parties prenantes consultées ont été ajoutées dans le PMN [APhC, 2018]. Il a aussi été souligné par certains cliniciens que la désipramine et la nortriptyline, deux amines secondaires, auraient un profil d’effets indésirables plus favorable que les amines tertiaires; ces deux molécules produisent moins d’hypotension orthostatique et d’effets anticholinergiques [APhC, 2018].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS (ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les antidépresseurs tricycliques (ATC) **ne devraient pas** être utilisés dans les situations suivantes :

- Allergie médicamenteuse connue au médicament.
- Prise concomitante d'un IMAO ou au cours des 14 derniers jours.
- Infarctus du myocarde aigu récent.

Les ATC **pourraient être considérés** avec précautions dans les situations suivantes :

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire, d'arythmies ou de troubles de la conduction.
- Hyperplasie bénigne de la prostate.
- Glaucome à angle aigu.
- Personnes âgées : plus sensibles aux effets anticholinergiques et à l'hypotension orthostatique.
- Prudence si enjeux associés à gain de poids.
- Dysfonctionnement thyroïdien préexistant.
- Risque de crises convulsives chez les personnes avec un trouble convulsif connu.

Posologies et modalités d'ajustement

Selon l'APhC, la dose de départ habituelle pour les ATC dans le traitement de la dépression est de 25 mg à 50 mg par jour, sauf pour l'amitriptyline, ou des doses initiales de 20 mg à 50 mg par jour sont recommandées. La dose peut être donnée en une seule prise au coucher ou en doses fractionnées. L'intervalle thérapeutique varie habituellement entre 75 mg et 300 mg par jour, sauf pour la nortriptyline, pour laquelle la dose maximale quotidienne est de 200 mg [APhC, 2018]. De son côté, le CANMAT 2023 recommande des intervalles thérapeutiques différents pour certains ATC, soit 150 mg à 300 mg (pour la clomipramine), 100 mg à 300 mg (pour la désipramine) et 75 mg à 150 mg (pour la nortriptyline) [Lam *et al.*, 2024]. La plupart des parties prenantes sont toutefois d'accord pour proposer au PMN les mêmes doses que celles recommandées par l'APhC. Enfin, les doses d'ATC peuvent être ajustées par paliers de 25 mg à 50 mg en respectant un délai minimal d'une semaine entre les changements de doses [APhC, 2018].

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT (ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les modalités d'ajustement suivantes devraient s'appliquer :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POUR LES ATC					
Médicament	Dose de départ habituelle	Dose minimale	Dose maximale	Paliers pour l'ajustement	Délai minimal entre les changements de doses
Amitriptyline Comprimés sécables de 10, 25, 50, 75 et 100 mg	20 à 50 mg/jour en une seule dose HS ou en doses fractionnées (10 à 25 mg/jour : gériatrie)	75 mg/jour	300 mg/jour (nortriptyline : 200 mg/jour)	25 à 50 mg/jour	1 semaine
Clomipramine Comprimés sécables de 10, 25, 50 mg	25 à 50 mg/jour en une seule dose HS ou en doses fractionnées				
Désipramine Comprimés sécables de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg	(10 à 25 mg/jour : gériatrie)				
Doxépine Capsules de 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg ²					
Imipramine Comprimés sécables de 10, 25, 50, 75 mg					
Nortriptyline Capsules de 10 mg, 25 mg					

<p>Trimipramine</p> <p>Capsules de 75 mg</p> <p>Comprimés sécables de 12,5, 25, 50, 100 mg</p>					
--	--	--	--	--	--

Sigles et abréviations : ATC : antidépresseurs tricycliques; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

1. Une fois établie, la dose thérapeutique peut être administrée en une seule dose quotidienne HS.
2. Les comprimés de 3 et de 6 mg sont utilisés pour le traitement de l'insomnie.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT DES ANTIDÉPRESSEURS

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les modalités d'ajustement suivantes devraient s'appliquer pour tous les antidépresseurs :

- ▶ Utiliser le plus petit palier d'ajustement de dose recommandé dans les cas suivants :
 - Pour le traitement de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale, du trouble panique ou en présence d'une détresse anxieuse, particulièrement en début de traitement, afin de limiter les sentiments d'agitation inhabituels.
 - Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.
 - En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
 - En présence d'effets indésirables.

2.5.2.9 Effets indésirables des antidépresseurs

Dans le PMN 2019, les principaux effets indésirables des antidépresseurs étaient présentés sous forme de tableau. Celui-ci était adapté d'un tableau retrouvé dans le GPC du CANMAT en 2016 [Lam et al., 2016], dans lequel les effets indésirables étaient catégorisés selon leur fréquence mentionnée dans les monographies (0 % à 9 %, 10 % à 29 %, 30 % et plus). Dans cette version de tableau, la dysfonction sexuelle était absente, de même que les informations en lien avec la vilazodone, la quétiapine et les antidépresseurs tricycliques. Une nouvelle mouture du tableau a été proposée en intégrant ces ajouts, en lien avec les informations retrouvées dans la version 2023 du CANMAT [Lam et al., 2024], les monographies de produit et RxVigilance. Les parties prenantes étaient en accord avec l'information contenue dans ce tableau.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – Effets indésirables des antidépresseurs

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif permet de retenir que les principaux effets indésirables qui pourraient être associés à la prise d'un antidépresseur sont les suivants :

	Nausées	Constipation	Diarrhée	Xérostomie	Céphalées	Étourdissements	Somnolence	Nervosité	Anxiété	Agitation	Insomnie	Fatigue	Sudation	Asthénie	Tremblements	Anorexie	↑ appétit	Gain de poids ¹	Dysfonction sexuelle ²
ISRS																			
Citalopram																			
Escitalopram																			
Fluoxétine																			
Fluvoxamine	■																		
Paroxétine																			
Sertraline																			
IRSN																			
Desvenlafaxine																			
Duloxétine																			■
Levomilnacipran																			
Venlafaxine	■																		■
Autres																			
Bupropion libération prolongée SR																			
Bupropion libération prolongée XL (24 h)																			
Mirtazapine							■												
Vortioxétine																			
Vilazodone																			
Quétiapine à libération prolongée				■			■												
Antidépresseurs tricycliques																			

¹ Un gain de poids de 0,5 à 2,5 kg en moyenne peut survenir à long terme.

² La dysfonction sexuelle peut survenir chez l'homme ou la femme et se présente généralement par une diminution de la libido, de l'impotence, des troubles d'éjaculation et de l'anorgasmie qui persistent généralement avec le temps. L'effet est moins significatif avec le bupropion et la mirtazapine.

Légende : fréquence des effets indésirables ■ 30 % et plus ■ 10 à 29 % □ 0 à 9 %

Source : Adapté d'un tableau publié par [Lam, Kennedy et collaborateurs en 2023](#) dans La Revue Canadienne de Psychiatrie. Ce tableau est distribué sous la licence Creative Commons CC BY 4.0.

Certains effets indésirables surviennent en début de traitement avant même que l'on observe un bénéfice. Ils sont généralement transitoires. Les troubles gastro-intestinaux, l'anxiété, l'agitation, la nervosité et les céphalées font partie des principaux effets observés. Les tremblements et les étourdissements surviennent principalement après un ajustement de dose.

La prolongation de l'intervalle QT est un effet peu fréquent, potentiellement grave (torsade de pointe) et dose-dépendant, qui peut survenir lors de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments qui prolongent l'intervalle QT ou augmentent les concentrations de l'antidépresseur. Les syncopes sont un signe précoce d'anomalie de l'intervalle QT.

2.5.3 Principes d'ajustement

2.5.3.1 Principes généraux

Pour optimiser l'observance du traitement pharmacologique, plusieurs GPC recommandent de débiter le traitement à faible dose pour réduire la probabilité et la gravité des effets indésirables, et d'augmenter progressivement la posologie [WFSBP, 2023; ACP, 2023; MSSS, 2022b; NICE, 2020; RANZCP, 2018]. Le GPC du RANZCP précise d'ailleurs, spécifiquement pour le traitement de troubles anxieux, que la dose initiale pourrait même être environ la moitié de celle utilisée pour les personnes avec un trouble dépressif caractérisé [RANZCP, 2018]. Il ajoute que l'augmentation posologique devrait ensuite être progressive, selon la tolérance, jusqu'à l'atteinte de la dose minimale de l'intervalle thérapeutique recommandé dans un délai de 1 à 2 semaines [RANZCP, 2018]. En cas d'effets indésirables peu après le début du traitement pharmacologique, il est recommandé dans les guides de pratique clinique de fournir à la personne de l'information et d'envisager une des stratégies suivantes, soit : 1) surveillez étroitement les effets indésirables s'ils sont légers et tolérables; 2) réduire la dose de l'antidépresseur; 3) cesser le traitement si les effets indésirables dépassent les bénéfices potentiels et proposer au patient une alternative pharmacologique ou une psychothérapie [MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2022; NICE, 2020]. En cas d'intolérance en début de traitement, il est toutefois recommandé dans trois GPC de ne considérer qu'un changement d'antidépresseur [WFSBP, 2023; German, 2022; RANZCP, 2018].

Selon certains GPC, une évaluation de l'évolution des symptômes d'un trouble dépressif caractérisé entre la deuxième et la quatrième semaine est fortement prédictif de la réponse observée entre la huitième et la douzième semaine [Lam *et al.*, 2024; FPG, 2017]. Toujours dans un contexte de trouble dépressif caractérisé, les lignes directrices de la HAS recommandent de réaliser une évaluation de la réponse thérapeutique après 4 à 8 semaines [HAS, 2017]. Selon cette même société savante, chez les personnes âgées, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique devrait plutôt survenir au cours des 6 à 12 semaines suivant l'atteinte de la dose minimale efficace car la réponse aux antidépresseurs est plus lente [HAS, 2017]. Concernant les troubles anxieux, il est recommandé dans un guide d'effectuer une évaluation de la réponse thérapeutique après 4 à 6 semaines [RANZCP, 2018]. Un autre recommande une révision du plan de traitement après 4 semaines en cas de stabilité ou de dégradation des symptômes [ASCO, 2023]. Enfin, le guide du NICE indique qu'après 12 semaines de traitement, une évaluation de l'efficacité est nécessaire pour décider de sa poursuite ou d'envisager une autre intervention [NICE, 2020]. Bien que les parties prenantes soient majoritairement

d'accord que l'appréciation de l'évolution des symptômes devrait être faite régulièrement, ils précisent qu'une évaluation de la réponse au traitement dans un objectif d'ajustement thérapeutique, si nécessaire, ne devrait généralement être considérée qu'après 4 à 6 semaines de traitement.

Lors de la phase aiguë du traitement d'un trouble anxieux, seul le guide de la WFSBP rapporte un seuil à cibler pour qualifier une réponse thérapeutique à partir d'une échelle d'évaluation validée. Pour ce qui est du trouble dépressif caractérisé, plusieurs des GPC retenus rapportent des seuils pour qualifier la réponse thérapeutique, une réponse partielle et une réponse sous-optimale en fonction des résultats obtenus sur une échelle d'évaluation appropriée. Les seuils cibles mentionnés dans ces GPC sont les suivants :

- une amélioration de 50 % et plus du score total est considérée comme une réponse thérapeutique [Lam *et al.*, 2024; WFSBP, 2023; VA/DoD, 2022; ILAE, 2022];
- une réduction des symptômes variant de 20 % à 50 % est considérée comme une réponse thérapeutique partielle [Lam *et al.*, 2024; RANZCP, 2018; FPG, 2017];
- une diminution des symptômes de moins de 20 % est considérée comme une réponse thérapeutique sous-optimale [Lam *et al.*, 2024; FPG, 2017].

Les parties prenantes sont d'accord qu'une amélioration de 50 % et plus au score PHQ-9 correspond à une réponse thérapeutique. Toutefois, un pourcentage de diminution notable du score obtenu avec le GAD-7 n'est pas utilisé en pratique pour interpréter l'obtention d'une réponse thérapeutique. Plutôt, la notion généralement admise est qu'une réponse cliniquement significative correspond à une diminution d'au moins 4 points par rapport au score total initial. Par ailleurs, dans le cadre de ce PMN, les parties prenantes ont proposé de ne considérer que la présence ou non d'une réponse thérapeutique pour formuler des recommandations de conduite thérapeutique. En effet, bien qu'une distinction puisse être faite entre les possibles interventions en cas de réponse partielle et de réponse sous-optimale, la conduite thérapeutique dans le cadre de ce PMN est essentiellement la même.

2.5.3.2 Conduite thérapeutique

Lors du traitement d'un trouble dépressif caractérisé, le GPC du FPG recommande les deux approches suivantes, selon l'évolution des symptômes observée après 2 à 4 semaines de traitement : 1) en cas de réponse thérapeutique (partielle ou plus), le traitement antidépresseur pourrait être prolongé de 2 à 4 semaines supplémentaires; 2) en cas de réponse sous-optimale, une optimisation de la dose ou un changement de traitement sont recommandés [FPG, 2017]. Pareillement, selon le CANMAT, les stratégies pour une réponse insuffisante à un antidépresseur au cours des 4 premières semaines incluent l'optimisation de la dose comme première considération, mais aussi le changement pour un autre antidépresseur, l'ajout d'un médicament adjuvant et l'incorporation de traitements psychologiques et/ou de neuromodulation. Étant donné les preuves limitées, le CANMAT recommande que la séquence des traitements soit basée sur une approche collaborative intégrant l'historique des traitements antérieurs, la solidité

des preuves d'efficacité, le potentiel d'effets indésirables et les préférences de la personne [Lam *et al.*, 2024]. Selon un autre GPC publié par la HAS, une réponse thérapeutique partielle ou sous-optimale après 4 à 8 semaines de traitement nécessite un ajustement en fonction de la sévérité du trouble dépressif caractérisé. Ainsi, ce dernier recommande pour une personne atteinte d'un trouble modéré d'augmenter la posologie ou de changer d'antidépresseur si une réponse partielle est observée au cours des 4 à 8 semaines suivantes ou de réévaluer le diagnostic si les symptômes persistent ou s'aggravent. Dans ces mêmes délais, pour une personne atteinte d'un trouble sévère, le guide de la HAS recommande de reconsidérer la prise en charge de la personne en cas de réponse partielle ou de non-réponse [HAS, 2017].

Lors du traitement d'un trouble anxieux, il est mentionné dans le guide du RANZCP que les délais de réponse sont plus longs que pour traiter le trouble dépressif caractérisé, et qu'il peut s'écouler jusqu'à 6 semaines avant que les effets bénéfiques ne commencent à se faire sentir. Il ajoute qu'il n'y a pas d'avantage à augmenter la dose thérapeutique minimale avant ce délai [RANZCP, 2018]. D'ailleurs, l'ensemble des GPC retenus émettent leurs recommandations sur la conduite thérapeutique en fonction de l'efficacité thérapeutique observée après 4 à 6 semaines de traitement.

Tout d'abord, en cas de réponse partielle au traitement, trois approches différentes sont proposées :

- un GPC recommande de poursuivre le traitement en cours et d'observer les progrès [RANZCP, 2018], précisant qu'il est possible qu'une amélioration de la réponse soit observée après 4 à 6 semaines supplémentaires [WFSBP, 2023; RANZCP, 2018];
- un GPC suggère plutôt d'envisager dès lors une psychothérapie de haute intensité en association avec la pharmacothérapie, en particulier pour l'anxiété généralisée [MSSS, 2022b].
- un guide de pratique clinique recommande de procéder comme première option à un ajustement posologique si la réponse thérapeutique est partielle [German, 2022].

Ensuite, dans le cas où une réponse sous-optimale serait observée, certains guides de pratique clinique recommandent d'augmenter la dose de l'antidépresseur à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique [RANZCP, 2018] ou d'ajouter une psychothérapie [German, 2022; RANZCP, 2018]. Selon le GPC de la RANZCP, si la réponse demeure inadéquate après 4 semaines suivant un ajustement posologique, il est recommandé d'ajouter en combinaison au traitement pharmacologique une psychothérapie, ou d'en augmenter sa fréquence si elle est déjà en cours ou de considérer un changement de molécule. De même, si peu d'amélioration est observée après 8 semaines, un guide adressant spécifiquement le traitement des personnes survivantes d'un cancer recommande de changer d'antidépresseur [ASCO, 2023].

Enfin, dans le cas où une réponse inadéquate serait observée après 12 semaines de traitement, les guides de pratique clinique consultés recommandent de changer d'antidépresseur [MSSS, 2022b; NICE, 2020; RANZCP, 2018] ou d'offrir une autre forme de thérapie [MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2020]. Pareillement, un autre guide recommande de modifier la dose en cas de réponse inadéquate ou de changer de médicament en cas d'échec au traitement initial, sans toutefois mentionner le moment de cette prise de décision après l'initiation d'un antidépresseur [WFSBP, 2023]. En cas d'ajustement posologique, il peut s'avérer nécessaire dans certains cas d'augmenter jusqu'aux plus hautes doses de l'intervalle thérapeutique indiqué [MSSS, 2022b; NICE, 2020; RANZCP, 2018]. De plus, il est précisé de vérifier l'observance au traitement pharmacologique et la présence d'autres comorbidités avant tout ajustement thérapeutique [RANZCP, 2018].

Les parties prenantes ont émis certaines réserves quant aux recommandations antérieures du PNM paru en 2017 indiquant que la dose d'antidépresseur pouvait être augmentée après seulement 2 semaines de traitement à la dose minimale thérapeutique. Ils soulignent qu'il n'est pas courant dans la pratique actuelle d'augmenter les doses avant 4 semaines de traitement, et ils notent que certaines personnes, en particulier les personnes âgées, pourraient ne montrer une réponse thérapeutique qu'après 6 semaines, remettant en question la pertinence de cette recommandation basée sur un délai strict. De plus, les parties prenantes ont exprimé le manque de preuves scientifiques sur la meilleure approche à préconiser en cas de réponse sous-optimale à un antidépresseur avant 6 semaines. Ils ont souligné que l'augmentation de la dose n'a pas été clairement démontrée comme une stratégie efficace, même dans les cas de réponse partielle, et que cela pourrait entraîner une accentuation des effets indésirables.

La majorité des parties prenantes considèrent qu'un suivi global toutes les 2 à 4 semaines, suivi d'une évaluation de la nécessité d'un ajustement pharmacologique après 4 à 6 semaines seraient adéquats dans le cadre du PNM. Ils soulignent l'importance du suivi de la personne, des encouragements et de la sensibilisation à l'observance au traitement, compte tenu de la tendance à l'arrêt précoce du traitement en raison de l'absence rapide de résultats perceptibles et des effets indésirables initiaux. Selon certains membres, une discussion avec le patient devrait avoir lieu après 2 semaines si aucune amélioration significative n'est observée. L'absence d'évidence claire sur la meilleure approche justifierait d'ailleurs, selon eux, l'évaluation des risques et des bénéfices de différentes options, y compris la possibilité de maintenir la même molécule sans augmenter les doses. Ainsi, si une réponse partielle est observée après 6 semaines, il pourrait être envisageable d'attendre encore 2 semaines, étant donné que certaines personnes répondent à des délais plus étendus, jusqu'à 8 à 12 semaines. Selon certaines parties prenantes, étant donné l'absence de consensus dans la littérature sur les meilleures pratiques, les recommandations dans le protocole devraient laisser place au jugement professionnel tout en évitant de priver les équipes de suivi de directives pragmatiques sur le terrain. Selon les parties prenantes, il est impératif que la personne reçoive la dose minimale thérapeutique pendant une période suffisante pour que le traitement produise des effets. Toutefois, il est tout aussi important de ne pas

laisser une dépression s'éterniser et éviter de retarder excessivement l'ajustement dans l'attente d'une amélioration significative, car il est urgent que le patient montre des signes d'amélioration. Dans le cas des troubles anxieux, les parties prenantes soulignent que la progression est souvent linéaire, indépendamment du moment, et les personnes continuent à s'améliorer avec le temps. Il pourrait donc être envisageable de maintenir la dose en cas de réponse thérapeutique et d'augmenter la dose s'il y a peu de réponses. Les parties prenantes ont toutefois souligné qu'il n'est pas obligatoire d'augmenter la dose, surtout pour les personnes ayant déjà présenté des effets indésirables. De plus, il a été souligné qu'il est important de prendre en considération les limites des augmentations de dose en fonction de la fonction rénale, de la tension artérielle et de l'âge du patient. Par ailleurs, en accord avec ce qui est présenté dans les monographies des médicaments, les parties prenantes suggèrent de considérer une augmentation de dose de l'antidépresseur après 4 à 8 semaines suivant l'initiation de la fluvoxamine, de la sertraline et de la venlafaxine et des antidépresseurs tricycliques, lorsque la dose moyenne de l'intervalle thérapeutique n'est pas atteinte, même en présence d'une réponse significative.

Les parties prenantes consultées soulignent qu'il existe certaines situations où la pertinence d'augmenter la dose de l'antidépresseur est associée à une importante incertitude vu la disponibilité très limitée de données scientifiques. Le peu de données disponibles ne permettant pas de fournir aux cliniciens des directives précises pour favoriser l'une ou l'autre des options qui peuvent être considérées, elles soulignent qu'une discussion avec la personne serait très pertinente pour cette prise de décision. D'ailleurs, les lignes directrices du CANMAT adoptent une approche personnalisée des soins qui met l'accent sur la prise de décisions partagée, qui reflète les valeurs, les préférences et les antécédents de traitement des personnes souffrant de trouble dépressif caractérisé [Lam *et al.*, 2024]. À cet égard, les parties prenantes suggèrent d'intégrer au PMN l'information nécessaire pour soutenir la discussion avec la personne pour choisir l'option qui convient le mieux à sa situation. Les éléments clés à considérer dans ce processus incluent, selon les parties prenantes, les bénéfices anticipés selon les connaissances scientifiques, les effets indésirables possibles et les risques associés à une augmentation rapide et importante de la dose, y compris une accentuation des symptômes anxieux. Ainsi, l'augmentation de la dose n'offre aucune certitude quant à l'efficacité et peut entraîner des effets indésirables supplémentaires. Il est toutefois important, selon eux, que le protocole reflète le fait que la science ne soutient pas l'augmentation systématique de la dose dans ces circonstances, mais qu'elle ne soutient pas non plus le contraire, même si les effets indésirables sont plus probables. D'autre part, les parties prenantes soulignent qu'il est important d'éviter de laisser entendre aux cliniciens que l'augmentation de la dose de l'antidépresseur accélérera le rétablissement. Après l'atteinte de la dose minimale thérapeutique, les situations pour lesquelles la prise de décision devrait inclure selon les parties prenantes une discussion avec la personne incluent : 1) l'absence d'amélioration après 4 semaines en présence de symptômes sévères, 2) l'absence de rétablissement fonctionnelle malgré une réponse thérapeutique entre la quatrième et la huitième semaine de traitement, en cas de trouble anxieux et 3) l'absence de rétablissement fonctionnel malgré la présence d'une réponse significative

après 8 à 12 semaines de traitement, dans tous les cas. Il a été souligné que les personnes présentant des symptômes plus sévères sont davantage susceptibles de bénéficier des antidépresseurs en tant que traitement, et ce sont donc eux qui pourraient bénéficier le plus d'une augmentation de dose précoce lors d'une réponse sous-optimale. Il a aussi été souligné par les parties prenantes que le moment où l'association avec un potentialisateur devrait être envisagée représente également une zone d'incertitude. Les données de la littérature suggèrent, selon eux, qu'il pourrait être plus avantageux d'ajouter un potentialisateur dès qu'une réponse au traitement est observée, plutôt que d'augmenter la dose d'antidépresseur. L'ajout d'un potentialisateur pourrait donc être discuté avec la personne, une option qui nécessitera d'impliquer un prescripteur si elle est privilégiée. Il est important de prendre en compte le fait qu'il peut s'écouler un certain temps avant qu'une réponse au traitement soit observée, et que les potentialisateurs peuvent aussi entraîner des effets indésirables et des troubles métaboliques.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – PRINCIPES D'AJUSTEMENT

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section principes d'ajustement devrait inclure les éléments suivants :

- A. En présence d'effets indésirables et en fonction de leur nature (p. ex. transitoire ou non), de leur sévérité, du niveau de tolérance et des préférences de la personne, discuter avec elle de la stratégie à adopter :
 - maintenir la dose de l'antidépresseur; ou
 - diminuer la dose de l'antidépresseur; ou
 - substituer l'antidépresseur (réservé à l'usage d'un prescripteur autorisé).
- B. En l'absence d'effet indésirable significatif pour la personne :
 - i. Suivant l'initiation d'un antidépresseur, augmenter s'il y a lieu la dose de l'antidépresseur jusqu'à l'atteinte de la dose minimale thérapeutique.
 - ii. Suivant l'atteinte de la dose minimale thérapeutique, suivre les principes d'ajustement appropriés selon l'évolution de la réponse thérapeutique comme indiqué dans le tableau ci-dessous. En cas d'inobservance, il peut être nécessaire de renforcer l'importance de suivre le traitement comme recommandé avant de procéder à un ajustement.
 - iii. À l'atteinte d'un rétablissement fonctionnel, maintenir la dose de l'antidépresseur.

PRINCIPES D'AJUSTEMENT

<u>TEMPS</u> DEPUIS L'ATTEINTE DE LA DOSE MINIMALE THÉRAPEUTIQUE	<u>EFFET THÉRAPEUTIQUE</u>	<u>CONDUITE THÉRAPEUTIQUE</u>
2 à 4 semaines	<i>Un effet thérapeutique, bien que possible, n'est pas nécessairement attendu dans ce laps de temps</i>	<u>Généralement :</u> Maintenir la dose de l'antidépresseur
		<u>Lors d'un trouble dépressif caractérisé avec symptômes sévères et aucune amélioration :</u> - Discuter avec la personne de la stratégie à adopter *
4 à 8 semaines	Réponse thérapeutique ¹ (mais absence de rémission ET de rétablissement fonctionnel)	<u>Généralement :</u> Maintenir la dose de l'antidépresseur OU envisager une augmentation de la dose lorsque la moyenne de l'intervalle thérapeutique n'est pas atteinte ² <u>Lors d'un trouble anxieux, d'autres options peuvent être considérées :</u> - Discuter avec la personne de la stratégie à adopter *
	Peu ou pas de réponse	Réévaluer le traitement avec l'équipe interprofessionnelle
8 à 12 semaines	Réponse thérapeutique ¹ (mais absence de rémission ET de rétablissement fonctionnel)	Discuter avec la personne de la stratégie à adopter*
	Peu ou pas de réponse	Réévaluer le traitement avec l'équipe interprofessionnelle
Plus de 12 semaines	Absence de rémission ET de rétablissement fonctionnel	Réévaluer le traitement avec l'équipe interprofessionnelle

*** Stratégies à considérer lorsqu'une discussion avec la personne est requise :**

Vu le manque de données scientifiques claires pour favoriser l'une ou l'autre des options suivantes, une discussion avec la personne est encouragée afin de tenir compte des préférences et des besoins individuels et de limiter les risques d'abandon au traitement.

- **Maintenir la dose de l'antidépresseur :**
 - Il est possible qu'un délai de temps supplémentaire soit nécessaire avant d'observer les bénéfices attendus, cependant, une absence de réponse précoce à un antidépresseur est souvent prédictive d'une non-réponse au traitement à plus long terme.
- **Augmenter la dose de l'antidépresseur :**
 - Les bénéfices d'une dose plus élevée sont possibles, mais incertains et cela peut augmenter le risque ou l'intensité des effets indésirables, y compris une accentuation des symptômes anxieux. Il pourrait toutefois être pertinent, en cas de symptômes sévères, de ne pas trop retarder l'augmentation des doses.
- **Réévaluer le traitement avec l'équipe interprofessionnelle :**
 - D'autres options thérapeutiques pourraient être envisagées (p. ex. ajout/intensification d'une intervention non pharmacologique, substitution de l'antidépresseur ou ajout d'un potentialisateur).

^{1.} Une réponse thérapeutique correspond à une diminution d'au moins 50 % du score initial du PHQ-9 en présence d'un trouble dépressif caractérisé OU à une diminution d'au moins 4 points au score initial du GAD-7 en présence d'anxiété généralisée, d'anxiété sociale ou de trouble panique.

^{2.} Cette augmentation de la dose de l'antidépresseur concerne uniquement la fluvoxamine, la sertraline, la venlafaxine et les antidépresseurs tricycliques.

2.6 Information à transmettre à la personne

Selon les guides de pratique clinique, pour assurer une approche complète à la suite de l'initiation d'un antidépresseur, il est important que la personne soit conscientisée aux manifestations pouvant survenir en début de traitement. Ceci inclut la possibilité d'effets indésirables transitoires [ASCO, 2023; ACP, 2023; German, 2022; MSSS, 2022b; NICE, 2020; RANZCP, 2018; Driot *et al.*, 2017; HAS, 2017], d'une augmentation du risque d'anxiété [NICE, 2022; Driot *et al.*, 2017], du risque d'idée suicidaire, d'automutilation et de comportements autodestructeurs [MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2022; Driot *et al.*, 2017]. D'autres aspects fréquemment soulignés sont la sensibilisation des personnes sur l'importance de respecter la prescription médicamenteuse [MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2020; RANZCP, 2018; Driot *et al.*, 2017], du risque de symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement ou d'oubli d'une dose [MSSS, 2022b; NICE, 2020; Driot *et al.*, 2017] et de la nécessité de poursuivre le traitement après une rémission pour éviter une rechute [VA/DoD, 2022; MSSS, 2022b; MSSS, 2022a; NICE, 2020].

Par ailleurs, les guides de pratique clinique soulignent l'importance d'offrir aux personnes atteintes de troubles de l'humeur des informations spécifiques pour les soutenir dans la gestion de leur maladie, notamment des conseils sur la participation à des groupes de soutien [ASCO, 2023; German, 2022; MSSS, 2022b; NICE, 2020], la promotion de l'activité physique et de la nutrition [ASCO, 2023; RANZCP, 2018], la mise en place de stratégies de réduction du stress [ASCO, 2023; CCSMPA, 2021] ainsi que la gestion du sommeil et de la fatigue [ASCO, 2023; RANZCP, 2018]. Il est aussi souligné d'informer les personnes des effets aggravants de certaines substances (caféine, tabac, alcool et autres drogues) [ASCO, 2023; RANZCP, 2018] et du risque d'interactions avec d'autres médicaments prescrits ou en vente libre [NICE, 2020]. Les parties prenantes sont en accord avec les divers aspects ayant été abordés par les GPC. Ils ont tenu à souligner que le risque d'idées suicidaires est inhérent à la dépression, et pas seulement secondaire à la prise d'antidépresseur, chez toute personne et non seulement chez une minorité de personnes de moins de 30 ans. L'évaluation du risque de dangerosité devrait ainsi être faite à tous les suivis, chez toutes les personnes.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – INFORMATION À TRANSMETTRE À LA PERSONNE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les aspects suivants **devraient être discutés** avec la personne :

- ▶ Nature du trouble et effets attendus de la thérapie (délai avant de percevoir une réponse);
- ▶ Augmentation du risque d'idées suicidaires, d'automutilation et de comportements autodestructeurs chez une minorité de personnes de moins de 30 ans, présentant une comorbidité dépressive et anxieuse ou celles présentant des symptômes et signes suggestifs d'un virage maniaque ou hypomaniaque;
- ▶ Nature souvent transitoire des effets indésirables;
- ▶ Importance de l'observance et de la persistance aux traitements (même après une rémission pour éviter une rechute);
- ▶ Risque de symptômes d'arrêt/de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement ou, dans certains cas, en cas d'oubli d'une dose;
- ▶ Fréquence des visites de suivi;
- ▶ Risques liés à d'autres médicaments, prescrits ou en vente libre, à des produits naturels;
- ▶ En cas de trouble anxieux, nécessité d'une exposition graduelle aux situations redoutées conjointement au traitement antidépresseur.

2.7 Modalité de suivi

Le contenu de cette section du PMN provient majoritairement de l'expérience des cliniciens consultés. Durant la phase aiguë du traitement, une première action consiste à établir les niveaux de surveillance requis en fonction des caractéristiques de la personne (p. ex. risque suicidaire, surveillance des effets indésirables) et prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. un appel téléphonique, un rendez-vous avec le prescripteur), selon les informations colligées au cours de la rencontre de suivi, incluant l'identification d'une situation exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire, s'il y a eu lieu. Selon les commentaires des parties prenantes, le choix du type de rendez-vous pour effectuer le suivi devrait être une décision partagée avec la personne. La télémédecine est une option à envisager, bien qu'il y ait certaines limites à l'examen clinique par téléphone. Par exemple, un ralentissement psychomoteur est plus facile à observer en personne. De plus, afin de

s'assurer que tous les éléments nécessaires à une appréciation adéquate de la condition de santé soient disponibles lors de cette prochaine rencontre de suivi, il importe de déterminer si des analyses de laboratoire sont à effectuer et dans combien de temps (en fonction du tableau fourni dans le PMN).

Après la rémission d'un premier épisode de trouble dépressif caractérisé, la plupart des guides de pratique clinique mentionnent que le traitement antidépresseur doit être maintenu pendant au moins 6 mois [Lam *et al.*, 2024; Villanueva *et al.*, 2023; VA/DoD, 2022; ILAE, 2022; RANZCP, 2018; Driot *et al.*, 2017; HAS, 2017], voire jusqu'à 1 an selon certains guides [Lam *et al.*, 2024; RANZCP, 2018; HAS, 2017]. Pour les personnes avec des épisodes récurrents ou une dépression sévère ou encore chez des personnes âgées, le traitement peut être recommandé pendant au moins 9 à 12 mois, voire jusqu'à 2 ans dans certains cas [Lam *et al.*, 2024; Villanueva *et al.*, 2023; VA/DoD, 2022; ILAE, 2022; CCSMPA, 2021; Driot *et al.*, 2017]. Quant à la durée recommandée pour le maintien du traitement antidépresseur à la suite d'une rémission lors d'un trouble anxieux, celle-ci varie selon les guides de pratiques consultés, allant d'au moins 6 mois pour l'anxiété sociale et le trouble panique [WFSBP, 2023; MSSS, 2022a], de 6 à 12 mois pour l'ensemble des troubles anxieux [WFSBP, 2023; German, 2022], d'au moins 1 an en cas d'anxiété généralisée ou d'anxiété sociale [NICE, 2020; RANZCP, 2018], ou jusqu'à plusieurs années dans certains cas de trouble panique [WFSBP, 2023]. Il est spécifié dans certains guides de pratique clinique que le traitement devrait être poursuivi avec un médicament ayant démontré son efficacité pendant la phase aiguë [ILAE, 2022; RANZCP, 2018]. L'objectif de la phase de consolidation vise à prévenir la rechute [HAS, 2017], cette rechute étant définie par la réapparition des signes et symptômes après une rémission apparente [MSSS, 2022b].

Après l'obtention d'un rétablissement fonctionnel, les parties prenantes jugent approprié de prévoir un suivi une fois par mois pour au moins trois mois pour le suivi de l'observance au traitement et la prévention des rechutes. Ils sont aussi d'avis que la fréquence du suivi subséquent, jusqu'à l'arrêt du traitement, devrait être convenue avec la personne et l'équipe interprofessionnelle.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS DE SUIVI

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section modalité de suivi devrait inclure les éléments suivants :

Durant la phase aiguë du traitement et selon les informations recueillies lors de l'appréciation de la condition de santé :

- ▶ Établir les niveaux de surveillance requis en cas de situation particulière (p. ex. risque suicidaire, surveillance des effets indésirables);
- ▶ Déterminer si des analyses de laboratoire sont à effectuer et dans combien de temps;
- ▶ Prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. appel téléphonique, rendez-vous avec le prescripteur).

Après l'obtention d'un rétablissement fonctionnel :

- ▶ Prévoir un suivi une fois par mois pour au moins trois mois pour le suivi de l'observance au traitement et la prévention des rechutes;
- ▶ Convenir avec la personne et l'équipe interprofessionnelle de la fréquence du suivi subséquent jusqu'à l'arrêt du traitement.

2.8 Situations qui exigent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

Le traitement d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux peut par moments nécessiter une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire. Concrètement, dans le contexte de l'application de ce protocole médical national par un professionnel habilité, ce dernier devra se référer au prescripteur lorsqu'une des situations précisées dans cette section survient.

Tout d'abord, la version antérieure du PMN 2019 incluait parmi les situations qui exigent une attention particulière la présence d'un risque suicidaire élevé ou d'autres situations à risque pour la personne ou pour autrui. À cet égard, plusieurs GPC précisent qu'une évaluation psychiatrique urgente peut être indispensable en cas de risque suicidaire élevé, d'automutilation ou de comportement destructeur immédiat envers soi-même ou autrui [ASCO, 2023; ACP, 2023; Villanueva *et al.*, 2023; ILAE, 2022; NICE, 2022; CCSMPA, 2021; NICE, 2020; Driot *et al.*, 2017]. D'autres manifestations également mentionnées dans la version antérieure du PMN ont été décrites dans les GPC retenus comme des situations exigeant des services spécialisés, telles une psychose ou une confusion (délirium) [ASCO, 2023], un trouble lié à l'usage de substances [CCSMPA,

2021; NICE, 2020] et une résistance au traitement [Villanueva *et al.*, 2023; NICE, 2022; CCSMPA, 2021; RANZCP, 2018]. En plus de celles déjà présentes dans la version antérieure du PMN, d'autres situations pouvant nécessiter des services psychologiques ou psychiatriques spécialisés ont été repérées dans les GPC retenus en 2024, soit des symptômes sévères [ASCO, 2023; ACP, 2023; CCSMPA, 2021], un déficit fonctionnel grave [ACP, 2023; NICE, 2020; Driot *et al.*, 2017], une négligence de soi [NICE, 2020] et un trouble bipolaire [Villanueva *et al.*, 2023; CCSMPA, 2021; Driot *et al.*, 2017]. De plus, selon les guides retenus, une comorbidité significative, telle des troubles de la personnalité [NICE, 2020], des problèmes de santé physique complexes [NICE, 2020] ou de la démence [CCSMPA, 2021], peut aussi nécessiter des services spécialisés. Par ailleurs, en cas d'absence de réponse à un traitement de première intention [Driot *et al.*, 2017] ou d'une réponse inadéquate aux traitements pharmacologiques optimisés, il peut être nécessaire d'orienter la personne vers un médecin spécialisé en santé mentale [NICE, 2020; Driot *et al.*, 2017]. Pour les troubles paniques, l'échec après l'essai d'une psychothérapie et de deux interventions adéquates d'antidépresseurs pendant 12 semaines à une dose appropriée nécessite, selon deux GPC, une intervention spécialisée [NICE, 2020; RANZCP, 2018].

Les parties prenantes ont également souligné l'importance de l'identification de troubles liés à l'usage de substances et que ceux-ci soient pris en charge adéquatement pour éviter de faire perdurer un trouble dépressif caractérisé. Elles précisent aussi que les jeux de hasard et d'argent représentent une autre dépendance pathologique qui nécessite un traitement spécifique et une prise en charge particulière. Enfin, les parties prenantes sont aussi d'avis que l'apparition de la détresse anxieuse pendant le traitement nécessite une réévaluation du traitement par le prescripteur. Elles ont aussi mentionné qu'en cas de difficulté à contrôler rapidement (dans un délai de 2 à 4 semaines) une détresse anxieuse déjà diagnostiquée, il est approprié pour la personne concernée de retourner vers le prescripteur pour optimiser le traitement. Cette démarche ne vise pas uniquement à réduire les risques associés, mais aussi à soulager rapidement un niveau d'inconfort souvent très élevé chez ces personnes, qui ont souvent du mal à supporter l'attente.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATIONS QUI EXIGENT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE RÉÉVALUATION OU UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

Les situations suivantes **devraient requérir** une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation :

- ▶ Épisode psychotique : idées délirantes et hallucinations;
- ▶ Au cours du traitement d'un trouble dépressif caractérisé :
 - Apparition d'une détresse anxieuse;
 - Lorsqu'une détresse anxieuse est connue avant le début du traitement, persistance de plus de 2 symptômes suggestifs de la détresse anxieuse pendant plus de 4 semaines;
- ▶ Persistance des symptômes malgré l'atteinte de la dose maximale de l'intervalle thérapeutique;
- ▶ Risque suicidaire élevé ou autres situations de préjudice pour la personne ou pour autrui;
- ▶ Trouble lié à l'usage d'une substance, et jeu d'argent pathologique;
- ▶ Détérioration de l'état de santé de la personne ou de son fonctionnement;
- ▶ Apparition de signes ou symptômes suggestifs d'un virage maniaque ou hypomaniaque, d'un syndrome sérotoninergique ou d'un syndrome de retrait;
- ▶ Apparition d'une contre-indication à l'application du PMN ou à la médication en cours de traitement;
- ▶ Inobservance à la médication régulièrement notée;
- ▶ Intolérance à la médication;
- ▶ Résultats d'analyse de laboratoire en dehors des valeurs normales ou nécessitant une réévaluation de la médication.

FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique ou grise, une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une consultation des parties prenantes impliquées dans la prise en charge des antidépresseurs.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, y compris la psychiatrie, la médecine familiale, la pharmacie et les soins infirmiers. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation externe du rapport par des lecteurs externes a permis de vérifier en amont de sa publication la clarté et l'utilité des outils, et d'identifier des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations transmises au sein des outils cliniques. Afin de s'assurer que les outils cliniques découlant des travaux sont clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels pratiquant en première ligne et dans divers milieux ont aussi été consultés.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent être mentionnées. Premièrement, bien que la stratégie de recherche inclue des dates de publications récentes, les documents retenus se basent sur des études et des documents moins récents qui méritent parfois d'être actualisés. Ensuite, parmi les 19 documents retenus pour les travaux, selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Global Rating Scale (AGREE GRS)*, la rigueur du processus d'élaboration de certains guides est limitée et très peu de documents fournissent une évaluation des forces et des limites de la preuve scientifique appuyant les recommandations élaborées. Aussi, l'INESSS n'a pas effectué une évaluation et une appréciation des données scientifiques des études primaires sur l'efficacité et l'innocuité des traitements, mais plutôt une appréciation secondaire à la suite de l'interprétation faite par les auteurs des documents retenus.

Par ailleurs, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire concernant l'application des recommandations de traitements ou des analyses de laboratoire n'a été réalisée.

Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risque associé, et demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé de première ligne, la perspective des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé, d'anxiété généralisée, d'anxiété sociale ou de trouble panique n'a pas été colligée, ni celle de citoyens. Enfin, la perspective des ordres, fédérations et associations professionnelles, par le biais d'un comité de suivi, n'a pas été colligée dans le cadre de ces travaux.

ENJEUX ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Le trouble dépressif caractérisé, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique sont des troubles de santé mentale fréquents qui nécessitent une intervention thérapeutique. Les antidépresseurs sont une option médicamenteuse parmi un ensemble d'interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques possibles pour rétablir la santé des personnes qui en sont atteintes. Sans se substituer au jugement clinique, les outils découlant des présents travaux devraient permettre de soutenir les professionnels habilités dans le suivi et l'ajustement thérapeutique lorsqu'un antidépresseur est initié afin d'améliorer l'expérience de soins des personnes et de favoriser le travail interprofessionnel des cliniciens. De plus, le PMN permettra d'harmoniser les pratiques au Québec.

Certains enjeux d'applicabilité ont néanmoins été soulevés par les cliniciens consultés au cours du projet, notamment en ce qui a trait à l'accessibilité aux professionnels en santé habilités ayant les compétences nécessaires à exécuter le PMN, la formation nécessaire n'étant pas dispensée dans tous les milieux.

La mise à jour du PMN sur l'ajustement des antidépresseurs pour le suivi d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux s'appuie sur des recommandations de pratique clinique qui ont été bonifiées par la perspective des parties prenantes consultées et contextualisées par rapport à la pratique québécoise. À terme, cet outil devrait permettre un rehaussement et une harmonisation de la pratique et contribuer à la prise en charge efficace des personnes qui présentent ces troubles de santé mentale.

Le rehaussement et l'harmonisation de la pratique dépendront cependant :

- de la diffusion du PMN mis à jour;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la mise en place de conditions gagnantes au travail interprofessionnel dans les différents milieux de soins, notamment en première ligne;
- de la disponibilité de formations lorsque nécessaire;
- et de la promotion de cet outil au sein du réseau.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de publication, soit en 2028, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou des changements significatifs dans les critères de remboursement au régime public d'assurance médicaments ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs relatifs à l'ajustement des antidépresseurs lors du suivi d'un trouble dépressif caractérisé, d'anxiété généralisée, d'anxiété sociale ou de trouble panique. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être réalisée. Au besoin, les cliniciens qui ont accompagné les travaux pourraient être consultés afin de vérifier s'ils jugent pertinent de faire une mise à jour du PMN.

RÉFÉRENCES

- ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process : Resource Toolkit for Guideline Adaptation. 2009.
- American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2023;71(7):2052-81.
- American Psychological Association (APA). Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. 2019. Disponible à : <https://www.apa.org/depression-guideline> (consulté le 3 avril 2024).
- Andersen BL, Lacchetti C, Ashing K, Berek JS, Berman BS, Bolte S, et al. Management of Anxiety and Depression in Adult Survivors of Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(18):3426-53.
- Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2018;52(12):1109-72.
- APhC. Antidépresseurs tricycliques (ATC). Monographie de l'APhC. Date de révision: 2018-11-12. 2018. Disponible à : <https://cps.pharmacists.ca/> (consulté le 7 février 2024).
- APhC. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Monographie de l'APhC. Date de révision: 17 octobre 2019. 2019. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/> (consulté le 5 février 2024).
- AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit. Seroquel XR MD - fumarate de quétiapine. Dernière révision: 2022-01-04. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064235.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa D, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 2023;24(2):79-117.
- Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2022;272(4):571-82.
- Bausch Health Canada Inc. Monographie de produit. Wellbutrin MD XL. Chlorhydrate de bupropion. Date de révision: 2022-07-14. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00067216.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Bausch Health Companies. WELLBUTRIN XL® (bupropion hydrochloride extended-release) tablets, for oral use. 2024. Disponible à : <https://pi.bauschhealth.com/globalassets/BHC/PI/WellbutrinXL-PI.pdf> (consulté le 28 mai 2024).

- BGP Pharma ULC. Monographie de produit. Luvox, maléate de fluvoxamine. Date de révision: 2021-07-20. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062387.PDF (consulté le 5 février 2024).
- BGP Pharma ULC. Monographie de produit. Effexor MD XR. Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée. Date de révision: 2023-10-31. 2023a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073491.PDF (consulté le 7 février 2024).
- BGP Pharma ULC. Monographie Zoloft MD. Capsules de chlorhydrate de sertraline. Date de révision: 2023-08-22. 2023b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00072141.PDF (consulté le 5 février 2024).
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *Cmaj* 2010a;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *Cmaj* 2010b;182(10):E472-8.
- Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées. Lignes directrices canadiennes sur la prévention, l'évaluation et le traitement de la dépression chez les personnes âgées. 2021. Disponible à : https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2021/06/CCSMH_Depression_Guidelines_FR_FINAL.pdf (consulté le 3 avril 2024).
- Corporation AbbVie. Monographie de produit. Fetzima MD capsules de lévomitnacipran à libération prolongée. Date de révision: 2023-08-11. 2023a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00072316.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Corporation AbbVie. Monographie de produit. Viibryd MD comprimés de chlorhydrate de vilazodone. Date de révision: 2023-12-08. 2023b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074053.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C, Crocq M-A. DSM-5® : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux / American psychiatric association ; coordination générale de la traduction française Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi directeurs de l'équipe de la traduction française Patrice Boyer, Marc-Antoine Crocq, Julien Daniel Guelfi... [et al.]. 5e édition éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2015.
- Department of Veterans Affairs / Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. 2022. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf> (consulté le 3 avril 2024).
- Driot D, Bismuth M, Maurel A, Soulie-Albouy J, Birebent J, Oustric S, Dupouy J. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview. *Presse Medicale* 2017;46(12 Pt 1):1124-38.

- Eli Lilly Canada Inc. Monographie Cymbalta MD. Capsules de duloxétine à libération retardée. Date de révision: 2021-03-25. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061672.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Eli Lilly Canada Inc. Monographie de produit. Prozac chlorhydrate de fluoxétine. 2021. 13 juillet 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062326.PDF (consulté le 5 février 2024).
- GlaxoSmithKline Inc. Monographie Paxil. Comprimés de paroxétine. Date de révision: 2022-09-22. 2022. Disponible à : <https://ca.gsk.com/media/6420/paxil-pm-fr.pdf> (consulté le 5 février 2024).
- GlaxoSmithKline Inc. Monographie. Paxil CR. Date de révision: 2023-08-30. 2023. Disponible à : <https://ca.gsk.com/media/6421/paxil-cr-pm-fr.pdf> (consulté le 5 février 2024).
- Gouvernement du Québec. Code de déontologie des médecins. Éditeur officiel du Québec; 2023:chapitre M-9, r. 17.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017.
- Hill JH et Clerc D. Gestion des antidépresseurs en UCDG. 2019. Disponible à : https://rushgq.org/wp-content/uploads/2020/06/Annexe_05_Fiche_RUSHGQ_antidepressseurs_2ieme_edition_22avril2019-1.pdf (consulté le 5 juin 2024).
- Hurtado MM, Nogueras EV, Cantero N, Galvez L, Garcia-Herrera JM, Morales-Asencio JM. Development of a guideline for the treatment of generalized anxiety disorder with the ADAPTE method. International Journal for Quality in Health Care 2020;32(6):356-63.
- INSPQ. Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2021.
- Institut de la statistique du Québec. Enquête québécoise sur la santé de la population, 2020-2021. Éditeur officiel du Québec; 2023.
- Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. J Clin Epidemiol 2019;108:64-76.
- Laboratoires Odan Ltée. Monographie de produit. Odan Bupropion SR. Chlorhydrate de bupropion. Date de révision: 2022-08-18. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069250.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. The Canadian Journal of Psychiatry 2024:07067437241245384.

- 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. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2016;61(9):510-23.
- Lundbeck Canada Inc. Monographie de produit. Trintellix MD. Vortioxétine (sous forme de bromhydrate de vortioxétine). Date de révision: 2021-08-04. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062754.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Lundbeck Canada Inc. Monographie de produit. Cipralex MD oxalate d'escitalopram (comme escitalopram). Date de révision: 2023-09-01. 2023a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00072819.PDF.
- Lundbeck Canada Inc. Monographie de produit. Celexa MD bromhydrate de citalopram. Date de révision: 2023-07-10. 2023b. Disponible à : https://www.lundbeck.com/content/dam/lundbeck-com/americas/canada/products/files/celexa_product_monograph_english.pdf (consulté le 5 février 2024).
- Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, et al. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. *PLoS One* 2021;16(4):e0250356.
- Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(1):7-117.
- McIntyre RS, Suppes T, Tandon R, Ostacher M. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2017;78(6):703-13.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le guide de pratique clinique Trouble d'anxiété sociale : repérage, évaluation et traitement. 2022a:57.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le guide de pratique clinique Trouble d'anxiété généralisée et trouble panique : repérage, orientation et traitement. 2022b:63.
- Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Hecimovic H, Kanemoto K, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2022;63(2):316-34.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113> (consulté le 3 avril 2024).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management. 2022. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (consulté le 3 avril 2024).

- National Library of Medicine. WELLBUTRIN SR- bupropion hydrochloride tablet, film coated. Drug label information [site Web]. 2024. Disponible à : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cbc8c074-f080-4489-a5ae-207b5fadeba3>.
- Organon Canada Inc. Monographie de produit. Remeron RD. Comprimés à désintégration orale de mirtazapine. Date de révision: 2021-05-10. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061004.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Pfizer Canada. Monographie Pristiq MD. Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. Date de révision: 2023-06-16. 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071824.PDF (consulté le 7 février 2024).
- Qaseem A, Owens DK, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT, Jr., Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2023;176(2):239-52.
- Villanueva V, Artal J, Cabeza-Alvarez CI, Campos D, Castillo A, Florez G, et al. Proposed Recommendations for the Management of Depression in Adults with Epilepsy: An Expert Consensus. *Neurology & Therapy* 2023;12(2):479-503.

ANNEXE I

Méthodologie

La méthodologie utilisée pour réaliser le protocole médical respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées en fonction des aspects à documenter dans le protocole médical national (PMN). Une recherche documentaire et une mise à jour de la littérature scientifique parue depuis la réalisation par l'INESSS du protocole actuellement en vigueur ont été réalisées pour chacune des questions d'évaluation. L'analyse des informations s'est effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées.

Questions décisionnelles

Est-ce que les modalités de pratique relatives à l'ajustement et au suivi d'un antidépresseur de première intention chez une personne traitée pour un trouble dépressif majeur ont changé depuis juin 2017?
Quelles sont les pratiques cliniques optimales au regard du traitement et du suivi d'une personne aux prises avec un trouble anxieux?

Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* –traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]) [ADAPTE Collaboration, 2009].
Quelles sont les modalités de pratique clinique relatives :

- a. à l'évaluation de la personne atteinte d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux, incluant les dimensions cliniques associées?
- b. à l'usage d'antidépresseurs pour le trouble dépressif caractérisé et les troubles anxieux selon le tableau clinique et les caractéristiques de la personne, y compris :
 - i. les indications de traitement (et les usages hors indication si pertinent)?
 - ii. la posologie, la teneur et la durée du traitement?
 - iii. les ajustements posologiques selon les caractéristiques de la personne (p. ex. insuffisance rénale)?
 - iv. le moment de l'administration à privilégier et les particularités à tenir compte?
 - v. les précautions particulières?

- vi. les contre-indications absolues et relatives?
- vii. les interactions médicamenteuses?
- viii. les principaux effets indésirables et leur gestion?
- ix. les analyses de laboratoire?
- x. les critères d'arrêt de traitement?
- c. aux critères de réponse clinique selon le contexte de soins?
- d. au suivi clinique selon le contexte de soins?
- e. aux renseignements à transmettre à la personne (p. ex : traitements conjoints non pharmacologiques)?
- f. aux situations qui requièrent une consultation médicale, une urgence, une hospitalisation ou une admission aux soins intensifs?

Méthode de synthèse de l'information, des données scientifiques et des recommandations cliniques

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée afin de répondre aux questions d'évaluation [Lunny *et al.*, 2021; Johnston *et al.*, 2019].

Source de données et stratégie de recherche de la littérature

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique, de façon itérative. Afin de diminuer le biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase, PsycInfo, Cochrane Database of Systematic Reviews - EBM Reviews et CINAHL Complete. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés en français ou en anglais entre janvier 2017 et septembre 2023.

Une recherche manuelle de la littérature par un professionnel scientifique a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. Seuls les documents de pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Canada ou une population similaire ont été consultés (États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Royaume-Uni, Écosse). Advenant l'annonce sur le site Web qu'une mise à jour d'un document retenu est en cours, l'organisation a été contactée pour connaître l'horizon temporel de la nouvelle publication.

Une recherche spécifique a aussi été effectuée au moyen du moteur de recherche Google et Google Scholar par un professionnel scientifique. Les deux premières pages Web de la recherche ont été considérées en utilisant les mots clés présentés dans le document *Annexes complémentaires* associé au rapport Guides et Normes.

Des références sur les bonnes pratiques de prescription en gériatrie (p. ex. Les critères de Beers publiés par l'American Geriatrics Society, deprescription.org), ou encore sur l'utilisation judicieuse d'analyses de biologies médicales ou d'examen paracliniques (p. ex. *using labs wisely, choosing wisely*) ont été consultées.

Des ouvrages de références médicales (p. ex. Manuel Merck) et des sources tertiaires en pharmacologie (p. ex. Johns Hopkins guides, LiverTox) ont aussi été consultés au besoin. Les rapports d'unités d'évaluation des technologies en santé (UETMIS) d'établissement québécois ont aussi été consultés pour identifier toutes revues systématiques répondant à une des questions d'évaluation.

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a élaboré en collaboration avec les professionnelles scientifiques la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus était itératif afin d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature a été documentée par le conseiller en information scientifique.

Processus de mise à jour de repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'évaluation ou de Sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec la thématique des travaux ont été consultés environ deux à trois mois avant l'étape de validation externe pour repérer de nouveaux documents ou des mises à jour de documents retenus.

Critères de sélection de la littérature

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([Tableau I-1](#)). Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des études. La sélection a ensuite été effectuée par lecture des titres et résumés puis des textes intégraux. S'il y avait divergence d'opinions, l'avis d'une troisième personne était nécessaire. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un tableau.

La raison d'une exclusion lors de la deuxième sélection a été inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA, illustrant le processus de sélection des documents a été rempli.

Tableau I-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations

Critères d'inclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées de 18 ans ou plus atteintes d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<ul style="list-style-type: none"> Antidépresseurs de première intention (p. ex. : ISRS, IRSN, vortioxétine, bupropion, mirtazapine, vilazodone)
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	<ul style="list-style-type: none"> Omnipraticiens, urgentologues, infirmiers(ères) cliniciens(ennes) et praticiens(ennes) spécialisés(ées), pharmacien(ennes) communautaires, en GMF ou en établissement
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOME)	<ul style="list-style-type: none"> Choix initial d'un antidépresseur selon la condition clinique Conduite thérapeutique (évaluation de la condition clinique, ajustement pharmacologique, suivi, gestion des effets indésirables et autres prises en charge de la personne sous antidépresseur [p. ex. : risque suicidaire, syndrome sérotoninergique, syndrome de sevrage])
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (health care setting and context)	<ul style="list-style-type: none"> Première ligne : cliniques médicales, GMF-UMF, cliniques privées, pharmacies, centres hospitaliers, centres d'hébergement et autres milieux de soins où les patients qui présentent des symptômes de santé mentale peuvent se présenter (p. ex. : CISSS, CIUSSS)
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques Ouvrage de référence en médecine et en pharmacologie pour des repères cliniques peu présents dans les autres documents
ANNÉE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> 2017-2023
Critères d'exclusion	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 18 ans
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Autre qu'un antidépresseur
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Document avec recommandations dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate, à moins qu'il n'y ait pas d'autres documents de meilleure qualité méthodologique disponible pour répondre à la question d'évaluation (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention à considérer dans les travaux) ou si le document provient d'une société savante canadienne
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec
TYPE DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> Revue systématique avec ou sans méta-analyse et sans recommandations Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires.

Extraction

L'extraction de l'information, des recommandations cliniques, des caractéristiques des études retenues et des données scientifiques a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Aucune extraction des recommandations n'a été effectuée lorsque les auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres guides de pratique clinique ou lignes directrices déjà retenues. Les extractions ont été vérifiées par un deuxième professionnel. Pour pallier le manque de données pertinentes à l'analyse, le cas échéant, les auteurs de la publication concernée ont été contactés.

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide des outils d'évaluation énumérés ci-dessous. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne si nécessaire.

Les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II) ou de la grille AGREE-GRS (Global Rating Scale) [Brouwers *et al.*, 2010a; 2010b]. Toutefois, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si les documents avaient déjà fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un autre projet de l'INESSS, ou si les auteur.es avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations.

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicale ou des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée.

Analyse et synthèse

Une analyse a été effectuée par un professionnel scientifique pour repérer les similarités et les différences entre les informations, les recommandations, les caractéristiques des études et les données scientifiques recensées qui sont ensuite résumées dans une synthèse narrative, et ce, en tenant compte de la qualité méthodologique des documents et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. Ces analyse et synthèse ont été validées par une deuxième personne. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations ont été précisées lorsque disponibles.

Méthode de synthèse des éléments contextuels

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure : des lois, règlements, normes, programmes, services pour la population ou les personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada, statistiques ou données de santé.

Lois, règlements, normes, programmes, plans d'action, répertoires, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de revue de la littérature

Revue narrative¹ de la littérature.

Sources de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements de cliniciens offrant des soins spécialisés, de communautés de pratique ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux, ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec. Les outils cliniques élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles sur internet ont aussi été recensés, le cas échéant.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de LégisQuébec [Gouvernement du Québec, 2023]. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi que la télémédecine ou toute autre thématique jugée pertinente aux travaux ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels, ou du MSSS.

Si besoin est, la disponibilité et le statut des médicaments au Canada ont été vérifiés par le site Web de Santé Canada (au besoin, des grossistes en médicaments ont été consultés). De même, les critères de remboursements des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec et les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont aussi été consultés, et ce, par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par le compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne (*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS)).

Selon la pertinence, des rapports d'Unité d'évaluation des technologies en santé (UETMIS) d'établissement québécois, sur la thématique des travaux, ont aussi été consultés.

¹ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue ayant pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [INSPQ, 2021].

Enfin, pour identifier les critères de priorisation pour l'accès aux services spécialisés en lien avec la thématique des travaux, les formulaires normalisés du MSSS pour les centres de répartition des demandes de services (CRDS) ont été consultés.

Extraction

À l'exception des informations relatives aux critères de remboursements ou celles tirées des monographies, aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyses. Le cas échéant, l'extraction a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Les extractions ont été vérifiées par un deuxième professionnel.

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique puis vérifiés par une deuxième personne.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies lors de consultations

Différentes perspectives sont recueillies dans le cadre d'un projet guidé et normé. Ces échanges permettent de comparer notamment l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise, de recueillir des données et des savoirs expérimentaux, des enjeux, des barrières et des facilitateurs à la pratique. Les noms des personnes consultées ont été indiqués dans les pages liminaires du rapport associé aux travaux.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Selon la pertinence, des informateurs clés ont été consultés afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects de la démarche clinique, ou l'organisation des soins et services nécessitant une clarification, une précision ou une mise à jour ou comportant des enjeux.

À partir d'une série de questions servant à documenter les différents aspects des travaux, des consultations individuelles, des échanges par courriel ou par un questionnaire Web ont été tenus.

Deux professionnels scientifiques assistent généralement aux entretiens, qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Des comptes rendus de ces discussions ont tous été consignés dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec la thématique des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il est composé de professionnels de la santé, ou des services sociaux, avec différentes spécialités et expertises qui œuvrent dans la thématique des travaux. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables, et ce, en fournissant de l'information contextuelle (p. ex. organisation des soins et services, trajectoire) et expérientielle, de l'expertise, des opinions sur les enjeux professionnels et organisationnels de même que les barrières et facilitants à la prestation de soins et services, ou d'autres perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date, le lieu, un résumé des échanges et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par les membres de l'équipe projet présents aux rencontres. Ces documents ont été consignés dans un espace de travail commun.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus ou de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique selon des thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents servent de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer entre elles les informations tirées des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des grandes étapes du cheminement clinique. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et de l'outil clinique, l'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, économique et socioculturelle en tenant compte des données scientifiques si colligées, de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels et des perspectives des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([Tableau I-2](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du

verbe avec le niveau de confiance que les bénéficiaires d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont d'abord été invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées ultimement à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, et si pertinent, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés sur les documents finaux, par courriel. L'approbation finale des recommandations, contenues dans l'outil clinique, est considérée comme unanime lorsque 100 % des participants sont en accord, majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants sont favorables et elles sont considérées comme un avis partagé lorsque 51 % à 79 % des membres sont en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure cette information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe. Lorsque des changements au contenu sont proposés en cours de validation, les membres du comité consultatif sont consultés par courriel, ou en présentiel selon la nature et la portée des commentaires reçus, afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

Tableau I-2 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe,</p> <p>en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action,</p> <p>ou</p> <p>en utilisant un verbe d'action directif à l'infinitif (p. ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité), ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe;</p> <p>en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p>ou</p> <p>en utilisant un verbe d'action subjectif (p. ex., proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer).</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En absence de données probantes, les données expérientielles sont suffisantes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et 	<p>Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est utilisé.</p>

NIVEAU DE CONSENSUS BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.	les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel pourrait être considéré au cas par cas selon le contexte organisationnel.	

Validation par les pairs

Des lecteurs externes seront invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils seront choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ces personnes seront conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport Guides et Normes et de l'outil clinique. Bien qu'ils révisent l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes n'approuvent pas les versions définitives.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale de l'outil clinique, de la clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec seront sollicités pour répondre à un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur une version préliminaire de l'outil clinique. Les futurs utilisateurs ne valident pas la version définitive de l'outil.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs seront analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et sont consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, le rapport Guides et Normes est ajusté en conséquence. Advenant des enjeux d'applicabilités identifiés, un groupe de discussion avec quelques futurs utilisateurs pourrait être planifié pour bien comprendre, et au besoin, apporter des correctifs avant la finalisation des travaux.

Les noms et affiliations des lecteurs externes et des futurs utilisateurs seront indiqués dans les pages liminaires du rapport.

Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées est rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées sont également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, est invité à prendre connaissance du code d'éthique et s'engage à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des informateurs clés qui sont interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, déclare les intérêts ou rôles d'ordre personnels, professionnels ou institutionnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier font l'objet d'une évaluation par l'équipe projet. Cette évaluation permet de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles et les modalités de gestion qui ont été mises en place sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis par souci de transparence.

Gestion des références

La gestion des références se fera par le logiciel bibliographique EndNote. Les publications seront classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluations et l'information pertinente à référencer dans le rapport. Le fichier EndNote sera enregistré, dans un répertoire électronique dédié au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

ANNEXE II

Documents retenus

La recherche de l'information a permis de répertorier dans la littérature 3 336 documents, desquels ont été retenus 26 guides de pratique clinique. La qualité méthodologique de ces documents a été évaluée à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE-GRS. Il n'y a toutefois pas eu d'évaluation de la qualité de 2 des guides, soit ceux du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2022a; MSSS, 2022b] qui sont des traductions et des adaptations d'autres guides de pratique clinique. Parmi l'ensemble des guides évalués, la qualité méthodologique de six d'entre eux a été jugée inadéquate pour leur utilisation, avec des lacunes importantes en ce qui a trait à la rigueur d'élaboration. Ainsi, vingt GPC ont été inclus dont quatre sont canadiens, cinq sont américains, huit sont européens, deux sont australiens/néo-zélandais et un est international.

Le processus de sélection des documents sous forme de diagramme de flux est présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*. Les raisons de l'exclusion des documents à la suite de leur lecture complète ainsi que les caractéristiques des documents retenus sont présentées, respectivement, dans les annexes C et D du document *Annexes complémentaires*. Finalement, les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

Les documents inclus sont les suivants :

- un GPC produit par l'ACP en 2023 : Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: a living clinical guideline from the American College of Physicians [Qaseem et al., 2023]
- un GPC produit par l'ASCO en 2023 : Management of Anxiety and Depression in Adult Survivors of Cancer: ASCO Guideline Update [Andersen et al., 2023]
- un GPC produit par le CANMAT en 2023 : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults [Lam et al., 2024]
- un GPC produit par un consensus d'experts en 2023 : Proposed recommendations for the management of depression in adults with epilepsy: an expert consensus [Villanueva et al., 2023]
- un GPC produit par le WFSBP en 2023 : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders [Bandelow et al., 2023]
- un GPC produit par l'ILAE en 2022 : ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy [Mula et al., 2022]

- un GPC produit par un consensus d'experts en 2022 : The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision [Bandelow et al., 2022]
- un GPC produit par le MSSS en 2022 : Le guide de pratique clinique Trouble d'anxiété généralisée et trouble panique: repérage, orientation et traitement [MSSS, 2022b]
- un GPC produit par le MSSS en 2022 : Le guide de pratique clinique Trouble d'anxiété sociale : repérage, évaluation et traitement [MSSS, 2022a]
- un GPC produit par le NICE en 2022 : Depression in adults: treatment and management [NICE, 2022]
- un GPC produit par le VA/DoD en 2022 : VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder [VA/DoD, 2022]
- un GPC produit par le CCSMPA en 2021 : Lignes directrices canadiennes sur la prévention, l'évaluation et le traitement de la dépression chez les personnes âgées [CCSMPA, 2021]
- un GPC produit par un consensus d'experts en 2020 : Development of a guideline for the treatment of generalized anxiety disorder with the ADAPTE method [Hurtado et al., 2020]
- un GPC produit par le NICE en 2020 : Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management [NICE, 2020]
- un GPC produit par le RANZCP en 2020 : The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders [Malhi et al., 2021]
- un GPC produit par l'APA en 2019: APA Clinical Practice guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts [APA, 2019]
- un GPC produit par le RANZCP en 2018: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder [Andrews et al., 2018]
- un GPC produit par un consensus d'experts en 2017 : Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview [Driot et al., 2017]
- un GPC produit par le FPG en 2017 : Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder [McIntyre et al., 2017]
- un GPC produit par la HAS en 2017 : Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours [HAS, 2017]

Les détails de l'information et des recommandations issues des guides de pratique retenus sont présentés dans un document à part qui sera mis à la disposition du lecteur sur demande.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

