

SEROPLEX / SIPRALEX

INTRODUCTION

Le 3 juin 2004 une extension d'indication au trouble *Anxiété sociale (Phobie sociale)* chez l'adulte a été octroyée aux laboratoires Lundbeck pour les spécialités pharmaceutiques Seroplex[®] et Siprale[®]. Le principe actif de ces médicaments est l'escitalopram, qui est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Il est rappelé que la terminologie *trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)* est bien définie et correspond à une pathologie précise, qui doit être distinguée d'une simple timidité excessive (Cf. Annexe). Le traitement médicamenteux n'est indiqué que si ce trouble perturbe de façon importante les activités professionnelles et sociales.

Seroplex[®] et Siprale[®] ont par ailleurs une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte dans le traitement de l'*Episode dépressif majeur* et dans le *trouble Panique* avec ou sans agoraphobie.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'escitalopram.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'escitalopram.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée sur les résultats de trois études d'efficacité et de sécurité d'emploi dans le trouble Anxiété sociale (Phobie sociale). Les trois essais ont été conduits chez des patients adultes (de 18 à 65 ans dans les essais court terme) suivis en externe, présentant les critères diagnostiques de Phobie sociale suivant le DSM IV.

Dans les trois études, le score sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz (Liebowitz Social Anxiety Scale) devait être ≥ 70 à l'inclusion ; le score à l'inclusion avoisinait 95 dans les trois études. Cette échelle validée et reconnue dans le trouble Anxiété sociale était utilisée pour l'évaluation du critère primaire d'efficacité.

Le handicap était évalué sur l'échelle de handicap de Sheehan explorant un ou plus des trois domaines suivants : travail, vie sociale et vie familiale. Dans deux des trois études, le score sur l'échelle de handicap de Sheehan devait être ≥ 5 à l'inclusion, et dans une étude, le score à la CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) devait être ≥ 4 à l'inclusion.

¹ Ces médicaments existent sous plusieurs formes : comprimé pelliculé à 5 mg, comprimé pelliculé sécable à 10 mg, 15 mg et 20 mg, et solution buvable à 10 mg/ml.

3.1. Efficacité

3.1.1 Recherche de dose

La première étude était multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée totale de 24 semaines, dans laquelle les patients ont été répartis en cinq groupes de traitement : escitalopram 5 mg/j (n = 167), escitalopram 10 mg/j (n = 167), escitalopram 20 mg/j (n = 170), paroxétine 20 mg/jour (n = 169) et placebo (n = 166).

Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration du score sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz à la 12ème semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale. La diminution du score total observée à cette date (Last observation carried forward : LOCF) était de -38,7 points dans le groupe escitalopram 5 mg, -34,6 points dans le groupe escitalopram 10 mg, -39,8 points dans le groupe escitalopram 20 mg et -39,3 points dans le groupe paroxétine, par rapport à -29,5 points dans le groupe placebo.

Cette diminution était statistiquement significative dans les groupes escitalopram 5 et 20 mg par rapport au groupe placebo, mais pas dans le groupe escitalopram 10 mg. Les composantes peur/anxiété et évitement de l'échelle de Leibowitz ont été, en particulier, significatifs.

Les critères secondaires comportaient entre autres l'évaluation du pourcentage de répondeurs, défini sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz comme une amélioration d'au moins 50% du score. Les résultats obtenus ont été de 33% de répondeurs dans le groupe escitalopram 5 mg/jour, 39% dans le groupe escitalopram 20 mg/jour et 41% dans le groupe paroxétine, versus 21% sous placebo.

Ces résultats étaient statistiquement significatifs en faveur de l'escitalopram pour les groupes 5mg/j et 20 mg/j, ainsi que pour le groupe paroxétine versus placebo.

En revanche, le pourcentage de répondeurs à la 12ème semaine n'a pas été significatif dans le groupe escitalopram 10 mg/jour (29% de répondeurs).

Par ailleurs, une évaluation du handicap utilisant l'échelle de handicap de Sheehan a été réalisée à la 12ème semaine : les trois groupes escitalopram et le groupe paroxétine se sont différenciés significativement du groupe placebo pour les trois domaines explorés (travail, vie sociale et vie familiale), excepté pour la vie sociale dans le groupe escitalopram 10 mg/j.

Enfin, à la 24ème semaine de traitement, les trois doses d'escitalopram 5, 10 et 20 mg/j ont été significativement supérieures au placebo d'après le score total sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz, avec des variations respectivement de -44,5 points, -41,5 points et -49,1 points contre -34,0 points sous placebo.

Cet essai ne prévoyait pas de comparaison entre les groupes escitalopram et paroxétine, mais uniquement une comparaison de chaque groupe de traitement au placebo.

3.1.2 Autres données à court terme

La seconde étude était multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo sur 12 semaines. Dans un groupe (n = 181), les patients ont reçu une dose initiale d'escitalopram de 10 mg/j, avec une augmentation posologique éventuelle jusqu'à 20 mg/j à la 4ème, 6ème ou 8ème semaine en cas de non-réponse clinique. Dans l'autre groupe (n = 177), les patients ont reçu un placebo.

Le critère primaire d'efficacité était ici encore l'amélioration du score sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz à la 12ème semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale. Les résultats étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe escitalopram sur ce critère : amélioration moyenne du score (LOCF) de -34,4 points dans le groupe escitalopram contre -27,2 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 7,3 points.

Les critères secondaires comprenaient entre autres l'évaluation du pourcentage de répondeurs, défini sur la CGI-I par un score ≤ 2 à la 12ème semaine. Les résultats obtenus (LOCF) ont été en faveur du groupe escitalopram avec 54% de répondeurs versus 39% sous placebo.

Par ailleurs, l'analyse du taux de rémission défini sur la CGI-S par un score de 1 ou 2 à la 12ème semaine, n'a pas montré de différence significative entre l'escitalopram et le placebo (19% sous escitalopram versus 12% sous placebo).

L'analyse du handicap utilisant l'échelle de handicap de Sheehan a montré à la 12^{ème} semaine une amélioration significative du handicap dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo dans les domaines du travail (LOCF) (-2,6 versus -1,9) et de la vie sociale (-2,7 versus -2,1), mais pas dans la vie familiale (-1,6 dans les 2 groupes).

3.1.3 Maintien de l'efficacité

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, de maintien d'efficacité sur 6 mois dans la phobie sociale, suivant un schéma de type « prévention des rechutes ». Les patients ont été traités par escitalopram 10 mg/j (n = 517) pendant une première période en ouvert de 12 semaines, avec une adaptation posologique éventuelle à 20 mg/j à la 2^{ème}, 4^{ème} ou 8^{ème} semaine. Les patients répondeurs ont alors été tirés au sort en deux groupes : un groupe escitalopram (n = 190) et un groupe placebo (n = 181) pour une période en double insu de 24 semaines de traitement.

Le critère primaire d'efficacité était le délai de rechute du trouble Anxiété sociale pendant la période de traitement en double insu, la rechute étant définie, soit par une augmentation du score d'au moins 10 points sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz, soit par une sortie d'essai pour inefficacité. Le délai de rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo.

De plus, le risque de rechute était 2,8 fois plus grand chez les patients sous placebo par rapport aux patients traités par escitalopram.

Enfin, la différence entre les deux groupes a été statistiquement significative en faveur de l'escitalopram, avec un taux de rechute de 22% dans le groupe escitalopram contre 50% sous placebo. Les résultats ont été significatifs quelle que soit la dose d'escitalopram, avec dans le sous-groupe escitalopram 10 mg/j, un taux de rechute de 11%, et dans le sous-groupe 20 mg/j un taux de 27%, versus approximativement 50% sous placebo.

3.2 Sécurité d'emploi

Lors du dépôt de ce dossier, l'escitalopram avait été prescrit chez plus d'1,7 millions de patients dans les indications Episode dépressif majeur et Trouble Panique.

Les données de sécurité d'emploi issues des essais cliniques menés dans la phobie sociale chez l'adulte (ayant inclus environ 1700 patients dont près de 1200 patients ayant reçu de l'escitalopram) ont été globalement identiques à celles déjà connues.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de l'escitalopram dans le trouble Anxiété sociale (Phobie sociale) s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (diminution significative du score sur l'échelle d'anxiété de Leibowitz) à 12 semaines (court terme) et d'un maintien d'efficacité sur 6 mois versus placebo
- d'un profil de tolérance acceptable.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à Seroplex® et Siprolex® dans le traitement du trouble Anxiété sociale (Phobie sociale). La posologie recommandée est de 10 mg/jour et peut être adaptée ultérieurement suivant la réponse clinique et la tolérance du patient, entre 5 et 20 mg/j.

L'efficacité de l'escitalopram n'a pas été évaluée spécifiquement chez le sujet âgé.

Annexe - Critères diagnostiques de la phobie sociale d'après la cim-10*

Les critères diagnostiques de phobie sociale de la CIM-10 requièrent l'existence de symptômes anxieux neuro-végétatifs et stipulent qu'au moins deux symptômes de l'anxiété (au sein de la liste des 14 symptômes d'Agoraphobie) soient présents de façon simultanée en au moins une occasion, avec au moins l'un des symptômes suivants : rougir ou trembler, peur de vomir et besoin urgent ou peur d'uriner ou d'aller à la selle.

De plus, la CIM-10 spécifie que les symptômes anxieux « surviennent exclusivement ou prédominent dans les situations redoutées ou quand le sujet pense à ces situations ».

- A. Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante. N.B. : Chez les enfants, on doit retrouver des éléments montrant la capacité d'avoir des relations sociales avec des gens familiers en rapport avec l'âge et l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas uniquement dans les relations avec les adultes.
- B. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une Attaque de panique liée à la situation ou bien facilitée par la situation. N.B. : Chez les enfants, l'anxiété peut s'exprimer par des pleurs, des accès de colère, des réactions de figement ou de retrait dans les situations sociales impliquant des gens non familiers.
- C. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur. N.B. : Chez l'enfant, ce caractère peut être absent.
- D. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses.
- E. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la (les) situation(s) redoutée(s) sociale(s) ou de performance perturbent, de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (scolaires), ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.
- F. Chez l'individu de moins de 18 ans, la durée est d'au moins 6 mois.
- G. La peur ou le comportement d'évitement n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex., Trouble panique avec ou sans agoraphobie, Trouble anxiété de séparation, Peur d'une dysmorphie corporelle, Trouble envahissant du développement ou Personnalité schizoïde).
- H. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en A est indépendante de ces troubles ; par exemple, le sujet ne redoute pas de bégayer, de trembler dans le cas d'une maladie de Parkinson ou de révéler un comportement alimentaire anormal dans l'Anorexie mentale (Anorexia nervosa) ou la Boulimie (Bulimia nervosa).

Spécifier si :

Type généralisé : si les peurs concernent la plupart des situations sociales (p. ex. démarrer ou soutenir des conversations, participer à de petits groupes, avoir des rendez-vous, parler à des figures d'autorité, se rendre à des soirées). NB. : Envisager également un diagnostic additionnel de Personnalité évitante).

* Classification internationale des maladies et problèmes de santé connexes.