

Focus

Comment les antidépresseurs influencent-ils la santé cardiométabolique ?

On sait depuis longtemps que certains antidépresseurs peuvent influencer les paramètres cardiométaboliques, tels que le poids, la pression artérielle et la fréquence cardiaque, mais que cet impact varie d'un antidépresseur à l'autre. Une méta-analyse en réseau publiée dans *The Lancet* détaille les différents effets cardiométaboliques des antidépresseurs, dont certains induisent des altérations cardiométaboliques mesurables dès le début du traitement.

Messages clés

- Une méta-analyse en réseau de plusieurs RCT montre que l'effet sur les paramètres cardiométaboliques comme le poids corporel, la fréquence cardiaque et la pression artérielle, peut varier très fortement d'un antidépresseur à l'autre pendant la phase aiguë du traitement.
- Selon les auteurs, le choix d'un antidépresseur doit se faire au cas par cas, en tenant compte du profil du patient et de ses préférences.
- **Commentaire du CBIP** : Cette méta-analyse en réseau ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur les différences entre les antidépresseurs en ce qui concerne les effets cardiométaboliques, en raison des lacunes inhérentes aux RCT pour détecter des effets indésirables. Les résultats suggèrent que certains antidépresseurs ont un effet négatif sur les paramètres cardiométaboliques à court terme, notamment la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Toutefois, ces résultats ne répondent pas à la principale question pour la pratique : ces effets persistent-ils en cas d'utilisation sur le long terme ? En effet, les antidépresseurs sont pris sur de longues périodes et seuls les effets cardiométaboliques persistants affectent la santé du patient.

En quoi cette étude est-elle importante ?

On sait depuis longtemps que les antidépresseurs peuvent influencer les processus physiologiques de l'organisme. Cependant, la mesure dans laquelle les antidépresseurs présentent des effets différents sur ces processus est encore insuffisamment connue.

Les auteurs d'une méta-analyse en réseau à grande échelle¹ ont examiné l'effet des antidépresseurs sur pas moins de 15 paramètres physiologiques différents, dont la plupart concernent des effets cardiométaboliques : poids, pression artérielle, fréquence cardiaque, lipides, enzymes hépatiques, électrolytes et intervalle QTc. Pour ce faire, ils ont utilisé les données de près de 170 études randomisées.

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau de RCT en simple ou double aveugle sur le traitement aigu par antidépresseurs administrés en monothérapie chez l'adulte. Les études menées chez des patients souffrant des maladies suivantes ont été prises en compte : dépression, trouble anxieux, trouble bipolaire, trouble du sommeil, schizophrénie, addiction comportementale, fibromyalgie.

Les chercheurs ont recueilli des informations sur les paramètres physiologiques suivants : variation du poids corporel, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique, intervalle QTc, glucose, cholestérol total, sodium, potassium, urée, ALT, AST, ALP, créatinine, bilirubine.

Outre la mesure dans laquelle les antidépresseurs influencent ces paramètres, la force et la certitude des preuves disponibles ont également été examinées. Nous ne parlons que des résultats pour lesquels des preuves solides (*strong evidence*) ont été trouvées, avec une certitude au moins modérée (*moderate certainty of evidence*).

Les chercheurs ont également vérifié si l'effet sur les paramètres physiologiques variait en fonction de l'âge, du sexe et du poids corporel au début de l'étude.

Résultats en bref

Les chercheurs ont inclus 168 RCT sur les antidépresseurs pour un total de 58 534 participants (âge moyen de 45 ans, 62 % de femmes). La durée médiane des études était de huit semaines (intervalle de 3 à 12 semaines). La plupart des études ont été menées sur des patients souffrant de dépression.

Il s'agit de 151 études publiées et de 17 rapports d'étude de la FDA : 120 portant sur la dépression majeure, 24 sur le trouble anxieux, 2 sur le trouble obsessionnel compulsif, 2 sur le trouble bipolaire et 3 sur la fibromyalgie.

Des paramètres physiologiques ont été rapportés pour 30 molécules différentes, la plupart des données (dans cet ordre) concernant la fluoxétine, la venlafaxine, la duloxétine, la paroxétine et l'amitriptyline.

Antidépresseurs inclus dans la synthèse méthodique (nombre d'études) : agomélatine (N=2), amitriptyline (N=20), bupropion (N=3), citalopram (N=5), clomipramine (N=3), désipramine (N=1), desvenlafaxine (N=11), doxépine (N=3), duloxétine (N=27), escitalopram (N=9), fluoxétine (N=32), fluvoxamine (N=7), imipramine (N=15), lévomitnacipran (N=6), maprotiline (N=3), miansérine (N=2), milnacipran (N=3), mirtazapine (N=10), moclobémide (N=4), nortriptyline (N=4), paroxétine (N=27), phénelzine (N=1), réboxétine (N=5), sélégiline (N=1), sertraline (N=14), trazodone (N=4), trimipramine (N=3), venlafaxine (N=31), vilazodone (N=6) et vortioxétine (N=2)

Note : des études ont été incluses pour tous les antidépresseurs commercialisés en Belgique, à l'exception de l'ATC dosulépine.

Poids corporel : C'est le critère d'évaluation le plus rapporté (116 études, 27 molécules). Les preuves sont solides et d'une certitude modérée pour :

- **la perte de poids** avec les ISRS citalopram, fluoxétine, paroxétine et sertraline (en moyenne - 0,81 à - 0,35 kg), avec les IRSN duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine et lévomitnacipran (- 0,77 à - 0,63 kg, ces deux derniers ne sont pas commercialisés en Belgique), avec le bupropion (- 0,79 kg) et avec le moclobémide (- 0,96 kg).
- **la prise de poids** avec les ATC amitriptyline (+ 1,6 kg) et maprotiline (+ 1,82 kg), la fluvoxamine (+ 0,96 kg), le milnacipran (+ 1,16 kg, non commercialisé en Belgique), la miansérine (+ 1,15 kg) et la mirtazapine (+ 0,87 kg).

Fréquence cardiaque (80 études, 24 molécules) : Les preuves sont solides et d'une certitude modérée pour :

- **l'augmentation de la fréquence cardiaque** avec les ATC (entre + 9 et + 14 battements/min.), les IRSN (+ 2 à + 8 battements/min.) et la réboxétine (+ 6 battements/min.).
- **la diminution de la fréquence cardiaque** avec la fluvoxamine (- 8 battements/min.) et avec le moclobémide (- 4 battements/min.).

Pression artérielle systolique (73 études, 24 molécules) et diastolique (75 études, 23 molécules) : Les preuves sont solides et d'une certitude modérée pour :

- **l'augmentation de la pression artérielle systolique** avec les ATC amitriptyline et imipramine, et avec les IRSN, l'augmentation la plus importante étant observée avec l'amitriptyline (+ 4,86 mmHg).
- **l'augmentation de la pression artérielle diastolique** avec les ATC imipramine et maprotiline, et avec les IRSN, l'augmentation la plus importante étant observée avec la maprotiline (+ 7,18 mmHg).

Cholestérol (21 études, 8 molécules) et **glucose** (14 études, 10 molécules) : Les preuves sont solides et d'une certitude modérée pour :

- **l'augmentation du cholestérol total** avec la paroxétine, la venlafaxine, la desvenlafaxine et la duloxétine, l'augmentation la plus importante étant observée avec la desvenlafaxine (+ 0,27 mmol/l).
- **l'augmentation du glucose** avec la duloxétine (+ 0,30 mmol/l).

QTc (29 études, 15 molécules) : Parmi les antidépresseurs ayant été évalués sur ce paramètre, aucun n'a été associé à un allongement de l'intervalle QT de manière certaine.

Électrolytes, fonctions hépatique et rénale : Une quinzaine d'études portant sur 8 à 11 antidépresseurs différents (presque exclusivement des molécules récentes) font état de données. Les preuves sont solides et d'une certitude modérée pour :

- **l'augmentation des enzymes hépatiques ALT et AST** avec les IRSN, allant de + 1,43 à + 2,20 pour l'ALT et de + 1,27 à + 2,08 pour l'AST (pas de données sur les ATC).
- **l'augmentation de l'ALP, également appelée phosphatase alcaline**, avec la plupart des molécules étudiées, allant de + 2,96 avec la paroxétine à + 13,19 avec la réboxétine.
- **la diminution des concentrations de sodium** avec la duloxétine (- 0,82) et la venlafaxine (- 0,71).

Aucune étude n'a pu mettre en évidence un effet cliniquement significatif sur **la bilirubine, le potassium, l'urée et la créatinine** avec les antidépresseurs étudiés.

Une analyse de sensibilité limitée aux études menées chez des **patients souffrant de dépression** donne des résultats similaires.

Un poids corporel plus élevé au début du traitement est associé à une augmentation plus forte de la pression artérielle systolique et des enzymes hépatiques. Un âge plus élevé au début de l'étude est associé à une plus forte augmentation du glucose. Il n'existe aucune preuve que les antidépresseurs ont des effets physiologiques différents chez l'homme et chez la femme.

Limites de l'étude

Les résultats s'appuient exclusivement sur des RCT qui n'ont pas été conçues pour l'étude des effets indésirables. Les RCT portent sur un plus petit nombre de patients et sont généralement menées chez des patients plus jeunes et en meilleure condition physique. Cela peut conduire à une sous-estimation de certains risques, tels que l'allongement de l'intervalle QTc ou une hyponatrémie cliniquement significative. De même, les informations sur les données physiologiques font souvent défaut ou n'ont pas été recueillies de façon systématique. Même pour le paramètre le plus couramment rapporté, à savoir la variation de poids, près d'une étude sur trois ne disposait pas d'informations. Les données relatives aux paramètres métaboliques, aux électrolytes, aux fonctions hépatique et rénale sont particulièrement rares et doivent donc être considérées avec prudence. De plus, les études incluses portent exclusivement sur la monothérapie alors que la polymédication est fréquente dans la pratique clinique. Selon les auteurs, tout cela pourrait expliquer la divergence avec les résultats des études observationnelles qui identifient souvent des risques plus élevés pour ces paramètres.

Les auteurs mentionnent des changements moyens, mais ceux-ci ne permettent pas de prédire le risque pour un patient individuel. Ils reconnaissent que pour certains paramètres, le dépassement d'une valeur seuil (par ex. QTc > 500 ms) pourrait permettre une meilleure évaluation du risque, mais ce type d'information était souvent absent des études.

D'autres effets indésirables importants des antidépresseurs, tels que la dysfonction sexuelle, l'émoussement émotionnel et les effets secondaires gastro-intestinaux, n'ont pas été étudiés dans cette méta-analyse, bien qu'ils soient souvent co-déterminants de l'observance thérapeutique.

Les chercheurs ne font aucun commentaire sur la comparaison des antidépresseurs entre eux, ce qui pourrait fournir d'autres informations utiles pour la pratique.

Commentaire du CBIP

Cette méta-analyse en réseau de RCT conclut que les effets indésirables physiologiques des antidépresseurs pendant la phase aiguë du traitement peuvent varier considérablement. Selon les auteurs, les résultats montrent l'importance d'un traitement personnalisé qui tient compte du profil du patient et de ses préférences personnelles.

Par ailleurs, les auteurs reconnaissent que les RCT incluses n'ont pas été conçues pour surveiller les effets indésirables physiologiques et qu'elles présentent des lacunes en ce qui concerne la notification de ces effets indésirables. Étant donné les manquements des études, le fait que la méta-analyse en réseau n'ait trouvé aucun effet sur les paramètres cardiométaboliques pour certains antidépresseurs ne signifie pas nécessairement qu'il n'y en a pas. Les données sur les paramètres métaboliques, en particulier, sont trop limitées pour tirer des conclusions. En outre, les chiffres ne parlent que du traitement aigu, pas de la question la plus importante pour la pratique : les effets persistent-ils en cas d'utilisation à long terme ? En effet, les antidépresseurs sont pris sur de longues périodes et seuls les effets cardiométaboliques persistants affectent la santé du patient.

Cette méta-analyse en réseau ne donne pas non plus d'indications sur les effets indésirables physiologiques potentiellement plus rares, les facteurs de risque ou l'incidence chez les patients à haut risque. Pour recueillir des données à ce sujet, il faut s'appuyer sur l'étude post-commercialisation (principalement des rapports spontanés et des études observationnelles,

rarement des RCT avec des critères de sécurité spécifiques). Un exemple est la détection d'un risque d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes pour le citalopram et l'escitalopram.

La directive belge Dépression chez l'adulte² recommande le choix d'un ISRS ou d'un ATC dans le cadre des soins de première ligne. Le choix entre un ISRS et un ACT se fait sur base des effets indésirables à éviter, des interactions possibles avec d'autres médicaments, des comorbidités, des antécédents du patient, de l'expérience du médecin avec l'antidépresseur utilisé, de l'éventuelle toxicité de ce produit et de son coût.

Sources

- 1 Pillinger T, Arumham A, McCutcheon RA, et al. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. Published online October 21, 2025 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01293-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01293-0)
- 2 Belgische richtlijn "Depressie bij volwassenen". <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219> (laatst bijgewerkt op 25/02/2017).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.