

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2012

STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 329 339-1 4)

B/100 (CIP : 34009 558 336-0 4)

Laboratoires SERVIER

DCI	tianeptine
Code ATC (année)	N06AX14 (Autres antidépresseurs)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la transparence Renouvellement de l'inscription
Liste(s) concernée(s)	B/30 Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) B/100 Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	06/02/1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Durée de prescription limitée à 28 jours. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance. Conservation d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans.

Classement ATC	2012 N Système nerveux central N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AX Autres Antidépresseurs N06AX14 Tianeptine
----------------	--

02 CONTEXTE

La tianeptine est un antidépresseur dont le mécanisme d'action exact n'est pas connu. Il est chimiquement proche des antidépresseurs tricycliques et de l'amineptine qui fut retirée du marché en France en 1999 en raison de cas d'abus et de pharmacodépendance et de ses effets indésirables hépatiques (atteintes cholestatiques) et cutanés (acné)¹.

STABLON est commercialisé en France depuis 1989 dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

En 2005, STABLON a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance qui avait conduit à l'ajout d'une mise en garde sur le risque d'abus et de dépendance dans le RCP et la notice patient.

En avril 2011, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a observé une persistance des cas d'abus et de pharmacodépendance à la tianeptine et demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit.

Le 2 février 2012, la Commission nationale d'AMM a estimé que le rapport bénéfice/risque de la tianeptine restait favorable mais a renforcé les conditions de prescription et de délivrance de ce produit. STABLON est soumis depuis le 3 septembre 2012 à une partie de la réglementation des stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée, durée de prescription limitée à 28 jours).

En novembre 2011, au vu des nouvelles données de pharmacodépendance, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de STABLON.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). »

¹ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance du 24 janvier 2012. www.anism.sante.fr

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de 1 comprimé dosé à 12,5 mg trois fois par jour, matin, midi et soir, au début des principaux repas.

Chez l'alcoolique chronique, cirrhotique ou non, aucune modification posologique n'est nécessaire.

Chez les sujets de plus de 70 ans et en cas d'insuffisance rénale, limiter la posologie à 2 comprimés par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Vingt-trois antidépresseurs sont actuellement commercialisés en France.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents sont les autres antidépresseurs disponibles en France dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Tableau 1. Antidépresseurs indiqués dans les épisodes dépressifs majeurs

DCI	Même classe pharmacothérapeutique ? Oui/Non	Spécialité	Titulaire de l'AMM du princeps	SMR*
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)				
citalopram	Non	SEROPRAM et génériques	LUNDBECK	important
escitalopram	Non	SEROPLEX	LUNDBECK	important
fluoxétine	Non	PROZAC et génériques	LILLY	important
fluvoxamine	Non	FLOXIFRAL et génériques	ABBOTT	important
paroxétine	Non	DEROXAT et génériques, DIVARIUS	GLAXOSMITHKLINE	important
sertraline	Non	ZOLOFT et génériques	PFIZER	important
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)				
duloxétine	Non	CYMBALTA	LILLY	important
milnacipran	Non	IXEL et génériques	Pierre FABRE	important
venlafaxine	Non	EFFEXOR et génériques, EFFEXOR LP et génériques	WYETH PHARMACEUTICALS	important
Imipraminiques				
clomipramine	Non	ANAFRANIL et génériques	DEFIANTE FARMACEUTICA SA	important
amoxapine	Non	DEFANYL	EISAI	important
amitriptyline	Non	ELAVIL, LAROXYL	TEOFARMA/ MERCK SHARP & DOHME CHIBRET	important
maprotiline	Non	LUDIOMIL	AMDIPHARM	important
dosulépine	Non	PROTHIADEM	TEOFARMA	important
doxépine	Non	QUITAXON	NEPALM	important
trimipramine	Non	SURMONTIL	SANOFI AVENTIS	important
imipramine	Non	TOFRANIL	AMDIPHARM	important
« Autres » antidépresseurs				
agomélatine	Non	VALDOXAN	SERVIER	important
miansérine	Non	Génériques d'ATHYMIL [†]	--	important
mirtazapine	Non	NORSET et génériques	SCHERING PLOUGH	important
IMAO sélectif A				
moclobémide	Non	MOCLAMINE	BIOCODEX	important
IMAO non sélectif				
iproniazide	Non	MARSILID	ALKOPHARMA	important

* dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs

† arrêt de commercialisation d'ATHYMIL en 2011

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

STABLON est commercialisé dans 15 pays de l'Union Européenne (France, Luxembourg, Portugal, Bulgarie, Roumanie, Slovaquie, Pologne, Malte, Hongrie, Lituanie, Slovaquie, République Tchèque, Autriche, Lettonie, Estonie) et dans 66 pays au total dans le Monde².

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

STABLON est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 16 avril 1988. Les conclusions des avis rendus par la Commission de la transparence pour STABLON depuis son inscription sont rappelées ci-dessous :

Avis de la Commission de la Transparence du 15 mai 1991

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux : « Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications de l'AMM ».

Avis de la Commission de la Transparence du 8 mars 1995

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux : « Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications de l'AMM ».

Avis de la Commission de la Transparence du 25 mars 1998

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux : « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. »

Avis de la Commission de la Transparence du 19 novembre 1999

Réévaluation du Service Médical Rendu :

« Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Efficacité/Sécurité d'emploi de la spécialité :

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est moyenne.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

² Pays hors Union Européenne : Togo, Madagascar, Gabon, Côte d'Ivoire, Guatemala, Benin, Congo, Curaçao, Jamaïque, Costa Rica, Trinidad and Tobago, Bahrain, Honduras, Panama, Morocco, El Salvador, Qatar, Tunisie, Inde, Pakistan, Venezuela, Guinée, République Dominicaine, Belgique, Turquie, Kazakhstan, Nicaragua, Koweït, Maurice, Argentine, Azerbaïdjan, Myanmar, Vietnam, Thaïlande, Cuba, Croatie, Brésil, Indonésie, Corée (République de), Guyane, Cameroun, Sénégal, Égypte, Oman, Singapour, Malaisie, Yémen, Serbie, Hong Kong, Brunei Darussalam

Intérêt en termes de santé publique :

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût.

Conclusion de la Commission de la Transparence

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important. »

Avis de la Commission de la Transparence du 7 février 2001

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux : « L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important. »

Avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2006

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux :

« Les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier le SMR par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le SMR par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Le SMR de cette spécialité reste important dans cette indication.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude d'efficacité n'a été déposée auprès de la Commission de la transparence depuis le renouvellement d'inscription en 2006.

Sont rappelées ici les données disponibles concernant l'efficacité de la tianeptine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Les références des études sont fournies en annexe.

9.1.1 Etudes versus placebo

a) Efficacité à court terme

L'efficacité à court terme de la tianeptine par rapport au placebo a été évaluée dans trois études randomisées double-aveugle :

- l'étude de Cassano *et al.* (1996) (187 patients) a comparé la tianeptine à posologies flexibles 25-50 mg/j au placebo chez des patients âgés de 18 à 60 ans ayant un épisode dépressif majeur (isolé ou récurrent) ou un trouble bipolaire avec épisode dépressif (critères du DSM-III-R) et un score MADRS à l'inclusion $\geq 25^3$. L'étude comportait également un groupe traité par imipramine 100-200 mg/j. La tianeptine a été supérieure au placebo sur la diminution des symptômes dépressifs sur l'échelle MADRS à 6 semaines (score final MADRS de $17,3 \pm 1,6$ pour la tianeptine versus $22,3 \pm 1,5$ pour le placebo, $p = 0,012$). Le pourcentage de patients répondeurs (diminution du score MADRS ≥ 50 %) était plus élevé dans le groupe tianeptine que dans le groupe placebo (56 % pour la tianeptine versus 32 % pour le placebo, $p = 0,030$). Il n'a pas été observé de différence statistique d'efficacité entre la tianeptine et l'imipramine ;
- l'étude de Costa E Silva *et al.* (1997) (126 patients) a comparé la tianeptine à posologies flexibles 25-50 mg/j au placebo chez des patients âgés de 18 à 60 ans ayant un épisode dépressif majeur (isolé ou récurrent) ou un trouble bipolaire avec épisode dépressif (critères du DSM-III-R) et un score MADRS à l'inclusion ≥ 25 . La tianeptine a été supérieure au placebo sur le score MADRS à 6 semaines (score final de $16,3 \pm 11,5$ versus $22,0 \pm 13,8$, $p = 0,007$). Il n'a pas observé de différence entre la tianeptine et le placebo sur le pourcentage de répondeurs (58 % versus 41%, $p = 0,086$) ;
- l'étude de Montgomery (1997) [non publiée] (244 patients) a comparé la tianeptine aux posologies de 37,5 et 75 mg/j au placebo chez des patients âgés de 18 à 65 ans ayant un épisode dépressif majeur (isolé ou récurrent) (critères du DSM-III-R) et un score MADRS à l'inclusion ≥ 24 . Cette étude n'a pas montré de différence d'efficacité entre les deux groupes actifs et le placebo sur le score MADRS et le pourcentage de répondeurs.

b) Efficacité sur la prévention des récurrences dépressives

L'étude de Dalery *et al.* (1997 & 2001) a comparé l'efficacité de la tianeptine 37,5 mg/j au placebo sur la prévention des rechutes (au cours des 6 premiers mois de traitement) et des récurrences dépressives (après 6 mois) chez des patients répondeurs à un traitement par tianeptine.

268 patients hospitalisés et ambulatoires souffrant d'un épisode dépressif majeur récurrent (score de Hamilton Depression Rating Scale [HDRS] à 21 items ≥ 17 et au moins un épisode dépressif au cours des 5 dernières années) ont reçu de la tianeptine pendant 6 semaines.

Après 6 semaines, 185 patients répondeurs ont été inclus dans la phase randomisée double aveugle de l'étude pour recevoir de la tianeptine 37,5 mg/jour ($n = 111$) ou un placebo ($n = 74$).

A 18 mois, le pourcentage de rechute et de récurrence (score d'impression clinique globale

³ L'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) permet d'évaluer l'intensité de la symptomatologie dépressive ; 10 items cotés de 0 à 6 (score maximal = 60).

[CGI] ≥ 4 et/ou HDRS ≥ 15) a été moins fréquent dans le groupe tianeptine que dans le groupe placebo ($p = 0,002$) : 18 rechutes ou récurrences dans le groupe tianeptine (16 %) versus 27 dans le groupe placebo (36%).

9.1.2 Etudes versus comparateur actif

a) Etudes versus inhibiteurs de la recapture à la sérotonine (ISRS)

Au total, 8 études randomisées double-aveugle ont comparé l'efficacité de la tianeptine à un ISRS : fluoxétine (3 études : Alby *et al.* 1993a ; L o *et al.* 1999 & 2001 ; Novotny & Faltus 2002), paroxétine (3 études : Lépine *et al.* 2001b ; Waintraub *et al.* 2002 ; Nickel *et al.* 2003), sertraline (2 études : Szadoczky & F redy 2002 ; Kasper 2003 [non publiée]). Selon les études, les patients inclus avaient un diagnostic d'épisode dépressif majeur ou de dysthymie, un épisode dépressif d'un trouble bipolaire et dans une étude un épisode dépressif majeur associé à un trouble anxieux généralisé (les critères diagnostiques étaient ceux du DSM-III-R, ICD-10 ou du DSM-IV). La durée de suivi des études était comprise entre 6 semaines et 3 mois. Dans 7 études, les critères principaux d'efficacité étaient les symptômes dépressifs sur l'échelle de dépression de Hamilton ou l'échelle MADRS. Dans l'étude de Nickel *et al.* (2003), l'analyse principale visait à comparer les effets neurobiologiques de la tianeptine à la paroxétine, l'efficacité clinique était un critère secondaire.

Ces études n'ont pas montré de différence d'efficacité entre la tianeptine et les ISRS comparés.

Aucune de ces études ne comportait de groupe placebo permettant de tester leur validité interne.

Méta-analyse de Kasper *et al.* (2002)

Une méta-analyse de 5 de ces études (1 348 patients) a été r alis e⁴. La tianeptine 37,5 mg/jour a été comparée à la fluoxétine (2 études), la paroxétine (2 études) et la sertraline. Les critères d'évaluation ont été les scores totaux sur l'échelle MADRS, les scores des items 1, 2 et 3 de l'échelle d'impression clinique globale et le pourcentage de patients répondeurs (diminution du score MADRS ≥ 50 %)   6 semaines.

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre la tianeptine et les ISRS comparés sur les scores MADRS, le pourcentage de répondeurs et l'impression clinique après 6 semaines de traitement.

b) Etudes versus antidépresseurs tricycliques

Six études randomisées double aveugle ont comparé l'efficacité de la tianeptine à un antidépresseur tricyclique : imipramine (2 études : Cassano *et al.* 1996 ; Ostaptzeff 1981), amitriptyline (4 études : Invernizzi *et al.* 1994 ; Guelfi 1996 [non publiée] ; Guelfi *et al.* 1989 ; L o *et al.* 1988 dans une population en sevrage alcoolique). Selon les études, les patients inclus avaient un épisode dépressif majeur, un épisode dépressif d'un trouble bipolaire ou un trouble anxio-dépressif. La durée de suivi des études était de 8 semaines au maximum.

Dans 5 études, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre la tianeptine et le comparateur tricyclique. Dans l'étude de Guelfi 1996 [non publiée] réalisée chez 288 patients avec des troubles anxio-dépressifs et un score MADRS ≥ 20 , l'amitriptyline a été plus efficace que la tianeptine (score MADRS finaux : $11,6 \pm 6,4$ pour amitriptyline versus $14,2 \pm 11,1$ pour tianeptine, $p = 0,024$).

A l'exception de l'étude de Cassano *et al.* 1996, aucune de ces études ne comportait de groupe placebo.

⁴ L' tude Alby *et al.* 1981 a été exclue du fait de la trop grande hétérogénité de la population incluant des patients dysthymiques et les études Kasper *et al.* 2003 et Nickel *et al.* 2003 n'étaient pas disponibles au moment de la méta-analyse.

c) Etudes versus d'autres antidépresseurs

Deux études ont comparé la tianeptine à la miansérine :

- une étude réalisée chez 315 personnes âgées (70 ans ou plus) souffrant d'un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-III-R (cette étude est présentée dans le paragraphe suivant) (Brion *et al.* 1996) ;
- une étude réalisée chez 152 patients souffrant de trouble de l'adaptation (Ansseau *et al.* 1996).

Une étude a comparé la tianeptine à la maprotiline chez 83 femmes en préménopause ou ménopausée souffrant de symptômes anxio-dépressifs (Chaby *et al.* 1993), une étude a comparé la tianeptine à la viloxazine chez 40 patients atteints d'une maladie de Parkinson ou d'une pathologie neurovasculaire (Buge 1981 [non publiée]) et une étude a comparé la tianeptine à la nomifensine chez 40 patients souffrant de dépression (Weiss *et al.* 1981).

9.1.3 Etudes dans des populations spécifiques

a) Population âgée

L'efficacité de la tianeptine chez la personne âgée a été évaluée dans quatre études :

- une étude versus miansérine chez 315 patients âgés de 70 ans ou plus avec un diagnostic de d'épisode dépressif majeur selon les critères DSM-III-R (Brion *et al.* 1996) ;
- deux études non comparatives ayant évalué l'effet de la tianeptine à moyen terme (une étude à 3 mois et une étude à 1 an) chez des personnes âgées ayant un diagnostic de dépression ou de dysthymie (Saiz-Ruiz *et al.* 1998, Chapuy *et al.* 1991) ;
- une étude ayant comparé la tianeptine à la viloxazine (AMM abrogée) sur le traitement de symptômes dépressifs chez 40 patients de 41 à 78 ans atteints d'une maladie de Parkinson ou d'une pathologie neurovasculaire (Buge study 1981 [non publiée]).

Tianeptine versus miansérine dans une population âgée souffrant de dépression ou de dysthymie (Brion *et al.* 1996)

La tianeptine a été comparée à la miansérine dans une étude randomisée double aveugle de 6 mois chez 315 patients âgés de 70 ans ou plus (moyenne d'âge 78,5 ans) avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur selon les critères DSM-III-R avec un score MADRS \geq 24 et un score HARS \geq 18.

Les patients ont été randomisés dans trois groupes : tianeptine 25 mg/j, tianeptine 37,5 mg/j ou miansérine 30 mg/j. Les principaux critères d'efficacité étaient le score final de symptômes sur l'échelle MADRS (critère principal), le score sur l'échelle d'anxiété de Hamilton, la qualité de vie et l'impression clinique cotée par les patients et les investigateurs. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les trois groupes. Les scores finaux MADRS étaient de 13,9 dans le groupe tianeptine 25 mg, 12,7 dans le groupe tianeptine 37,5 mg, et 14,3 dans le groupe miansérine. Le taux d'amélioration sur l'échelle MADRS était de 53 % dans le groupe tianeptine 25 mg, 56 % dans le groupe tianeptine 37,5 mg et 50% dans le groupe miansérine.

b) Population souffrant d'alcoolisme ou de toxicomanie

L'efficacité de la tianeptine dans une population souffrant de trouble dépressif après un sevrage alcoolique a été évaluée principalement dans trois études :

- une étude randomisée double aveugle versus amitriptyline chez 129 patients souffrant de troubles dépressifs consécutifs à un sevrage à l'alcool (Lôo *et al.* 1988) ;
- une étude randomisée double aveugle versus ATRIUM (phénobarbital / fébarbamate / difébarbamate - AMM suspendue) chez 37 patients souffrant de troubles dépressifs consécutifs à un sevrage à l'alcool (Grivois *et al.* 1981) ;
- une étude non comparative ayant évalué à un an l'effet de la tianeptine chez 130 patients souffrant de troubles dépressifs consécutifs à un sevrage alcoolique (Malka *et al.* 1992).

L'efficacité de la tianeptine a par ailleurs été évaluée dans une étude non comparative chez 30 patients en sevrage aux opiacés (Lôo *et al.* 1987).

Tianeptine versus amitriptyline chez des patients souffrant de troubles dépressifs consécutifs à un sevrage à l'alcool (Lôo *et al.* 1988)

La tianeptine a été comparée à l'amitriptyline dans une étude randomisée double aveugle chez 129 patients souffrant d'un épisode dépressif majeur ou de troubles dysthymiques (critères DSM-III) consécutifs à un sevrage à l'alcool. Les patients étaient inclus après 2 à 5 semaines de sevrage alcoolique. Ils recevaient de la tianeptine 37,5 mg/j (n = 64) ou de l'amitriptyline (n = 65) pendant 4 ou 8 semaines. A 4 semaines, il n'a pas été observé de différence entre la tianeptine et l'amitriptyline sur la diminution des scores de dépression sur l'échelle MADRS (57 % versus 52 %), le pourcentage de répondeurs (78 % versus 64 %) et la diminution des scores d'anxiété sur l'échelle d'Hamilton (50 % versus 48 %).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Effets indésirables cités dans le RCP en date du 05/11/2012

Le RCP mentionne les effets indésirables suivants sans estimation de fréquence :

« Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie, hyponatrémie.

Affections psychiatriques

Cauchemars, confusions, hallucinations.

Abus, dépendance, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par STABLON ou peu après son arrêt (...).

Affections du système nerveux

Insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, lipothymie, tremblements, symptômes extrapyramidaux, mouvements involontaires.

Affections cardiaques

Tachycardie, extrasystoles, précordialgies.

Affections vasculaires

Bouffées de chaleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Gêne respiratoire.

Affections gastro-intestinales

Gastralgies, douleurs abdominales, bouche sèche, nausées, vomissements, constipation, flatulences.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruption maculo-papuleuse ou érythémateuse, prurit, urticaire, acné, réactions bulleuses exceptionnelles.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Myalgies, lombalgies.

Affections hépato-biliaires

Augmentation des enzymes hépatiques, hépatites pouvant être exceptionnellement sévères.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie, boule dans la gorge. »

9.2.2 Réévaluation par la Commission nationale de pharmacovigilance

En janvier 2012, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) a réévalué le profil de tolérance de la tianeptine¹.

Sur la base des notifications spontanées recueillies en France depuis la commercialisation entre 1989 et septembre 2011, 426 cas graves et 501 cas non graves ont été notifiés.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient hépatobiliaires (augmentation des transaminases, hépatites), neurologiques (convulsions, somnolence, tremblements, mouvements involontaires, symptômes extrapyramidaux), psychiatriques (confusion, hallucinations), cutanés (érythème, éruptions bulleuses), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose), cardiaques (hypotension, tachycardie) et métaboliques (hyponatrémies).

La conclusion de la CNPV a été la suivante :

« Les effets indésirables rapportés avec la tianeptine depuis le début de sa commercialisation sont peu fréquents et d'une gravité relative, à mettre en perspective avec un volume des ventes et des prescriptions important, le recul par rapport à la mise sur le marché et le profil de sécurité très défavorable de l'amineptine qui a été retirée du marché. Certains membres de la CNPV ont souligné que la tianeptine, très prescrite chez le sujet âgé, semble être plutôt bien tolérée dans cette population au vu des données de la notification spontanée et de l'expérience clinique au regard des autres antidépresseurs. Par ailleurs la Commission nationale a pris note de l'avis du groupe de travail en charge de la psychiatrie, qui a évalué l'efficacité de la tianeptine comme « modeste » sur la base des études disponibles.

La CNPV a considéré à la majorité que les données de pharmacovigilance, en dehors des cas avérés d'abus et de pharmacodépendance, ne justifiaient pas, à elles-seules, une réévaluation du bénéfice risque de la tianeptine (22 contre, 3 abstentions, 4 pour). Cependant, elle a considéré à l'unanimité que la décision de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de voter pour une réévaluation du bénéfice risque de la tianeptine, sur la base des données d'abus et de pharmacodépendance, était justifiée. Elle a donc souhaité appuyer cette démarche. »

Ce bilan de pharmacovigilance a par ailleurs mis en évidence ou confirmé plusieurs effets indésirables absents du RCP des spécialités à base de tianeptine.

Suite à cette évaluation, les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP (modification d'AMM du 20/08/2012) :

- « augmentation des enzymes hépatiques, hépatites pouvant être exceptionnellement sévères »
- « symptômes extrapyramidaux et mouvements involontaires »
- « confusion, hallucinations »
- « hyponatrémie »
- « réactions bulleuses, exceptionnelles »

9.2.3 Abus et dépendance

9.2.3.1 Mesures mises en place par l'Afssaps suite à l'enquête d'addictovigilance de 2005

En 2005, STABLON a fait l'objet d'une enquête d'addictovigilance qui avait permis d'estimer la fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance entre 1 et 3 pour 1 000 patients traités. Cette enquête avait conduit à la mise en place de plusieurs mesures :

- l'ajout dans le RCP de STABLON en janvier 2007 de la mise en garde suivante « en cas d'antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool, les malades doivent être surveillés tout particulièrement pour éviter l'augmentation de la posologie » et l'ajout à la liste des effets indésirables de la mention suivante « abus, dépendances, en particulier chez les sujets de moins de 50 ans ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool » ;
- l'envoi d'un courrier en mai 2007 informant les professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) des modifications intervenues dans le RCP de STABLON ;
- la réalisation de deux études complémentaires :
 - une étude préclinique évaluant chez le rat une sensibilisation croisée entre la tianeptine et des produits addictifs, tels que les benzodiazépines, les psychostimulants et les antagonistes du glutamate ;
 - une étude de pharmacodynamie clinique évaluant, chez des volontaires sains, l'existence d'un effet psychostimulant d'une dose supra-thérapeutique de tianeptine par rapport au méthylphénidate et au placebo.

Les résultats de ces deux études ont été présentés à la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 21 avril 2011 (cf. paragraphe suivant).

9.2.3.2 Réévaluation par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

En janvier 2011, le laboratoire Servier a informé l'Afssaps du retrait de l'AMM de STABLON en Géorgie et de l'inscription de la tianeptine sur la liste des psychotropes en Russie, Ukraine, et Arménie en raison de son usage détourné par des toxicomanes (injections intraveineuses). Dans ce contexte, il a été décidé d'effectuer une actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de pharmacodépendance de la tianeptine. Les résultats ont été présentés à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes le 21 avril 2011⁵.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a examiné les données suivantes :

- les données actualisées sur le potentiel d'abus et de dépendance de la tianeptine analysées par le CEIP de Nancy ;
- une présentation par le laboratoire Servier des résultats des études pharmacologiques demandées par l'Afssaps et d'une revue de la littérature sur les effets pharmacodynamiques de la tianeptine ;
- une analyse des caractéristiques des patients traités par tianeptine entre 2006 et 2010 à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires.

⁵ Compte-rendu de la réunion de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 21 avril 2011. www.ansm.sante.fr

- a) Actualisation de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance de la tianeptine pour la période 2006-2010

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance sur la période 2006-2010 a reposé en particulier sur les données suivantes :

- les cas d'abus et de pharmacodépendance signalés entre 2006 et 2010 aux CEIP, aux CRPV et au laboratoire Servier ;
- les résultats des enquêtes nationales de pharmacodépendance : OSIAP, OPPIDUM, OPEMA ;
- les résultats d'une étude réalisée à partir des bases de données de l'Assurance maladie de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Corse⁶ ;
- les cas publiés dans la littérature.

La conclusion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a été la suivante :

« Les chiffres de vente du STABLON sont en diminution (-10% entre 2006 et 2009).

L'actualisation des données confirme l'existence de cas d'abus avec 45 cas d'abus signalés sur la période 2006-2010. Le nombre des cas d'abus signalés est moins important en 2009 et 2010 mais 6 observations ont déjà été signalées pour le 1^{er} trimestre 2011.

Les sujets qui surconsomment STABLON sont âgés majoritairement de moins de 50 ans. Le groupe de patients qui surconsomment est composé de 61,4% de femmes. Parmi les 45 cas signalés, 30 sujets ont des antécédents d'abus et/ou d'autres abus concomitants à celui de la tianeptine.

Malgré la modification du RCP en 2007, le profil des sujets qui surconsomment la tianeptine est semblable à celui décrit dans la précédente enquête.

La revue de la littérature rapporte 3 cas d'abus publiés, tous en Turquie.

Ainsi, l'actualisation des données permet-elle de confirmer le risque avéré d'une utilisation abusive du STABLON ».

- b) Résultats des études pharmacologiques demandées par l'Afssaps et d'une revue de la littérature sur les effets pharmacodynamiques de la tianeptine

Le laboratoire Servier a présenté les résultats des deux études demandées par l'Afssaps en 2007 :

- une étude de discrimination réalisée sur 8 rats visant à rechercher une sensibilisation croisée entre la tianeptine et des doses croissantes de quatre substances connues pour leur potentiel addictifs (la cocaïne, le diazépam, la phencyclidine et la d-amphétamine) ;
- une étude de pharmacodynamie clinique ayant évalué chez 18 volontaires sains l'existence d'un effet psychostimulant d'une dose suprathérapeutique de tianeptine (75 mg) par rapport au méthylphénidate et au placebo.

Ces données ont été analysées par le CEIP de Nancy dont la conclusion a été la suivante « ces 2 études n'apportent pas de preuve formelle d'un effet psychostimulant de la tianeptine en comparaison de la cocaïne, de la d-amphétamine et du méthylphénidate mais elles donnent des arguments pour des effets de la tianeptine proches d'effets psychostimulants. Ainsi, concernant l'étude préclinique, on retrouve un certain nombre de rats, certes insuffisant, qui généralisent pour la cocaïne et la d-amphétamine. Dans l'étude clinique, les effets de la tianeptine sont intermédiaires entre ceux du méthylphénidate et ceux du placebo. »

⁶ Rouby F. et al. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26:286-94.

c) Caractéristiques des patients traités par tianeptine entre 2006 et 2010 à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)

Dans l'EGB⁷, 9 556 patients ont bénéficié d'au moins un remboursement de STABLON entre 2006 et 2010. Il a été observé une diminution du nombre de patients traités par tianeptine entre 2006 et 2010 (-52 % chez les femmes et -42 % chez les hommes).

L'âge médian des patients est de 57 ans. Il s'agit en majorité de femmes (69 %).

Le temps médian d'exposition à la tianeptine est de 8,3 mois.

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs de tianeptine (86 % des prescripteurs exerçant en mode libéral). Les psychiatres et les neurologues représentent 2 % des prescripteurs.

Une forte proportion de patients (51%) n'a bénéficié que d'un seul remboursement de tianeptine pendant la période d'étude.

Les patients ayant eu au moins 12 remboursements sur une année (utilisateurs « réguliers ») représentent 41 % des sujets de la cohorte étudiée. Parmi ces patients, 8 % ont une posologie moyenne estimée supérieure à 50 mg par jour (plus de 4 comprimés par jour) et 2,4 % ont une posologie journalière estimée supérieure à 75 mg par jour (plus de 6 comprimés par jour).

Chez les 4 877 patients n'ayant bénéficié que d'un seul remboursement de STABLON, 95 % avaient reçu précédemment un remboursement pour un antidépresseur autre que tianeptine. L'ensemble des 4 877 patients a ensuite reçu une prescription pour un autre antidépresseur que la tianeptine.

Parmi la population d'utilisateurs « réguliers », un groupe représentant 1/1 000ème des patients traités a été considéré comme déviant par rapport à l'utilisation de tianeptine. Il s'agissait de sujets jeunes (40,3 ans), avec une dose journalière estimée de tianeptine très élevée (540 mg), un temps de traitement court (1 mois) et un nomadisme médical et pharmaceutique important (3 médecins et 3 pharmacies différents pour une durée moyenne de 1 mois).

d) Conclusion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

L'actualisation des données sur le potentiel d'abus et de dépendance de la tianeptine a conduit la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes à se prononcer en faveur des recommandations suivantes⁵ :

- réévaluation du rapport bénéfice/risque de la tianeptine au regard des nouvelles données concernant le risque de pharmacodépendance ;
- sensibilisation de l'Assurance maladie pour qu'elle mette en œuvre des mesures de surveillance adéquates concernant le STABLON ;
- interrogation des Etats Membres de l'Union européenne afin de faire un état des lieux sur la consommation du STABLON et des cas d'abus et de dépendance en Europe.

9.2.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tianeptine par la Commission d'AMM

Le 2 février 2012, la Commission d'AMM a considéré que les résultats des études cliniques fournies par le laboratoire ne permettaient pas de remettre en cause l'efficacité de la tianeptine et a estimé que le rapport bénéfice/risque de STABLON restait favorable sous réserve du renforcement et de la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du STABLON⁸.

⁷ L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

⁸ www.ansm.fr

STABLON est soumis depuis le 3 septembre 2012 à une partie des conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants :

- Liste I ;
- Durée de prescription limitée à 28 jours ;
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;
- Conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

Un courrier d'information sur ces modifications de prescription et de délivrance a été adressé aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens le 24 juillet 2012.

L'impact de cette mesure sera évalué un an après sa mise en œuvre (septembre 2013).

La Commission d'AMM a également demandé au laboratoire la réalisation d'une étude clinique chez la personne âgée.

09.3 Données d'utilisation

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française⁷, le nombre de sujets ayant eu au moins une dispensation de tianeptine en 2011 est estimé à **311 352 (IC 95 % 299 942 à 322 762)**.

L'âge médian des patients était de 66 ans (minimum : 3 ans ; maximum : 105 ans).

La répartition des patients par catégorie d'âge est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des patients par catégorie d'âge

Age (ans)	Total (%)
< 40	327 (11,5)
[40-60[782 (27,5)
[60-80[867 (30,4)
>=80	871 (30,6)
Total	2 847 (100,0)

L'analyse par l'ANSM des caractéristiques des patients traités par tianeptine entre 2006 et 2010 à partir de l'EGB est présentée paragraphe 9.2.3.

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité de la tianeptine par rapport au placebo a été évaluée pendant 6 semaines dans trois études :

- la tianeptine a été supérieure au placebo sur les scores MADRS et le pourcentage de répondeurs dans l'étude de Cassano *et al.* 1996 ;
- la tianeptine a été supérieure au placebo sur les scores MADRS mais il n'a pas été observé de différence sur le taux de répondeurs dans l'étude de Costa E Silva *et al.* 1997 ;
- la tianeptine aux doses de 37,5 mg et 75 mg n'a pas été différente du placebo dans l'étude de Montgomery 1997.

Une étude chez des patients répondeurs à la tianeptine a montré une supériorité de la tianeptine par rapport au placebo sur la diminution des rechutes et des récives dépressives à 18 mois.

Les 18 études ayant comparé la tianeptine à d'autres antidépresseurs (tricycliques, ISRS, miansérine) n'ont pas montré de différence d'efficacité entre la tianeptine et ces antidépresseurs. Cependant, à l'exception d'une étude (Cassano *et al.* 1996), ces études ne comportaient pas de bras placebo permettant de tester leur validité interne.

Chez la personne âgée, les données d'efficacité reposent principalement sur une étude qui n'a pas montré de différence d'efficacité entre la tianeptine et la miansérine chez des personnes âgées de 70 ans ou plus. Une étude chez des patients souffrant de troubles dépressifs après un sevrage alcoolique n'a pas montré de différence d'efficacité entre la tianeptine et l'amitriptyline.

Depuis la commercialisation de STABLON en 1989, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés dans le cadre des notifications spontanées ont été des effets hépatobiliaires (augmentation des transaminases, hépatites), neurologiques (convulsions, somnolence, tremblements, mouvements involontaires, symptômes extrapyramidaux), psychiatriques (confusion, hallucinations), cutanés (érythème, éruptions bulleuses), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose), cardiaques (hypotension, tachycardie) et métaboliques (hyponatrémie). La réévaluation des données de pharmacovigilance de la tianeptine en 2012 a conduit à l'ajout de plusieurs effets indésirables au RCP : hyponatrémie, augmentation des enzymes hépatiques, hépatite pouvant être exceptionnellement sévère, symptômes extrapyramidaux et mouvements involontaires, confusion, hallucinations et réactions bulleuses exceptionnelles.

La tianeptine est associée à un risque d'abus et de pharmacodépendance estimé par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes à 1 cas pour 1 000 patients traités. D'après une analyse des données de remboursement dans l'EGB 2006-2010, 8 % des utilisateurs réguliers (patients ayant eu au moins 12 remboursements de STABLON sur une année) ont eu une posologie moyenne estimée supérieure à 50 mg par jour et 2,4 % une posologie journalière estimée supérieure à 75 mg par jour (la dose recommandée est de 3 comprimés par jour correspondant à 37,5 mg). En 2011, compte-tenu des données de pharmacodépendance, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la tianeptine.

En février 2012, la Commission nationale d'AMM a conclu que le rapport bénéfice/risque de la tianeptine restait favorable mais a renforcé les conditions de prescription et de délivrance de STABLON. STABLON est soumis depuis le 3 septembre 2012 à une partie de la réglementation des stupéfiants (prescription sur ordonnance sécurisée, durée de prescription limitée à 28 jours).

L'impact de cette mesure sera évalué un an après sa mise en œuvre (septembre 2013).

La Commission nationale d'AMM a également demandé au laboratoire la réalisation d'une étude clinique chez la personne âgée.

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'appréciation de l'intensité des symptômes est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Les antidépresseurs ne sont pas recommandés en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère ou de symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs majeurs (symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM ou durée des symptômes dépressifs inférieure à 15 jours).

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁹, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs" (classe à laquelle appartient la tianeptine). La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

Chez la personne âgée, les pathologies somatiques associées et leurs traitements, ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses sont particulièrement à prendre en compte.

En cas de prescription de la tianeptine, il convient de particulièrement surveiller les patients quant au risque d'abus et de dépendance. L'intérêt de cette prescription doit être rigoureusement évalué chez les sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool compte-tenu du risque accru d'abus ou de dépendance chez ces patients.

⁹ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

La tianeptine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la tianeptine est moyen.

La tianeptine est un médicament de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Intérêt de santé publique :

Les épisodes dépressifs majeurs représentent un fardeau majeur en termes de santé publique.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique.

Cependant, au vu des données disponibles, compte-tenu des alternatives thérapeutiques existantes et des problèmes de pharmacodépendance identifiés, la spécialité STABLON ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STABLON reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement en boîtes de 30 comprimés n'est pas adapté aux conditions de délivrance de STABLON qui doit être délivré tel qu'un stupéfiant et est soumis à une durée de prescription n'excédant pas 28 jours.

► Autres demandes

La Commission de la transparence souhaite être informée des résultats de l'étude clinique chez la personne âgée réalisée à la demande de l'ANSM (rapport clinique attendu pour octobre 2016).

Annexe

Références bibliographiques

Alby J.M., Ferreri M., Cabane J., De Bodinat C., Dagens V. Efficacy of Tianeptine (STABLON®) for the treatment of major depression and dysthymia, with somatic complaints. Comparative trial versus fluoxetine (Prozac®). *Ann Psychiatr* 1993a; 8 (2): 136-144.

Ansseau M, Bataille M, Briole G. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Human Psychopharmacology* 1996; 11:293-298.

Brion S, Audrain S, De Bodinat C. Major depressive episodes in subjects over 70 years of age. Efficacy and acceptability of tianeptine vs mianserin. *Presse Med* 1996; 25:461-468.

Cassano GB, Heinze G, Loo H, Mendlewicz J, Paes De Sousa M. A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *European Psychiatry* 1996, 11: 254-259.

Chaby L, Grinsztein A, Weitzman JJ, De Bodinat C, Dagens V. Tianeptine vs maprotiline in menopausal and premenopausal anxiety and depression : a double blind efficacy and acceptability study. *Presse Med* 1993; 22 : 1133-1138.

Chapuy P, Cuny G, Delomier Y, Galley P, Michel JP, et al. 1-year open study of tianeptine in 140 elderly patients with depression. *Presse Med* 1991, 20 (37): 1844-1852.

Costa E Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, Rocha FL, Da Silva Lippi JR. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology* 1997, 35: 24-29.

Dalery J, Dagens Lafont V, De Bodinat C. Therapeutics efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *L'Encephale* 1997; 23:56-64.

Dalery J, Dagens-Lafont V, de Bodinat C. Efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2001; 16:S39-S47.

Grivois H. Double-blind controlled trial of the therapeutic value of tianeptine in depression in alcoholics hospitalized for treatment of alcoholic addiction. *Biol. Psychiatry* 1981, 5: 601-604.

Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1989; 22: 41-48.

Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, Cassacchia M, Ciani N, et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of controlled double-blind multicentre study versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1994, 30: 85-93.

Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry*. 2002 ;17 (Suppl 3):331-40.

Lépine JP, Altamura C, Anseau M, Ayuso Gutierrez JL, Bitter I, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study. *Human Psychopharmacology, Clinical and Experimental* 2001b;16: 219-227.

Lôo H ; Saiz Ruiz J ; Costa E Silva JA. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Human Psychopharmacology* 2001; 16:S31-S38.

Lôo H ; Saiz Ruiz J ; Costa E Silva JA. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56:109-118.

Lôo H, Hantzberg P., Defrance R, Kamoun A, Deniker P. Treatment with tianeptine of depressive syndromes in drug addicts after withdrawal : assessment of efficacy and investigation of dependence. *L'Encéphale* 1987,; 13: 295-299.

Lôo H, Malka R, Defrance R, Barrucand D, Bernard JY. Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 79-85.

Malka R, Loo H, Ganry H, Souche A, Marey C et al. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br. J. Psychiatry* 1992; 160 (suppl. 15): 66-71.

Nickel T, Sonntag A, Schill J. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:155-168.

Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17:299-303.

Ostapczef G. Double-blind controlled trial versus imipramine of the efficacy of tianeptine in non-psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1981; 597-600.

Saiz-Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, Cervera S, Giner J, et al. Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1998; 22: 319-329.

Szadoczky E, Furedi J. Efficacité et tolérance de la tianeptine et de la sertraline dans le traitement d'attaque de la dépression. *L'encéphale* 2002; XXVIII: 343-9, cahier 1.

Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacité et tolérance de la tianeptine dans les épisodes dépressifs majeurs. Etude contrôlée versus paroxétine sur 3 mois. *CNS Drugs* 2002; 16(1):65-75.

Weiss C, Gorceix A, Kindynis S. Double-blind controlled trial versus nomifensine of the activity and onset of action of a new antidepressant: Tianeptine. *Biol Psychiatry* 1981; 5:593-596.